

# Onkologi i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

**RAYCLINIC**

– Sveriges första privata cancerklinik

## Radionuklider slår ut metastaserna

**HEMATOLOGI**

**SOX-11 – en ny markör för lymfomdiagnostik**

**Genetiska markörer viktiga vid myeloproliferativa tillstånd**

# Neulasta®

förebygger  
febril neutropeni  
*effektivare\** än  
dagligt G-CSF



**AMGEN®**  
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54  
169 27 Solna  
08 - 695 11 00  
[www.amgen.se](http://www.amgen.se)

\*von Minckwitz G. et al. Eur J Cancer  
2006;suppl 4:151

**Neulasta®** (pegfilgrastim) R. **Indikation:** Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

**Dosering:** En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (granskad Amgen nov -07) och aktuella priser, se [www.FASS.se](http://www.FASS.se) och [www.lfn.se](http://www.lfn.se)

 **Neulasta®**  
(pegfilgrastim)

**Optimal protection**



## Hur skapar vi nya resurser i vården?

De flesta av våra läsare brottas dagligen med både omsorgen om patienter och anhöriga i en bister ekonomisk verklighet ute på klinikerna. De av er som är verksamhetschefer har dessutom det stundtals icke avundsvärda ansvaret att få klinikbudgeten att balansera. Ett tydligt uttryck för detta är det uttalande som verksamhetschefen på onkologiska kliniken i Lund gjorde i mitten av februari. Han skrev bland annat – "I Sverige finns dock för närvarande ingen koppling mellan eventuell behandlingseffekt av nya, kostsamma läkemedel och de berörda klinikernas budgettilldelning. Det finns därför ett uttalat behov av att formulera en gemensam strategi för introduktion av nya cancerläkemedel, baserad på både kunskaper och ekonomiska överväganden – en övning som erfarenhetsmässigt väcker stor debatt."

Dagen när RayClinic slog upp portarna för sin nya privata cancerklinik tog det inte lång tid innan den politiska debatten drog igång om för och nackdelarna med detta initiativ. Det var väl föga förvånande att personer på högersidan av den politiska skalan var positiva och att de på vänstersidan talade om gräddfiler och vård för de rika.

Min, möjligen naiva, tro är att alla initiativ som kan bidra till kortare köer, mer personlig kontakt för patienter och nya resurser till vården bör uppmuntras. Tänk om det är så att ett privatägt företag kan leverera vård med samma eller bättre kvalitet till en kostnad som inte är högre. Eller innebär privata initiativ på cancerområdet att resurser dräneras från de redan ansträngda landstingsbudgetarna och därmed gör situationen sämre på landstingsklinikerna?

Det vore önskvärt om den politiska diskussionen kunde lyfta till ett mer konstruktivt plan än den partipolitiskt stelbenta. För cancer vården får vi hoppas att Kerstin Wigzell lyckas väl i sitt förberedande arbete med cancerplanen.

Oavsett var på den politiska skalan man befinner sig tror jag att det kan vara intressant att få en inblick i hur en privat aktör tänker och planerar. Vi bestämde oss för att försöka bidra till diskussionerna genom att göra ett klinikreportage hos RayClinic i Knivsta och låta vd Roger Svensson med personal ge sin bild av hur verksamheten är tänkt att fungera.

Jag hoppas ni tycker att det är läsvärt!

*Patrik Gustavsson*  
ansvarig utgivare



# redaktionsråd



**Bo Lennernäs**  
Överläkare, Docent  
Jubileumskliniken  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset



**Sören Lehmann**  
Bitr. Överläkare  
Hematologiskt Centrum  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset, Huddinge



**Arne Östman**  
Professor  
Cancer Centrum Karolinska  
Inst. för onkologi-patologi  
Karolinska Institutet



**Pär Stattin**  
Överläkare, Docent  
Urologiska kliniken  
Norrlands Universitetssjukhus



**Elisabet Lidbrink**  
Överläkare,  
Radiumhemmet  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset



**Sverre Sörenson**  
Överläkare, Docent  
Medicinkliniken  
Länssjukhuset Ryhov  
Jönköping



**Mef Nilbert**  
Professor  
Onkologiska kliniken  
Universitetssjukhuset  
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson  
Vd: Niclas Ahlberg  
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB  
Redigering: Lars Ringberg  
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm  
Papper inlägga: Artic Silk 115 g  
Papper omslag: Artic Silk 200 g.  
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar  
placeras annonserna slumpvis.  
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,  
134 40 Gustavsberg,  
Telefon 08-570 10 520  
e-mail: ois@pharma-industry.se  
Hemsida: www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.  
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad,  
upplaga 7 400 ex.

Angiogeneshämning

# Gör första linjen längre



- ✓ Vid metastaserad kolorektalcancer\*
- ✓ Vid metastaserad bröstcancer\*
- ✓ Vid metastaserad lungcancer\*
- ✓ **Nu även godkänt vid metastaserad njurcancer\***

**AVASTIN®**  
bevacizumab  
Turn down angiogenesis

Avastin® (bevacizumab) (L01XC07) B, EF är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2008-01-25.

**\*Indikationer:** I kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi är indicerat för behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer.

I kombination med paklitaxel som första linjens behandling av patienter med metastaserad bröstcancer.

I tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med icke-reseceerbar avancerad, metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

I kombination med interferon alfa-2a som första linjens behandling av patienter med avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer. **Beredningsform, förpackningar och pris (AUP):** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml (3331,50 kr) och 16 ml (12067 kr). **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. **Varningar och försiktighet:** GI- perforationer, fistlar, såråkningskomplikationer, hypertension, proteinuri, tromboemboli, blödningar, lungblödning/hemoptys. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För aktuellt pris och ytterligare information: [www.fass.se](http://www.fass.se).



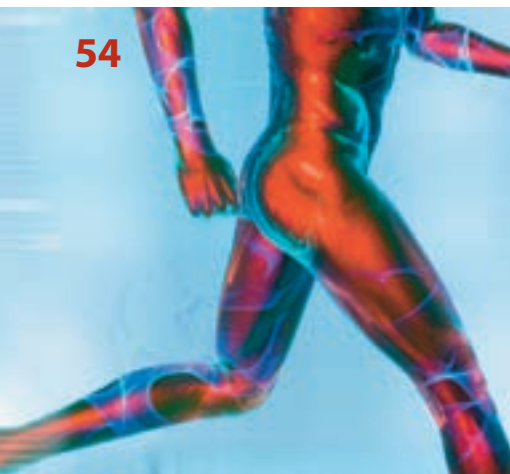
70



28

42

54



60

20



## Kliniska framsteg

Clinical Cancer Advances:  
Forskningsmedlen minskar –  
dags för prioritering **14**  
*Mef Nilbert och Elisabet Lidbrink*

## Psykosocial onkologi

Patienterna vet vad det  
är bra för **20**  
*Maria Hellbom*

## Hematologi

Nordisk biobank  
underlättar för forskning  
om leukemi hos barn **28**  
*Gudmar Lönnnerholm*

SOX-11 – en ny markör för  
lymfomdiagnostik **66**  
*Sara Ek, Michael Dictor,  
Mats Jerkeman, Karin Jirstrom  
och Carl Borrebaeck*

Genetiska markörer  
viktiga för diagnos **70**  
*Irina Golovleva och Göran Roos*

## Forskning

Kan forskning ha  
stordriftsfördelar? **32**  
*Rickard Danell och  
Roger Henriksson*

## Kliniken i fokus

RayClinic – Sveriges första  
privata cancerklinik **42**  
*Charlotte Schröder*

## Radiofysik

Radionuklider slår ut  
metastaserna **54**  
*Helena Uusijärvi*

## Kongressreferat

ASCO GI har kommit för  
att stanna **60**  
*Mef Nilbert*

## Prostatacancer

SoS PSA-Broschyr:  
Information om PSA-testets  
för och nackdelar **76**  
*Ola Bratt*

## Ledare

3

## Redaktionsråd

4

## Notiser & Pressklipp

8



Den första 100% humana anti-EGFR monoklonala antikroppen för behandling av metastaserande kolorektalcancer hos patienter med icke-muterad (vildtyp) *KRAS*<sup>1</sup>



INDIVIDANPASSAD BEHANDLING

Nytt  
läkemedel

INOM KOLOREKTALCANCER

Prediktiv biomarkör,  
*KRAS*, möjliggör individ-  
anpassad behandling

## PRODUKTÖVERSIKT

**VECTIBIX®** (panitumumab) R<sub>x</sub>

**INDIKATIONER:** Vectibix® är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) *KRAS* efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska.

**DOSERING OCH ADMINISTRERING:** Den rekommenderade dosen Vectibix® är 6 mg/kg kroppsvikt administrerad en gång varannan vecka. Rekommenderad infusionstid är cirka 60 minuter. Doser som överstiger 1000 mg skall infunderas under cirka 90 minuter.

**KONTRAINDIKATIONER:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Patienter med interstiell pneumonit eller lungfibros.

**VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** *Hudreaktioner:* Hudrelaterade reaktioner, en farmakologisk effekt som observerats med epidermala tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-hämmare, drabbar nästan alla patienter (cirka 90 %) som behandlas

med Vectibix®. De flesta reaktioner är lätta till måttliga. Om en patient utvecklar hudreaktioner som är av grad 3 (NCI-CTC/CTCAE) eller högre, eller som bedöms som intolerabla, skall administreringen av Vectibix® tillfälligt upphöra tills reaktionerna har förbättrats (≤ grad 2). Efter förbättring till ≤ grad 2 kan Vectibix® återinsättas och administreras med 50 % av ursprungsdosen. Om reaktionerna inte återkommer, öka dosen Vectibix® i steg om 25 % tills rekommenderad dos uppnås. Om reaktionerna inte försvinner (till ≤ grad 2) efter uppehåll av 1 eller 2 doser Vectibix®, eller om reaktionerna återkommer eller blir intolerabla med 50 % av ursprungsdosen, bör administreringen av Vectibix® avbrytas permanent.

*Lungkomplikationer:* Om pneumonit eller lunginfiltrat diagnostiseras, ska behandlingen med Vectibix® avbrytas och patienten behandlas på lämpligt sätt.

*Hypomagnesemi:* Patienterna skall kontrolleras för hypomagnesemi och hypokalcemi varannan vecka vid behandling med Vectibix® och 8 veckor

efter att behandlingen avslutats.

### INTERAKTIONER:

Samtidig användning av Vectibix® och IFL eller bevacizumab och kemoterapikombinationer rekommenderas inte. Ökat antal dödsfall observerades när panitumumab administrerades i kombination med bevacizumab och kemoterapikombinationer.

Patienter som får Vectibix® i kombination med IFL-regimen [bolus 5-fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>), leukovorin (20 mg/m<sup>2</sup>) och irinotekan (125 mg/m<sup>2</sup>)] upplevde en hög incidens av svår diarré och administrering av Vectibix® i kombination med IFL bör därför undvikas.

**GRAVIDITET OCH AMNING:** Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Vectibix® saknas. Kvinnor i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod vid behandling med Vectibix® och i 6 månader efter den sista dosen. Kvinnor bör inte amma vid behandling med Vectibix® och i 3 månader efter den sista dosen.

**BIVERKNINGAR:** Mycket vanliga (≥ 1/10): Utslag, Erytem, Hudfjällning, Pruritus,

Torr hud, Hudfissurer, Paronyki, Trötthet. *Vanliga* (≥ 1/100 till < 1/10): Infusionsreaktioner (pyrexia, frossa), Hypomagnesemi, Hypokalcemi, Hypokalemi, Dehydrering, Illamående, Kräkningar, Dyspné, Hosta, Huvudvärk, Konjunktivit, Tillväxt av ögonfransar, Ökat tårflöde, Okulär hyperemi, Torra ögon, Ögonklåda, Stomatit, Slemhinneinflammation, Onykolys, Hypertrikos, Alopeci, Nästorrhet, Muntorrhet.

**FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER:** Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har visats för 24 timmar vid 25°C. Vectibix® skall spädas med 0,9 % natriumkloridinjektion av vårdpersonal med hjälp av aseptisk teknik.

**För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se)**

**AMGEN**  
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54 169 27 Solna  
08 - 695 11 00 [www.amgen.se](http://www.amgen.se)

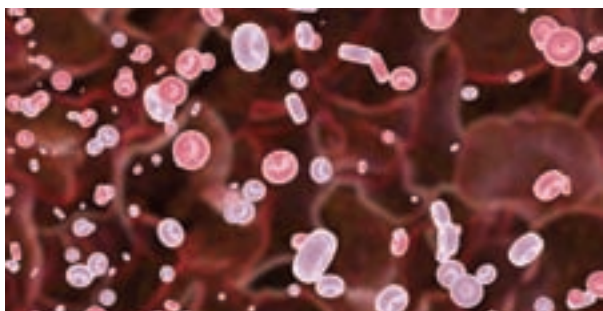
### Telomerens längd ny prognosmarkör för leukemipatienter

Forskare vid Umeå universitet visar att telomerernas längd på leukemicellernas kromosomer är kopplad till specifika genetiska avvikelser och att detta fungerar som en oberoende prognostisk markör. Bakom studien, som publicerats i tidskriften *Blood*, står en forskargrupp ledd av professor Göran Roos vid institutionen för medicinsk biovetenskap, patologi. Studien har utförts i samarbete med kollegor i tyska Ulm och i Uppsala.

Telomerlängden visade sig kopplad till specifika genetiska avvikelser med känd prognostisk betydelse. Vid förlust av kromosom 17p eller 11q förelåg korta telomerer medan fall med förlust av 13q visade signifikant längre telomerer. Även andra kända prognostiska faktorer som antalet mutationer i immunglobulingener, uttryck av proteinerna ZAP70 och CD38 och kliniskt stadium var signifikant associerade till telomerlängd. Intressant var att telomerlängden visade sig vara en prognostisk markör som är oberoende av alla dessa faktorer. Den kan med andra ord säga något mer om leukemipatienters framtidsutsikter än vad tidigare kända prognosmarkörer kan.

Kromosomernas ändpartier, telomererna, är viktiga för våra cellers genetiska stabilitet. I normala celler förkortas telomererna för varje celldelning medan cancerceller som regel har stabil telomerlängd. Denna stabilitet bidrar till att ge cancercellen "evigt" liv. En cells telomerlängd bestäms av en balans mellan positiva och negativa faktorer, varav många är okända. Korta telomerer har visats vara kopplat till instabil arvsmassa.

Forskargruppen har tidigare visat att patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har korta telomerer har signifikant sämre prognos än patienter med långa telomerer. (Källa: Umeå Universitet)



### Utökad indikation för läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA har givit läkemedlet MabCampath (alemtuzumab) godkänt för utökad indikation vid behandling av kronisk lymfatisk leukemi, KLL.

En klinisk fas III-studie har visat att MabCampath reducerar risken för fortsatt sjukdomsutveckling eller död med 42 procent ( $p=0,0001$ ) jämfört med klorambucil-behandling. Därför har nu MabCampath godkänts som första linjens behandling vid KLL till de patienter där behandling med fludarabin i kombination med annan kemoterapi inte anses lämpligt. (Källa: Bayer Schering)



### HPV-vaccin löftesrikt men nyttan delvis oklar

Dagens vacciner mot humana papillomvirus, HPV, riktas mot två virustyper (HPV 16 och HPV 18) av de minst tretton som kan ge cancer i livmoderhalsen. Forskningen visar att en allmän barnvaccination i dag skulle ge ett visst skydd mot cellförändringar, men det är inte känt hur länge virusskyddet varar eller vilken effekt en allmän vaccination kan ha på sjukligheten i livmoderhalscancer. Cellprovskontroller är enligt en ny vetenskaplig granskning fortsatt viktiga oavsett vilket beslut som fattas om allmän HPV-vaccination.

Det är inte känt hur ett barnvaccinationsprogram mot HPV 16 och 18 skulle påverka framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer om det infördes i dag. Däremot är det bevisat att de befintliga vaccinerna kan förebygga en del uttalade cellförändringar hos de vaccinerade, åtminstone under det fåtal år som studierna pågått. Cellförändringarna kan i vissa fall utvecklas till cancer.

Det visar en oberoende granskning som SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, har gjort av den samlade forskningen på området. Rapporten utgör ett av underlagen för ett kommande beslut från Socialstyrelsen i frågan om en allmän HPV-vaccination ska införas eller inte.

SBU konstaterar att det finns starkt vetenskapligt stöd för att dagens HPV-vacciner förebygger cellförändringar vid HPV 16 och 18 hos unga kvinnor. Kvinnorna i dessa studier följdes i medeltal under tre år, vilket är en kort tid när syftet är att få ett skydd som ska räcka många decennier.

Rapporten framhåller vidare att vaccination inte ersätter organiserade gynekologiska cellprovskontroller för kvinnor som vaccinerats. Ett skäl är att vaccinerna bara riktas mot två av minst tretton HPV-typer som är associerade till livmoderhalscancer. Ingen vet säkert hur vanliga dessa två virus-typer är i Sverige.

Om en allmän barnvaccination av flickor införs mot de två aktuella virustyperna beräknas kostnaden bli omkring 200 miljoner kronor per år. Om en påfyllnadsdos behövs blir den årliga kostnaden 260 miljoner kronor. En vaccination även av pojkar skulle fördubbla dessa kostnader. Eftersom den medicinska nyttan är oklar blir beräkningar av kostnadseffektiviteten osäkra.

I dag finns inga uppföljningar av vaccinnernas effekt eller säkerhet på längre sikt än drygt fem år. Därmed är behovet av påfyllnadsdoser inte heller klarlagt. Om allmän HPV-vaccination skulle införas krävs därför en systematisk uppföljning av effekter, säkerhet och kostnadseffektivitet för samtliga förebyggande åtgärder mot livmoderhalscancer. (Källa: SBU)



**Kraftfull precision**

## Potent hämmare av BCR-ABL<sup>1</sup>

Hos patienter i kronisk fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib, uppnådde så många som 70 % komplett hematologiskt svar efter 11 månaders behandling med Tasigna. 49 % erhöll ett betydande cytogenetiskt svar och effekt sågs redan efter 2,8 månaders behandling (mediantid).<sup>1</sup> Tasigna ges till patienter med Ph+ KML i kronisk eller accelererad fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib. Tasigna är en potent hämmare av BCR-ABL och binds med hög affinitet till ATP-bindningsstället.<sup>1</sup>

Tasigna är indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. **Varningar och försiktighet:** Tasigna skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning. **Dosering:** Rekommenderad dos av Tasigna är 400 mg två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 200 mg, 112 styck blister. Produktresumén uppdaterad 2007-11-19. Rx. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se [www.fass.se](http://www.fass.se)

Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, Tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01 [www.novartis.se](http://www.novartis.se)

<sup>1</sup> Tasigna produktresumé 2007

 **Tasigna**<sup>®</sup>  
(nilotinib)

### Sanofi-aventis och Dyax utvecklar humana monoklonala antikroppar

Sanofi-aventis och Dyax tillkännager att de har tecknat avtal som innebär att sanofi-aventis beviljas en exklusiv världsomfattande licens för utveckling och marknadsföring av Dyax hela humana monoklonala antikropp DX-2240.

–'Det är roligt att vi har möjlighet att utveckla terapier med monoklonala antikroppar mot våra vanligaste tumörsjukdomar, säger Michael Szeps, medicinsk rådgivare och onkolog, sanofi-aventis. Denna behandlingsmetod kommer att få en ökad betydelse för effektivare och individbaserad cancerbehandling i framtiden.

DX-2240 är en human monoklonal antikropp vars mål är Tie-1-receptorn på tumörens blodkärl. Antikroppen har terapeutisk potential för flera onkologiska indikationer. I prekliniska djurmodeller har DX-2240 påvisat effekt mot ett brett spektrum av solida tumörtyper. Antikroppen förändrar morfologin i tumörens blodkärl, vilket leder till ökad hypoxi och nekros. Dessutom ökar DX-2240 in vivo antitumöraktiviteten för andra cancerbehandlingar, till exempel VEGF-hämmare och andra kemoterapeutiska preparat när de kombineras. (Källa: Sanofi-aventis)

### Central faktor bakom cancer i huvud- och halsregionen under luppen

Proteinet p63 spelar en central roll vid utvecklingen av skivepitelcancer i huvudet och nacken, SCCHN. Det visar Linda Boldrup i sin avhandling vid Umeå universitet. Proteinet p63 är viktigt för att bilda ytskikt i kroppen, det så kallade skivepitellet, vilket bygger upp bland annat vår hud och munslemhinna. En orsak till defekter som gomspalt och harmynthet är att p63 inte fungerar normalt. p63 har också föreslagits vara inblandat i utvecklingen av skivepitelcancer i huvudet och i nacken, SCCHN (squamous cell carcinoma of the head and neck) och studier av detta protein är centrala i avhandlingsarbetet. En viktig iakttagelse i avhandlingen är bland annat att vävnad som ligger nära SCCHN-tumörer och kliniskt ser normal ut inte är normal i fråga om innehåll av olika proteiner. Detta är en viktig upptäckt då denna typ av vävnad ofta används som kontrollvävnad i olika försök.

Det finns sex olika varianter av p63, alla har olika funktion. För att kunna studera funktionen hos var och en av dessa varianter används tumörceller odlade i plastskålar. På så sätt kunde celler som producerar de olika formerna av p63 framställas och analyseras. En spännande upptäckt var att flera gener som man sedan tidigare vet är inblandade i bildningen av tumörer kan regleras av p63.

Linda Boldrups slutsatser tyder på att p63 spelar en viktig roll i uppkomsten av SCCHN-tumörer vilket är en viktig upptäckt för kommande studier med målet att kartlägga hur SCCHN effektivast kan behandlas. (Källa: Umeå Universitet)

### Unik helhetsbild av canceröverlevnaden hos barn

I samband med den internationella barncancerdagen den 15 februari presenterades en ny unik barncancer rapport "Childhood cancer incidence and survival in Sweden 1984–2005". Rapporten baseras på samlade data kring barncancerområdet från 1950-talet fram till i dag. Det är ett värdefullt dokument för barncancervården och för forskningen inom området. Utvecklingen har varit dramatisk under åren – till exempel var leukemi länge en sjukdom som ansågs vara helt obotlig. I dag överlever mer än 80 procent av de barn som insjuknar i akut lymfatisk leukemi.

Det finns inga andra register eller sammanställningar som ger en så komplett bild av utvecklingen inom barncancerområdet. De dramatiska förbättringarna under 70- och 80-talet har följts av en mer stabil situation. Utvecklingen i Norden har uppmärksamats genom internationella publikationer.

–'Behandlingsresultaten i Sverige och övriga Norden har successivt förbättrats under de senaste decennierna och våra resultat betraktas i dag som "golden standard" vid internationell jämförelse, säger Göran Gustafsson, docent på barncancerforskningsenheten vid Karolinska Institutet och ansvarig för registret som ligger till grund för rapporten. Utvecklingen har varit enastående. I dag botas mer än tre av fyra barn som drabbas, det är en fantastisk utveckling

Antalet barn som insjuknar i cancer är i stort sett konstant. I registret finns 5 470 barn som registrerats mellan åren 1984 och 2005. Leukemier är den vanligaste diagnosen och svarar för 31 procent, hjärntumörer är näst vanligast med 28 procent. Åldersfördelningen skiljer sig åt: leukemi uppkommer oftast för barn mellan två och fyra år, neuroblastomer uppträder oftast hos barn under ett års ålder, medan barn som insjuknar i bentumörer oftast är tonåringar.

Rapporten baseras på data från det svenska barncancerregistret som finansieras av Barncancerfonden. Rapporten finns att ladda ned från Barncancerfondens webbplats.

(Källa: Barncancerfonden)





FEMAR minskar hennes risk för fjärrmetastaser.<sup>1\*</sup>

Tänk framåt.



 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, Tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01 [www.novartis.se](http://www.novartis.se)

Femar **minskar signifikant** den livshotande risken för **fjärrmetastaser** jämfört med tamoxifen hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

**19%**

FEMAR minskar den totala relativa risken för återfall med 19% ( $P=0,003$ )<sup>1,2</sup>

**27%**

FEMAR minskar den totala relativa risken för fjärrmetastaser med 27% ( $P=0,001$ )<sup>1,2</sup>

**Eftersom bröstcancer inte alltid slutar vid brösten.**

  
(letrozol)

\*Fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG1-98 studien. Primär endpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader.

**FEMAR® (letrozol, aromatashämmare)**

Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus.

Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F. Tablett 2,5 mg: 30 styck blister, 1178.50 kr; 100 styck blister, 3546.50 kr. Produktresumén uppdaterad 2007-03-26. ATC-kod L02BG04

För fullständig information se: [www.fass.se](http://www.fass.se)

**Referenser:** 1. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Early Breast Cancer. The BIG 1-98 Collaborative group. N Engl J Med 2005; 353:2747-57.

2. Produktresumé 2006. **FEM 0703:02**



### Avastin "svälter" tumör vid spridd bröstcancer

Kvinnor med spridd bröstcancer som får antikroppen Avastin i kombination med cytostatika, lever längre utan att tumören växer, jämfört med kvinnor som får enbart cytostatika. Det visar en studie med över 700 kvinnor, där svenska patienter från Linköping och Lund har deltagit.

Totalt har 736 kvinnor med tidigare obehandlad spridd bröstcancer deltagit i en internationell studie, AVADO. En grupp har behandlats enbart med läkemedlet Taxotere (docetaxel), ett vanligt cytostatikum vid spridd bröstcancer. Övriga har fått Taxotere i kombination med antikroppen Avastin (bevacizumab) i två olika doser.

Resultaten visar att kvinnor som får kombinationsbehandling med Avastin lever längre innan sjukdomen förvärras, jämfört med kvinnor som får enbart Taxotere.

– Dessa studieresultat bekräftar att Avastin i kombination med cytostatika ger en effektivare behandling än enbart cytostatika, säger Barbro Linderholm, överläkare vid onkologikliniken på Universitetssjukhuset i Linköping och en av prövarna i studien. (Källa: Roche)



Foto: Michael Söderström, MFT-Foto, Mälarsjukhuset, Eskilstuna

### Ny verksamhetschef för onkologiska kliniken i Sörmland

Överläkare Pehr Lind blir ny verksamhetschef för onkologiska kliniken i Sörmland från den första februari i, ett förordnande som sträcker sig över fyra år.

Pehr Lind är specialist i onkologi och som verksamhetschef nu också ytterst ansvarig för kliniken verksamhet vid i första hand Mälarsjukhuset, men även för konsultationsverksamheten i Nyköping och Katrinholm.

Den viktigaste frågan för Pehr Lind är att lyckas med nyckelrekryteringar. Han hoppas också stärka kliniken profil inom forskning och utveckling. (Källa: Landstinget Sörmland)

### Cancerrisk efter hormonbehandling

Att kvinnor som äter hormonersättning med östrogen löper en större risk att drabbas av cancer är välkänt. En studie publicerad i Jama visar nu att risken kvarstår upp till 3 år efter behandlingen har avslutats. (Källa: Jama)

## Är du uppdaterad?

Anmäl dig till vårt nyhetsbrev med cancernyheter på  
[www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)

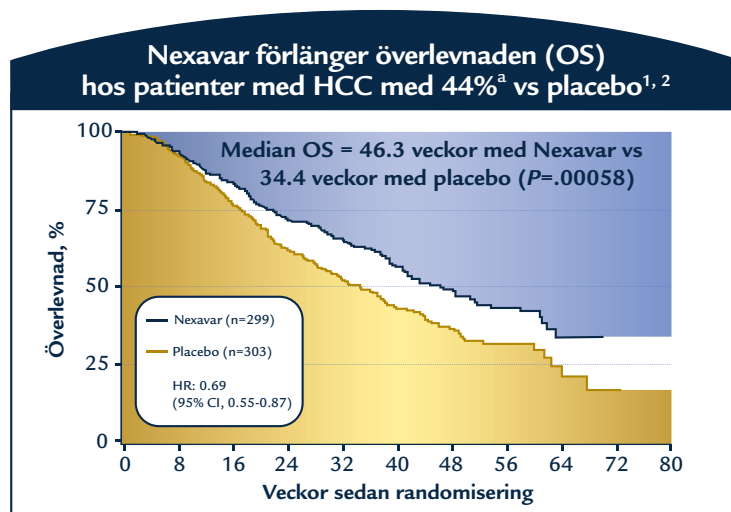
# Ny indikation!

## Hepatocellulärt carcinom (HCC)

Nexavar (sorafenib), som sedan tidigare är godkänd för avancerad njurcellscancer (RCC), är nu även godkänd för levercellscancer (HCC)



## Take Life Further



<sup>a</sup>Formel:  $(1.0/\text{HR} - 1) \times 100\%$ .

- Nexavar fördubblade i median tiden till tumörprogression vs placebo (24 veckor vs 12,3 veckor;  $P=0,000007$ )<sup>1, 2</sup>

**Nexavar®** (sorafenib). R<sub>x</sub>. Filmdragerad tablett 200 mg. L01XE05. **Indikationer:** Levercellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Njurcellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se)

Materialet granskat oktober 2007.

**Referenser:** 1. Llovet L, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). Oral presentation at ASCO 2007 (J Clin Oncol. 2007;25(18S)(suppl) [ASCO abstract LBA1]). 2. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.  
[www.bayerscheringpharma.se](http://www.bayerscheringpharma.se)

**Nexavar®**  
(sorafenib) tabletter

More Time for Living

... kliniska framsteg

"1,4 miljoner amerikaner och 50 000 svenskar kommer att få cancer 2008."

# ASCO rapporten



# *ASCO-rapporten Clinical cancer advances* **FORSKNINGSMEDLEN MINSKAR – DAGS FÖR PRIORITERING**

Den tredje upplagan av rapporten Clinical cancer advances i Journal of Clinical Oncology kom i början av januari 2008. American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicerar rapporten för att belysa viktiga framsteg inom cancerforskning och behandling. Den erbjuder liksom tidigare år en lättillgänglig uppdatering. Läs den i sin helhet! uppmanar onkologerna **Mef Nilbert** och **Elisabet Lidbrink**.

1,4 miljoner amerikaner och 50 000 svenskar kommer att få cancer 2008. Framsteg inom grundforskning och flera nya behandlingsmöjligheter och läkemedel ökar hoppet om bot och förlängt liv med god kvalitet. Liksom vi upplever frustration i Sverige över bristen på forskningsmedel, som begränsar genomförandet av goda idéer, och bristen på ekonomiska resurser i sjukvården, som förse- nar och försvårar tillgången till nya cancerläkemedel, pekar man i rapporten på betydelsen av den stagnerande forskningsbudgeten från National Cancer Institute, NCI.

Med korrigering för inflation har de statliga medlen till cancerforskning i USA under de senaste tre åren minskat med 12 procent. År 2007 erbjöds av ekonomiska skäl 2 000 färre amerikaner att delta i kliniska prövningar. Detta trots att de kliniska prövningarna är vägen för

att utvärdera och förbättra behandling och snabbare erbjuda patienter nya läkemedel.

Det är uppenbart att både USA och Europa nu behöver öka stödet till cancerforskning och behandling – det kan inte vara rimligt att behöva lämna nya forskningsfynd därhän och låta intressanta kliniska observationer vila. Det är tydligt när man läser rapporten att många fynd behöver utredas vidare, upprepas, testas i andra sammanhang – det måste vi kunna göra för att forskningen skall komma framtida cancerpatienter till del.

#### **TJUGOFYRA FRAMSTEG**

Clinical cancer advances 2007 presenterar 24 framsteg, där några av de största berör bröstcancer, huvud-halscancer, lungcancer, levercancer och njurcancer.

- Bland 2007 års viktigaste nyheter märks magnetkameraundersökning (MR) vid bröstcancer. Metoden rekommenderas av American Cancer Society för kvinnor med mer än 20 procent ökad risk att drabbas av bröstcancer på grund av misstänkt eller påvisad ärftlighet för sjukdomen. För kvinnor som utvecklat bröstcancer har MR också visats vara av värde för att tidigt identifiera tumörer i det andra bröstet. Likaså tycks MR bättre kunna identifiera duktal cancer in situ och inom den gruppen särskilt biologiskt aggressiva tumörer med potential att utvecklas till invasiv cancer.

- Antalet cancerfall har minskat för andra året i rad i USA, särskilt noteras en sjunkande bröstcancerincidens. Två stora databasstudier kopplar det minskade antalet bröstcancer till minskad användning av hormonsubstitution. Minsk-

## ••• kliniska framsteg

| Bröstcancer                                                                                                                           | CNS-tumörer                                           | Gastrointestinal cancer                               | Urogenital cancer                       | Gynekologisk cancer                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Magnetkameraundersökning av värde för att påvisa bröstcancer hos kvinnor med ärftlighet och för att identifiera ductal cancer in situ | Bevacizumab visar effekt mot gliom                    | Sorafenib ökar överlevnaden vid levercancer           | Bevacizumab visar effekt mot njurcancer | Extern strålbehandling förbättrar inte utfallet vid endometrie-cancer |
|                                                                                                                                       | Strålning ökar överlevnaden för äldre med glioblastom | Cetuximab minskar risken för återfall vid coloncancer |                                         |                                                                       |
|                                                                                                                                       |                                                       | Fettrik kost kopplas till återfall i coloncancer      |                                         |                                                                       |
| Antalet bröstcancer minskar i USA, sannolikt beroende på minskad hormonbehandling                                                     |                                                       |                                                       |                                         |                                                                       |
| Minskad stråldos verkar lika effektivt som standarddos för att förebygga återfall efter tidig bröstcancer                             |                                                       |                                                       |                                         |                                                                       |
| <div>Stort framsteg</div> <div>Viktigt fynd</div>                                                                                     |                                                       |                                                       |                                         |                                                                       |

Tabell. I denna "heat map" presenteras kortfattat större framsteg och viktiga fynd. Ju fler rutor och ju mörkare färgade, desto fler framsteg gjordes vid denna tumörtyper under 2007.

ningen sker i gruppen kvinnor äldre än 50 år med östrogenreceptorpositiva tumörer.

I dessa studier kan man inte helt utsluta att även mammografiscreening och kost spelar in, men det starka samband som påvisas med hormonbehandling gör att fyndet måste undersökas vidare för att kunna ge säkra rekommendationer om hormonbehandling och för att kunna väga effekter och välmående av hormonbehandling mot risk och oro för cancer.

- Vi har hört mycket om HPV (humant papillomvirus) genom de vacciner som introducerats för livmoderhalscancer. Nu

kommer rapporter om att HPV-16, en av de viktigaste virustyperna vid livmoder-cancer, kan påvisas i tre av fyra tumörer i huvud-halsområdet. Fynden av viruset tycks inte korrelerad till de tidigare kända riskfaktorerna rökning och alkoholin-tag. Dessa data är inte liktydiga med att HPV orsakar dessa cancer, men det starka sambandet bör studeras vidare och man kan ju inte låta bli att undra om HPV-vaccinering också kan minska risken för huvud-halscancer.

Tumörer som innehåller HPV hade en bättre prognos. Kan det vara så att de tumörer som orsakas av HPV har andra biologiska egenskaper än de som utvecklas oberoende av virus?

- Småcellig lungcancer har en relativt hög risk för metastasering till hjärnan. Studier visar att strålbehandling minskar risken för hjärnmetastasering med två tredjedelar och ökar överlevnaden för de patienter vars tumörer visat gott svar på cytostatikabehandling. Förebyggande strålbehandling har tidigare tillämpats vid tidig småcellig lungcancer, men har nu också visats vara av värde för patienter med avancerade tumörer, vilket är fallet hos en stor andel av dagens patienter. Ett år efter strålbehandling visade 15 procent av de bestrålade patienterna symtom som kunde hänföras till hjärnmetastaser, medan motsvarande siffra i den icke-strålade gruppen var 40 procent.



| Huvud-halscancer                                                              | Lungcancer                                                                                                     | Barntumörer                                                                    | Sarkom                                                                    | Cancerprevention                                     | Canceröverlevare                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Humant papillomvirus (HPV) påvisas i stor andel av huvud-halscancer           | Förebyggande strålbehandling minskar risken för hjärnmetastaser och ökar överlevnaden vid avancerad lungcancer | God prognos med mindre intensiv behandling av barn med avancerade neuroblastom | Adjuvant behandling med imatinib ökar progressionsfri överlevnad vid GIST | Aspirin lovande som prevention mot colorectal-cancer | Ökad risk för stroke för barn som överlevt leukemi eller hjärntumör |
| Cetuximab i kombination med kemoterapi i första linjen förlänger överlevnaden |                                                                                                                |                                                                                |                                                                           |                                                      |                                                                     |

• De målstyrda behandlingarna, oftast i form av tyrosinkinashämmare eller antikroppar, har blivit del av standardbehandling vid flera av våra vanligaste tumörtyper, som bröstcancer, kolorektalcancer och lungcancer.

Nya fynd visar nu också effekt i levercancer och i njurcancer. Multityrosinkinashämmaren sorafenib visas förlänga överlevnaden vid levercancer. Även om denna cancertyp är relativt ovanlig i Sverige, är den globalt den tredje främsta orsaken till död i cancer. Patienter som fick sorafenib levde nästan tre månader längre än icke-behandlade patienter (7,9 månader jämfört med 10,7). I njurcancer

har den VEGF-bindande antikroppen bevacizumab, given i tillägg till interferon-alfa2a, visats fördubbla tiden till sjukdomsprogress (från 5,4 månader till 10,2).

Rapporten tar också upp följande ämnen som är värda att uppmärksamma här:

- Värdet av arseniktrioxid vid akut promyelocytleukemi.
- Effekten av dasatinib vid kronisk myeloid leukemi.
- Behandling med lenalidomid och bortezomib vid myelom.
- God effekt av minskade stråldoser vid bröstcancer.

- Effekt av bevacizumab vid gliom.
- Cetuximab effektivt i första linjens behandling av kolorektalcancer och huvud-halscancer.
- Korrelation mellan kostvanor och risken för återfall vid koloncancer.
- Behandling med axitinib vid thyroideacancer.
- God prognos med mindre intensiv behandling av barn med neuroblastom.
- Adjuvant behandling med imatinib effektiv vid gastrointestinal stromacellstumör.
- Långtidseffekter av behandling hos canceröverlevare.
- Strukturella förändringar för att för-



## ... kliniska framsteg

bättra omhändertagande och öka överlevnaden vid barncancer i låginkomstländer (i dag är överlevnaden vid barncancer 80 procent i västvärlden och 20 procent i låginkomstländerna).

### KRAFTFULL UTVECKLING

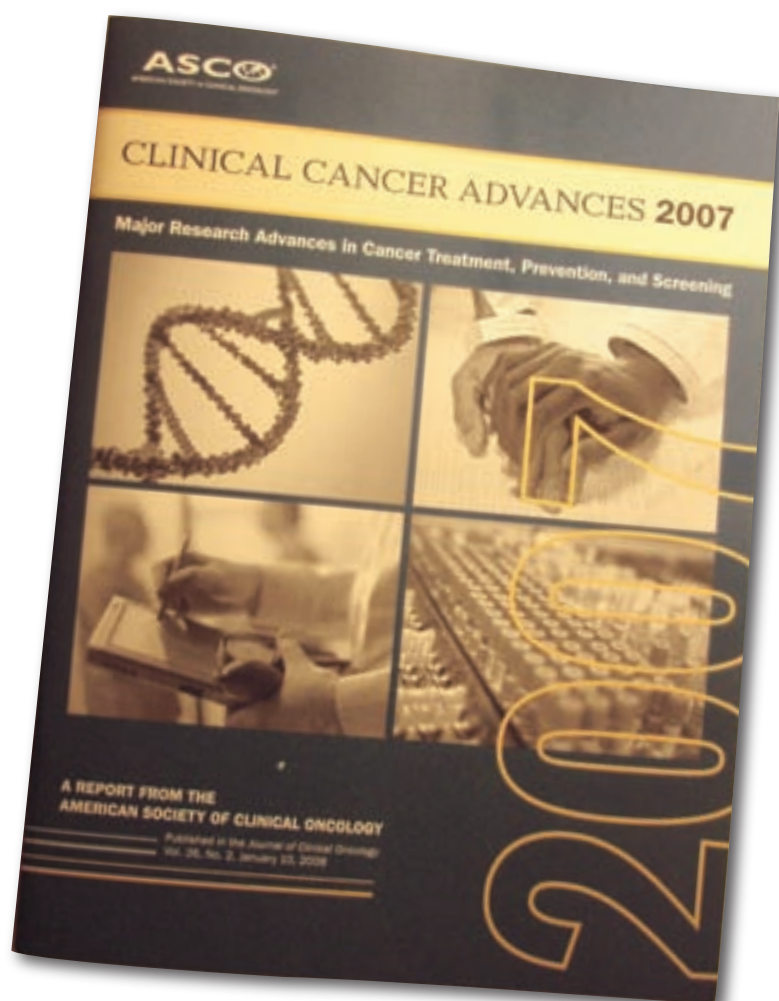
Återigen visar rapporten att onkologi är ett medicinskt område med en kraftfull utveckling av nya behandlingsalternativ. Under det senaste året har den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA re-

gistrerat fem nya målstyrda cancerläkemedel (panitumumab, lapatinib, temsirolimus, ixabepilon och nilotinib), utvidgat indikationen för fem målstyrda läkemedel och registrerat ett nytt molekylärt prognostiskt test för bröstcancer. Samtidigt minskar stödet till den oberoende forskningen och endast fem procent av patienterna behandlas i kliniska prövningar.

Vi skriver som vi gjorde ifjol – ta er tjugo minuter och läs rapporten! Funde-

ra på hur vi skall gå vidare. Med nuvarande forsknings- och sjukvårdsekonomi kommer vi att behöva prioritera. Vilka fynd skall vi lämna? Vilka läkemedel skall vi inte använda? Vilka patienter skall behandlas och hur skall fler av dem komma in i kliniska prövningar?

Rapporten kan laddas ner via länk:  
<http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/26/2/313>



MEF NILBERT, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



ELISABET LIDBRINK, MED DR, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM



# Nytt hopp med Temodal\*

**Nu finns nytt hopp\* även för patienter med svåra hjärntumörer. Temodal (temozolomid) är godkänt för behandling av nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi. I de flesta fall kan behandlingen skötas i hemmet.**

\*För patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme var 2 års överlevnaden 26,5 % hos de som fick Temodal tillsammans med strålning följt av enbart Temodal, i jämförelse med 10,4 % hos de som enbart fick strålning. (hazard ratio = 0.63 p<0,001). Stupp et al NEJM vol.352, No 10, 2005



Schering-Plough AB

Box 6185, 102 33 Stockholm  
Tel 08-522 21 500  
[www.schering-plough.se](http://www.schering-plough.se)

Temodal® (temozolomid). Cytotoxiskt alkyliserande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. Doseringsavsnittet för Temodal är mycket omfattande varför vi hänvisar till fass.se.

Förpackningar: Receptbelagt. Hårda kapslar: 20 mg: 5 st 939.50 kr. 20 st 3 617 kr. 100 mg: 5 st, 4 382 kr. 20 st, 17 167 kr. 140 mg: 5 st 6 080.50 kr. 20 st 23 827 kr. 180 mg: 5 st 7 637 kr. 20 st 30 047 kr. 250 mg: 5 st, 10 479.50 kr.

**Temodal®**  
temozolomid  
kapslar 



# PSYKOSOCIAL ONKOLOGI

## – patienterna vet vad det är bra för

**T**änk dig att du arbetar på en medelstor onkologisk klinik någonstans i Sverige. Under en vecka träffar du följande patienter:

**Kvinna, 54 år,** uppföljningsbesök efter avslutad behandling för bröstcancer. Kvinnan är fysiskt väl återställd och recidivfri. Ter sig under samtalet uppgiven och håglös, uppger sömnproblem och känslor av otillräcklighet i relation till arbete och familj, allt sedan sjukdomen. Säger att hon inte kan sluta tänka på att cancer kan komma tillbaka. Har i dag, fem månader efter avslutad behandling, inte återgått i arbete.

**Kvinna, 37 år,** behandlas för bröstcancer med skelettmetastaser. Du skall i dag ge besked om nyupptäckt förändring på ryggkota, sannolikt sjukdomsprogress under pågående behandling. Kvinnan kommer i sällskap med make och parets bägge barn, två respektive sex år gamla – för övrigt lika gamla som dina egna barn. Paret ber om ursäkt för att de inte kunnat ordna barnpassning. Dessutom måste maken, som är egen företagare, ha sin mobiltelefon på då en viktig kund väntar, vilket han också ber om ursäkt för.

**Man, 23 år,** skall starta behandling för testikelcancer. Du kallas in av avdel-

ningssköterska som inte kan sätta nål på patienten då han är totalt panikslagen och helt enkelt vägrar låta henne komma i närheten. Det går överhuvudtaget inte att resonera med patienten kring detta. Patienten har fått 10 mg Stesolid, uppenbarligen utan någon som helst effekt.

Svensk psykosocial onkologi befinner sig där palliativ medicin och vård befann sig för tjugo-tjugofem år sedan. Resurser för psykosocialt omhändertagande inom den onkologiska vården finns i dag vid sex psyko-onkologiska mottagningar i Sverige. Men patienterna tar allt oftare en tidigt kontakt med oss för att så bra som möjligt kunna hantera en tuff period av sjukvård, skriver avdelningschefen vid psykosociala enheten, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, **Maria Hellbom.**

**Man, 46 år,** generaliserat malignt melanom, akut inlagd i samband med ett krampanfall. Man har informerat mannen och hans hustru om nyupptäckta hjärnmetastaser och ordnat med remiss till hospis. Hustrun söker upp dig på vårdavdelningen och uttrycker stor oro för att mannen återkommande talar med





henne och parets 15-åriga dotter om vissa saker som de skall göra tillsammans då han är frisk igen. Hon vet inte riktigt hur hon ska bemöta eller hantera detta och ber om råd och hjälp. Förstår han inte att han kommer att dö av sin sjukdom?

**Kvinna, 56 år,** skall starta adjuvant cytostatikabehandling för bröstcancer och kommer för informationssamtal. Kvinnan kommer i sällskap med make, svåger, tre vuxna barn och två barnbarn i förskoleåldern. Hela familjen följer med in i mottagningsrummet. Du har svårt att få komma till tals med kvinnan

själv, som håller sig i bakgrunden tillsammans med ett av barnbarnen. Övrig familj talar omväxlande med dig och varandra. Under samtalet går svågern ut och kommer tillbaka en gång, likaså maken.

Förmodligen känner du igen någon av situationerna. Den gemensamma



nämnamnaren är ett behov av någon form av utökat psykosocialt stöd.

#### **ORO OCH NEDSTÄMDHET VANLIGT**

Man brukar säga att så mycket som en tredjedel av patienter som får vård för en cancersjukdom är i behov av ett utökat

psykosocialt stöd enbart för problem med oro, nedstämdhet och anpassningsproblem, vilket är de problem som vanligen undersökts och beskrivits. Man har uppskattat en genomsnittlig prevalens av ångest på mellan 15–23 procent<sup>1</sup>. Motsvarande siffra för depression är 20–35

procent<sup>2</sup>. Anpassningsproblem är vanliga i gruppen, men de kan ofta vara en del av en normal och helt adekvat krisreaktion, som inte desto mindre kan kräva omfattande insatser från vårdens sida. Det förekommer också att patienter har problem av mer uttalad psykiatrisk karaktär, som psykostillstånd eller djupa depressionstillstånd med hög suicidrisk.

Till detta kommer socioekonomiska problem, vilket är allt vanligare. Förmodligen har du någon gång under året varit i kontakt med någon patient som inte har råd att lösa ut ordinerade läkemedel – även om du inte vet om det. Man skyltar inte i första taget med detta inför vårdpersonal.

Det är inte självklart att ekonomiska problem som drabbar patienter kommer fram vid social anamnes. Cancersjukdom drabbar även människor i arbetsför ålder, och patienter kan tvingas till omfattande privatekonomiska omställningar för att mäkta med till exempel längre tids sjukskrivning. Unga familjer – yngre patienter med hemmavarande barn – vars ekonomi är ansträngd på grund av till exempel bostadsköp drabbas ofta hårt.

#### **Psykosociala enheten vid onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund**

- Teamet tar emot patienter som får sin vård vid onkologiska kliniken i Lund. Enhetens samtalsmottagning har cirka 2 300 öppenvårdsbesök per år.
- I det psykosociala teamet finns kuratorer, sjuksköterskor, läkare (dubbelspecialist i onkologi och psykiatri), samtliga med grundläggande psykoterapeutisk kompetens, och psykolog, sammanlagt sex tjänster.
- Man erbjuder kontakter med patienter och närstående i såväl öppen- som slutenvård. Till enheten hör även sjukgymnaster som arbetar inom slutenvård, och kliniken lymfödemmottagning, med sjukgymnaster och undersköterska. Ett par typer av gruppverksamhet erbjuds i dag.
- Personal vid enheten utarbetar för närvarande i samarbete med Lunds universitet en poängkurs på masters-nivå i psykosocial onkologi.

#### Fenix, Kristianstad

- Mottagningen har cirka 1 400 patientbesök per år.
- På Fenix arbetar läkare, sjuksköterska med utbildning i kognitiv terapi och symbolterapi, undersköterska, kurator och läkare, sammanlagt 1,6 tjänster. Sjukhuspräst bidrar till verksamheten, men är anställd av sjukhuskyrkan.
- Enheten tar främst emot vuxna patienter och närstående, men träffar även familjer där ett barn är sjukt. Bland gruppverksamheten märks rehabiliteringsgrupper för sjukskrivna cancerpatienter, dagvårdsgrupp för patienter med kronisk cancer, samt efterlevandestöd i grupp.

Det kan också vara så att man socialt har många ansvarsområden och mycket få resurser i sitt nätverk för att få avlastning i dessa – man kanske tvärtom själv är den enda resursen för till exempel åldriga föräldrar. Fallet med den 37-åriga småbarnsmamman är ett typexempel på en livssituation där mycket skulle kunna göras för att underlätta den sociala men kanske även den ekonomiska situationen.

I förlängningen finns också rehabiliteringsbehov under och efter avslutad onkologisk behandling. Beroende på vad patienten gått igenom i form av behandlingar kan dessa kräva specialkompetent stöd och rehabilitering för att kunna återgå till arbete eller vardagsliv. Fallet med den 54-åriga recidivfria kvinnan är ett bra exempel på att rehabiliteringsinsatser redan i samband med avslutning av medicinsk behandling sannolikt hade kunnat förebygga hennes problem.

Och, sist men inte minst, det här att i vårt dagliga arbete möta patienter med cancersjukdom, och deras närstående,

berör oss ofta djupt och är inte på något sätt enkelt, rent mänskligt. Till det kommer att diagnostik kring till exempel psykiatriska problem kan vara svår, då symtom på sjukdom och behandling kan överlappa symtom på psykiatrisk diagnos.

Tillgång till stöd, handledning och fortbildning för oss som personal kan vara avgörande för vår förmåga att i längden hantera det skiftande och ofta tunga arbete som onkologi innebär, och att ge patienterna god vård.

#### MED ALLRA BÄSTA PRAKTIK

För att återgå till vår tänkta arbetsvecka ovan – hur hanterar du situationerna?

I värsta fall går du därifrån med en klump i magen, svettiga handflator och en innerlig önskan om att aldrig behöva uppleva en sådan mottagning igen.

I det något bättre fallet kanske du remitterar några av patienterna till kurator, om sådan finns tillgänglig, skriver ut antidepressiva till någon och eventuellt ringer in psykiatrisk konsult till någon.

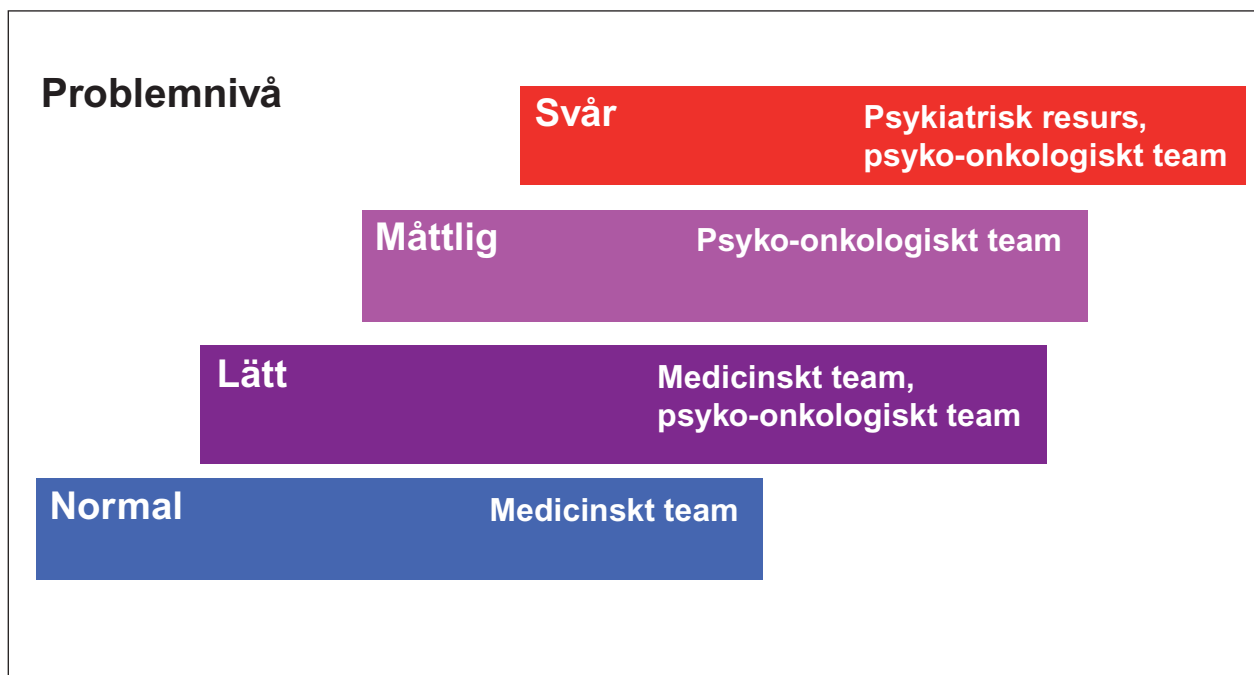
**PhaSeal®**  
*Protects those who care™*

## Skyddad

Alla system för läkemedelshantering är inte likvärdiga.  
Ett är unikt: PhaSeal – det enda kliniskt bevisat slutna systemet för läkemedelshantering.



## DISTRESS LADDER



I bästa fall har du tillgång till ett psyko-onkologiskt team, och då kan du hantera dem på följande vis:

**Kvinna, 54 år**, som följs upp efter bröstcancer: Patienten får remiss till psyko-onkologiskt team där hon får träffa en samtalsterapeut och läkare med psykiatrisk kompetens. Kvinnan sätts in på antidepressiva efter bedömning och uppföljande samtalskontakt planeras i enlighet med Socialstyrelsens rekommendationer för behandling av depression. Hon deltar även i rehabiliteringsprogram med tonvikt på fysisk aktivering med andra bröstcancerdrabbade. Patienten mår vid återbesök sex månader senare väl, uttrycker livsglädje, är åter i fullt arbete och har börjat trappa ned antidepressiva.

**Kvinna, 37 år**, bröstcancer med skelletmetastaser. Du föreslår patienten och maken kuratorskontakt. Paret får snabb hjälp med att via kommunen bland annat ordna hemtjänst och stödfamilj. Familjen erbjuds även att delta i grupp-samtal med andra familjer i liknande situation på psyko-onkologisk mottagning, där man bland annat arbetar med att inventera och stärka det sociala nätverket kring familjen.

Kvinnans medicinska tillstånd för-sämras snabbt under en halvårsperiod,

men hon får ändå en längre period av tämligen god livskvalitet med sin familj, trots sjukdom och behandling. Du tar själv upp hur du upplevde mötet med familjen i din handledningsgrupp, och får gott stöd och hjälp i hantering av dina egna reaktioner.

**Man, 23 år**, vägrar låta sköterska sätta nål. Du har nyligen hört en av psyko-onkologiska teamets sjuksköterskor med utbildning i kognitiv beteendeterapi föreläsa om fobier, och ringer dit. Hon kommer till avdelning och gör en bedömning. Man beslutar skjuta på behandlingen, och under tiden arbetar terapeut och patient med den injektionsfobi som patienten lider av. Nål sätts utan större problem vid behandlingsstart en vecka senare.

**Man, 46 år**, generaliserat malignt melanom som talar med hustru och tonårsdotter som om han skulle bli frisk. Du har i handledning tillsammans med kollegor diskuterat problemet med förnekande utifrån Pär Salanders bok "Den kreativa illusionen". Du kan stötta hustrun i att makens reaktion under omständigheterna inte är onormal, även om du förstår att det är jobbigt för dem just nu.

Hustrun och dottern får en samtalskontakt med familjeterapeut som hjälper

dem att ventilerar sina reaktioner och som stöttar dem i att bemöta patienten "där han är". I takt med att de kan acceptera att patienten behöver få behålla sitt hopp på detta sätt kan han också orka tala med dem om att han skall komma att dö och planera för det tillsammans med dem. Familjen får en fin sista tid med gott stöd av hospis och hemsjukvård.

**Kvinna, 56 år**, som skall informeras om adjuvant cytostatikabehandling. Här går du verkligen ut från samtalet med både handsvett och huvudvärk. Du tar dock upp situationen i handledning och får konstruktiva råd kring hur du kan kommunicera rakt med familjen. Vid nästa besök inleder du med att säga att du förstår att familjen gärna vill vara med, men att du inte kan utföra ditt arbete om du inte får tala direkt med kvinnan och att övriga får ställa sina frågor efteråt och sitta ned under besöket.

Familjen respekterar detta fullt ut, och du och kvinnan får ett bra samtal. Samtliga, även barnbarnen, tar i hand och tackar dig då besöket är slut.

### LÄGET FÖR PSYKOSOCIAL ONKOLOGI

Det bästa scenariot ovan är inte någon utopi. Alla resurser som omnämns i fallen finns i dag vid de sex psyko-onkologiska

mottagningarna i Sverige, låt vara att allt inte finns på ett och samma ställe.

Historiskt sett har svensk psykosocial onkologi varit jämförelsevis väl utvecklad och nämns ofta i internationella sammanhang som ett föregångsland på området. Loma Feigenbergs pionjärverksamhet på Radiumhemmet i Stockholm och Christina Bolunds och Birgitta Berglöfs verksamheter på de psykosociala enheterna i Stockholm respektive Lund har betytt mycket. Utbyggnaden av psykosociala enheter har dock gått allt långsammare och börjat stagnera.

Man kanske kan uttrycka det som att svensk psykosocial onkologi i dag befinner sig där palliativ medicin och vård befann sig för tjugo-tjugofem år sedan. Service i form av psyko-onkologiskt team kan alltså i dag bara erbjudas ett litet antal av de patienter som behandlas för cancersjukdom i landet. De psykosociala resurser som finns för personal och patienter består oftast av kurator och/eller sjukhuskyrka, men i värsta fall – och det förekommer tyvärr fortfarande på

vissa kliniker där cancerpatienter vårdas i dag, år 2008 – finns inget alls.

Internationellt sker i dag en utveckling mot standardiserade rutiner för att bemöta och behandla psykosociala problem hos cancerpatienter och i västvärlden finns oftast psyko-onkologiska team åtminstone vid större onkologiska center. Flera länder (som Kanada, USA och Australien) har tagit fram kliniska riktlinjer specifikt inriktade mot psykosocial onkologi.

Den internationella föreningen för psykosocial onkologi, International psycho-oncology society, har i analogi med WHO:s "pain ladder" lanserat en "distress ladder" för det psykosociala omhändertagandet av cancerpatienter (figur 1), där man bland annat åskådliggör vid vilka nivåer av problem psyko-onkologiskt team bör kopplas in.

Även i den brittiska cancerplanen utgår man från att cancerpatienters behov av psykosocialt stöd skall tillgodoses på fyra olika nivåer, där den basala nivån handlar om god omvårdnad och rehabi-

litering och den högsta handlar om att psykiatrisk-onkologisk kompetens kopplas in.

I Sverige finns i dagsläget två större psykosociala team som uteslutande fokuserar på cancerpatienter, Enheten för psykosocial onkologi och rehabilitering (EPOR) i Storstockholm och Psykosociala enheten (PSE) vid Universitetssjukhuset i Lund. Utöver detta finns fyra mindre enheter eller mottagningar (se faktaruta).

En av dessa, Onkologisk psykosocial mottagning i Uppsala, läggs den 1 april ned helt, enligt ett massmedialt uppmärksammat och kritiserat beslut av divisionsledning på sjukhuset. Mottagningen har sedan starten genomfört ett mycket ambitiöst kvalitetssäkringsarbete, och kan visa resultat i form av minskade probleminivåer hos patienter och närstående som är väl i nivå med och över interventionsforskning på området.

En invändning man kan få då man påtalar vikten av psyko-onkologiska team i den onkologiska vården är att

## Endast 2 injektioner per år!

En av Sveriges mest använda GnRH-analoger för behandling av prostatacancer.

**ENANTON®** (leuporelin) **DepotDual** 30 mg  
**ENANTON®** (leuporelin) **DepotSet** 30 mg

Nu även i styrkan 30 mg för  
**6 månaders** doseringsintervall.  
Endast 2 injektioner per år.



**ORION  
PHARMA**

Orion Pharma AB  
Box 334, 192 30 Sollentuna  
Tel 08-623 64 40  
[www.orionpharma.se](http://www.orionpharma.se)

**Enanton® Depot Dual** (leuporelin) 3,75 mg, 11,25 mg och 30 mg [Rx] Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, förfylld spruta och **Enanton® Depot Set** (leuporelin) 3,75 mg, 11,25 mg och 30 mg [Rx]. Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. GnRH-analog för behandling av prostatacancer i avancerat stadium då orkektomi ej anses indicerad. 3,75 mg även för symtomlindring vid endometrios. Förpackningar och priser för båda: 1 x 3,75 mg 1 437:50 kr, 3 x 1 x 3,75 mg 3 539:50 kr, 1 x 11,25 mg 3 505 kr, 1 x 30 mg 6 447 kr.

För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se) (2008-02-25).

### Psykosociala enheten vid onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus i Umeå

- Vid enheten finns kontaktsjuksköterskor, kuratorer och psykolog, sammanlagt 5,2 tjänster. I anslutning till enheten finns också arbetsterapeut, sjukgymnaster och dietist.
- Enheten erbjuder individuella bearbetande samtal och krissamtal. Man anordnar också regelbundet informationsgrupper för de patienter som bor på patienthotell.

dessas skulle "stjäla" resurser från övrig cancervård och behandling. Och visst – psykosocialt stöd och rehabilitering är inte gratis. Å andra sidan är det billig vård i jämförelse med onkologisk vård i övrigt. Dessutom handlar det om resurser som tillför något i form av förbättrad cancervård, och minskad belastning på till exempel mottagningar.

#### SJÄLVKLART FÖR PATIENTEN

Psyko-onkologiska team är också en resurs som allt fler patienter och närstående tar för given. Privata Ray-Clinic i Märsta har tagit fasta på detta och rekryterade redan tidigt inför starten en sjuksköterska med uppdrag att bygga upp psykosocial onkologisk vård för de patienter som behandlas där. Vid min klinik, den psykosociala enheten i Lund, har vi noterat att det blir allt vanligare att patienter har en närmast proaktiv attityd till sin sjukdom.

De tar tidigt kontakt med oss för att undersöka vilket stöd och vilken rehabilitering vi har att erbjuda i tillägg till den onkologiska behandlingen, detta för att så bra som möjligt kunna hantera vad de förstår kommer att bli en tuff längre

period av sjukvård. Patienterna ser det alltså inte som att "stjäla" resurser från onkologisk vård – de ser ett gott psykosocialt onkologiskt omhändertagande som en självklar del av den vården.

Det är en syn som Svensk förening för psykosocial onkologi delar. Vi hoppas och arbetar för att det inom en tioårsperiod skall vara regel snarare än undantag att du som onkolog och de patienter du möter skall ha tillgång till psyko-onkologisk service för att underlätta behandling och vård. Ett nationellt vårdprogram för stöd och rehabilitering vid cancersjukdom, nationellt kvalitetsregister över befintliga resurser (exempelvis enligt den modell som Onkologisk psykosocial mottagning använt för kvalitets-säkring) och ökade utbildningsinsatser är några av de medel som kan ta den svenska psykosociala onkologin dit.

### Onkologisk psykosocial mottagning vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

- Antal besök på mottagningen uppgår till cirka 1 000 per år.
- På mottagningen finns sjuksköterskor, en av dem med steg I-utbildning i kognitiv beteendeterapi, och läkare, sammanlagt 2,2 tjänster. Mottagningen har ett väl utvecklat samarbete med bland annat kuratorer, sjukgymnaster, dietist, arbetsterapeut och diakoner från sjukhuskyrkan.
- Mottagningen erbjuder gruppverksamhet för vuxna patienter och anhöriga, individuella stödsamtal och stödgrupper för barn och tonåringar som efterlevande.
- Mottagningen stängs helt den 31/3 2008.

### Psykoonkologiska enheten, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

- Mottagningen har cirka 1 000 patientbesök per år.
- Vid enheten arbetar en socionom/ St:Lukasterapeut, en sjuksköterska/leg Psykoterapeut, och en psykiater på konsultbasis, sammanlagt 1,5 tjänster. Utöver detta finns fram till mars 2008 en heltidsanställd sjuksköterska som erbjuder cancerrådgivning på halvtid och stödjande samtal för boende på patienthotell på halvtid.
- Samtalsbehandling erbjuds individuellt, med par eller i grupp. Enheten har också handledningsverksamhet för sjuksköterskor och undersköterskor på Jubileumskliniken.

#### Referenser

1. Noyes R, Holt C. Anxiety disorders. In: Holland JC, editor. Psycho-oncology: Oxford University Press; 1998.
2. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology 2001;10(1):19-28



## Enheten för psykosocial onkologi och rehabilitering, Stockholm

- Uppagningsområde: Storstockholm (Karolinska universitetssjukhuset i Solna, Danderyds sjukhus och Södersjukhuset). Till det psykosociala teamet kommer cirka 1 000 nya remisser per år.
- I det psykosociala teamet finns i dag psykiatrer med dubbelkompetens i onkologi och psykosociala sjuksköterskor med olika steg 1-utbildningar i psykoterapi, en legitimerad psykoterapeut, en musikterapeut och kuratorer, sammanlagt 17 tjänster. Till enheten hör även sjukgymnaster och dietister.
- Delar av deras tjänstgöring vänder sig in mot kliniken, men man har även öppenvårdsverksamhet. Flera olika typer av gruppverksamhet, bland annat grupper riktade mot barnfamiljer där en av föräldrarna är kroniskt cancersjuk.

MARIA HELLBOM, AVDELNINGSCHEF, PSYKOSOCIALA ENHETEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



# Denna symbol står för effektivitet



**OxyContin®** (oxikodon) är en stark opioid för effektiv behandling av långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.<sup>1</sup> Nya experimentella studier visar att oxikodon kan ha bättre effekt än morfin på visceral smärta.<sup>2,3</sup>

**Indikation:** Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st (172 kr), 10 mg, 28, 50 och 98 st (172, 270.50 resp 467.50 kr), 20 mg, 28, 50 och 98 st (298.50, 493.50 resp 885 kr), 40 mg, 28, 50 och 98 st (542.50, 926 resp 1609.50 kr) och 80 mg, 28, 50 och 98 st (1034, 1796.50 resp 3160.50 kr). R<sub>s</sub>, F. Texten är baserad på produktresumé: 2003-07-04. ®: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se [www.fass.se](http://www.fass.se) OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

**Ref:** 1. Mucci-LoRusso P et al. Eur J Pain. 1998; 2:239-49. 2. Staahl C et al. Pain. 2006; 123:28-36. 3. Staahl C et al. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:383-90.



Mundipharma AB • Mölndalsvägen 26 • 412 63 Göteborg  
Telefon 031-773 75 30 • [www.mundipharma.se](http://www.mundipharma.se)

**OxyContin®**  
oxikodon







# NORDISK BIOBANK UNDERLÄTTAR FÖR FORSKNING OM LEUKEMI HOS BARN

På Akademiska sjukhuset i Uppsala började man år 2006 bygga upp en ny biobank på initiativ av Nordisk förening för pediatrik hematologi och onkologi (NOPHO). Här samlas blod- och benmärgsprover från alla nordiska barn som nysjuknat eller fått återfall av leukemi. Biobanken bidrar till att forskning för att få fram bättre behandlingar påskyndas. **Gudmar Lönnerholm**, professor och överläkare vid barn-onkologiska kliniken och en av initiativtagarna, presenterar här biobanken.

Behandlingen av barnleukemi har förbättrats dramatiskt de senaste 30 åren. Verkliga genombrott för identifiering av riskfaktorer har varit upptäckten av mekanismer för såväl leukemiutveckling som för känslighet/resistens mot behandling. Gemensamt för genomslaget av dessa upptäckter i kliniken är att de grundar sig på retrospektiva analyser av arkiverat material, och att man alltså inte har behövt vänta 5–10 år för att samla ett nytt patientmaterial.

Exempelvis har en sådan retrospektiv analys av biobanksmaterial varit en förutsättning för att få fram den starka prognostiska betydelsen av genetiska förändringar som t(9;22) (Philadelphia-kromosomen) och rearrangemanget av den så kallade MLL-genen på kromosom 11 (11q23)<sup>1, 2, 3</sup>.

Den nordiska föreningen för pediatrik hematologi och onkologi (NOPHO) har kommit till bland annat för att utforma gemensamma nordiska behand-

lingsprotokoll för akut leukemi hos barn, och för att skapa gemensamma register för utvärderingen av dessa behandlingar. De behandlingsprotokoll som tidigare utvecklats har varit rena behandlingsstudier, där utfallet jämförts med historiska kontroller<sup>4</sup>.

Här har dock en förändring skett på senare år, så att både det nuvarande NOPHO-ALL 2000-protokollet och det nystartade NOPHO-AML 2004-protokollet inkluderar randomiserade kliniska studier, och därmed åtföljande ökade krav på standardiserad diagnostik och uppföljning.

Vilka prognostiska faktorer man kommer fram till beror till stor del på vilken typ av behandling som har givits. Resultatet kan därför inte inkluderas i andra behandlingsprotokoll, utan behöver verifieras inom ramen för de nordiska behandlingsprotokoll vi använder. NOPHO har också utvecklat ett formaliserat system för att underlätta nordiska mul-

ticenterstudier. Utvecklingen mot allt fler nordiska studier kommer att fortsätta, då detta ger tillgång till tillräckligt stora patientmaterial för större kliniska studier.

Ett exempel på en sådan pågående nordisk multicenterstudie är undersökningen av cytostatikakänslighet *in vitro* i prov från barn med ALL och AML<sup>5, 6</sup>. Denna studie koordineras från Uppsala, där också analys av proverna sker. Därför finns sedan flera år en upparbetad logistik, där alla barnonkologiska center i Norden skickar färska blod- och benmärgsprov till Uppsala. Dessa upparbetade rutiner har tillsammans med Uppsalas läge nära Arlanda bidragit till att den nordiska biobanken placerats i Uppsala.

## HANTERING OCH REGLER

De färska blod- och benmärgsproven skickas till Uppsala med kurirtransport, så att proverna når dit senast nästföljande dag. Den primära provhanteringen sker på avdelningen för klinisk farmakologi som tar emot prover alla veckans dagar. Leukemiceller renas fram med FICOLL-centrifugering, vialfrysas i DMSO och förvaras i flytande kväve vid –196 grader. Sektionen för patologi och cytologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala är ansvarig för långtidsförvaring och datahantering. Det beräknade provinflödet är cirka 300 prover per år.

Reglerna för användning av materialet i biobanken har utarbetats av NOP-



HO:s biobanksgrupp. Materialet i biobanken får endast användas för kliniska frågeställningar eller forskningsändamål, med följande prioriteringsordning:

1. Frågeställningar som är av betydelse för omhändertagandet av patienten har prioritet före forskningsrelaterade projekt.

## “Biobanken gör det möjligt att snabbt testa nya hypoteser för att få fram prognostiska markörer, identifiera nya mål för behandling och testa nya läkemedel.”

2. Bland forskningsprojekt har gemensamma NOPHO-projekt den högsta prioriteten.

Biobankens initiala kostnader (anskaffning av kvävetankar, frysar och datorer) har täckts av generösa bidrag från Jenny Nordqvists minnesfond och Nordiska cancerunionen (NCU). Den löpande driften bekostas till stor del av Barncancerfonden i Sverige, med bidrag från motsvarande organisationer i de övriga nordiska länderna.

### BETYDELSEN AV BIOBANKEN

Riskstratifiering och behandling har i tidigare behandlingsprotokoll till stor del styrts av kliniska riskfaktorer vid insjuknandet. Med tiden har dock tillkommit kunskap om alltfler biologiska faktorer av betydelse för patogenes och prognos. Denna utveckling kommer att

fortsätta i accelererande tempo, och nya teknologier som analys av genuttryck med mikroarrayer<sup>7</sup> och helgenomisk DNA-kopietalsanalys<sup>8</sup> kommer att ändra våra definitioner på sjukdomsgrupper och prognostiska markörer.

Tumörbiologiska studier genererar hela tiden ny kunskap om leukemisjukdomarna. En del av denna kunskap, till exempel om cytogenetiska förändringar, har redan kommit till användning för stratifiering och behandlingsupplägg. Att testa nya markörer bygger på till-

gång till material från diagnostillfället. Biobanken gör det möjligt att snabbt testa nya hypoteser för att få fram nya prognostiska markörer, identifiera nya mål för behandling och testa nya läkemedel, så den kommer att mycket påtagligt förbättra möjligheterna att inom ramen för ett nordiskt samarbete bedriva forskning om barnleukemier.

Trots de stora framgångar som behandlingen av barnleukemi haft de senaste åren misslyckas behandlingen hos 15–20 procent av alla patienter. De flesta av dessa återfaller i sjukdom, men några utvecklar också sekundär leukemi på grund av behandlingen. Återfallspatienterna har således blivit underbehandlade, medan de med sekundär leukemi i vissa fall fått för mycket behandling.

Då dessa leukemiformer ibland är mycket svåra att skilja åt, är det av stor vikt att i efterhand kunna jämföra den nya sjukdomens särdrag med material från diagnosen. Detta kan bara ske om material från diagnostillfället finns bevarat i optimalt tillstånd. Den gemensamma biobanken utgör alltså även ett viktigt verktyg för denna del av utvärderingen av leukemibehandlingen.

### Referenser

1. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1909-15.
2. Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Kraft P, Steinherz PG, Lange B, Hutchinson R, Reaman GH, Gaynon PS, Heerema NA. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 1998 Nov 1;83(9):2030-9.
3. Schrappe M, Arico M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V, Reiter A, Valsecchi MG, Gadner H, Basso G, Bartram CR, Lampert F, Riehm H, Masera G. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a

favorable treatment outcome. *Blood*. 1998 Oct 15;92(8):2730-41.

4. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, Mellander L, Makiperna A, Nygaard R, Saarinen-Pihkala UM. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2267-75.

5. Frost BM, Nygren P, Gustafsson G, Forestier E, Jonsson OG, Kanerva J, Nygaard R, Schmiegelow K, Larsson R, Lonnerholm G; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. Increased in vitro cellular drug resistance is related to poor outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003 Aug;122(3):376-85.

6. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonsson OG, Kanerva J, Schmiegelow K, Larsson R, Lonnerholm

G. Translocation t(12;21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia: On behalf of the Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. *Blood*. 2004 Jun 24

7. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, Behm FG, Raimondi SC, Relling MV, Patel A, Cheng C, Campana D, Wilkins D, Zhou X, Li J, Liu H, Pui CH, Evans WE, Naeve C, Wong L, Downing JR. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*. 2002 Mar;1(2):133-43.

8. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, Girtman K, Mathew S, Ma J, Pounds SB, Su X, Pui CH, Relling MV, Evans WE, Shurtleff SA, Downing JR. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2007 Apr 12;446(7137):758-64.

GUDMAR LÖNNERHOLM, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, BARNONKOLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA BARNSJUKHUSET, UPPSALA





DICOM Connectivity  
for Multimodality  
Image Import



Multimodality Planning  
for Brachytherapy and  
External Beam



IMRT Optimization



Efficient Plan Analysis



Optimal Support and Training



# Oncentra<sup>®</sup> MasterPlan

## Distributed planning solutions

Nucletron Scandinavia AB, tel: +46 1856 5000  
e-mail: [info@se.nucletron.com](mailto:info@se.nucletron.com), [www.nucletron.com](http://www.nucletron.com)

 **Nucletron**  
*Improving patient care*

*Den kliniska cancerforskningen  
vid svenska universitetssjukhus*

# KAN FORSKNING HA STORSDRIFTS- FÖRDELAR?

Ökar forskarnas produktivitet när resurser koncentreras till vissa geografiska regioner och stora forskningsenheter? I tider av begränsade resurser är det en vanlig uppfattning. Sociologen **Rickard Danell**, Umeå universitet, och professor **Roger Henriksson**, Norrlands universitetssjukhus, presenterar här en analys av forskningsanslag och publiceringsaktivitet vid onkologiska kliniker vid svenska universitetssjukhus. Analysen ger inte stöd för hypotesen om stordriftsfördelar inom den kliniskt orienterade cancerforskningen vid de svenska universitetssjukhusen.

**D**en forskningspolitiska debatten har många gånger låtit sig inspireras av ekonomisk teori-bildning. Framför allt finns det en föreställning om att vetenskaplig verksamhet karakteriseras av skalfördelar och en uppfattning om positiva effekter av geografisk koncentration<sup>1</sup>. I en tid av ökat tryck på de begränsade resurser som finns att tillgå har frågeställningar om ökad produktivitet vid koncentration till stora forskningsorganisationer allt oftare framförts i den offentliga debatten.

Inte minst har ökade krav ställts på effektivitet i hantering och fördelning av offentliga forskningsmedel i Sverige. Empiriskt stöd för dessa föreställningar är dock svårare att finna. De kompara-

tiva analyser som gjorts av kontextens betydelse för forskares produktivitet, oavsett om kontexten utgörs av forskargrupper, laboratorier eller universitet, stödjer inte hypotesen att individernas produktivitet påverkas positivt av gruppernas storlek eller koncentration av resurserna till större enheter<sup>1,2,3</sup>.

Denna artikel fokuserar på en analys av forskning vid onkologiska kliniker på svenska universitet. Den tar upp frågor om fördelning av forskningsanslag, publiceringsaktivitet och citeringsgenomslag. I artikeln presenteras resultat som handlar om fördelning av Cancerfondens forskningsanslag (den viktigaste och enskilt största anslagsgivaren i svensk cancerforskning) till Sveriges sex sjukvårds-





regioner och onkologiska institutioner, relationen mellan tillgång till forskningsmedel och publiceringsaktivitet och den onkologiska forskningens utveckling i termer av publiceringsaktivitet och citeringsgenomslag under 1990-talet och det tidiga 2000-talet.

#### **DATAMATERIAL**

Information om hur cancerfondens medel fördelats på universitet och på institutioner har hämtats från Cancerfondens

publikation Forskning nu för de upptagna tidsperioderna. För att göra volymen av tilldelade medel jämförbar över tid har konsumentprisindex (KPI) använts. Data om svenska cancerforskarens publiceringsbeteende har hämtats från informationssökningstjänsten Web of Science (Science Citation Index).

I vår artikel analyseras dels svenska artiklar som publicerats i onkologiska tidskrifter, dels artiklar som publicerats av forskare med anknytning till onkolo-

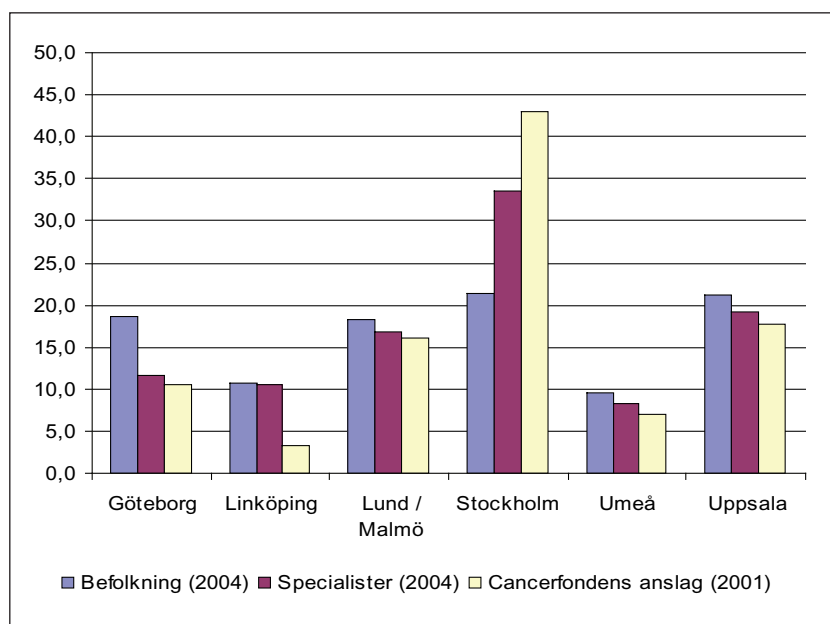
giska kliniker vid svenska universitet. Svenska artiklar i de onkologiska tidskrifterna är delvis författade av forskare från onkologiska kliniker och delvis författade av forskare från andra kliniska och prekliniska enheter vid universiteten, vilket betyder att en analys av onkologiska tidskrifter kan ge en delvis en annan bild av svensk cancerforskning. Publiceringar med anknytning till onkologiska kliniker definierades som publiceringar med minst en författare med adress som innehöll orden "Oncology" eller "Radiumhemmet". Användningen av söksträngen AD = (oncol\* SAME sweden OR radium\* SAME sweden) garanterar att de återfunna publiceringarna har någon adress där termerna "oncol" eller "radium" förekommer i samma adress som ordet "Sweden". Detta är en viktig detalj eftersom många artiklar är skrivna av flera författare från olika länder och enheter.

Efter att artiklar hämtats hem från Web of Science filtrerades data ytterligare så att databasen enbart omfattade artiklar från onkologiska kliniker vid svenska universitet, eller artiklar från Radiumhemmet vid Karolinska sjukhuset. När materialet analyseras har artiklar från Radiumhemmet och artiklar från onkologiska enheter vid Karolinska institutet behandlats som en enhet.

Den andra dokumentmängden som analyseras i artikeln utgörs av svenska artiklar publicerade i tidskrifter som klassificeras som "onkologi". Även om den dokumentmängden delvis är samma som mängden artiklar publicerade i onkologiska tidskrifter är det viktigt att förstå på vilket sätt de skiljer sig åt.

Om vi väljer onkologiska kliniker kommer vi att få alla artiklar med minst en författare från en svensk onkologisk enhet. Å andra sidan är det inte enbart forskare från onkologiska kliniker som skriver i onkologiska tidskrifter. Endast 37 procent av de artiklar som publicerats i onkologiska tidskrifter har en författare från en onkologisk klinik.

Forskare vid onkologiska kliniker publicerar sig dock inte enbart i tidskrifter som klassificeras som onkologiska, utan även i tidskrifter som till exempel Nature, Science, Lancet, PNAS och New England Journal of Medicine. Av artiklarna från de onkologiska klinikerna är 56 procent publicerade i tidskrifter klas-



Figur 1. Fördelningen av befolkning, specialister och forskningsmedel på de medicinska regionerna (procent).

sificerade som onkologiska, 30 procent i andra kliniska tidskrifter och 14 procent i olika prekliniska tidskrifter.

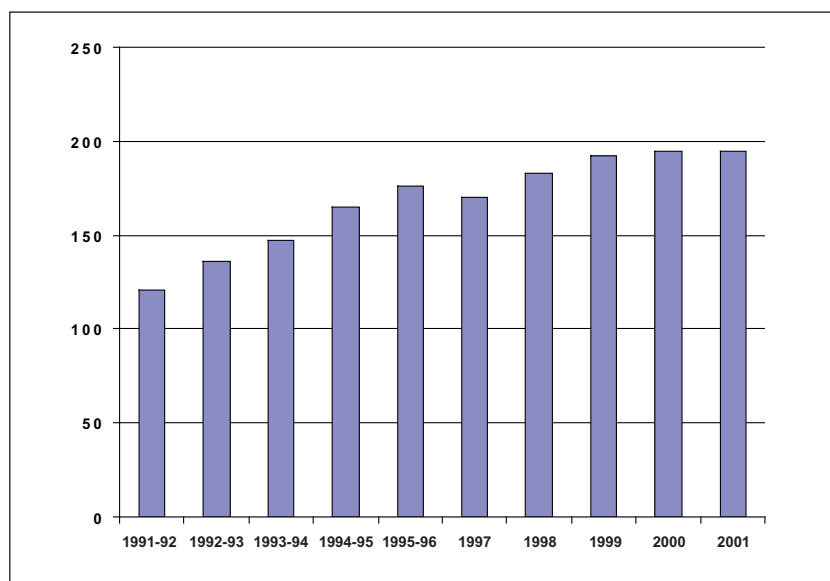
Detta skulle betyda att vi missar en mängd publikationer om vi baserar våra analyser enbart på artiklar publicerade i onkologiska tidskrifter.

#### CANCERFORSKNINGENS RESURSER

För en mer rättvis jämförelse av forskares produktivitet bör hänsyn tas till hur relevanta resurser fördelats. För forsk-

ning, som för varje annan form av produktion, är insatser i form av arbete och kapital det som förklarar produktionens volym. Skillnader i produktivitet är skillnader i produktionsvolym givet samma insatser av arbete och kapital.

För cancerforskningens vidkommande utgör forskningsanslag från Cancerfonden den enskilt största källan till finansiering. Vi är medvetna om att det finns många andra finansiärer av cancerforskning. Dessa medel är i synnerhet



Figur 2. Cancerfondens forskningsanslag (1992 års priser; utdelade bidrag för perioden 1995-96 har dividerats med 1,5).

knutna till redan etablerade och stora forskningsorganisationer, som de gamla universitetssjukhusen. Vi har av olika praktiska skäl inte kunnat erhålla en fullständig information om dessa andra medel.

I figur 1 visas hur befolkning och cancerfondens anslag (anslagsmottagare knutna till onkologiska kliniker) fördelas över de sex sjukvårdsregionerna i landet. Figuren visar också tillgången på specialister inom området tumörsjukdomar (onkologi) i de olika sjukvårdsregionerna.

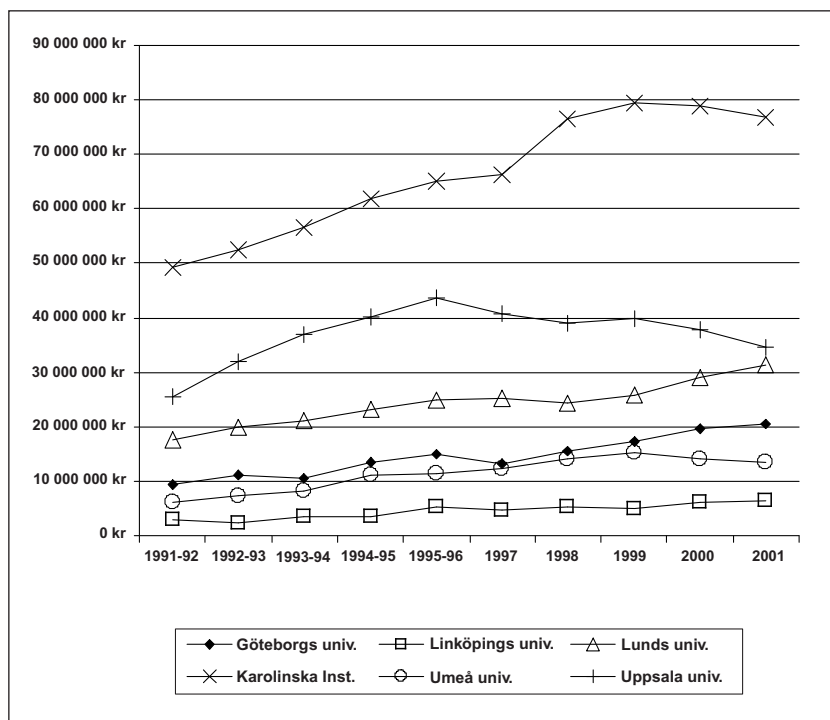
Resursernas fördelning visar att sjukvårdsregionernas storlek, i termer av befolkning, relativt dåligt svarar mot tillgång till både specialister och forskningsanslag. Uppenbart är att Göteborgsregionen har relativt sett minst antal onkologer per invånare, cirka 45 000 individer per specialist, att jämföras med stockholmsregionens 18 000 invånare per onkologspecialist. Liknande tydliga diskrepanser mellan universitetssorterna kan ses på fördelningen av Cancerfondens forskningsmedel.

Figur 2 visar hur forskningsanslagens totala volym utvecklats under framför allt 1990-talet. För att de årliga utbetalningarna skall bli jämförbara över tid har anslagen, med hjälp av KPI, omräknats i 1992 års priser. KPI normaliserar för generella kostnadsförändringar inom landet.

Det har påpekats att kostnadsläget för offentlig forskningsverksamhet har förändrats snabbare än vad KPI indikerar, vilket gör att den ökning som kan observeras förmodligen överskattar anslagens reella storlek<sup>4</sup>.

På grund av omläggning av budgetår omfattar perioden 1995-96 ett och halvt år, vilket förklarar varför denna period så kraftigt avviker. Trenden är tydlig. Volymer av de medel som Cancerfonden delat ut ökar fram till 1998 för att sedan stabiliseras. På grund av osäkerheten i tolkningen av frågan om de reella kostnadsökningarna för forskningsverksamheten är det möjligt att medlen för svensk cancerforskning minskat denna period. Ytterligare en faktor som talar för att de faktiska forskningsresurserna från Cancerfonden minskat är att vi vet att antalet forskare under perioden blivit fler.

I figur 3 syns de förändringar som skett i universitetens tillgång till Can-

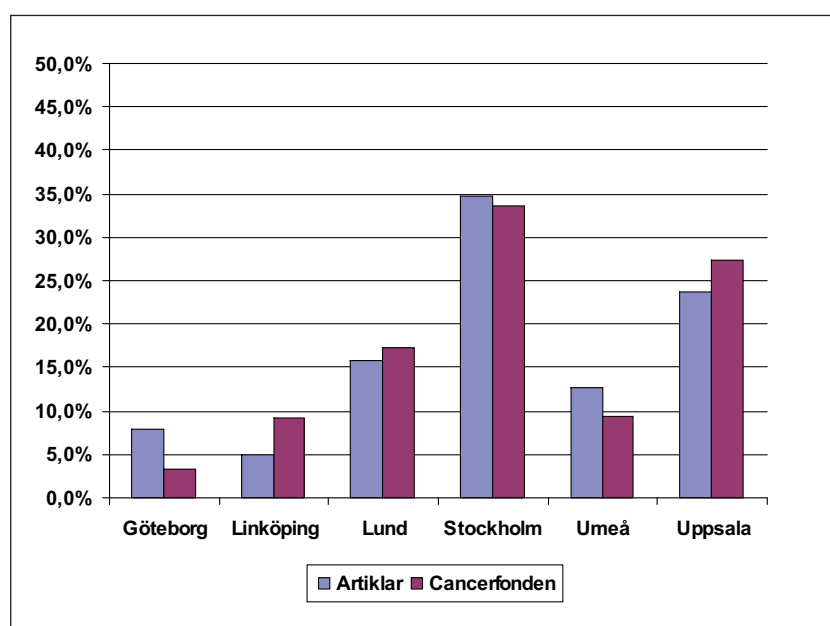


Figur 3. Cancerfondens medel fördelade på universitet (1992 års priser; utdelade anslag för perioden 1995-96 har dividerats med 1,5).

cerfondens forskningsmedel under 1990-talet. Karolinska institutet, som är den enskilt största mottagaren av forskningsanslag från Cancerfonden, erhåller årligen cirka 40 procent av de utdelade medlen. Bland de övriga lärosätena har framför allt Uppsala universitets andel av utdelade medel minskat medan Lunds

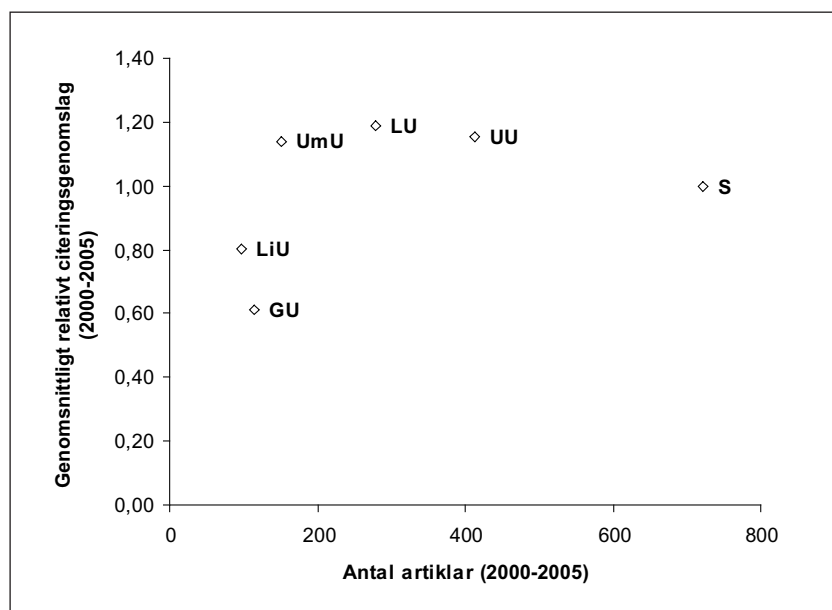
universitet har ökat sin andel av de totala forskningsanslagen.

En fråga av intresse är vilken effekt koncentrationen av ekonomiska resurser har på forskarnas produktivitet? Figur 4 visar hur Cancerfondens medel fördelats bland onkologiska kliniker på svenska universitet. Även när analysen avgränsas



Figur 4. Fördelning av artiklar och forskningsmedel vid onkologiska kliniker vid svenska universitet 1997-2001 (1992 års priser).





Figur 5. Publiceringsaktivitet och citeringsgenomslag för onkologiska kliniker vid svenska universitet. GU=Göteborg LiU=Linköping; LU=Lund; S= Stockholm; UmU=Umeå; UU=Uppsala

till att gälla onkologiska kliniker är koncentrationen av anslagen till Mellansverige relativt stark (cirka 77 procent av de medel som tilldelats enheter knutna till onkologiska kliniker).

För att besvara frågan om detta lett till ökad produktivitet i regionen jämförs i figuren de onkologiska klinikernas andel av forskningsanslagen med deras andel i artikelproduktionen.

Slutsatsen utifrån dessa data är att resurskoncentrationen inte i sig tycks leda till högre produktivitet. I stället tyder resultaten på att två av de kliniker som har producerat fler artiklar än förväntat, de facto är de kliniker som har fått den minsta andelen av Cancerfondens forskningsanslag.

## SVENSKA UNIVERSITETS

### CITERINGAR OCH PUBLICERINGAR

Presentationen av forskningsaktivitet och citeringsgenomslag är uppdelad i två delar. I den första delen av analysen ligger tyngdpunkten på hur svenska universitet placerar sig i termer av publiceringsaktivitet och citeringsgenomslag perioden 2000-2005. Som redan påpekats är överlappningen mellan det som forskare vid onkologiska kliniker publicerat och det som finns publicerat i tidskrifter som klassificeras som onkologiska relativt liten, även om onkologiska tidskrifter utgör den viktigaste tidskriftskategorin för forskare vid onkolo-

giska kliniker. Vi har därför även analyserat svenska publiceringar i onkologiska tidskrifter.

Eftersom antalet medförfattare i artiklar ökar kontinuerligt och för att motverka att citat och artiklar räknas

**“Resursernas fördelning visar att sjukvårdsregionernas storlek, i termer av befolkning, relativt dåligt svarar mot tillgång till både specialister och forskningsanslag.”**

flera gånger har de olika klinikerna tillskrivits fraktioner av artiklar och citat. Fraktionaliseringen av samförfattade artiklar har gjorts på följande sätt: Om två kliniker samförfattat en artikel tillskrivs varje klinik 0,5 publiceringar. Om samma artikel fått 200 citat tillskrivs varje klinik 0,5 gånger 200 citat.

Av figur 5 framgår ett genomsnittligt relativt citeringsgenomslag (y-axel) och produktionsvolym (x-axel) för de onkologiska klinikerna vid de olika universiteten under sex år. Vi har beräknat ett relativiserat citeringsgenomslag genom att för varje år dividera antal citat per artikel för en specifik onkologisk klinik

med antal citat per artikel vid alla onkologiska kliniker. Om en onkologisk klinik har ett relativt citeringsgenomslag på 1, så är klinikens artiklar i genomsnitt lika citerade som artiklar från alla svenska onkologiska kliniker. En sexårig observationsperiod används då vissa kliniker har en relativt liten årligt publiceringsvolym.

De onkologiska klinikerna i Stockholm uppvisar kvantitativt den största produktionen av antalet artiklar, följt av onkologiska kliniker vid Uppsala universitet och Lunds universitet. När det gäller artiklarnas citeringsgenomslag blir ordningen en annan. Det är de onkologiska klinikerna vid Lund och Umeå universitet som i snitt har publicerat de mest citerade artiklarna under perioden 2000-2005. Skillnaden i citeringsgenomslag för artiklar med författare från Uppsala, Stockholm och Linköping är inte särskilt stort.

Kan skillnaden mellan de onkologiska klinikerna avfärdas som slumpvariation? När antalet citerade dokument är litet finns risken att citeringsgenomslaget påverkas av några få högt citerade artiklar.

För att ge analysen en statistiskt säker grund har vi punktskattat skillnaden mellan de onkologiska klinikernas relativa citeringsgenomslag. Vi har utgått från att en citatfördelning kan estimeras som en negativ binomialfördelning och följer därmed den modell för punktskattning av artiklars citeringsgenomslag som föreslagits av Schubert och Glänzel (1983)<sup>9</sup>.

Punktskattningen påvisar vissa statistiskt signifikanta skillnader i citeringsgenomslag. Men skillnaderna mellan de tre mest citerade klinikerna (Lund, Umeå och Uppsala) sinsemellan är inte statistiskt signifikant. Skillnaden

Dalteparin är det enda lågmolekylära heparinet som rekommenderas av ASCO för långtidsbehandling av venös tromboembolism hos cancerpatienter<sup>1</sup>

# Dalteparin rekommenderas av ASCO<sup>1</sup>

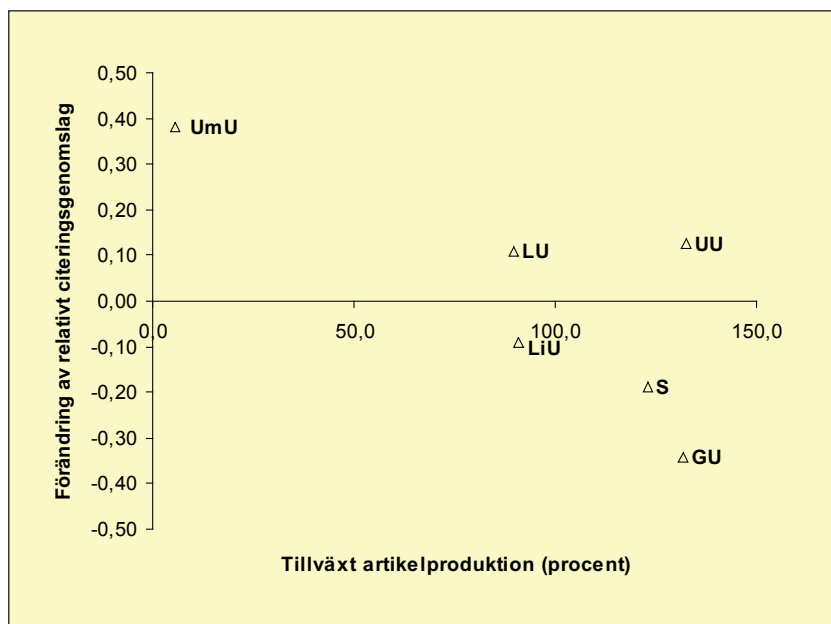
- Flest indikationer<sup>2-3</sup>
- Bredast sortiment<sup>2-3</sup>
- Väldokumenterad
- Hög leveranssäkerhet
- Service till sjukvårdspersonal och patienter
- Godkänd 1988 – nu 20 års klinisk erfarenhet i Sverige
- Produceras i en miljöcertifierad fabrik i Strängnäs



**Fragmin® (dalteparinnatrium).** Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens eller allvarig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extra-korporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbing. Septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Förpackningar och priser: Nedanstående priser är Apotekets utköpspris (AUP) på recept. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel. Förfyllda sprutor: 2 500 IE 2 x 0,2 ml (95 kr) 10 x 0,2 ml (312 kr) 100 x 0,2 ml (2 110,50 kr), 5 000 IE 2 x 0,2 ml (123,50 kr) 10 x 0,2 ml (432,50 kr) 100 x 0,2 ml (2 781 kr), 7 500 IE 10 x 0,3 ml (580 kr), 10 000 IE 2 x 0,4 ml (171,50 kr) 5 x 0,4 ml (362,50 kr) 6 x 5 x 0,4 ml (1 940,50 kr) 12 500 IE 2 x 0,5 ml (198 kr) 5 x 0,5 ml (428 kr) 6 x 5 x 0,5 ml (2 334 kr) 15 000 IE 2 x 0,6 ml (224,50 kr) 5 x 0,6 ml (494 kr) 6 x 5 x 0,6 ml (2 727,50 kr) 18 000 IE 2 x 0,72 ml (257 kr) 5 x 0,72 ml (574 kr) 6 x 5 x 0,72 ml (3 209 kr). Injektionsflaska: 2 500 IE/ml 10 x 4 ml (626 kr), Ampull: 10 000 IE/ml 10 x 1 ml (625 kr). Injektionsvätska, lösning, med konserveringsmedel. Injektionsflaska: 10 000 IE/ml 10 ml (587 kr) 25 000 IE/ml 4 ml (502 kr). Senaste översynen av informationen: 2007-11-05. För mer information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

Referenser: 1. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007;25(34):5490-5505. Tabell 4-5 2. Produktresumé, Fragmin, [www.fass.se](http://www.fass.se). 3. Produktresumé, Innohep och Klexane, [www.fass.se](http://www.fass.se)

**NYHET! ASCO-riktlinjer**  
– om profylax och behandling av venös tromboembolism hos cancerpatienter



Figur 6. Onkologiska klinikers förändrade produktionsvolym och citeringsgenomsnitt (1990-1995 jämfört med 2000-2005).

mellan Stockholm och de tre mest citerade klinikerna är inte heller signifikant för en signifikansnivå på 95 procent. Sannolikheten att skillnaden mellan Stockholms och Lunds citeringsgenomsnitt beror på slumpvariation är cirka 29 procent. Däremot är skillnaden mellan de tre mest citerade klinikerna och Göteborg klart statistiskt signifikant. Göteborg i sin tur avviker inte signifikant från Linköping.

För att erhålla en översikt över hur förändringar i produktionsvolym korrelerar till förändringar i citeringsgenomsnitt har vi jämfört två perioder (figur 6). Valet av 1990-1995 som jämförelseperiod motiveras av att vi under denna period fortfarande ser en relativt stark årlig tillväxt av Cancerfondens forskningsanslag. X-axeln i figuren visar på den procentuella förändringen av artikelproduktion mellan perioderna 1990-1995 och 2000-2005. Y-axeln visar på förändringen i relativt citeringsgenomsnitt mellan perioderna 1990-1995 och 2000-2005.

Även i denna analys är relativisering av citeringsgenomsnittet nödvändigt eftersom antalet citat artiklarna får är olika under de olika perioderna. Tolkningen av y-axeln är förändringen i relativt citeringsgenomsnitt. Är förändringen 0 har inget hänt, är förändringen till exempel 0,1 har det relativa citeringsgenomsnittet ökat med 10 procent.

Om något generellt mönster kan utläsas ur figur 6 så är det att de onkologiska kliniker som ökat sin artikelproduktion mest också har minskat sitt citeringsgenomsnitt. Men mönstret är inte entydigt och bör därför inte övertolkas. Ser vi till förändringarna för de enskilda klinikerna är det Lund och Umeå som uppvisar den

klart mest positiva utvecklingen när det gäller citeringsgenomsnitt, medan Uppsala och Göteborg har en positivare utveckling av produktionsvolymen.

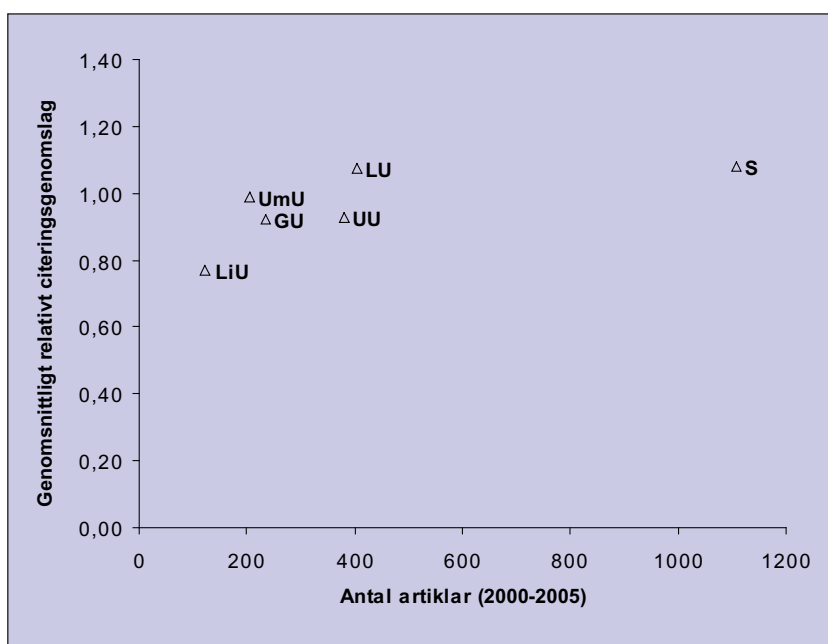
En punktskattning av dessa skillnader visar att det minskade citeringsgenomsnittet för Göteborg och den positiva utvecklingen för den onkologiska kliniken i Umeå är statistiskt signifikanta. För övriga onkologiska kliniker är osäkerheten för stor för att vi ska kunna säga att skillnaden i citeringsgenomsnitt är statistisk signifikant.

#### ONKOLOGISKA ENHETER

Våra diskussioner har varit inriktade på publiceringar och citeringsgenomsnitt för onkologiska kliniker vid svenska universitet. Vi skall avslutningsvis komplettera analyserna av dessa publiceringar med analyser av samtliga svenska publiceringar i onkologiska tidskrifter.

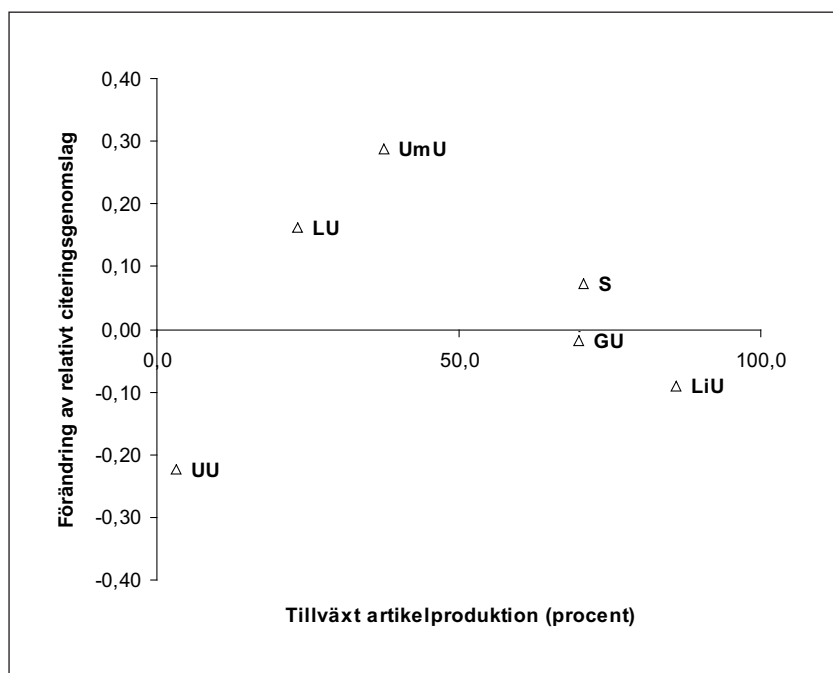
Som tidigare påpekats är summan av artiklar från onkologiska kliniker och summan av artiklar publicerade i onkologiska tidskrifter till stor del olika mängder.

Figur 7 är baserad på alla artiklar publicerade i onkologiska tidskrifter. Precis som i ovan presenterade analyser tillskrivs universiteten en fraktion av de artiklar som är samförfattade mellan uni-



Figur 7. Publiceringsaktivitet och citeringsgenomsnitt för svenska universitet i onkologiska tidskrifter.





Figur 8. Svenska universitets förändrade produktionsvolym och citeringsgenomslag i onkologiska tidskrifter (1990-1995 jämfört med 2000-2005).

versiteten. Jämfört med analysen av de onkologiska klinikerna är variationen mellan universiteten mindre när det gäller artiklarnas citeringsgenomslag. Figur 7 antyder även ett svagt samband mellan produktionsvolym och citeringsgenomslag.

Lund och Stockholm har publicerat flest artiklar i onkologiska tidskrifter och dessa artiklar har även i genomsnitt det högsta relativa citeringsgenomslaget. Men klinikerna är få, skillnaderna är små och sambandet är inte linjärt, så inga definitiva slutsatser kan dras baserat på denna observation.

Är skillnaden i relativt citeringsgenomslag statistiskt signifikanta? En punktskattning av citeringsgenomslaget visar att de universitet som avviker statistiskt är Lund, Stockholm och Linköping. Publiceringarna från Lund och Stockholm tenderar att citeras mer än publiceringar från övriga universitet.

# multiferon<sup>®</sup>

human leukocyte interferon-alpha

Six  $\alpha$ -subtypes in play

- Sex interferon  $\alpha$ -subtyper:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 8$ ,  $\alpha 10$ ,  $\alpha 14$ ,  $\alpha 21$ <sup>1</sup>
- Potential för synergier mellan flera subtyper<sup>2,3</sup>
- Låg risk för resistensutveckling<sup>3,4</sup>

**Multiferon<sup>®</sup>** humant leukocyt interferon-alfa.

**Indikationer:** Malignt melanom: Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbacin (DTIC). Andra indikationer: Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapivikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste översynen av informationen 2008-01-30.

**Referenser:** 1. Stadler, R., et al. Acta Oncologica 2006;45:389-399. 2. Yamamoto, S., et al. Hepatology Research. 2002;24:99-106. 3. Ruuth et al, Anticancer research 2007;27:2109-2114. 4. Santantonio T et al. Journal of Hepatology 2006;45:758-761.



SWEDISH ORPHAN  
INTERNATIONAL

Drottninggatan 98, 111 60 STOCKHOLM  
Tel: 08-412 98 00, [www.swedishorphan.com](http://www.swedishorphan.com)

Publiceringarna från Linköping är signifikant mindre citerade än publiceringar från övriga universitet. Skillnaderna mellan övriga universitet kan inte säkerställas statistiskt.

Även när det gäller förändringarna i publiceringsvolym och relativt citeringsgenomslag är variationen mellan universiteten betydligt mindre än det vi finner vid analysen av de kliniskt anknutna onkologiska enheterna. Även i de onkolo-

gingsanslag, publiceringsaktivitet och citeringsgenomslag till svensk cancerforskning knuten till onkologiska kliniker vid landets universitetssjukhus ger, kanske något överraskande, inte stöd till hypotesen om stordriftsfördelar inom den kliniskt orienterade cancerforskningen vid universitetssjukhus.

Koncentration av forskningsresurser gör inte de enskilda forskarna mer produktiva och det är uppenbart att den till

samhet kan analyseras på många olika sätt. Därför ska föreliggande arbete ses som ett inlägg i debatten<sup>6,7</sup> med syftet att ytterligare optimera resursutnyttjandet i svensk forskning.

Slutligen bör upprepas att vid diskussion om resurser har i denna studie enbart inräknats anslag från Cancerfonden och inte andra anslag från till exempel starka lokala cancerfonder och läkemedelsindustrin, vilka i klart högre utsträckning finns att tillgå vid de större och äldre universiteten.

**“Koncentration av forskningsresurser gör inte de enskilda forskarna mer produktiva och det är uppenbart att den till onkologiska kliniker kopplade cancerforskningen per se inte har en positiv korrelation till storleken på den onkologiska kliniken.”**

giska tidskrifterna ser vi en tendens till ett negativt samband mellan procentuell förändring i artikelproduktion och förändringen i relativt citeringsgenomslag. Framförallt uppvisar Lund och Umeå en positiv utveckling i citeringsgenomslag, men även artiklar från Stockholm citeras mer under den senare perioden.

Är förändringarna i relativt citeringsgenomslag statistiskt signifikant? Den positiva trenden för Umeå och Stockholm är statistiskt säkerställd. Vi kan inte med samma säkerhet fastslå att Lunds uppgång är signifikant. Sannolikheten för detta är endast 91 procent. Vi kan dock med stor säkerhet säga att nedgången för Uppsala är statistiskt signifikant.

#### SLUTSATSER

En i många avseenden central och utmanande forskningspolitisk fråga är om forskarnas produktivitet ökar när resurser koncentreras till vissa geografiska regioner och stora forskningsenheter. Slutsatsen av föreliggande bibliometriska genomgång av fördelningen av forsk-

onkologiska kliniker kopplade cancerforskningen per se inte har en positiv korrelation till storleken på den onkologiska kliniken. I vart fall tycks detta gälla vid universitetssjukhus av den storlek som vi har i Sverige.

Relationen mellan produktionsvolym och citeringsgenomslag förändras inte heller med ökad resurstilldelning. I stället antyder resultaten att kraftiga ökningar i publiceringsvolym sker på bekostnad av artiklarnas citeringsgenomslag. Om universitetens totala publiceringsaktivitet (inte enbart knuten till onkologiska kliniker) i onkologiska tidskrifter analyseras erhålls möjligen en något annorlunda bild med framför allt en mindre variation mellan universiteten men också en antydning att storleken kan ha en viss betydelse.

Siffrorna talar dock för att det krävs extremt stora ökningar i forskningsvolym för att åstadkomma marginella förbättringar i citeringsgenomslag.

Vi är väl medvetna om att cancerforskning som all annan forskningsverk-

#### Referenser

1. Bonaccorsi, A. & C. Daraio. "Exploring size and agglomeration effects on public research productivity", *Scientometrics*, 2005;63(1): 87-120.
2. Cohen, J.E. "Publication rate as a function of laboratory size in three biomedical research institutions", *Scientometrics*, 1981;3:467-487.
3. Seglen PO, Aksnes DW. "Scientific productivity and group size: A bibliometric analysis of Norwegian microbiological research", *Scientometric*, 2000;49(1): 125-143
4. Hällsten, Martin & Ulf Sandström. "Högskoleforskningens nya miljarder", i: *Det nya forskningslandskapet*, (red.) Ulf Sandström, Stockholm: SISTER, 2002.
5. Schubert, A. & W. Glänzel. "Statistical reliability of comparison based on citation impact of scientific publications", *Scientometrics*, 1983;5:59-74
6. Benner, Mats. *Kontrovers och konsensus: vetenskap och politik i svenskt 1990-tal*, Nora: Nya Doga, 2002.
7. Ziman, John. *Prometheus bound: science in a dynamic steady state*, Cambridge: Univ. Press, 1994.

RICKARD DANELL, FILOSOFIE DOKTOR SOCIOLOGI, SOCIOLOGISKA INSTITUTIONEN, UMEÅ UNIVERSITET



ROGER HENRIKSSON, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS  
MEDICINSK RÅDGIVARE, ONKOLOGI EUROPA, ASTRAZENCA



Resultaten från ATAC-studien\*  
har analyserats vid 100 månaders  
medianuppföljning och visar

# Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen  
vad gäller:

- minskad risk för alla typer av återfall med **24%**  
(absoluta tal 4,8 % HR 0.76 (0,67–0,87),  $p=0.0001$ )
- ökad sjukdomsfri överlevnad med **15%**  
(absoluta tal 4,1% HR 0.85 (CI 0,76–0,94),  $p=0.003$ )
- minskad risk för kontralateral bröstcancer med **40%**  
(absoluta tal 1,7% HR 0.60 (0,42–0,85),  $p=0.004$ )
- minskad risk för fjärrmetastaser **16%**  
(absoluta tal 2,4% HR 0.84 (0,72–0,97),  $p=0.022$ )

Vinsterna med Arimidex kvarstår och ökar även efter  
lång tids uppföljning. Det läkemedelsval du gör från  
start har betydelse de kommande nio åren.



**Arimidex® R<sub>x</sub> (F) (anastrozol) SPC 2007-10-11.** Aromatashämmare. Tablett 1 mg.  
Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer  
hos postmenopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer  
hos postmenopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med  
östrogenreceptornegativa tumörer. **För information om kontraindikationer, försiktig-  
het, biverkningar, pris och dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se)**

\*Referens: ATAC Trialists' Group, Published Online December 15, 2007  
DOI:10.1016/S1470-2045(07)70385-6

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje  
Telefon 08-553 260 00 • [www.cancer.nu](http://www.cancer.nu)





---

# RAYCLINIC

## – SVERIGES FÖRSTA PRIVATA CANCERKLINIK

---

För en dryg månad sedan invigdes RayClinic i Knivsta – norra Europas första privata cancerklinik. Grundaren och vd:n Roger Svensson har ambitionen att ge patienter strålningsterapi och omvårdnad baserad på det allra senaste inom forskning och teknologi. Levererat i en vacker miljö.

---

Den första vågen i debatten rullade in när RayClinic invigdes under festliga former i början av december förra året. Ädla drycker, snittar och tidningsdrottningen Amelia Adamo klippandes rosa invigningsband gick inte obemärkt förbi i medierna. Svenska Dagbladets ledarskribent applåderade den nya privata cancerkliniken som kan bidra till minskade värdköer i landstingen och göra den senaste tekniken tillgänglig för alla. Samtidigt som vänsterpartister med Birgitta Sevefjord i spetsen, oppositionslandstingsrådet i Stockholm, betackade sig och talade om "gräddfiler", "tudelade vårdssystem" och "vård för de rika".

Den andra debattvågen kom när RayClinic några veckor senare tecknade ett samarbetsavtal med Karolinska universitetssjukhuset om strålbehandlingar under 2008. Då blev även socialdemokratiska landstingspolitikern Ingela Ny-lund Watz in i diskussionen och menade att Karolinska borde satsa på att en gång för alla köpa in de "saknade" strålkano-

nerna i stället för att bereda vägen för privata kliniker.

Roger Svensson, grundare och vd för RayClinic, suckar trött när han än en gång måste redogöra för motiven bakom verksamheten.

– Ja, vi ska tjäna pengar på cancer-sjuka, säger han med tydlig ironi. Men grundtanken med vårt företag är att ge patienter tillgång till den absolut senaste behandlingen med hjälp av avancerad och ny teknisk utrustning.

– Och då menar jag alla patienter. Vi gör ingen skillnad mellan patienter från landsting och från privata kliniker. Dessutom har vi ambitionen att kunna ge dem ett bemötande präglad av respekt och förståelse. På vår klinik ser vi den psykosociala omvårdnaden som en viktig del i behandlingen.

### KÄNSLORNA VÄCKS

Roger Svensson är besviken på att polemiken är så endimensionell när det talas om konkurrens i sjukvården. Men så blir

det nästan alltid i mediasammanhang när vården diskuteras i termer av "allmän" och "privat", menar han. Det politiska dammet yr så att man missar målet. Nämligen vad som är bäst för patienten, menar Roger Svensson.

– Jag är medveten om att det faktum att vi är först när det gäller privat strålbehandling gör att frågor och känslor väcks. Men konkurrens och nya driftsformer är alltid bra – i alla branscher. Även när det gäller tjänster inom vård och omsorgssektorn.

– I dag drivs en betydande andel av primärvård, äldreomsorg och assistans privat – och mestadels skattefinansierad, en "utförsäljning" som för övrigt socialdemokraterna stod bakom. Landstingen köper en mängd olika tjänster från privata aktörer. Varför skulle de inte kunna köpa tjänster från ett professionellt företag inom cancervård likväl som inom andra behandlingsområden? frågar sig Roger Svensson retoriskt där han står i det nyinredda konferensrummet med



Roger Svensson och Maria Furberg  
framför det gamla barnsjukhuset  
Margarethahemmet utanför Knivsta,  
där RayClinic är en av hyresgästerna.



pennan i högsta hugg framför whiteboarden. En tavla han har fyllt med koncernen RayClinics olika dotterföretag och utvecklingsprojekt.

Vi befinner oss i Margarethahemmet strax utanför Knivsta. Två slottsliknande byggnader som känns lite malplacerade där i kanten av den uppländska granskogen. Byggnader som under förra seklet fungerade som sjukhem för barn med neurologiska och psykiatriska diag-

noser, och som med sitt formspråk leder tankarna till den sorgliga barnvisan "I en sal på lasarettet".

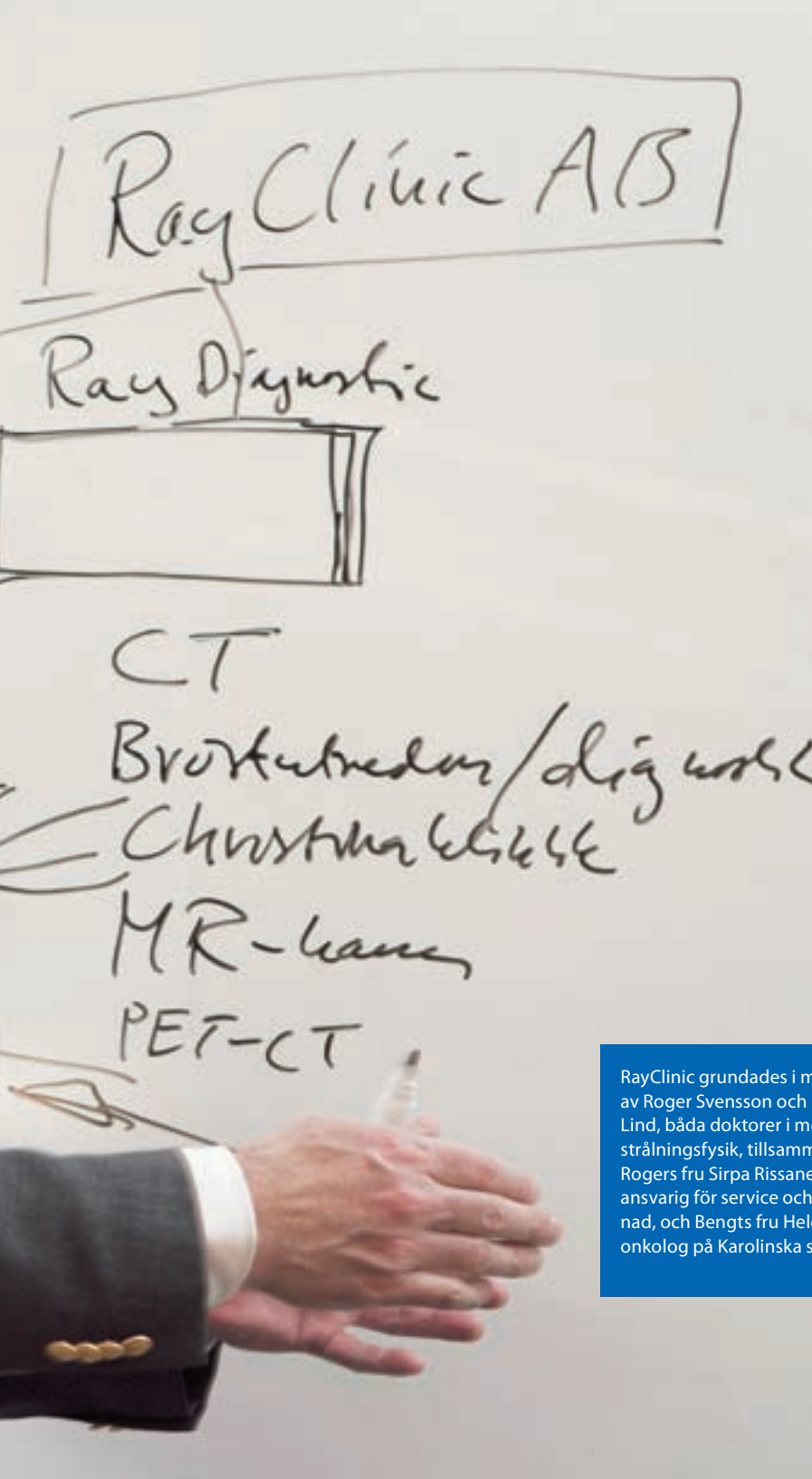
I dag står byggnaderna vita och topprenoverade i den bleka vintersolen. En rad skyltar berättar om de företag som numera bor i huset. Tillsammans med alla elever i den låg- och mellanstadieskola som är inrymd i ena byggnaden.

På plan två ligger RayClinics kontorslokaler. De gamla sjukhussalarna är

förvandlade till moderna kontor, sobert inredda i vitt och caffelattenyanser.

– Miljön är viktigt, säger Roger Svensson. Vi har inrett med avsikt att skapa en så harmonisk miljö som möjligt. Vi tror att det är viktigt för patientens välmående. Särskilt för cancerpatienter som kanske har både fysiska och psykiska bekymmer att tampas med, och som tidvis går igenom krävande behandlingar.





RayClinic grundades i mars 2002 av Roger Svensson och Bengt Lind, båda doktorer i medicinsk strålningsfysik, tillsammans med Rogers fru Sirpa Rissanen, som är ansvarig för service och omvårdnad, och Bengts fru Helena Lind, onkolog på Karolinska sjukhuset.

#### LJUSA OCH STILRENA LOKALER

I en annan del, i en nybyggd och låg huskropp i vinkeln bakom de två stora byggnaderna, ligger strålbehandlingsmottagningen. Här arbetar tre onkologisjuksköterskor, två sjuksköterskor och en undersköterska, två onkologer och en läkare, två sjukhusfysiker och en ingenjör.

Det doftar "nytt" i lokalerna och två elektriker står på varsin steg i korridoren och lägger sista handen vid några el-

dragningar i taket. Det är ljust och stilrent och miljön signalerar inte "sjukhus" utan snarare "spa" med de oljade ekdörarna med runda fönster, vita väggar och grå skiffergolv. I väntrummet kan man få sig en cappuccino och sitta en stund i en fåtölj och bläddra i någon av de nya veckotidningarna. Men några patienter syns inte till. Än.

– Den enda patient som är här just nu är inne på behandling. Efter lunch kom-

#### RayClinics behandlingsformer

**Stereotaktisk behandling** En strålterapi som innebär att patienten fixeras i behandlingsläge så att området som ska behandlas kan definieras väl och att många relativt enkla strålfält kan fokuseras mot tumören. Det leder till mer koncentrerad strålning mot tumören och mindre skador runt om på den friska vävnaden. Stereotaktisk precisionsbestrålning används vid väl lokaliserade, små, primära tumörer och metastaser i till exempel lunga, mediastinum, lever, njurar, bukspottskörtel och bukhåla och även godartade missbildningar. Tekniken utvecklades först vid Radiumhemmet på Karolinska universitetssjukhuset på 1990-talet och används i dag vid flera andra sjukhus, i Sverige och i världen.

Intensitetsmodulerad strålterapi IMRT, med ursprung från Karolinska institutet, är en behandling där man med stor precision kan rikta strålningen mot tumören framför allt på tumörer i senare stadier med närliggande känslig vävnad. Med hjälp av god kontroll av patientens andningsrörelser optimerar man bestrålningen. IMRT-behandlingar har nyligen påbörjats i Sverige men förväntas bli standardbehandling i framtiden. En stor del av patientgruppen i behov av IMRT har stora eller medelstora tumörer, där cancerceller har infiltrerat omkringliggande vävnad.

**Palliativ behandling** Smärtlindrande strålterapi erbjuds patienter med spridd cancersjukdom, där den kurativa effekten av strålning inte längre är möjlig. Patienter inom denna grupp ska erbjudas minsta möjliga väntetid för behandling för att undvika onödigt smärta. Palliativ strålning är aktuell för de patienter på RayClinic som har metastaser i hjärna, öron-näsa-hals, lunga, bröst, lever, buk, njurar, bukspottskörtel, prostata, mediastinum, ryggrad, skelett och extremiteter. Behandling kan också utföras vid godartade åkommor.



– Där ser du ett positionerings- och respiratory gatingsystem, som tar en 3D-bild av patienten, säger Roger Svensson och pekar upp på en vit box fäst i taket. Det hjälper oss att noggrannare och snabbare positionera patienten vid behandling i acceleratoren.

mer ytterligare tre. Men från och med nästa vecka drar det igång, då har vi tjugo patienter om dagen, berättar kontaktsjuksköterskan Karin Eriksson.

I dagsläget är en strålkanon är i bruk, men på andra sidan den två och en halv meter tjocka väggen till behandlingsrummet ligger ännu ett rum som också ska få en accelerator värd över 15 miljoner kronor.

– När allt är klart kommer vår kapacitet är ligga på 30 patienter om dagen per behandlingsrum. Vilket motsvarar 600–800 behandlingar per år varav un-

gefär hälften kurativa. Priset ligger på mellan 50 000 och 150 000 kronor per patient, vilket är ungefär samma ersättning som sjukhusen tar av landstingen, säger Roger Svensson.

De patienter som är på ingång till RayClinic är alla remitterade från Karolinska universitetssjukhuset, de flesta med bröstcancer. Men kompetensen och utrustningen finns för att behandla alla de vanligaste formerna av cancer, både kurativt och palliativt.

– Enligt den senaste SBU-rapporten (Statens beredning för medicinsk utvär-

dering) underutnyttjas strålbehandling i palliativt syfte. Vi vill bidra till att ändra den trenden.

– Det finns många faktorer som talar för att behovet av strålningsbehandling kommer att öka kraftigt framöver. Inte minst för att optimerad strålbehandling är kostnadseffektivt. Tittar man på incidensen i cancer i Sverige kommer den att ha fördubblats år 2030, säger Roger Svensson.

#### SAMTAL DIREKT

Ute i receptionen och väntrummet står Karin Eriksson med telefonluren i handen. Det är hon som är ansvarig för att ta emot nya patienter när de kommer till RayClinic. Karin Eriksson är också den som har den psykosociala specialkompetensen i personalen. Det första som sker för patienten när han eller hon kommer till RayClinic, innan man träffar en läkare, är ett möte med Karin.

– Vi samtalar om behandlingen, men kanske framförallt om andra saker. Det händer så mycket för en patient som får en cancerdiagnos, utöver det rent kroppsliga. Det är mycket oro, rädsla och nedstämdhet som vi kan hjälpa patienten att hantera.

På vissa cancerkliniker har resurserna till det psykosociala omhändertagandet nästan helt bantats bort på grund av tuffa sparkrav.

– Behandling vid cancer kan inte bara bestå av medicinsk behandling. Samtalet är en otroligt viktig del. Det förstår man här på RayClinic, säger Karin Eriksson.

Roger Svensson skyndar sig att tillägga:

– Vi vill inte kritisera någon. Vi har goda kontakter med landstingen, och med Radiumhemmet på Karolinska sjukhuset inte minst, som är positiva till vårt samarbete. Vår förhoppning är att RayClinic ska kunna tillföra landstingen något genom vår specialiserade verksamhet, säger han diplomatiskt.

I dagsläget kommer RayClinics patienter från Stockholm med omnejd men så småningom blir upptagningsområdet betydligt större, om Roger Svensson får bestämma. Knivsta ligger lägligt nära Arlanda.

– Avsikten är att sluta avtal med svenska försäkringsbolag, men också utländska, och andra förmedlare av vård-





Den datortomograf eller CT som är installerad på RayClinic är av senaste modell, med extra stort "hål" för att underlätta för bland annat bröstcancer-patienter att ligga med armarna ovanför huvudet



Patienten Nazek Habib ska just få sin tredje behandling av totalt 16. En genomsnittlig behandling tar 15-20 minuter, och hela behandlingsserien görs på ungefär sex veckor.





Istapparna i taket är ett glaskonstverk av konstnären Rolf Sinnemark, tapparna skimrar i olika färger när rummet är nedsläckt och strålning pågår.



Ann-Christine Severin och Maria Furberg har jobbat tillsammans i 20 år, först på Karolinska sjukhuset och nu på RayClinic. – Här är beslutsvägarna mycket kortare och vi kan vara med och påverka verksamheten på ett helt annat sätt än i en stor organisation”, säger Maria.

tjänster. Ett av våra affärsområden Ray Venture har nyligen öppnat ett kontor i London. Och jag är just hemkommen från Dubai där vi har tagit de första kontakterna med hälsovårdsministeriet. Vi planerar nu även att etablera någonting österut där en stor kundgrupp finns, berättar Roger Svensson.

#### BREDDAR KUNDBASEN

Att vinnlägga sig om att klinken har kunder från fler håll är en högst medveten satsning. Detta för att undvika ett "ohälsosamt" beroende av en enda kund (läs: landstingen). Eftersom historien vid flera tillfällen har visat att svenska privata vårdgivare kan stå och falla med den politiska majoriteten i regering och riksdag.

– När vi första gången planerade att starta kliniken mötte vi starkt motstånd. När det blev ny politisk majoritet 2002 fick vi verkligen jobba i motvind.

---

#### RayClinic

- RayClinic grundades 2002.
- Koncernen RayClinic (25 anställda) omfattar, utöver RayClinic i Knivsta, Christinakliniken AB vid Sohphiahemmet med en bröstmottagning och medicinsk behandlingsavdelning.
- 2005 påbörjades ett samarbete med Sveriges lantbruksuniversitetet SLU om veterinär- och djuronkologi, ett samarbete som fortfarande pågår.
- RayClinic är en part av 22 i EU:s sjätte ramprogram "Combating Cancer" där Karolinska institutet är koordinator med målet att utveckla högupplöst diagnostisk utrustning och tumörsökande spårämnen.
- Sedan januari 2007 är RayClinic noterat på First North som ägs av Stockholmsbörsen.

*Källa: RayClinic*

---





Karin Eriksson sjuksköterska med psykosocial kompetens. En behandling på RayClinic introduceras alltid av Karin, då det finns tid för patienten att prata av sig: – Hos oss är inga frågor för små eller för dumma.

I dag – med en borglig statsminister, som dessutom är gift med ett borgligt sjukvårdslandstingsråd – är läget ett annat. Roger Svensson tycker det är synd att inte fler utnyttjar medvinden.

– Svensk medicinsk vård är bland det bästa som går att uppbringa i världen. Det finns en enorm potential att utveckla nya affärsområden här, säger Roger Svensson

Landstingen som bas för exportföretag? Kanske skulle Roger Svenssons djärva förslag vara något som en gång för alla skulle råda bot på resursbristen inom svensk vård.

– Sverige har en tradition av att vara tidigt ute med nya behandlingar. Men faktum är att USA och Japan är på väg att gå om oss. I Sverige har vi satsat alldeles för lite på utveckling av ny teknik och på forskning, säger Ola Brodin do-

cent i onkologi och en av RayClinics läkare. En dag i veckan är han här i Knivsta och resten av veckan finns han på Karolinska sjukhuset i Huddinge.

Forskning och ny teknik är områden som både Ola Brodin och Roger Svensson brinner för.

– Inom landstinget dras man med en kroniskt dålig ekonomi och är det något som får stryka på foten så är det ofta utvecklingssatsningarna.

Min förhoppning är att RayClinic ska kunna bidra till att driva utvecklingen vidare vad gäller cancerbehandling, säger Ola Brodin.

Hans övertygelse är att forskning och utvecklingssatsningar alltid lönar sig.

– Effektivare behandling leder till förbättrade chanser för ökad överlevnad men också till lägre kostnader för vårdgivaren. Felbehandlade och underbe-

handlade patienter kostar i slutändan mycket pengar, säger Ola Brodin.

#### GOTT OM UTVECKLINGSPROJEKT

Det finns gott om framtidsplaner på RayClinic. Bland annat är man intresserad av att vidareutveckla adaptiv strålbehandling där strålningsdosen anpassas över tid i takt med att tumören förändras under behandlingsperioden. Det finns också ett pågående samarbete med Karolinska institutet, via ett EU-projekt, där man tittar på hur man med känsligare tumörkameror (PET-CT) noggrannare kan diagnostisera tumörens utbredning och förutse reaktionen på strålningen.

I ett spin off-bolag (C-rad) från Karolinska institutet har Roger Svensson tillsammans med forskningschefen och klinikens andre grundare Bengt Lind





I samma fastighet som Ray-Clinic ligger en skola, och utanför klinikens väntrum springer barn på rast. – Det är härligt att vi kan se barnen. Det ger patienterna en positiv känsla och hjälper dem att fokusera på det friska i stället för det sjuka, säger kontaktsjuksköterska Karin Eriksson.

– Att få vistas i en fin och lugn miljö, och få en god kopp kaffe, är små saker, men som ändå bidrar till patientens viktiga välbefinnande, säger Karin Eriksson.



## Vaginal torrhet!

### Många har besvär, få talar om det!

*Vaginal torrhet kan vara ett besvärande symptom för kvinnor med bröstcancer som behandlas med anti-hormonell terapi. Nu finns Replens som rekommenderas av Svenska Bröstcancergruppen och ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av vaginal torrhet hos kvinnor med bröstcancer som behandlas med aromatashämmare.<sup>1-2</sup>*

*Replens är det enda läkemedlet mot vaginal torrhet som inte innehåller hormoner.*

*Replens är en hormonfri vattenbaserad gel som naturligt återställer den normala fuktbalansen i slidan.*

*Replens finns även att köpa receptfritt på apoteket.*



REPLENS Indikation: Symtomatisk behandling av vaginal torrhet hos postmenopausala kvinnor.  
Dosering: 3 applikatorer per vecka.  
För fullständig information, se Fass.



CampusPharma

Erik Dahlbergsgatan 11B, 411 26 Göteborg  
Tel 031-20 50 20  
info@campuspharma.se www.campuspharma.se

1. Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer – lokala östrogenbristsymtom 2007.  
2. LFN beslut 14 september 2007.

**REPLENS™**

Underliv i harmoni – utan hormoner

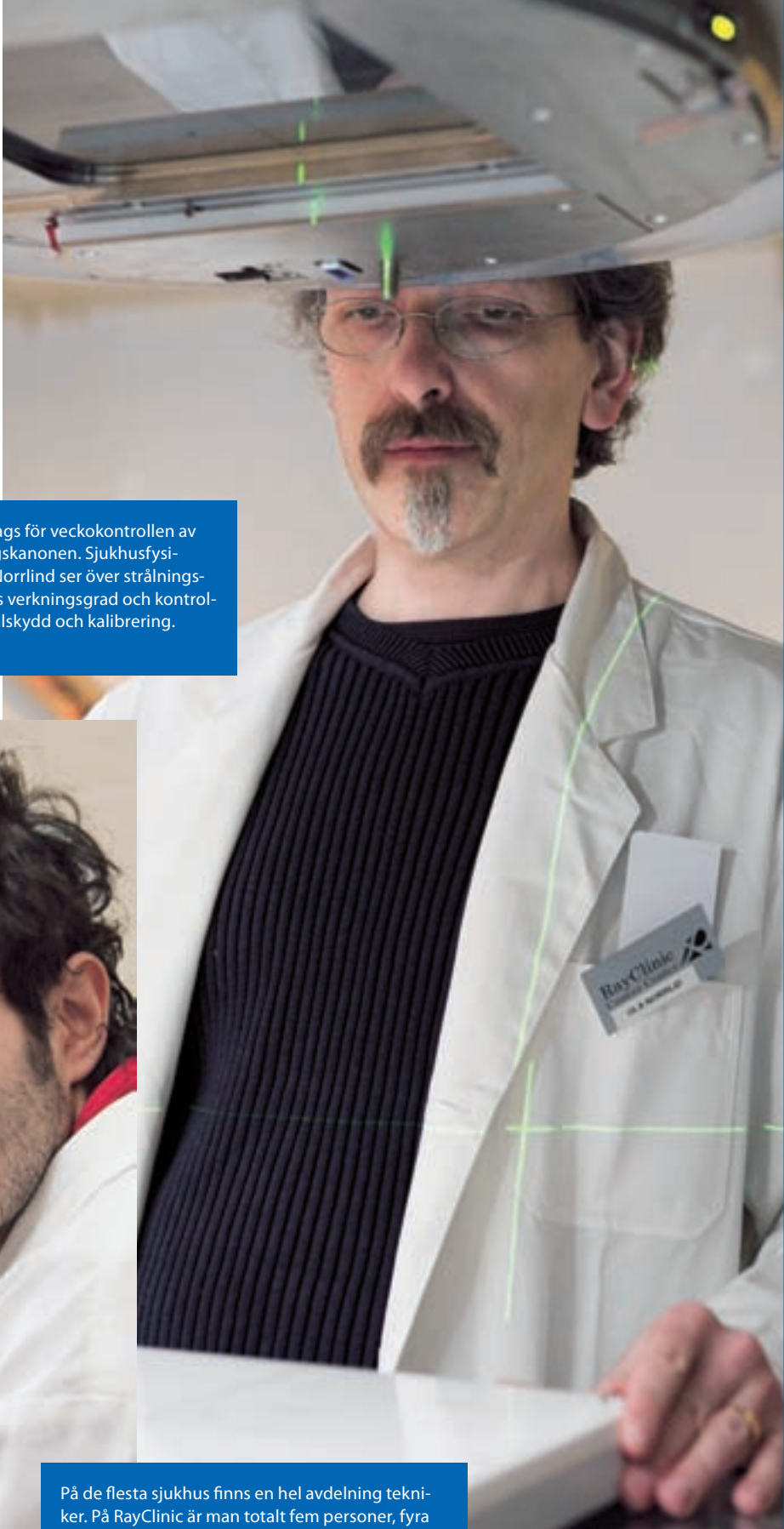
## ... kliniken i fokus

varit med om att utveckla en 3D-kamera som tar hänsyn till patientens andningsrörelser och snabbare gör den så kallade "upplinjeringen" av patienten. En utrustning som finns i RayClinics behandlingsrum.

– Tack vare kameran blir strålbehandlingen noggrannare och man kan uppnå bättre behandlingsresultat.

Roger Svensson och hans kolleger har också börjat snegla på IT. Telemedicinen är här för att stanna, om man frågar Roger Svensson.

– Med hjälp av dagens teknik kan man knyta ihop specialister och kliniker oavsett var de befinner sig i världen. Den utvecklingen vill RayClinic delta i, säger Roger Svensson.



Det är dags för veckokontrollen av strålningskanonen. Sjukhusfysiker Ola Norrlind ser över strålningsdosernas verkningsgrad och kontrollerar strålskydd och kalibrering.



På de flesta sjukhus finns en hel avdelning tekniker. På RayClinic är man totalt fem personer, fyra legitimerade sjukhusfysiker varav två seniora och en ingenjör. – Det fungerar bra, vi kan alltid ringa till kolleger på andra sjukhus om vi behöver diskutera något, säger sjukhusfysiker Sebastian Sarudis.

CHARLOTTE SCHRÖDER, MEDICINJOURNALIST  
JEANETTE HÄGGLUND, FOTOGRAF



Nightingale

björnkram fleecemössa choklad med kanelbullar  
por jobbarkompisar sammanträde höstfärger sill  
dgubbar födelsedagar höstpromenader snart är o  
n fikapaus och varma kanelbullar björnkram fleec  
oklad med kanelbullar solvarma klippor jobbarkom  
mmanträde Signifikant förlängd överlevnad höstfä  
rnkram kan sägas på många sätt jordgubbar föde  
stpromenader yoga dagishämtning fikapaus och v  
lar björnkram fleecemössa choklad med kanelbul  
barkompisar sammanträde höstfärger jordgubba  
stpromenader yoga dagishämtning fikapaus och v  
nelbullar björnkram fleecemössa choklad med kar  
ma klippor jobbarkompisar sammanträde höstfär  
dgubbar födelsedagar höstpromenader yoga fika

Herceptin® [trastuzumab] är den enda behandlingen specifikt riktad mot HER2-positiv bröstcancer som har visat att den signifikant förlänger den sjukdomsfria och totala överlevnaden vid såväl tidig som metastaserad bröstcancer.<sup>1-4</sup>



Ref: 1. Smith I, et al. Lancet 2007;369:29-36. 2. Marty M, et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-74. 3. Slamon DJ, et al. N Engl J Med 2001;344:783-92. 4. Cook-Bruns N. Oncology 2001; 61 [Suppl 2]:58-66.

Herceptin® [trastuzumab] (L01XC03) R,F är en monoklonal antikropp.

**Indikationer:** Herceptin bör endast användas till patienter vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2 genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod.

**Tidig bröstcancer:** Herceptin är indicerat för behandling av patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling.

**Metastaserad bröstcancer:** a) som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.

b) i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt.

c) i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

d) i kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

**Beredningsform, förpackningar och pris (AUP):** Herceptin 150 mg. Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab. 1 injektionsflaska á 6357 kr.

**Dosering:** 2, 4, 6 eller 8 mg/kg kroppsvikt givet som intravenös infusion enligt doseringsschema.

**Varningar och försiktighet:** Hjärtbiverkningar har observerats hos patienter som behandlats med Herceptin. Patienter som bedöms lämpliga för behandling skall därför genomgå hjärtundersökning och hjärtfunktionen bör kontrolleras regelbundet under Herceptinbehandlingen. Överkänslighetsreaktioner- och allergiliknande reaktioner inträffar vanligtvis under eller omedelbart efter den första infusionen. De flesta händelser inträffar inom 2,5 timmar efter starten av den första infusionen. Produktresumé uppdaterad 2007-04-24.



# RADIONUKLIDER SLÅR UT METASTASERNA

Radionuklidterapi används i begränsad omfattning för cancerbehandling i Sverige i dag. Men med systemisk radionuklidterapi är det möjligt att behandla spridd cancer, till och med tumörer som vid behandlingstillfället ännu inte upptäckts. Svenska forskare ligger långt framme i arbetet med att hitta passande målsökande substanser och optimala radionuklider, men det finns en del kvar att göra, skriver radiofysiker **Helena Uusijärvi**, avdelningen för radiofysik, Göteborgs universitet.

**C**ancerbehandling med radionuklider startade på 1940-talet då man behandlade tyroideacancer med hjälp av radioaktiv jodid ( $^{131}\text{I}$ ). I dag används fosfor-32 ( $^{32}\text{P}$ ), strontium-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ), renium-186 ( $^{186}\text{Re}$ ), samarium-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ) och tenn-117 ( $^{117}\text{Sn}$ ) i olika kemisk form för palliativ behandling av skelettmetastaser<sup>2</sup> och  $^{131}\text{I}$ -MIBG (metajodbensylguanidin) och yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) och lutetium-177-märkta somatostatinanaloger ( $^{177}\text{Lu}$ ) för behandling av neuroendokrina tumörer<sup>3,4</sup>.

Två radioaktiva läkemedel är godkända av Läkemedelsverket, nämligen 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) och  $^{131}\text{I}$ -tositumomab (Bexxar). Dessa två läkemedel används mot non-Hodgkins lymfom.

Spridd tumörsjukdom är i de flesta fall svårbotad med dagens behandlingsmetoder. Fördelen med radionuklidte-

rapir är att alla tumörer, även de som inte är kända vid behandlingstillfället, kan behandlas. Tumörstorleken i en patient kan variera från en enskild tumörcell till en tumördiameter på flera centimeter. För en lyckad behandling krävs en stråldos i alla tumörer i kroppen. Samtidigt är det viktigt att hålla nere stråldosen till de kritiska organen, till exempel benmärg och njurar. Detta kan vara svårt att uppnå i dagsläget, men genom att välja ett lämpligt radioaktivt läkemedel kan förutsättningarna förbättras.

## BINDS BARA TILL TUMÖRCELL

Ett radioaktivt läkemedel består av en tumörsökande substans, till exempel en antikropp eller en receptorbindande substans, bunden till en radionuklid. I enskilda fall kan radionukliden i sig, i en lämplig kemisk form, tas upp i tillräcklig grad i tumörvävnaden, som vid ra-

diodod-behandling av differentierad tyroideacancer.

Ett optimalt radioaktivt läkemedel för tumörterapi skall bindas specifikt till tumörcellerna utan att binda till normala celler, radionukliden skall ha optimala egenskaper så att hög stråldos kan ges till tumörcellerna samtidigt som normala celler får så låg stråldos som möjligt.

Biodistributionen för läkemedlet skall vara sådan att uppehållstiden i tumörvävnaden skall vara lång, medan den ska vara kort i främst de kritiska organen. I dag pågår omfattande forskning för att finna lämpliga specifika tumörsökande molekyler och radionuklider med lämpliga strålningsegenskaper för olika tumörsjukdomar.

Vid val av radionuklid studerar man vilken typ av strålning som sänds ut när radionukliden sönderfaller, som laddade



partiklar (alfapartiklar och elektroner) och fotoner. Fotonerna kan användas för att följa läkemedlet i kroppen med hjälp av en gammakamera, men i övrigt ger de bara en onödig stråldos till normalvävnaden. Därför är det önskvärt att använda radionuklider som sänder ut begränsat med fotoner vid terapi. Stråldosen till tumörerna kommer i huvudsak från de laddade partiklarna.

För att få en hög stråldos till tumörvävnaden är det viktigt att räckvidden för de laddade partiklarna är anpassade efter storleken på tumörerna. För radionuklider som sänder ut partiklar med hög energi och lång räckvidd, som  $^{90}\text{Y}$ , kommer mycket av energin att deponeras

vid vara negativ. Partiklar med kort räckvidd ger bara en stråldos till celler i närheten av sönderfallet. Celler i områden av tumören som inte har något radionuklidupptag kan då överleva behandlingen och fortsätta dela sig<sup>6</sup>. I det fallet måste radionuklider med längre räckvidd användas. Både subcellulär och makroskopisk radionuklidfördelningen är av vikt när man använder en radionuklid med kort räckvidd, medan det är mindre viktigt för radionuklider med lång räckvidd.

Det är viktigt att den absorberade dosen till de kritiska organen är låg. Den mängd av det radioaktiva läkemedlet som kan ges bestäms av stråldosen till

mer energi i en stor kropp, som en människa, än i en liten djurkropp. Därför kommer stråldosen från fotoner till normalvävnaden att vara mycket mindre i möss och råttor än i människor<sup>7</sup>.

Det kan därför hända att man får bra terapieresultat i djurstudier med radionuklider som både sänder ut elektroner och mycket fotoner, till exempel indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ), gallium-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) och jod-125 ( $^{125}\text{I}$ ), även om nukliden inte lämpar sig för terapi i människor. Det är därför viktigt att ta hänsyn till fotonbidraget när man utvärderar en radionuklid för systemisk terapi.

Det är många faktorer som spelar in när det gäller att hitta den optimala radionukliden för terapi. Skall man välja en lång räckvidd där radionuklidfördelningen inte är kritisk, men där stråldosen i normalvävnaden runt tumören blir stor? Eller skall man välja en kort räckvidd där man kan få mycket högre stråldos till tumören jämfört med normalvävnaden, men där det samtidigt är viktigt att alla celler binder den radioaktiva substansen?

Vilken halveringstid radionukliden bör ha beror på farmakokinetiken hos läkemedlet. Med ett snabbt upptag och snabb utsöndring från tumören kan en kort halveringstid vara att föredra. En längre halveringstid kan däremot vara att föredra om radionukliden stannar i tumören, men snabbt försvinner från den normala vävnaden. En annan viktig aspekt är möjligheten till produktion av radionukliden och möjlighet att fästa den på tumörsökande substanser.

I dag används  $^{177}\text{Lu}$ -bundna somatostatinanaloger vid behandling av neuroendokrina tumörer.  $^{177}\text{Lu}$  är ett av grundämnena i lantanidserien. Alla lantanider har liknande kemiska egenskaper och det är därför möjligt att fästa dem till tumörsökande substanser med samma metoder som för  $^{177}\text{Lu}$ . Genom att teoretiskt utvärdera alla lantanider med en halveringstid mellan en timme och 15 dagar, med stabila eller långlivade dotternuklider och med ett begränsat fotonbidrag erhöles ett antal radiolantanider som gav betydligt högre stråldos till tumör jämfört med normalvävnaden<sup>8</sup>.

För att en radionuklid skall kunna användas för terapi är det viktigt att den kan produceras i stora mängder och med hög renhet. Med de förutsättningarna

” Det är viktigt att ta hänsyn till fotonbidraget när man utvärderar en radionuklid för systemisk terapi.”

ras i en relativt stor tumör (mer än ett gram), medan stråldosen i en mindre tumör blir låg, samtidigt som en stor mängd energi deponeras i den friska vävnaden utanför tumören.

För radionuklider som sänder ut partiklar med kort räckvidd, som elektroner med låg energi (fosfor-33 –  $^{33}\text{P}$ ) eller alfapartiklar (astat-211 –  $^{211}\text{At}$ ), kommer den största delen av energin som sänds ut att deponeras i tumören och endast en liten del i den normala vävnaden utanför, även för små tumörer.

Vid radionuklidterapi är det önskvärt att radionukliden tas in i tumörcellerna (internaliseras), medan de stannar utanför cellerna i den normala vävnaden. I det fallet är en kort räckvidd mycket fördelaktig eftersom partiklarna inte når fram till den strålkänsliga cellkärnan i normalvävnaden, medan en stor del av energin som sänds ut i tumörerna deponeras just i cellkärnan<sup>5</sup>. På så sätt får man en högre stråldos till tumören jämfört med normalvävnaden, vilket är målet med radionuklidterapi.

Om radionuklidfördelningen i tumören inte är homogen, det vill säga om man inte har ett upptag i alla delar av tumören, kan å andra sidan en kort räck-

vid räckvidd vara negativ. Partiklar med kort räckvidd ger bara en stråldos till celler i närheten av sönderfallet. Celler i områden av tumören som inte har något radionuklidupptag kan då överleva behandlingen och fortsätta dela sig<sup>6</sup>. I det fallet måste radionuklider med längre räckvidd användas. Både subcellulär och makroskopisk radionuklidfördelningen är av vikt när man använder en radionuklid med kort räckvidd, medan det är mindre viktigt för radionuklider med lång räckvidd.

Det är viktigt att den absorberade dosen till de kritiska organen är låg. Den mängd av det radioaktiva läkemedlet som kan ges bestäms av stråldosen till de kritiska organen. Två kritiska organ vid radionuklidterapi är benmärg och njurar. Benmärgen är ett av kroppens mest strålkänsliga organ och är dosbegränsande om radionukliden tas upp specifikt i benmärgen eller om radionukliden stannar i blodomloppet en längre tid. Det är ofta fallet när antikroppar används som tumörsökande substans. Benmärgen kan också vara dosbegränsande när man använder radionuklider som sänder ut mycket fotoner.

Njurarna kan vara det kritiska organet när det radioaktiva läkemedlet utsöndras via njurarna, och radionukliden delvis stannar kvar i njurvävnaden. Det kan vara fallet när små peptider används som tumörsökande substans.

#### MÅNGA FAKTORER SPELAR IN

Många radionuklider har föreslagits för terapi. I de flesta teoretiska studierna har bara hänsyn tagits till de laddade partiklarna medan fotonerna har ignorerats. Många elektronstrålare sänder även ut mycket fotoner som kommer att ge en stråldos till normalvävnaden.

När en radionuklid utvärderas för terapi görs ofta studier på små djur, såsom möss och råttor. Fotoner avger mycket



Diagnos: AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG  
LUNGCANCER

Överlevnad utan Tarceva: CA 4,7 MÅNADER\*

Överlevnad med Tarceva: CA 6,7 MÅNADER\*

SVART PÅ VITT.

DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

Den patient som fått diagnosen avancerad icke småcellig lungcancer kan leva längre med Tarceva. Tarceva är den första HER 1/EGFR-hämmare som i kliniska studier visat sig förlänga överlevnaden i den här patientgruppen, som har sviktat på minst en tidigare cytostatikabehandling.

BR.21 studien\* visade att Tarceva ökade medianöverlevnaden signifikant med 42,5 % (från 4,7 månader i

placebogruppen till 6,7 månader i Tarcevagruppern) och ettårsöverlevnaden med 45 % (från 21,5 % med placebo till 31,2 % med Tarceva).

Ge patienter med diagnosen icke småcellig lungcancer chansen att leva längre med Tarceva.

Läs mer på [www.tarceva.se](http://www.tarceva.se)

\* Shepherd FA et al. NEJM 2005;353:123-132.

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2007-07-24. Indikationer: Behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. Förpackningar och priser (AUP): Filmträgerad tablett 30 st 25 mg (4 698 kr), 100 mg (16 125 kr), 150 mg (19 829 kr). För mer information se [www.fass.se](http://www.fass.se)

kvarstod sex radiolantanider:  $^{177}\text{Lu}$  och terbium-161 ( $^{161}\text{Tb}$ ) som sänder ut partiklar med medellång räckvidd; promethium-149 ( $^{149}\text{Pm}$ ) och holmium-166 ( $^{166}\text{Ho}$ ) som sänder ut partiklar med lång räckvidd och tulium-167 ( $^{167}\text{Tm}$ ) och holmium-161 ( $^{161}\text{Ho}$ ) som sänder ut partiklar med kort räckvidd men tyvärr även en del fotoner.

De två sistnämnda nukliderna, särskilt  $^{161}\text{Ho}$ , kan tänkas vara bra för terapi av små tumörer (mindre än 0,1 gram).  $^{149}\text{Pm}$  och  $^{166}\text{Ho}$  kan vara substitut för  $^{90}\text{Y}$  för terapi av stora tumörer. För behandling av mycket små tumörer, mikrometastaser, bör man överväga att använda till exempel  $^{161}\text{Ho}$ . Generellt tror vi dock mest på  $^{177}\text{Lu}$  och  $^{161}\text{Tb}$ , vars elektroner har medellång räckvidd.

För dessa nuklider är det inte kritiskt att alla celler binder och tar upp radionukliden eftersom räckvidden är i storleksordningen drygt 20 celler. Samtidigt är räckvidden så pass kort att det kan vara möjligt att få en hög stråldos till en tumör utan att få en hög stråldos till den omkringliggande friska vävnaden.

#### STOR POTENTIAL ATT BOTA

$^{177}\text{Lu}$  bundet till somatostatinanaloger har gett lovande resultat vid behandling av neuroendokrina tumörer<sup>9,10</sup>. Vad som skulle kunna vara en fördel med  $^{161}\text{Tb}$  framför  $^{177}\text{Lu}$  är utsändningen av en större mängd partiklar med mycket kort räckvidd, storleksordningen en cell eller mindre. Dessa partiklar ger en ytterligare ökad stråldos till tumörcellerna jämfört med de friska cellerna om radionukliden internaliseras i cellerna i tumören men inte i normalvävnaden.

Radionuklidterapi har en stor potential att kunna bota patienter med spridd tumörsjukdom som i dag har dålig prognos. Det är viktigt att satsa på forskning inom detta område för att komma fram till passande målsökande substanser och optimala radionuklider och därmed förbättra behandlingen. Svenska forskare ligger långt fram i forskningen, men det finns ännu mycket kvar att göra.

#### Referenser

1. Seidlin SM, Rossman I. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid; a 6-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9:1122-1137.
2. Pauwels EK, Stokkel MP. Radiopharmaceuticals for bone lesions. Imaging and therapy in clinical practice. *Q J Nucl Med* 2001;45:18-26.
3. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, et al. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with  $^{111}\text{In}$ -MIBG therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:193-198.
4. Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in oncology: role in diagnosis and treatment. *BioDrugs* 2005;19:145-163.
5. Uusijärvi H, Bernhardt P, Ericsson T, Forssell-Aronsson E. Dosimetric characterization of radionuclides for systemic tumor therapy: influence of particle range, photon emission, and subcellular distribution. *Med Phys* 2006;33:3260-9.
6. Uusijärvi H. Ph.D thesis: Dosimetry and tumour control probability in radionuclide therapy - influence of radionuclide properties and activity distribution, Göteborg University; Göteborg, 2007.
7. Uusijärvi H, Bernhardt P, Forssell-Aronsson E. Translation of dosimetric results of preclinical radionuclide therapy to clinical situations: influence of photon irradiation. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:268-74.
8. Uusijärvi H, Bernhardt P, Rösch F, Maecke HR, Forssell-Aronsson E. Electron- and positron-emitting radiolanthanides for therapy - aspects of dosimetry and production *J Nucl Med* 2006 accepted.
9. Forrer F, Uusijärvi H, Storch D, Maecke H, Mueller-Brand J. Treatment with Lu-177-DOTATOC in patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with Y-90-DOTATOC. *J Nucl Med* 2005.
10. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-62.



HELENA UUSIJÄRVI, FILOSOFIE DOKTOR I RADIOFYSIK, AVDELNINGEN FÖR RADIOFYSIK, GÖTEBORGS UNIVERSITET





# UPPTÄCK MÖJLIGHETERNA MED SUTENT VID FÖRSTA LINJENS METASTASERANDE NJURCANCER.

M-PRO-07-SUT07.1.05

## EUROPEISKA RIKTLINJER FÖR NJURCANCERBEHANDLING

- Sunitinib (Sutent) är rekommenderat som **första linjens** behandling av låg/medel risk (MSKCC) patienter (Grad A rekommendation)

*Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007.*

 **SUTENT**<sup>®</sup> kapsel  
sunitinibmalat

**Sutent** (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmånerna. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Förpackningar och priser: kapslar 12,5 mg 30 st (12 791 kr), 25 mg 30 st (25 414, 50 kr), 50 mg 30 st (50 662 kr). Pfizer AB. Tel 08-550 520 00. [www.pfizer.se](http://www.pfizer.se)  
För mer information se [www.fass.se](http://www.fass.se). November 2007.



American Society of Clinical Oncologys symposium  
för gastrointestinal cancer ASCO GI bjuder riktigt bra översikts-  
föreläsningar och uppdateringar inom hela det gastrointestinala  
området, skriver professor Mef Nilbert, som här rapporterar från  
det senaste symposiet i Orlando, Florida.

ASCO:s senaste huvudmöte i Chicago hade 19 968 besökare. ASCO GI i Orlando, Florida, i januari 2008 hade 2 550 besökare. Av siffrorna kan man dra slutsatsen att gastrointestinal cancer är ett onkologiskt huvudområde och att ASCO GI kommit för att stanna.

Liksom tidigare år kanske man sparar huvudstudierna till det stora ASCO-mötet, men å andra sidan bjuder ASCO GI riktigt bra översiktsföreläsningar och uppdateringar inom hela det gastrointestinala området. Jämfört med huvudmötet syns också fler icke-onkologer – kirurger, gastroenterologer, patologer, tumörbiologer, epidemiologer – och det multidisciplinära deltagandet bjuder uppiggande debatter om den vetenskapliga bakgrunden för olika behandlingsprinciper.

Här följer en sammanfattning av föreläsningar och postrar:

#### ESOFAGUSCANCER ÖKAR I USA

Dr. William J Blot, amerikansk cancer-epidemiolog från Rockville, visade den dramatiska ökningen av adenocarcinom hos vita män där dessa tumörer i dag utgör 75 procent av esofaguscancerarna. Orsaken är inte klarlagd, men ökningen sammanfaller med den amerikanska fet-

maepidemin. Kroppsyta och fetma är tydliga riskfaktorer för dessa tumörer, särskilt tycks balfetma öka risken för gastroesofageal reflux, och därmed för Barrett's esofagus och adenocarcinomutveckling.

#### ”Bör inte Sverige också ha ett register för ärftlig pankreas-cancer?”

Adenocarcinom i esofagus har en femårsöverlevnad på 15 procent. Detta i kombination med att incidensen fördubblas för varje decennium gör adenocarcinom i esofagus till ett område där preventiva insatser omgående behövs.

Flera abstrakter från USA rapporterade sämre överlevnad i gastrointestinal cancer och GIST (gastrointestinal stromacellstumör) hos afroamerikaner, latinamerikaner och hos individer med låg socioekonomisk status. Likaså visades afroamerikaner i mindre omfattning genomgå resektion för lokaliserad (icke-metastaserad) rektalcancer. Dessa fynd är inte nya, de bekräftar tidigare rapporter

och visar att det bör vara dags för stödprogram som kan identifiera och korrigera de faktorer som försämrar canceröverlevnaden i dessa grupper.

Genetiska profiler i relation till prognos och behandlingsrespons i kolorektalcancer och pankreascancer presenterades bland annat från forskargrupper i Pittsburgh, Chicago och Cleveland. I en studie från Padova presenterades dessutom en prognostisk genexpressionsprofil analyserad i perifert blod från patienter med ventrikeltumörer.

De flesta nu identifierade genprofiler omfattar 50–90 gener. Gastrointestinala cancer är heterogena, bland annat med avseende på differentiering och tumörbiologisk utvecklingsväg, vilket med stor sannolikhet påverkar genexpressionsprofilerna. Man kan därför förvänta att de gener/signaler som styr prognos och behandlingssvar kan vara relativt sett svaga, varför validering av dessa första data i oberoende material och med alternativa tekniker är centralt. Dock kan man notera att flera studier indikerar att gener i cellcykelreglering och tumörstroma kan spela en central roll.

Dr Ralph Hruban från Johns Hopkins i Baltimore höll en imponerande föreläsning om etiologi, genetik och tidig-



**ASCO GI HAR KOMMIT  
FÖR ATT STANNA**





diagnostik vid pankreascancer. Tidiga molekyllära avvikelser identifieras genom studier av pankreascystor, som hos högriskpatienter uppfattas vara förstadier till pankreascancer. Livstidsrisken för pankreascancer i befolkningen beräknas till 0,5 procent.

Epidemiologiska studier från det amerikanska registret för ärftlig pankreascancer visade stark riskökning vid flera kända genetiska syndrom. Bland dessa kan nämnas att individer med BRCA2-mutation beräknas ha en livstidsrisk på 5 procent och individer med p16-mutation 10–15 procents risk, medan de ovanligare syndromen familjär pankrea-

tit gav 25–40 procents risk och Peutz-Jeghers syndrom 60–70 procents livstidsrisk för pankreascancer.

Mot denna bakgrund bör man nationellt samla data och registrera utfall av eventuella interventioner. Bör inte Sverige också ha ett register för ärftlig pankreascancer?

#### KRAS VID KOLOREKTALCANCER

Diskussioner om KRAS-mutationer som prediktiv faktor för behandling med EGFR-hämmare i kolorektalcancer hördes på många ställen och vid flera tillfällen under mötet. Med all rätt – KRAS-testning är den första behandlingspre-

diktiva faktorn för målstyrd behandling av kolorektalcancer. Fyndet ger oss möjlighet att bespara de 40 procent av patienterna som har mutationer biverkningar av en dyr behandling som inte har effekt.

Det finns i dag retrospektiva KRAS-data från sex studier som visar respons hos 0–6 procent av de patienter vars tumörer bär KRAS-mutationer jämfört med 10–49 procent av de patienter vars tumörer inte bär KRAS-mutationer.

Dr. Joseph Tabernero från Barcelona presenterade ett begränsat material där KRAS-status bestämts i en serie med en intressant design; patienterna förbehandlades med cetuximab, varefter FOLFIRI lades till. Av de 19 patienter som hade KRAS-mutation svarade ingen på cetuximab i singeldos, medan responsen steg till 32 procent efter tillägg av FOLFIRI (vilket hänförs till cytostatikatilägget).

Hos de 29 patienter vars tumörer inte hade KRAS-mutation svarade 27 procent på cetuximab i singeldos och 55 procent på behandlingen efter tillägg av FOLFIRI. För att nå än längre med målstyrd EGFR-hämning skulle vi behöva ytterligare behandlingsprediktiva faktorer. Det finns bara ett fåtal studier som indikerar andra möjliga markörer, men bland dessa är polymorfier i EGF och EGFR, liksom mRNA-nivåer av EGFR-liganderna amfiregulin och epiregulin.

Mer data avseende KRAS-mutationer och EGFR-hämning väntas vid ASCO:s huvudmöte senare i år, men redan nu är fynden så starka att det är dags att diskutera strategi för testning i Sverige.

Enligt min uppfattning skall KRAS-mutationsdiagnostik erbjudas vid kolorektalcancer precis på samma sätt som HER2-testning i bröstcancer. Det finns i dag flera kit på marknaden, varav de flesta kräver ett molekyllärt laboratorium och erfarenhet av DNA-analyser från paraffinvävnad, men det har vi ju i Sverige.

Två danska grupper presenterade intressanta data inom området biomarkörer. Dr. Julia Johansens forskargrupp från Herlev visade att glykoproteinet YKL-40 mätt i serumprover som tagits före behandling på patienter med metastaserande kolorektalcancer korrelerade med totalöverlevnad i en multivariat analys.





**ERBITUX®**  
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

## ERBITUX—the choice of enhanced therapy

- Metastatic colorectal cancer: Demonstrated efficacy in combination with irinotecan<sup>1</sup>
- Locally advanced head and neck cancer: Significant prolongation of survival in combination with radiotherapy<sup>2</sup>



- 1 Cunningham D et al. "Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer." *New Eng J Med* 2004;351(4):337-45
- 2 Bonner et al. "Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." *New Eng J Med* 2006;354(6):567-78

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

#### ERBITUX®

Indikation: ERBITUX i kombination med irinotekan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapivikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotekan. ERBITUX i kombination med radioterapi, är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad huvud-halscancer (skivepitel). Förpackningar: ERBITUX 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, [www.merck.se](http://www.merck.se), [www.erbitux.com](http://www.erbitux.com), [www.tarmcancer.nu](http://www.tarmcancer.nu)

För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se)

ERBITUX® is a trademark of ImClone Systems Inc. used under license by Merck KGaA, Darmstadt, Germany.



Dr. Hans Jörgen Nielsens forskargrupp från Hvidovre visade, i samarbete med Uppsala, att höga serumnivåer av matrix metalloproteinashämmaren TIMP-1 korrelerade med kortare överlevnad. Fynden, som påvisades med multivariat analys, gjordes i en serie patienter som behandlats med XELOX-regimen.

#### SÄLLSKAP MED EN DISNEYPARK

Ett Orlandobesök är ett måste för de flesta amerikaner. För oss andra är Orlando ett märkligt ställe, ett ställe utan havsbris, stränder, alligatorer eller vintervärme. Instängt i landet är det hett på sommaren och kallt på vintern. Mellan otaliga motorvägar ligger kongresshotell, outlets och Disneyparker. Men ASCO GI:s intressanta och kompakta program medger inte något Disneybesök annat än virtuellt.

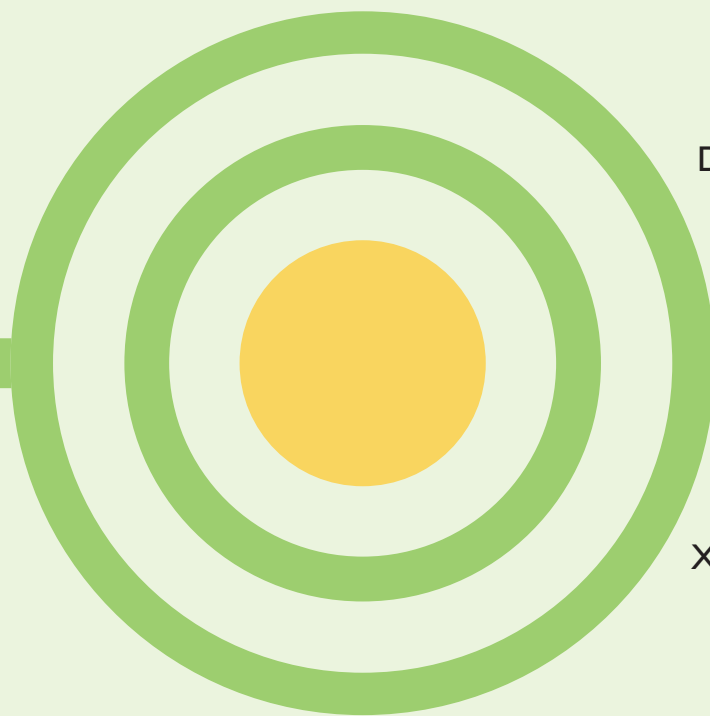
Dock associerar man lätt ökningen av adenocarcinom i esofagus till Space mountain (en av de äldsta berg-och-dalbanorna, symbolen för amerikanen, en skrämmande påminnelse om hur cancerincidensen kan plottas mot det metabola syndromet). Skillnaderna i överlevnad vid adenocarcinom i esofagus i olika befolkningsgrupper kan åskådliggöras i Kilimanjaro safaris (ett afrikanskt äventyr med problem), de prediktiva genvägsprofilerna associerar till Jurassic park river adventures (en av de längsta och häftigaste attraktionerna) och det prediktiva värdet av KRAS-mutationsstatus associerar till Test track på Epcot (en ny succé, "a must-do").



MEF NILBERT, PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



# Xeloda i alla linjer och alla kombinationer vid metastaserad kolorektalcancer



## Dags att byta ut traditionellt 5-FU mot Xeloda.

Resultaten från XELOX-studien visade att XELOX har minst lika bra effekt som FOLFOX avseende progressionsfri överlevnad.<sup>1</sup> I XELOX-studien jämfördes XELOX (Xeloda + oxaliplatin) med FOLFOX (iv 5-FU/LV + oxaliplatin). Xeloda har nu därför fått en utökad indikation och kan användas i kombination med all kemoterapi i samtliga linjer vid behandling av metastaserad kolorektalcancer.

**Xeloda är minst lika effektivt som 5-FU. Men friare.<sup>2</sup>**

**Xeloda**<sup>®</sup>  
capecitabin  
**VERKSAM DÄR DET BEHÖVS**

**Referenser:** 1. Cassidy J et al. Proc ASCO 2007. 2. Scheithauer et al. ASCO 2007 (Abstr 4098).

XELODA<sup>®</sup> (capecitabin) L01BC06 (R, F), är ett peroralt cytostatikum, en pyrimidinanalog som har indikation: Adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer och för behandling av metastaserad kolorektalcancer. I kombination med docetaxel vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika (tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat) och som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyclininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyclinbehandling inte är lämplig. Första linjens behandling av avancerad ventrikeltcancer i kombination med en platinabaserad behandlingsregim. Varningar och begränsningar: Dosisbegränsande biverkningar omfattar diarré, buksmärta, illamående, stomatit och hand-fot-syndromet. Kontraindikationer finns för patienter med gravt nedsatt leverfunktion, med gravt nedsatt njurfunktion, anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling, patienter med känd dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) brist, vid behandling med sorivudin eller kemiskt relaterade analoger. Förpackningar och priser (AUP): tablett 150 mg (580 kr) och tablett 500 mg (3597 kr). Produktresumé uppdaterad 2008-01-31. Fullständig produktinformation finns på [www.fass.se](http://www.fass.se)



# SOX-11

"En av markörerna vi identifierade, Sox-11, visade sig vara mycket specifikt för MCL och kunde separera MCL från alla andra snarlika lymfom"



# - en ny markör för lymfomdiagnostik

Vid försök inom lymfomprogrammet vid Create Health, Lunds universitet har transkriptionsfaktorn visats kunna separera mantelcellslymfom (MCL) från alla andra snarlika lymfom, som FL, DLBCL och småcelligt lymfocytärt lymfom/kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Forskningen presenteras här av fem av forskarna, **Sara Ek, Michael Dictor, Mats Jerkeman, Karin Jirström och Carl Borrebaeck.**

Diagnostik av B-cellslymfom är komplicerad eftersom många av lymfomtyperna är morfologiskt snarlika och ibland immunfenotypiskt svårvärderade, men trots detta kräver olika sorts behandling för att uppnå optimalt terapieresultat för patienten. Inom vårt lymfomprogram studerar vi skillnaderna mellan olika typer av lymfom för att kunna förbättra diagnostiken och för att identifiera nya målproteiner för antikroppsmedierad terapi. Programmet drivs inom ramen för Create Health, ett center för translationell cancerforskning vid Lunds universitet ([www.createhealth.lth.se](http://www.createhealth.lth.se)), finansierat av Stiftelsen för strategisk forskning.

## MANTELCELLSLYMFOM

Olika typer av B-cellslymfom utgör många motsvarigheter till de normala B-cellspopulationer som representerar olika differentieringsstadier. B-cellslymfomen delas in i undergrupper enligt WHO-klassifikationen<sup>1</sup>. Då B-cellen genomgår den normala differentieringen passerar den ett par olika stadier då den är särskilt mottaglig för genetiska skador. Ett av dessa är vid rearrangemanget av immunoglobulingener som involverar klyvning av dubbelsträngat DNA, vilket i vissa fall därefter leder till en felaktig

ihopsättning av DNA-kedjorna. Detta medför i sin tur att balanserade translokationer kan uppstå, som till exempel t(11;14) och t(14;18) som båda är involverade i två skilda typer av lymfom, mantelcellslymfom (MCL) och follikulärt lymfom (FL)<sup>2,3</sup>.

MCL utgör 5-10 procent av B-cellslymfomen i Sverige. Den drabbar framför allt äldre och har tidigare ansetts ha en mycket dålig prognos med en medianöverlevnad på 3-5 år. Med intensiv behandling, som inkluderar immunokemoterapi och högdosbehandling med stamcellsstöd, finns i dag dock en ökad förhoppning om att en del av patienterna kan botas.

Namnet på sjukdomen har varierat under åren, beroende på vilken lymfomklassifikation som varit aktuell. I den så kallade Kiel-klassifikationen benämndes sjukdomen centrocytiskt lymfom (CCL)<sup>4</sup>. CCL indikerade ett ursprung i germinalcentrum (GC) men namnet ändrades senare till MCL då det konstaterades att lymfomcellerna saknade uttryck av proteinet CD10 och peanot agglutinin-liganden (PNA), som normalt uttrycks i GC.

Namnbytet, som gjordes 1992 i samband med introduktionen av REAL-klassifikationen, poängterade skillnaden mel-

lan MCL och de lymfom som liknar germinala centerceller, som FL och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)<sup>5</sup>.

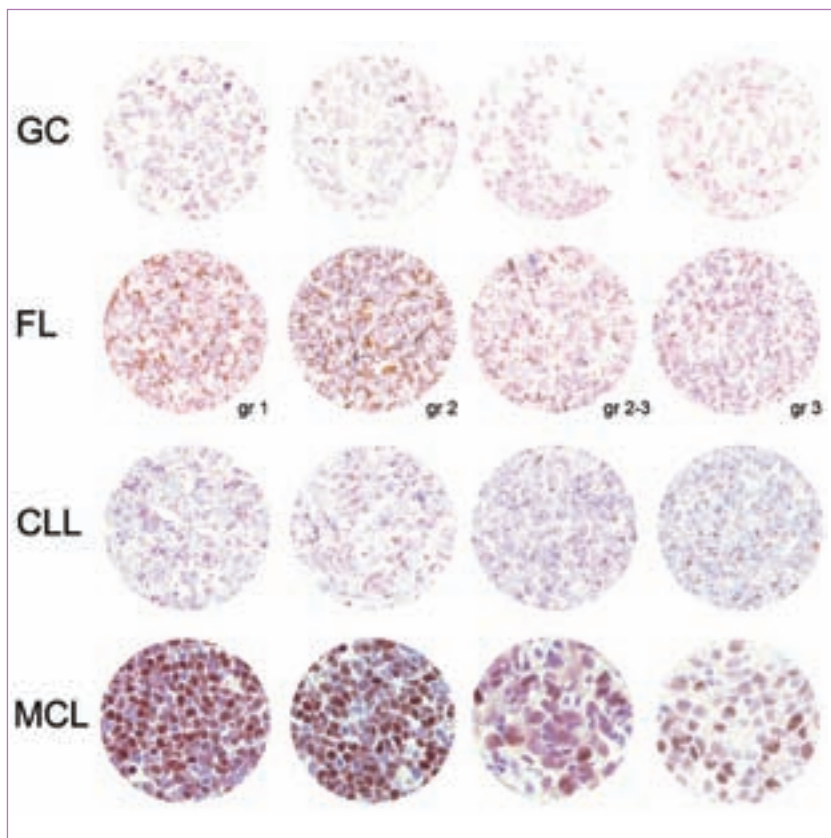
MCL förekommer i en blastoid form och en typisk form där den typiska kan delas in i undergrupper beroende på om växtsättet är nodulärt eller diffust, med eller utan kvarvarande GC<sup>6</sup>. En blastoid transformation sker ofta och är kopplad till en ökad proliferation och försämrad överlevnad. MCL karakteriseras av translokation av genen cyklin-D1 på kromosom 11, som gör att detta cellcykelprotein i stället kommer att regleras av immunoglobulinpromotorn på kromosom 14.

Detta leder till en kontinuerlig produktion av proteinet, vilket i sin tur medför en kontinuerlig celldelning. Det har dock inte kunnat visas att enbart ett uttryck av cyklin-D1 leder till en malign transformation utan andra hittills okända mekanismer är sannolikt involverade<sup>7</sup>.

En ytterligare komplicerande faktor är att vissa MCL saknar uttryck av cyklin-D1 och att de trots sitt i övrigt snarlika morfologiska och immunofenotypiska utseende har en bättre överlevnad<sup>8,9</sup>. Det diskuteras i dag om dessa bör klassas som en separat undergrupp. På senare tid har det dock klarlagts att en andel av dessa lymfom har 11;14-translokationen och att de således skall klassificeras som MCL.

MCL är jämfört med andra lymfom en relativt homogen grupp. Trots detta visar en mindre grupp av patienterna en lång överlevnad, och en möjlig tidig diagnostik för att skilja ut dessa patienter vore mycket önskvärd. I dag diagnostiseras MCL med hjälp av en rad immunofenotypiska markörer, som CD5-positi-

## SOX-11 I OLIKA TYPER AV LYMFOM



Figur 1. Sox-11-infärgning av icke-malign vävnad representerad av ett germinalcentrum (GC) i en reaktiv lymfkörtel och i olika typer av lymfom, som follikulärt lymfom (FL) av grad (gr) 1–3, kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och mantelcellslymfom (MCL). Enbart MCL uppvisar starkt positiv nukleär färgning för transkriptionsfaktorn. Figuren är en reproduktion från Ek et al. Blood, 2008. 111(2): p. 800–5.

vitet och CD23-negativitet, men framförallt baseras diagnosen på ett positivt uttryck av cyklin-D1.

Tidigare var cyklin-D1 svår att använda för rutindiagnostik på grund av dåliga reagens, men efter introduktionen av en ny monoklonal antikropp från kanin<sup>10</sup> fungerar denna markör bättre i rutindiagnostik. Ett problem är dock att för att kunna diagnostisera cyklin-D1-negativa MCL måste den betydligt mer komplicerade FISH-tekniken användas.

### SOX-11 SOM NY MARKÖR FÖR MCL

Inom lymfomprogrammet vid Lunds universitet har MCL studerats och jämförts med dels normala B-celler, dels med andra lymfom för att kunna identifiera markörer som specifikt identifierar MCL. För att förutsättningslöst kunna analysera alla potentiella markörer använde vi genexpressionsanalys där om-

kring 55 000 transkript studerades samtidigt. Från denna omfattande analys, valdes 100 gener ut för att i samarbete med Humana proteomprojektet vid KTH framställa antikroppar mot motsvarande proteiner<sup>11, 12</sup>.

Dessa olika antikroppar har därefter analyserats på vävnad från olika typer av lymfom och ett mindre antal antikroppar har därefter valts ut för en mer djupgående analys. Eftersom vår målsättning från början varit en förbättrad rutindiagnostik för MCL fokuserade vi på proteiner där skillnaden mellan de olika lymfomen var så pass markant att en bedömning av markören kan göras utan att behöva bedöma andelen positiva celler.

En av markörerna vi identifierade, Sox-11, visade sig vara mycket specifikt för MCL och kunde separera MCL från alla andra snarlika lymfom, som till exempel FL, DLBCL och småcelligt lym-

focytärt lymfom/kronisk lymfatisk leukemi (KLL)<sup>13</sup> (figur 1). Den starka infärgningen av Sox-11 är lokaliserad till kärnan i MCL, till skillnad från andra lymfom som är negativa eller har en cytoplasmatisk signal. Den nukleära kärnfärgningen saknas även i normala B-celler i lymfoid vävnad. I det analyserade materialet har markören en känslighet på 93 procent och en specificitet på 98 procent.

Eftersom det diskuteras hur cyklin-D1-negativa MCL ska kunna diagnostiseras utan avancerad FISH-teknologi utvärderade vi även Sox11 i några cyclin D1-negativa fall. Det visade sig att mantelcellslymfom med en 11;14-translokation också kunde identifieras med Sox-11 (figur 2). De preliminära slutsatserna av detta är att Sox-11 kan vara användbart för att i rutindiagnostiken även hitta MCL som är negativa för cyklin-D1, vilket även det skulle vara en förbättrad diagnostisk parameter. Denna observation håller för närvarande på att valideras i ett större lymfommateriäl.

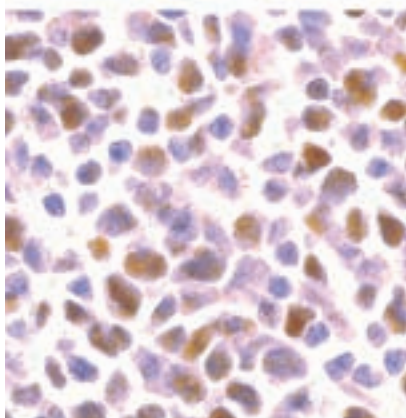
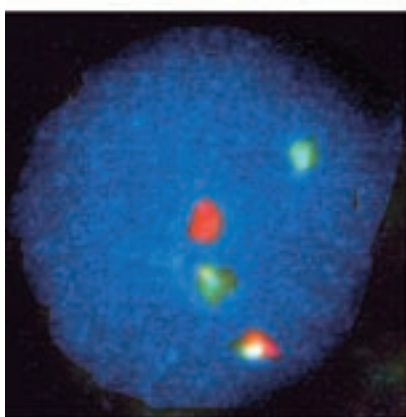
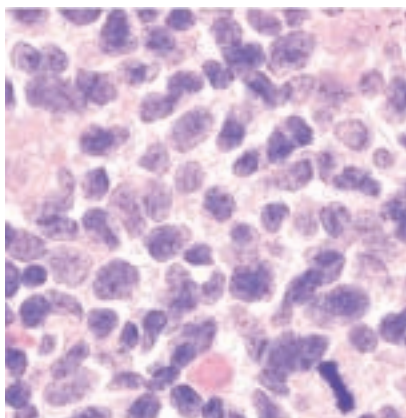
### SAMMANFATTNING

Sox-11 är ett protein som har visat sig vara viktigt för nervutveckling i embryot men dess funktion i det postnatale livet är okänd. Det har därför inte varit möjligt att förutse att denna transkriptionsfaktor skulle vara överuttryckt i MCL och dessutom skilja ut denna entitet från andra B-cellslymfom.

Den övergripande strategin att börja med en bred analys av hela transkriptomet för att därefter radikalt minska antalet potentiella kandidater har således visat sig utslagsgivande i kampen för att förbättra differentialdiagnostiken för lymfom. Detta har resulterat i att Sox11 nu testas parallellt med konventionell lymfomdiagnostik vid patologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, och vi hoppas därmed att Sox-11 kommer att ge ytterligare värdefull information för diagnostiken av B-cellslymfom.



## SOX-11 UTTRYCKS I CCND1- NEGATIVT MCL

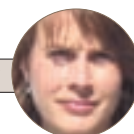


Figur 2. Den övre bilden visar ett lymfom som histologiskt överensstämmer med MCL. Diagnosen konfirmerades med FISH, som i den mittersta bilden visar att proborna för IGH (grön) och CCND1 (röd) sammanfaller i kärnorna och ger en gul fusionssignal som är typisk för 11:14-translokationen. I den nedre bilden visas ett starkt uttryck av Sox-11 i samma cyklin-D1-negativa tumör. Figuren är en reproduktion från Ek et al. Blood, 2008. 111(2): p. 800-5.

### Referenser

1. Harris, N.L., et al., The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol*, 2000. 13(2): p. 193-207.
2. Schaffner, C., et al., Mantle cell lymphoma is characterized by inactivation of the ATM gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(6): p. 2773-8.
3. Willis, T.G. and M.J. Dyer, The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood*, 2000. 96(3): p. 808-22.
4. Lennert, K., H. Stein, and E. Kaiserling, Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer*, 1975. 31 SUPPL 2: p. 29-43.
5. Banks, P.M., et al., Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol*, 1992. 16(7): p. 637-40.
6. Zucca, E., H. Stein, and B. Coiffier, European Lymphoma Task Force (ELTF): Report of the workshop on Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Ann Oncol*, 1994. 5(6): p. 507-11.
7. Lovec, H., et al., Cyclin D1/bcl-1 cooperates with myc genes in the generation of B-cell lymphoma in transgenic mice. *Embo J*, 1994. 13(15): p. 3487-95.
8. Rosenwald, A., et al., The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*, 2003. 3(2): p. 185-97.
9. Yatabe, Y., et al., Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood*, 2000. 95(7): p. 2253-61.
10. Cheuk, W., et al., Consistent immunostaining for cyclin D1 can be achieved on a routine basis using a newly available rabbit monoclonal antibody. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(6): p. 801-7.
11. Ek, S., et al., From gene expression analysis to tissue microarrays: a rational approach to identify therapeutic and diagnostic targets in lymphoid malignancies. *Mol Cell Proteomics*, 2006. 5(6): p. 1072-81.
12. Ek, S., and Borrebaeck, C.A.K. Parallel Gene Expression Profiling of Mantle Cell Lymphoma-How Do We Transform 'Omics Data Into Clinical Practice. *Current Genomics*, 2007, vol. 8, no. 3.
13. Ek, S., et al., Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008. 111(2): p. 800-5.

SARA EK, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNTEKNOLOGI, LUNDS UNIVERSITET



MICHAEL DICTOR, PATOLOGISKA KLINIKEN, LUND UNIVERSITETSSJUKHUS



KARIN JIRSTRÖM, CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR PATOLOGI, MALMÖ UNIVERSITETSSJUKHUS, LUNDS NIVERSITET



MATS JERKEMAN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, LUND UNIVERSITETSSJUKHUS



CARL BORREBAECK, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNTEKNOLOGI, LUNDS UNIVERSITET



# GENETISKA MARKÖRER

## viktiga för diagnos

Vid leukemisjukdom och andra myeloproliferativa tillstånd ses specifika kromosomrubbningar som är av stor vikt för diagnostik, subgruppering, behandling och prognosbedömning. Traditionell kromosomanalys, så kallad karyotypering, är fortfarande "golden standard" vid genetisk utredning av benmärgssjukdomar, men molekylära tekniker får allt mer ökande betydelse, skriver docent **Irina Golovleva** och professor **Göran Roos** vid Norrlands universitetssjukhus.



Vid utredning av misstänkt blodsjukdom på grund av patologiska blodprover utgör morfologisk undersökning av utstryk och snittpreparat från benmärg en hörnsten. Undersökningen kan oftast avgöra om tillståndet är av malign eller benign natur.

Vid malign morfologi, till exempel fynd som tyder på leukemi, utförs immunfenotypning med flödescytometri vilket innebär att de maligna cellerna klassas med avseende på cellinjetillhörighet och mognadsgrad.

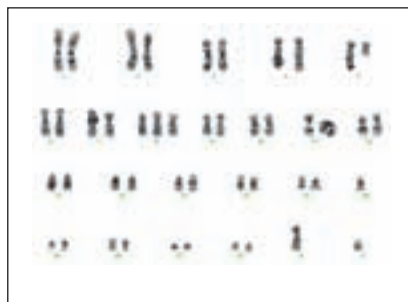
För närmare subklassificering utgör genetisk utredning en mycket viktig komponent. Specifika kromosomrubbingar är vanligt förekommande vid akuta och kroniska leukemier men även vid andra maligna benmärgssjukdomar. Dessa avvikelser är av stor klinisk betydelse då de har diagnostisk, prognostisk och prediktiv betydelse. Därför är det viktigt med snabb identifiering av genetiska förändringar vid diagnos. Ett exempel på genetikens avgörande roll i detta avseende är WHO-klassifikationen från 2001 ("Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues") där den primära indelningen av akuta leukemier baseras på cytogenetiska förändringar.

#### KLINISK GENETISK METODIK

**Karyotypering** För att göra kromosomanalys (karyotypering) behövs växande celler som behandlas med mitoshämmare. Cellerna som stoppas upp i M-fasen och som innehåller kondenserade kromosomer används för att göra kromosompreparat. Dessa färgas för att erhålla bandmönster som är specifika för varje kromosom. Numeriska avvikelser i antalet kromosomer bedöms och strukturella avvikelser kan upptäckas och karakteriseras genom analys av bandmönstren (figur 1). Den vanligaste avvikelser vid leukemi är translokation där ett utbyte av material skett mellan två och ibland flera kromosomer.

Fördelen med karyotypering är att det ger en bild av hela genomet vad gäller stora genomiska förändringar, men metoden kräver tid och hög kompetens. Problem vid kromosomundersökning kan till exempel vara alltför sparsamt utbyte av delande celler eller bristfällig kromosomkvalitet. Vid flera



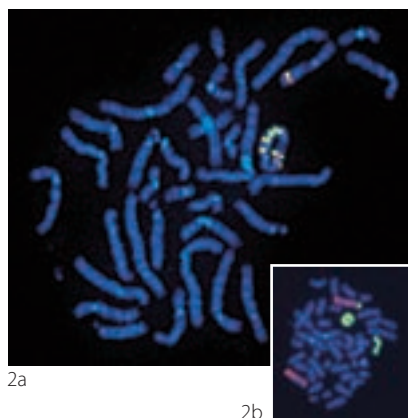


Figur 1. Kromosomuppsättning hos patient med akut myeloisk leukemi. Karyotypen visar något avvikande utseende av kromosomerna 4, 5, 11, förlust av kromosom 18 och extra kromosom 8. Vidare utredning gjordes med FISH, mFISH och CGH (se figurerna 2, 3, 4).

numeriska och strukturella avvikelser är det ibland svårt att karakterisera specifika förändringar och bedöma deras kliniska betydelse.

**Fluorescens in situ hybridisering, FISH** FISH är jämfört med karyotypering en relativt ny teknik som kombinerar kromosomanalys med molekylära metoder. DNA-sonder med specifika sekvenser märkta med ett fluorescerande ämne får hybridisera med DNA i intakta celler eller färdiga kromosompreparat, varefter analys sker i fluorescensmikroskop.

Med FISH-teknik kan ändrat antal kopior av gener och strukturella rubbningar (till exempel translokationer) studeras (figurerna 2a och 2b). Metoden kan

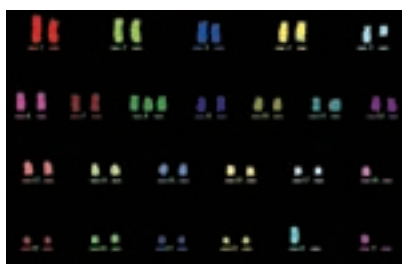


Figur 2 a. FISH-analys med DNA-sonder som täcker hela kromosomen 11 (grönt) och kromosom 4 (rött). En kromosom 11 finns i form av ring-kromosom och den avvikande kromosom 4 är resultatet av translokation mellan kromosom 4 och 11.

Figur 2 b. FISH-analys med DNA-sond specifik för MLL gen (11q23). Flera kopior av MLL-genen syns i ringkromosom.

utföras på imprint, snitt och utstryk. Genom att cellodling inte behövs och resultatet inte är beroende av kromosomkvalitet kan analysen utföras inom 1–2 dagar.

En mer sofistikerad metod är multi-colour-FISH (MFISH) där alla individuella kromosomer visualiseras i olika färger och mycket små avvikelser, som inte är påvisbara med vanlig kromosomanalys, kan identifieras (figur 3). Med MFISH har flera nya tumörassocierade kromosomförändringar kunnat karakteriseras. I Umeå tillämpas metoden bland annat på diagnosprover från barn med akut leukemi.

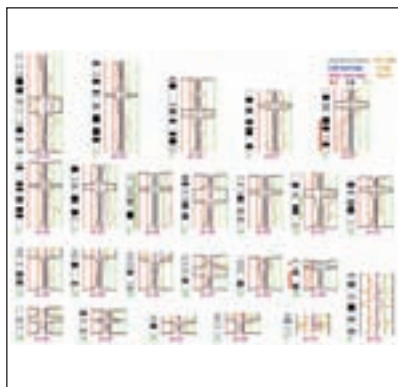


Figur 3. MFISH visar translokation mellan kromosom 4 och 11, förkortad kromosom 5, trisomi 8, ringkromosom 11, förlust av kromosom 18.

Kromosomala rubbningar som leder till förlust eller ökning av genetiskt material kan också upptäckas med high resolution comparative genomic hybridisation (HR-CGH). Metoden har nästan samma upplösning som karyotypering men utförs på extraherat DNA och är därför oberoende av cellodling och kromosomkvalitet (figur 4).

**DNA/RNA amplifiering** Med polymerase chain reaction-teknik (PCR) kan RNA- eller DNA-sekvenser mångfaldigas varvid mycket små mängder av en specifik sekvens kan påvisas. Metoden används för amplifiering av hybrid-sekvenser vid translokationer eller av andra klonala sekvenser. Med kvantitativ PCR kan antalet kopior av en specifik RNA- eller DNA-sekvens beräknas, vilket är värdefullt för värdering av given behandling vid till exempel akut lymfatisk leukemi och kronisk myeloisk leukemi.

**Arrayer** Nya, kraftfulla microarraytekniker gör det möjligt att samtidigt analysera antal kopior (DNA-arrayer) och



Figur 4. Obalanserade avvikelser som deletion av kromosom 5, trisomi 8, ökat antal kopior av 11q23 och förlust av kromosom 18 ses vid HR-CGH. Förlust av genetiskt material är markerat med rött på vänster sida av kromosomerna och tillkomst av genetiskt material är markerat med grön färg till höger om kromosomerna. Balanserade translokationer upptäcks inte vid HR-CGH.

uttryck av tiotusentals gener (RNA-arrayer) i en cellpopulation. CGH-arrayer med mycket hög upplösning för detektion av kvantitativa genomiska förändringar används i dag vid utredning av barn med mental retardation. Inom den hematologiska onkologin beräknas förändringar, diagnostiska arrayer få alltmer ökande betydelse men i dagsläget är arraymetodologin huvudsakligen ett forskningsverktyg.

#### KROMOSOMAVVIKELSER OCH MOLEKYLÄRA MARKÖRER

Cirka 450 svenskar insjuknar i akut leukemi varje år, 350 i akut myeloisk leukemi (AML) och cirka 100 i akut lymfatisk leukemi (ALL). AML uppstår som resultat av förvärvade genetiska förändringar i tidiga förstadiet inom myeloposen och ALL innebär en klonal expansion av prekursorer för B- eller T-lymfocyter.

Specifika kromosomrubbningar är vanligt förekommande vid både AML och ALL. Dessa avvikelser är av stor klinisk betydelse då de har diagnostisk, prognostisk och prediktiv betydelse, varför det vid diagnos är viktigt med snabb identifiering av alla genetiska förändringar. I WHO-klassifikationen från 2001 (Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues) baseras den primära indelningen av akuta leukemier på cytogenetiska förändringar.

Vid AML är de diagnostiskt viktigaste avvikelserna:

**1.** Translokation mellan kromosom 8 och 21 – t(8;21)(q22;q22), *AML1/ETO*. Ses i 5–12 procent av AML och vanligen hos fall med viss myeloid utmognad. Påvisas med karyotypering eller FISH. Dessa patienter svarar som regel bra på behandling, med långa kompletta remissioner.

**2.** Inversion av kromosom 16 – inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22), (*CBFβ/MYH11*) Representerar cirka 10–12 procent av AML-fallen. Morfologiskt ses myelomonocyttär differentiering med ökad eosinofil komponent. inv(16) är svår att se i kromosompreparat varför FISH eller PCR krävs för säker värdering. Hög andel kompletta remissioner uppnås i dag.

**3.** Translokation mellan kromosom 15 och 17 – t(15;17)(q22;q12), (*PML/RARα*). Utgör cirka 5–8 procent av AML. Påvisas med karyotypering, FISH eller PCR. t(15;17) är den klassiska translokationen vid promyelocytleukemi och den leder till överuttryck av ett fusionsprotein som innefattar retinolsyre-receptor- $\alpha$ . Behandling med retinolsyra ger differentiering av de leukemiska cellerna och detta i kombination med antracykliner ger relativt god prognos jämförbar med patienter med t(8;21) och inv(16). Kvantitativ analys av minimal residual disease (MRD) kan göras med kvantitativ PCR, men nyttjas oftast inte kliniskt.

**4.** Rearrangemang av 11q23 (*MLL*)-lokus associeras vanligen med AML med monocytär differentiering. *MLL*-genen är engagerad i många skilda translokationer med varierande partner. AML med 11q23-avvikelse klassas som intermediär riskgrupp.

**5.** Komplexa kromosomförändringar med förluster av kromosom 5 eller 7, eller deletioner av 5q eller 7q innebär dålig prognos. Avvikelserna ses vid kromosomanalys eller FISH.

**6.** Mutationer i *FLT3*-genen, som kodar för ett tyrosinkinase, finner man hos vuxna AML-patienter och hos barn med akut lymfatisk leukemi. Intern tandem-

duplikation (ITD) i *FLT3*-genen är frekvent hos vuxna, medan punktmutation D835 oftast upptäckts hos barn. ITD-mutation i *FLT3* indikerar återfallsrisk och sämre chans att uppnå komplett remission. Patienter med normal karyotyp som vanligtvis klassas som intermediär riskgrupp skall ingå i högriskgrupp om de har muterad *FLT3*. Analysen är PCR-baserad och ingår liksom för punkterna 1–4 i leukemiutredning vid diagnos.

**7.** En annan molekyलगenetisk markör är mutation i nukleofosmingenen, *NPM1*. Mutationer i *NPM1* vid AML utan ITD i *FLT3* indikerar bättre prognos än de som har endast *FLT3*-mutation. Det är alltså nödvändigt att under-

tiska relevansen är oklar (sannolikt intermediär riskgrupp).

**3.** Rearrangemang av 11q23-lokus (*MLL*), associeras vanligen med bifenotypisk leukemi. *MLL*-genen är engagerad i många skilda translokationer (se AML) men 90 procent av leukemi hos spädbarn visar t(4;11)(q21;q23). Dessa patienter svarar ofta dåligt på behandling och vid *MLL*-rearrangemang klassas leukemin som högriskgrupp.

**4.** Translokation mellan kromosom 1 och 19 – t(1;19)(q23;p13), (*PBX1/EA2*) är associerad med ogynnsam prognos och ses i 2 procent av barn-ALL. Påvisas med karyotypering, FISH och PCR.

**”Flera diagnostiskt och prognostiskt viktiga genetiska markörer har upptäckts under de senaste åren, vilket gör det viktigt att säkra allt material vid diagnos för att kunna tillämpa nya metoder i framtiden.”**

söka mutationsstatus i både *FLT3* och *NPM1* hos patienter med AML.

AML-patienter med normal karyotyp utgör en prognostiskt heterogen grupp.

ALL är den vanligaste tumorsjukdomen hos barn. De diagnostiskt viktigaste avvikelserna vid ALL är:

**1.** Translokation mellan kromosom 9 och 22 – t(9;22)(q34;q11), (*BCR/ABL*) (se vidare nedan under kronisk myeloisk leukemi). Avvikelsen ses också vid ALL hos vuxna. Påvisas med karyotypering, FISH och PCR. Ovanlig avvikelse som indikerar dålig prognos.

**2.** Translokation mellan kromosom 12 och 21 – t(12;21)(p13;q22), (*TEL/AML1* eller *ETV6/RUNX1*). Avvikelsen ses i cirka 25 procent av ALL hos barn. Påvisas med FISH och PCR, syns inte vid kromosomundersökning. Den prognos-

**5.** Hyperdiploidi, det vill säga ett kromosomantal som överstiger 46 kromosomer. Gruppen high hyperdiploid med 51–61 kromosomer utgör cirka 25 procent

av barn-ALL och är av låg risktyp (med god prognos, det vill säga cirka 80 procent långtidsöverlevnad). Vissa kromosomer uppvisar oftare än andra trisomi (en kromosom extra) och av den anledningen kan riktade FISH-analyser utföras med prover för dessa kromosomer.

Enligt gällande nordiskt behandlingsprotokoll för ALL hos barn är kända cytogenetiska avvikelser riskstratifierande. Vid diagnos utförs också MFISH- och CGH-analyser för att bättre karakterisera ovanliga kromosomrubbingar.

## KRONISKA MYELOPROLIFERATIVA SJUKDOMAR

### Kronisk myeloisk leukemi (KML)

karaktäriseras av kraftig ökning av granulocytopoesen i benmärgen. Hos nära 90 procent av patienterna påvisas en specifik kromosomförändring (den så kallade Philadelphia-kromosomen), som är ett resultat av en translokation mellan generna *BCR* (22q11) och *ABL* (9q34) – t(9;22)(q34;q11). Den uppkomna hybridgenen kodar för ett fusionsprotein med tyrosinkinasaktivitet och är en bakomliggande orsak till KML.

Philadelphia-kromosom är cytogenetisk hållpunkt för KML, men kvantifiering av hybridgenens RNA-nivå utförs med RT-PCR vid diagnos och under behandling. Nya läkemedel i form av tyrosinkinasinhibitorer (med Glivec som mest kända läkemedel) har revolutionerat behandlingen av KML-patienter och kontinuerlig monitorering av *BCR/ABL*-genuttryck sker med kvantitativ PCR. De patienter som är resistent mot behandling utreds för mutationer i *BCR-ABL* med hjälp av sekvenseringsteknik.

Andra myeloproliferativa sjukdomar inkluderar flera tillstånd med delvis överlappande kliniska bilder: polycytemia vera (PCV), essentiell trombocytemi (ET), idiopatisk myelofibros (IMF). Mutation i Januskinasgenen (*JAK2*) finns hos 90–95 procent av PCV-patienter och hos 50 procent med ET och IMF. *JAK2*-mutationsstatus är en viktig diagnostisk och prognostisk faktor och testning av *JAK2* rekommenderas av Nordic MPD (myeloproliferative disorder) Study

Group. Mutationer i två skilda exoner kopplas till olika diagnoser – patienter med PCV har V617F-mutation i exon 14 och majoriteten patienter med idiopatisk erythrocytosis har mutationer i exon 12. Mutationerna analyseras med hjälp av allel-specifik PCR och sekvensering.

### Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Förloppet vid KLL kan till del predikteras från vilka genetiska aberrationer som föreligger i leukemicellerna. Oftast utförs FISH på blodutstryk då kromosomanalys ofta ger otillfredsställande resultat på grund av att KLL-cellerna prolifererar dåligt. Förekomst av 17p- eller 11q-deletioner indikerar dålig prognos medan 13q-deletion representerar en grupp med bättre prognos. Förekomst av trisomi 12 tyder på intermediär prognos. Dessa markörer kartläggs vid alla nydiagnostiserade KLL-fall.

En på senare år påvisad viktig prognostisk indikator är mutationsstatus hos genen för immunoglobuliners tunga kedja (IgH). Man studerar då naturligt förekommande omlagringar i det så kallade CDR III-segmentet inom IgH-genen. Dessa omlagringar sker normalt i germinalcentrets B-celler vid antigenstimulering, och "mutation" innebär alltså här inget patologiskt utan tjänar som prognosmarkör. Vid muterad IgH gen (mer än 2 procents avvikelse från germline-sekvens) föreligger klart bättre prognos än vid omuterad IgH gen.

### Minimal residual disease (MRD)

MRD är en stark och oberoende riskfaktor för återfall vid akut leukemi. Övertygande data föreligger för barn-ALL,

där nivån av kvarvarande leukemiceller vid vissa tidpunkter efter induktionsbehandling har starkt prediktivt värde. För molekylärbiologisk bestämning av MRD nyttjas kvantitativ PCR för klonspecifikt påvisande av eventuellt kvarvarande leukemiceller.

Detta kräver sekvensering av varje individuell leukemi vid diagnos på dess klonala rearrangemang av IgH- eller T-cellsreceptorgener. Erhållen sekvens nyttjas sedan för att designa klonspecifika primers, korta syntetiserade DNA sekvenser. En kliniskt viktig nivå för MRD synes vara  $10^{-3}$ , det vill säga om leukemicellsnivån är under en på tusen celler föreligger låg risk för leukemiåterfall.

### SAMMANFATTNING

Genetiska data på kromosom- och molekylär nivå bidrar med viktig information inte endast vid diagnos utan även vid uppföljning av behandling, återfallutredningar och vid kontroll före och efter autolog och allogen stamcellstransplantation. Flera diagnostiskt och prognostiskt viktiga genetiska markörer har upptäckts under de senaste åren, vilket gör det viktigt att säkra allt material (cellsuspension, RNA och DNA) vid diagnos för att kunna tillämpa nya metoder i framtiden. Det har i många fall visat sig vara av stor vikt i enskilda fall att kunna analysera patientmaterial med metoder som inte fanns när patienten först insjuknade.

IRINA GOLOVLEVA, SJUKHUSGENETIKER, KLINISK GENETIK, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS



GÖRAN ROOS, PROFESSOR, KLINISK PATOLOGI OCH CYTOLOGI, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS







## Campto vid avancerad kolorektalcancer.

- Effektivt
- Hanterbara och icke kumulativa biverkningar
- Enbart Campto är rekommenderat tillsammans med bevacizumab i första linjens behandling och cetuximab i andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.

**Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx:** Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. **Indikation:** Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer. I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR). Campto i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som första-linjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer. Campto ingår i läkemedelsförmånen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska finns i 2ml respektive 5 ml. **Pris:** 2 ml; 837,50 SEK, 5 ml; 2005,50 SEK. Datum för senaste översynen av produktresumén var 2007-03-16. För mer information se [www.fass.se](http://www.fass.se)

**Referenser:** Tournigand et al. J Clin Oncol. 2004; 22:229-237. Köhne CH et al. J Clin Oncol 2005;23 (22):4856-65. Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004; 350:2335-42. Hedrick EE et al. J Clin Oncol 2004; 22:145:3517. Cunningham D et al. N Engl J Med 2004;351(4):337-345.

Användning av Campto bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överinseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.



Många röster har höjts för att populationsbaserad screening för prostatacancer ska införas, bland både patientföreningar och politiker. Faktum är att prostatacancer uppfyller de flesta av WHO:s kriterier för screening:

- Det är en vanlig sjukdom som orsakar stort lidande.
- Det finns ett långvarigt prekliniskt stadium som kan diagnostiseras.
- Det finns ett enkelt, ofarligt och billigt diagnostiskt test (s-PSA).
- Förutsättningarna för effektiv behandling är betydligt bättre i det prekliniska stadiet än när patienterna söker med symtom.

Varför har vi då inte allmän screening för prostatacancer i dag? Vad är haken? Jo, "överdiagnostik" och "överbehandling". Många av de män som diagnostiseras med prostatacancer efter PSA-testning hade aldrig utvecklat symtom under sin återstående livstid. Vid obduktion kan prostatacancer påvisas hos en tredjedel av alla män i sextioårsåldern och i åttioårsåldern hos hälften.





SOCIALSTYRELSENS PSA-BROSCHYR

# Information om PSA-testets för och nackdelar

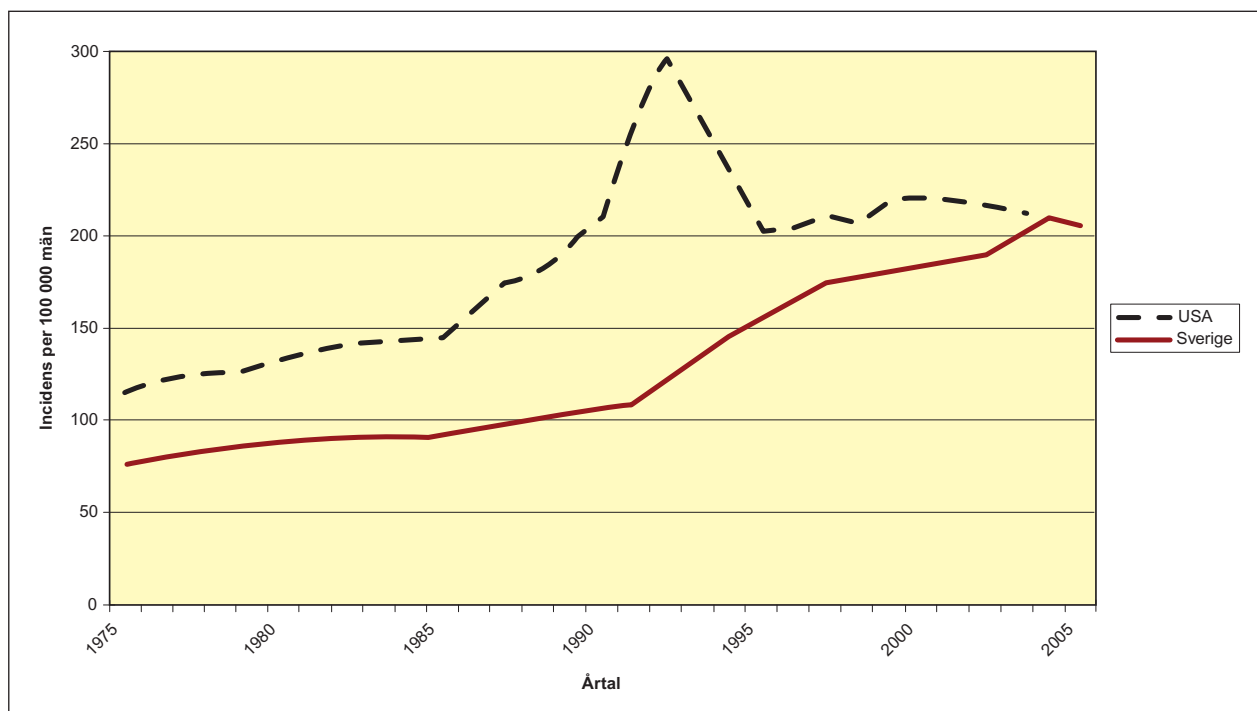
I början av år 2008 sprids Socialstyrelsens informationsbroschyr om hälsokontroll med PSA-test över landet. Den ska finnas tillgänglig vid samtliga vårdcentraler och enheter för företagshälsovård, hos privatpraktiserande allmänläkare och hos alla andra som kan tänkas erbjuda män en hälsokontroll med inriktning på tidig diagnostik av prostatacancer. **Ola Bratt**, docent och överläkare vid Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund beskriver bakgrunden till satsningen och diskuterar vilka konsekvenser den kan få.

**” Många av de män som diagnostiseras med prostatacancer efter PSA-testning hade aldrig utvecklat symtom under sin återstående livstid.”**

Symtomgivande prostatacancer drabbar däremot ”endast” omkring en av tio svenska män före 85 års ålder. När cancer påvisats vid biopsi av prostatakörteln på grund av PSA-värden över åtgärdsgränsen, är det svårt att säkert veta om just denne man skulle komma att utveckla en allvarlig prostatacancer, eller om han har en ”icke kliniskt signifikant” prostatacancer. Denna svårighet leder



# ÅLDERSSTANDARDISERAD INCIDENS AV PROSTATACANCER I SVERIGE OCH USA



Figur 1. Utvecklingen av prostatacancerincidensen i Sverige och i USA. Notera toppen för prostatacancer åren efter att PSA-testning introducerades i USA under slutet av 1980-talet.

ofta till kurativt syftande behandling efter mikroskopiska cancerfynd.

Först när resultat kommer från de pågående populationsbaserade screeningstudierna kan vi veta hur stor denna överdiagnostik och överbehandling är i förhållande till den förmodade nytta som PSA-testning skulle kunna ha, i form av minskad sjuklighet och dödlighet i prostatacancer. Totalt har mer än 300 000 män mellan 50 och 70 års ålder i USA och Europa randomiserats till studierna, varav 20 000 göteborgare. De första resultaten avseende dödlighet kan förväntas mot slutet av 2008, men mer definitiva resultat ligger flera år framåt i tiden.

## PROSTATACANCERNS DILEMMA

Det som gör diagnostik och behandling av prostatacancer så komplicerat är att sjukdomen sällan går att bota när vi säkert vet att den är allvarlig, medan den ofta är harmlös när vi hittar den i ett så tidigt stadium att den går att bota. Eftersom kurativt syftande behandling är behäftad med risk för bestående biverkningar vill man undvika att behandla patienter som inte senare skulle ha utvecklats till allvarlig prostatacancer.

Å andra sidan är för närvarande den enda möjligheten att påtagligt minska dödligheten i sjukdomen att upptäcka och behandla den i ett tidigt, symtomfritt stadium. Prostatacancer är med omkring 2 500 dödsfall årligen den vanli-

och "Hälsokontroll" angavs för knappt 2 700 (28 procent) av de 9 700 registrerade fallen för år 2005. Det innebär att åtminstone 100 000 svenska män genomgick PSA-test som hälsokontroll under år 2005. Erfarenheter från urolog-

**"Erfarenheter från urologmottagningarna över landet talar för att få män fått adekvat information, och några ingen alls, om tänkbara för- och nackdelar med PSA-test som hälsokontroll."**

gaste cancerrelaterade dödsorsaken bland svenska män och lidandet för dem som har en avancerad sjukdom är stort.

Något år efter att PSA introducerats som ett diagnostiskt test för prostatacancer i USA påbörjades en utbredd, men oorganiserad screening med s-PSA. Detta fick till följd att incidensen av prostatacancer ökade mycket kraftigt (figur 1).

I det svenska prostatacancerregistret (NPCR) registreras orsak till diagnos,

mottagningarna över landet talar för att få män fått adekvat information, och några ingen alls, om tänkbara för- och nackdelar med PSA-test som hälsokontroll.

Det pågår mycket forskning kring andra markörer för tidig diagnostik av prostatacancer, men det är osannolikt att någon av dem ska få avgörande betydelse för hälsokontroller inom de närmaste fem åren.

#### INFORMATION OM HÄLSOKONTROLL

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för bröstcancer, prostatacancer och kolorektalcancer publicerades i april 2007. Det vetenskapliga underlaget för bedömning av effekterna av populationsbaserad screening för prostatacancer var svagt. Man kunde varken avgöra hur mycket dödligheten i prostatacancer skulle kunna minska eller hur omfattande överdiagnostik och överbehandling skulle bli.

Det saknades också analyser av hur stora resurser som skulle behövas och om dessa finns tillgängliga. Befolkning-baserad screening ska därför enligt Socialstyrelsen endast utföras inom ramen för kontrollerade forskningsprojekt.

Däremot ansågs hälsokontroll med PSA-test acceptabel, under förutsättning att mannen själv önskar det efter skriftlig och muntlig information om möjliga positiva och negativa konsekvenser.

Eftersom man i riktlinjerna så starkt betonade betydelsen av information till män som efterfrågar PSA-testning, har Socialstyrelsens faktagrupp för prostatacancer tagit fram en kort informations-

broschyr om hälsokontroll med PSA. I broschyren hänvisas till mer fördjupad information på internet från Sjukvårdsrådgivningen.

Sjukvårdshuvudmännen distribuerar under början av år 2008 broschyren till i första hand primärvård och företags-hälsövård. Broschyren kan också hämtas hem och skrivas ut från internet via Sjukvårdsrådgivningens och Socialstyrelsens hemsidor ([www.sjukvardsradgivningen.se](http://www.sjukvardsradgivningen.se) och [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)). Informationen i broschyren är kortfattad och även för män som läser fördjupad information på internet, är diskussion med en läkare ett viktigt komplement.

Här följer några aspekter på individuella överväganden för och emot PSA-testning:

- Botbar prostatacancer har i de allra flesta fall ett mycket långsamt förlopp. Att diagnostisera och behandla en sådan tidig prostatacancer hos en man i mycket hög ålder eller med någon påtagligt livsförkortande sjukdom, är knappast meningsfullt. Män med en förväntad

kvarvarande livstid under 10–15 år bör starkt avrådas från hälsokontroll med PSA. Den genomsnittliga kvarvarande livstiden för en 68-årig svensk man är 15 år och för en 76-åring 10 år, men biologisk ålder, allmänt hälsotillstånd, ärftlighet, kroniska sjukdomar och riskfaktorer, som till exempel rökning, måste tas med i bedömningen.

- Behandlingskrävande prostatacancer är sällsynt före 50 års ålder. Män under denna ålder bör inte PSA-testas som hälsokontroll, annat än vid arvet för tidigt debuterande prostatacancer.

- Sjukdomar i bäckenorganen kan komplicera diagnostik och behandling av tidig prostatacancer. Som exempel kan nämnas analfistlar, analfissurer och neurologiska sjukdomar med störd funktion av nedre urinvägar eller ändtarm. Män med sådana sjukdomar bör ha mycket starka motiv för att PSA-testas.

- En del män är mycket måna om att ta tillvara alla möjligheter som finns att



## Procren Depot

Förfylld spruta 11,25 mg

**PROCREN<sup>®</sup>**  
**DEPOT**  
LEUPRORELIN

### Enkel GnRH-administrering!

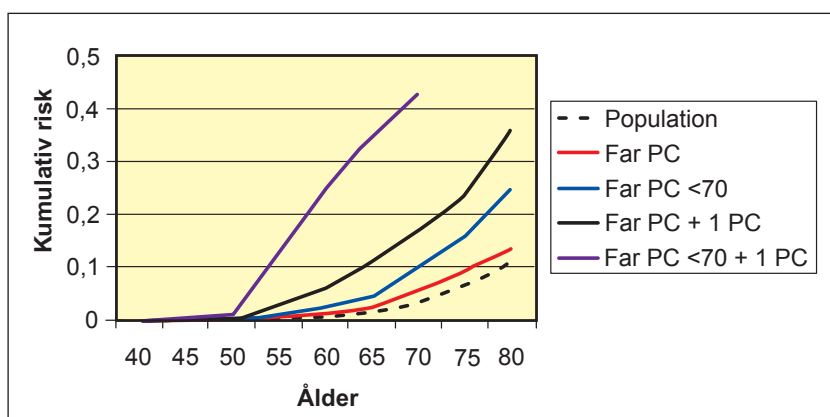


**Indikation:** Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25 mg en gång var tredje månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfylld spruta består av en förfylld spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. Receptbelagt läkemedel, pris 3505 kr. För fullständig produktinformation, se [www.fass.se](http://www.fass.se)

Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna, tel: 08-546 567 00, [www.abbott.se](http://www.abbott.se)

**Abbott**  
A Promise for Life

# KUMULATIV RISK FÖR PROSTATACANCER BEROENDE PÅ HEREDITET



Figur 2. Kumulativ risk för prostatacancer beroende på hereditet. Män vars far diagnostiserats med sjukdomen före 70 års ålder och som dessutom hade en bror med prostatacancer (översta kurvan) hade i en svensk studie från tiden före "PSA-eran" 14 gånger så hög risk att själva drabbas av prostatacancer före 70 års ålder som män i allmänhet (understa kurvan)<sup>2</sup>.

slippa få en allvarlig cancersjukdom längre fram i livet, kanske på grund av att en släkting eller bekant nyss avlidit i prostatacancer. För dessa män kan regelbunden PSA-testning vara attraktiv. Män som däremot värderar sin nuvarande livskvalitet högre än chansen att bli mycket gammal, torde vara mindre benägna att PSA-testas, särskilt om de är måna om att undvika behandlingar som kan påverka deras sexliv negativt.

- För män som oroar sig mycket för prostatacancer kan PSA-testning vara till hjälp, om det visar sig att deras PSA-värde är lågt. Å andra sidan kan resultatet bli förhöjda PSA-värden utan att prostatacancer påvisas, vilket leder till upprepade provtagningar under lång tid och kanske till ökad oro.

- Män med hereditet för prostatacancer har ökad risk att drabbas (figur 2). Män med två eller fler nära släktingar med prostatacancer, varav någon diagnostiserats före 75 års ålder, har definierats som den riskgrupp som bör remitteras till urolog för närmare utvärdering av sjukdomsrisk och ställningstagande till regelbunden uppföljning.

Det finns en del publicerade undersökningar som har visat att andelen män som vill genomgå PSA-testning minskar efter mer utförlig information om möjliga konsekvenser. År 2001 spred den norska motsvarigheten till Socialstyrelsen en broschyr, i vilken man avrådde

från hälsokontroller med PSA-test. De kommande två åren minskade såväl antal PSA-tester som prostatacancerincidens i Norge<sup>1</sup>.

Med stor sannolikhet kommer alltså en del svenska män som läser broschyren att avstå från en testning som de annars hade genomgått. Å andra sidan kan broschyren leda till att fler män får kännedom om möjligheten till hälsokontroll för prostatacancer, vilket kan leda till

## "Spridningen av Socialstyrelsens PSA-broschyr är den största informationssatsningen någonsin inom svensk prostatacancer-sjukvård."

ökad testning. Det är alltså oklart om användningen av denna informationsbroschyr kommer att öka eller minska antalet hälsokontroller med PSA i Sverige.

Rimligen kommer broschyren att leda till en minskning av såväl antalet män som testas med otillräckliga kunskaper om följderna, som antalet män som skulle vilja testa sig men som inte känner till att möjligheten finns.

### ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Borde inte PSA-broschyren skickas ut till samtliga män mellan 50 och 70 års ålder i befolkningen? Regelbundna hälsokontroller med PSA-testning är för närvarande den enda åtgärd som en man kan vidta för att möjligen kunna minska

sin risk för att bli svårt sjuk eller att dö i prostatacancer. Är det då inte oetiskt att undanhålla män från information om att denna möjlighet finns? Detta är en rimlig ståndpunkt, som inte kan sopas under mattan. Det finns emellertid argument för motsatsen som enligt min mening väger tyngre.

För det första vet vi inte med fullständig säkerhet att PSA-testning av symtomfria män verkligen leder till minskad sjuklighet och dödlighet i prostatacancer. Det finns starka hållpunkter för att det faktiskt är så, men innan det finns resultat från randomiserade studier kan man inte anse att det är ställt utom varje tvivel.

För det andra vet vi inte något om det är en "nettonytta" med befolkningsbaserad PSA-screening. Man kan tänka sig att screeningstudierna visar att dödligheten i prostatacancer minskar signifikant efter PSA-testning, men endast med till exempel ett dödsfall per 1 000 screenade efter 15 år. Man kan också tänka sig att 100 fler män per 1 000 får kurativt syftande behandling i screeninggruppen, jämfört med kontrollgruppen. Om den genomsnittliga åldern vid behandling är 10 år före åldern vid det förebyggda dödsfallet, skulle det inne-

bära 1 000 patientår med behandlingsbiverkningar för att en enda man ska slippa dö i prostatacancer. Det är mycket tveksamt om nyttan med screening överväger skadan, om utfallet skulle bli så som skisserats ovan.

Räkneexemplet är hypotetiskt och det kan visa sig att vinsterna med screening är mycket större och överbehandlingen mycket mindre, så att det blir en klar "nettonytta". Poängen är att vi inte vet. Så länge man inte vet vad man åstadkommer, är det oetiskt att genomföra en populationsbaserad åtgärd som att skicka ut PSA-broschyren till alla hushåll.

För det tredje har vi inte kapacitet i sjukvården i dag att ta hand om ytterli-



# Se KLL i ett helt nytt ljus...

**MabCampath nu godkänt för första linjens behandling vid B-KLL**



## **MabCampath indikation**

För behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-KLL) för vilka kombinationen fludarabin och annan kemoterapi inte är lämplig.

### **MabCampath® (alemtuzumab) Rx**

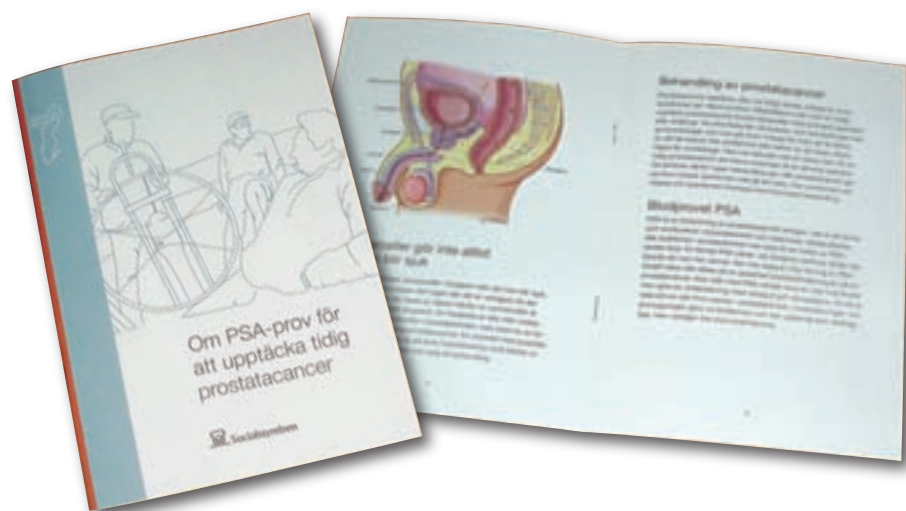
Koncentrat till infusionsvätska, lösning 30 mg/ml. Monoklonal antikropp. Indikation: MabCampath är indicerat för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-KLL) för vilka behandling med kombinationen fludarabin och annan kemoterapi inte är lämplig. Kontra-indikation: Överkänslighetsreaktion eller anafylaktisk reaktion mot alemtuzumab, murina proteiner eller något av hjälpämnen; patienter med aktiva systemiska infektioner; HIV-infektion; pågående sekundära maligniteter; graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar, pris och villkor i förmånssystemet, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Materialet granskat januari 2008.



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

Bayer AB Box 606, 169 26 Solna. Tfn: +46 8 580 223 00, fax: +46 8 580 223 92.

**MabCampath®**  
Alemtuzumab  
*illuminating possibilities*



Socialstyrelsens informationsbroschyr om hälsokontroll med PSA-test är en del av de nationella riktlinjerna för prostatacancersjukvården.

gare tiotusentals män med PSA-värden över åtgärdsgränsen och ytterligare tusentals män med lokaliserad prostatacancer. Redan nu finns på många håll oacceptabla köer till urologmottagningar, hos patologi-laboratorier och till operation och strålbehandling. Vare sig urologer, onkologer, patologer, narkosläkare, urologisjuksköterskor, operationssköterskor eller andra centrala personalkategorier växer på träd och man kan inte genom en ekonomisk satsning med kort varsel öka kapaciteten.

För det fjärde måste de ekonomiska kostnaderna för en bred satsning på hälsokontroller med PSA vägas mot behov av övriga ekonomiska satsningar i samhället. Samhällets pengapung är begränsad och en öppen debatt om prioriteringar är nödvändig. Man måste alltså först genom de randomiserade studierna få en uppfattning om hur mycket kostnaden för utbredd hälsokontroll med PSA skulle bli i förhållande till nyttan. Sedan får man väga detta mot behovet av sådant som till exempel daghemsplatser, palliativ hemsjukvård, järnvägar, gymnasielärare och kungahus.

För det femte måste man noga överväga vad själva valsituationen innebär för den miljon män som nu skulle vara målgruppen för PSA-broschyren, och för deras framtida efterföljare. Varje valsituation innebär ett visst mått av ångest.

Valet mellan att PSA-testas eller inte tillhör inte de lättare valen som man kan ställas inför.

Ska jag testas, med chans att förebygga död i prostatacancer och med risk för att i onödan bli en cancerpatient med erektionssvikt? Ska jag låta bli, och kanske få ångra det djupt om jag blir diagnostiserad med avancerad prostatacancer om ett antal år? Det är lätt att glömma att de enskilda träden bildar en skog; som ett isolerat val är detta kanske inte så betungande, men vi ska också i vardagen välja pensionsfond, telefonbolag, tandkrämsfabrikat och så vidare.

Redan i dag görs en rad medicinska tester för att möjliggöra sjukdomsprevention, till exempel blodtryck, kolesterol, blodsocker och BMI. Ska vi i framtiden tvingas att välja om vi ska koloskopas, göra datortomografi av lungorna, ultraljud av kroppspulsådern, med mera, för att inte tala om alla genetiska tester som kommer att finnas till hands för att avgöra om vi tillhör en riskgrupp för en lång rad av sjukdomar, såväl för olika cancersjukdomar som till exempel för depression och demens.

Det är svårt att argumentera emot att svenska män har rätt till information om möjligheten till PSA-testning. Personligen tror jag emellertid inte att det är klokt att skicka ut Socialstyrelsens PSA-broschyr, eller motsvarande, direkt

till hushållen, utan att det är bättre att mer ospecifikt höja befolkningens allmänna kunskapsnivå om prostatacancer och att möjlighet till tidig diagnos finns. De som så önskar kan uppsöka en sjukvårdsinrättning för att få mer specifik skriftlig information och en personlig diskussion med en förhoppningsvis väl insatt läkare.

### SLUTORD

Spridningen av Socialstyrelsens PSA-broschyr är den största informationssatsningen någonsin inom svensk prostatacancersjukvård. Den kommer förhoppningsvis att leda till att ett ökande antal svenska män fattar ett något så när välgrundat beslut om att antingen genomgå eller avstå från hälsokontroll med PSA. Om detta i sin tur resulterar i ett ökat eller minskat antal hälsokontroller är oklart. Att på något vis försöka utvärdera broschyrens inverkan vore önskvärt.

Inom ett par år kommer det att publiceras resultat om dödlighet i prostatacancer från de randomiserade screeningstudierna. Sannolikt kommer screening med PSA att visa sig kunna minska dödligheten till priset av en betydande överbehandling. Självt tror jag inte att dessa resultat kommer att medföra att vi inför allmän screening för prostatacancer i Sverige. Däremot kommer de att leda till att vi kan ge mer detaljerad information till svenska män om balansen mellan tänkbara för- och nackdelar med hälsokontroll med PSA, så att de får ett ännu bättre beslutsunderlag än vad dagens PSA-broschyr kan erbjuda.

### Referenser

1. Kvåle, R., et al., Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99:1881-7.
2. Grönberg, H., F. Wiklund, and J.E. Damber, Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*, 1999. 86:477-83.



Startdos  
100 mg  
En gång om dagen

Till patienter med KML i kronisk fas med resistens  
eller intolerans mot imatinib

I was  
resistant or intolerant

I am  
starting with SPRYCEL®  
100 mg once daily



- Förbättrad biverkningsprofil med likvärdig effekt<sup>1</sup>
- Varaktiga hematologiska och cytogenetiska responser<sup>1</sup>
- Enkel och lätthanterlig dosering<sup>1</sup>

**SPRYCEL**®  
dasatinib

SPRYCEL är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat.

SPRYCEL är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

SPRYCEL® (dasatinib) filmdragerade tabletter innehållande 20 mg, 50 mg respektive 70 mg dasatinib.

Receptbelagt. ATC-kod: L01XE06. För fullständig indikationstext och för övrig pris-, produkt- och förskrivningsinfo, se [www.fass.se](http://www.fass.se)

(november 2007)

<sup>1</sup> Produktresumé november 2007



**Bristol-Myers Squibb**

Tel 08 – 704 71 00 [www.bms.se](http://www.bms.se)



# Innovativ samarbetspartner inom onkologi – Nu och i framtiden



Vi bedriver forskning inom följande områden

**Bröstcancer**  
**Cervixcancer**  
**Ovarialcancer**  
**Lungcancer**  
**Njurcancer**  
**Prostatacancer**  
**Huvud-halscancer**  
**Skelettmetastaser**  
**Trombocytopeni**  
**Illamående**