

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



MÅ DENNA MIN
JUBILEUMSKLINIK
BLIVA ETT HEM, DÄR
STRÅLARNAS LÄKANDE
KRAFT KAN SKÄNKAS
DE SJUKA BOT ELLER
LINDRING

**ÄRFTLIG
BRÖSTCANCER**
ställer krav på
bred kompetens

HEDGEHOG
– en nödvändig
signalväg med
betydelse för
tumörutveckling

**Debatt
BLEV RINGBORG
VERKLIGEN
AVSKEDAD?**

HEMATOLOGI
– en växande
specialitet i Europa

**SAHLGRENSKA
KAPAR KÖERNA MED
NY STRÅLBEHANDLING**

Ett ”klick”^{*}



var 3:e vecka räcker...

...ett enda ”**klick**” vid behandling av cytostatikainducerad anemi

hos patienter med solida tumörer, istället för

stick, stick, stick, stick, stick, stick, stick, stick, stick![†]

^{*} Avser injektion med Aranesp® förfylld injektionspenna.

[†] Neorecormon® (epoetin beta) vid tre veckors behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med solida tumörer som behandlas med kemoterapi.

AMGEN
Oncology

Rålambsvägen 17
100 26 Stockholm
08 - 695 11 00
www.amgen.se

Ref. www.FASS.se

Q3W
Aranesp[®]
(darbepoetin alfa)





Socialstyrelsens nationella riktlinjer för bröst- kolorektal- och prostatacancer – ett första steg mot en nationell cancerplan.

I Sverige får ungefär 45 000 individer en cancerdiagnos varje år. Vi har under de senaste decennierna sett en remarkabelt förbättrad överlevnad för några mer ovanliga cancerformer; vissa leukemier (speciellt hos barn), testikelcancer, vissa typer av lymfkörtelcancer och ett antal barntumörer. Dessa remarkabla framsteg har uppnåtts genom väl genomförd klinisk forskning och utnyttjade av "äldre cancermediciner", mestadels relativt billiga cytostatika. För bröstcancer har man sett en förbättrad femårsöverlevnad över de senaste 30-40 åren på i absoluta tal 20-25%, sannolikt beroende på bättre organisation, mammo-grafiscreening och systematiskt utnyttjande av olika adjuvanta behandlingsstrategier.

Av de svenska hälso- och sjukvårdskostnaderna uppgår ungefär 5% till cancersjukvård (kirurgi, strålbehandling och olika medicinska behandlingar). Cancermedicinerna uppskattas då stå för endast ungefär 3-4% av läkemedelskostnaderna. Dessa två siffror är anmärkningsvärda eftersom var tredje svensk under sin livstid kommer att drabbas av cancer. En första rimlig reflexion är att fundera om huruvida detta är en rimlig fördelning gentemot andra angelägna vårdområden? Vidare kommer nya s k targeted drugs att kräva helt nya principer för läkemedelsutveckling och deras användning, oaktat detta kommer dessa preparat att kräva nya resurser som ej kan tillgodoses inom nuvarande kostnadsramar.

Efter flera års arbete presenterades den 27/4 2006 vid en mycket välbesökt presskonferens den första och preliminära versionen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för de tre vanligaste cancerformerna; bröst- kolorektal- och prostatacancer. Arbetet har bedrivits i tre parallella arbetsgrupper för respektive tumörområde med respektive expertgrupper som har fastlagt vilken evidens som finns för preventionsstrategier, primär behandling, återfallsbehandling, omvårdnadsaspekter och psykosocial onkologi inom respektive tumörområde. Utöver faktadokumentet har varje tumörexpertgrupp också tabellerat en rangordningslista omfattande upp till flera hundra åtgärder per tumörgrupp. För vissa utvalda delar har man gjort hälsoekonomiska analyser. Slutligen har en separat prioriteringsgrupp försökt att ge övergripande prioriteringar på en gemensam lista med prioriteringspoäng från 1-10. Utöver detta finns det en s k "icke göra lista". Slutligen finns en FoU-lista, för åtgärder och strategier där man anser att ytterligare forsknings- och utvecklingsinsatser behövs.

För närvarande pågår ett regionalt förankringsarbete/inofficiellt remissförfarande via de sex hälso- och sjukvårdsregionerna. För vissa områden såsom bröstcancer kan det förtjänas att påpeka att professionen sedan sex år tillbaka redan tagit fram ett liknande faktadokument innehållande samma typ av evidensgradering. Professionens nationella riktlinjer/vårdprogram (www.swebcg.roc.se/natriktlinjbrca2006.htm) för bröstcancer är dock tydligare i sina behandlingsrekommendationer än vad Socialstyrelsens nationella riktlinjer är.

I prioriteringar mellan de olika tumörgrupperna framkommer också en del prioriteringsbedömningar som behöver ytterligare analyseras och eventuellt omprövas. Som ett exempel kan anges att radikal kirurgisk prostataektomi har fått ett prioriteringsvärde på 2. Denna siffra baserar sig på en randomiserad studie som visar en överlevnadsvinst på i storleksordningen 5%. För bröstcancer finns det ett antal behandlingsstrategier, som ej sällan är baserade på ett stort antal randomiserade studier, som har visat sig ge en överlevnadsvinst på 5% eller mer. Exempel på detta är adjuvant polykemoterapi, tillägg av docetaxel till antracyclinbehandling. Trastuzumab ger i den adjuvanta situationen en halvering av risken för återfall. Trots dessa tydliga behandlingseffekter har dessa åtgärder fått prioriteringar från 3-5.

Socialstyrelsens preliminära nationella riktlinjer avseende prioritering kan vara till potentiellt stor hjälp för att se till att cancersjukvården i Sverige skall kunna bedrivas under likvärdiga förhållanden. I dagsläget vet vi att det föreligger markerade regionala orättvisor vad gäller utnyttjandet av nya och moderna cancermediciner. Dessa preliminära nationella riktlinjer för endast tre cancerformer måste följas av en mer komplett genomgång av cancersjukvårdens organisation och cancersjukvårdens behov av resurser för att kunna erbjuda en modern cancersjukvård. Detta göres lämpligast genom att man etablerar dessa strategier inom ramen för en nationell cancerplan.

Enligt mitt förmenande får man ej se dessa nationella riktlinjer för de tre vanligaste tumörformerna som ett sätt att göra besparingar genom att göra omfördelningar mellan dessa tumörområden. Enligt mitt förmenande ger dessa nationella riktlinjer information att det finns för många av åtgärderna utomordentligt god evidens och det finns också en god kostnadseffektivitet för många av åtgärderna. Vi måste i det svenska samhället få till en debatt och diskussion så att man bland allmänhet och politiker får en ökad medvetenhet att bra och god cancersjukvård behöver ytterligare resurstillskott.

Jonas Bergh
Professor, sektionschef
Bröst- Sarkomsektionen
Karolinska Onkologi och Radiumhemmet
Karolinska Institutet och Universitetssjukhuset

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabeth Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



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: Ålandstryckeriet,
Mariehamn
Papper inlaga: Novatech satin (silk) 100 g
Papper omslag: Novatech satin (silk) 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis
utan koppling till redaktionellt
innehåll.

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.
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail ois@pharma-industry.se
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigt-
vis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Roche

Godkända indikationer: Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom vilka är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. Behandling av tidigare obehandlade patienter med st III-IV follikulära lymfom i kombination med CVP. MabThera koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (100 mg) 2x10 ml injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (500 mg) 50 ml injektionsflaska. För fullständig information se www.fass.se



FÖR ATT HAN
VILL VARA MED
NÄR HON KAN STÅ
PÅ EGNA BEN

Åtta cykler MabThera i kombination med cytostatika förbättrar överlevnaden vid aggressivt lymfom^(1,2) och förlänger patientens remissionstid vid indolent lymfom, utan att addera biverkningar.^(1,2,3)
Med MabThera kan patienten börja blicka mot framtiden.

www.onkologi.roche.se

Ref: 1. Feugier et al; Journal of Clin Onc (Published ahead of print) Vol 23, No 18, June 20, 2005
2. Pfreundschuh M. et al; Abstract 6500, ASCO 2004 oral presentation June 5th 2004
3. Marcus R, et al, Blood Vol 105, No 4, 2005



MABTHERA[®]
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES

Roche AB • Box 47327 • 100 74 Stockholm • Tel 08-7261200



Bröstcancer

Ärftlig bröstcancer ställer krav på bred kompetens
Brita Arver

Allmän mammografi minskar dödligheten i bröstcancer
Lars Holmberg

Hematologi

En växande specialitet i Europa
Eva Hellström Lindberg

Kliniken i fokus

Sahlgrenska kapar köerna med ny strålbehandling
Clara Osvald

Forskning

Hedgehog – en nödvändig signalväg med betydelse för tumörutveckling
Stephan Teglund

Kongressreferat

Vild sekvensering öppnar för samordnad attack
Mef Nilbert och Josefin Fernebro

Genprofilering i strömlöst land
Mef Nilbert, Josefin Fernebro och Anna Isinger

Lymfomdag i snöigt Umeå
Martin Erlanson

Vårvindar friska över Onkologidagarna
Lotta Lundgren

Illamående

Fördröjt illamående – ett kvardröjande problem vid cytostatikabehandling
Curt Peterson

Debatt

Blev Ringborg verkligen avskedad?
Olle Höglund

Ledare

Redaktionsråd

Notiser & Pressklipp

TAXOTERE – från palliation till bot!

Hormonrefraktär metastaserande
prostatacancer¹

Icke-småcellig lungcancer²

Adjuvant och
metastatisk bröstcancer³



TAXOTERE är ett cytostatikum med följande indikationer:

Bröstcancer: TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkylerande medel.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer: TAXOTERE (docetaxel) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer: TAXOTERE (docetaxel) i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Styrkor och förpackningsstorlekar: Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning 20 mg samt 80 mg i kombinationsförpackning med injektionsflaska för engångsbruk. För ytterligare information se fass.se

Ref 1. Tannock et al, NEJM, Vol 351, No 15, 2004;pp1502-1512

Ref 2. Shepard et al, JCO, Vol 18, No 10, 2000;pp2095-2103
Fosella et al, JCO, Vol 21, No 16, 2003

Ref 3. Martin et al, NEJM, Vol 352, No 18, No 22, 2005;pp2302-2313
Jones et al, JCO, Vol 23, No 24, 2005;pp5542-5551
Marty et al, JCO, Vol 23, No 19, 2005;pp4265-4274
Nabholtz et al, JCO, Vol 21, No 6, 2003;pp968-975
Nabholtz et al, JCO, Vol 17, No 5, 1999;pp1413-1424

På nya positioner:

Ny ST-läkare på Jubileumskliniken

Den 1 maj började Lars Ny som ST-läkare i onkologi på Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Lars är utbildad läkare vid Lunds universitet och disputerade 1996 i klinisk farmakologi på en avhandling om neuromuskulär kontroll av esofagus. Han blev docent i experimentell klinisk farmakologi 1998 och arbetar vid Sahlgrenska universitetssjukhuset sedan år 2000. Lars Ny blev specialistläkare i klinisk farmakologi 2004 och har under 2004–2006 varit medicinskt ansvarig för Regionalt biverkningscentrum vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.



Lars Ny

Professor Olle Björk ny generalsekreterare för Barncancerfonden

Barncancerfonden har anställt professor Olle Björk som ny generalsekreterare. Han kommer från Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm där han i dag är sektionschef vid barncancerenheten.

Olle Björk är en av förgrundsfigurerna inom barncancerområdet, både i Sverige och internationellt. Han arbetade med barncancer redan innan det fanns särskild barncancer-vård och forskning i Sverige. Under en tid studerade och arbetade han i USA, återvände till Sverige och var med om att starta Sveriges första barncanceravdelning på Karolinska sjukhuset 1979.

Sedan dess har utvecklingen varit mycket positiv och Sverige har fått en världsledande roll. I slutet av 70-talet botades mindre än hälften av alla barn som drabbades av cancer.

I dag är samma siffra nära fyra av fem. Olle Björk är också känd genom sitt internationella engagemang för barncancerfrågorna och han deltar i flera internationella samarbeten.

Olle Björk tillträder sin tjänst under maj.



Olle Björk

Redaktionen välkomnar meddelanden om nytillträdde på kliniker eller institutioner runt om i landet som arbetar mot cancer.

Apoteket huvudsponsor för Cancerfonden

Apoteket är ny huvudsponsor för Cancerfonden. Avtalet, som är på tre år, innebär information om och insamling till Cancerfonden på landets 950 apotek. Apoteket ställer sig genom stödet bakom svensk cancerforskning och kan via sin personal ge information om cancer. Genom samarbetet stödjer båda parter gemensamt visionen om att all cancer ska kunna botas.

CHMP rekommenderar nya behandlingar

Den 28 april gav den europeiska läkemedelsmyndighetens expertgrupp, CHMP, ett antal positiva utlåtanden för nya behandlingar mot cancer.

Sutent CHMP har gett ett positivt utlåtande för Sutent (sunitinib malate) för två svårbehandlade cancerformer. Det innebär att de rekommenderar EU att godkänna Sutent för behandling av njurcancer som har spridit sig i kroppen (avancerad eller metastaserad) efter misslyckad cytokin-behandling. Den andra cancerformen Sutent rekommenderas för är GIST (gastrointestinal stromal tumör) där patienten inte tål nuvarande standardbehandling med Glivec, eller där tumören har blivit resistent mot Glivec.

– Vi räknar med att kunna få ett EU-godkännande i sommar, vilket i sin tur innebär att behandlingen kan bli tillgänglig för svenska cancerpatienter någon gång under tidig höst i år, säger Niklas Prager, VD för Pfizer.

Det rekommenderade godkännandet för njurcancer är villkorat, vilket betyder att Pfizer ska inkomma med data från en pågående studie.

Nexavar CHMP bedömer Nexavar, ett nytt läkemedel för behandling av avancerad njurcancer, positivt och rekommenderar EU att godkänna medlet för behandling av patienter som har spridd njurcancer och där behandling med interferon- α eller interleukin-2 inte är lämplig eller inte är effektivt. Nu går ärendet vidare till den Europeiska kommissionen där ett positivt beslut kan leda till att Nexavar under andra halvåret 2006, godkänns för hela EU.

Kliniska studier på Nexavar visar att behandlingen stabiliserar cancersjukdomen så effektivt att tiden till sjukdomsprogression fördubblas för patienter med njurcancer. Vid godkännandet blir Nexavar aktuellt för patienter med spridd njurcancer där behandlande läkare inte anser att interferon- α eller interleukin-2 är lämpliga behandlingsalternativ. Nexavar rekommenderas även för behandling av patienter med spridd njurcancer där interferon- α eller interleukin-2 inte visat effekt.

Herceptin CHMP har lämnat ett positivt besked på behandling av aggressiv bröstcancer i ett tidigare skede. Detta innebär att kvinnor kan få hjälp redan vid första diagnos, efter operation och cellgiftsbehandling. Syftet är att minimera risken för återfall. Herceptin (trastuzumab) har hittills varit godkänt för behandling av kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer.

Var femte kvinna som drabbas av bröstcancer har HER2-positiv cancer. Sjukdomen har ett aggressivt förlopp med snabbväxande tumörer. Risken för återfall är dessutom högre jämfört med andra typer av bröstcancer.

I Sverige insjuknar årligen cirka 1 700 i HER2-positiv bröstcancer. Sjukdomen drabbar framför allt unga kvinnor; fyra av tio är under 40 år. Behandling med Herceptin efter standardbehandling med cellgifter, minskar risken för att cancersjukdomen kommer tillbaka med 46 procent (jämfört med enbart standardbehandling).

Dessa resultat från HERA-studien presenterades i fjol vid cancerkongressen ASCO. Tre andra stora studier med Herceptin har också visat på liknande hoppningsvärdande resultat.



Get ready for **BIG** news.

Cancervård på bästa sätt

I slutet av april presenterade Socialstyrelsen nationella riktlinjer för bröstcancer, kolorektal cancer och prostatacancer. De nationella riktlinjerna innehåller tydliga rekommendationer med prioriteringar.

Cancervården har hög kvalitet och oftast god tillgänglighet, men det finns områden som kan förbättras, exempelvis palliativ vård. De nationella riktlinjerna ska säkra att alla cancerpatienterna får lika tillgång till den vård som betyder mest för behandlingen av sjukdomen, för hälsan och livskvaliteten. Landets ledande medicinska experter inom cancersjukvården har medverkat i arbetet med de nationella riktlinjerna.

Förutom att säkra att behovsstyrda och effektiva metoder används, ska cancervården få stöd av riktlinjerna för att utmönstra ineffektiva eller av andra skäl olämpliga metoder, och för att via forskning och utveckling föra in nya metoder i rutinsjukvården.

– Rekommendationerna i den här versionen av riktlinjerna är preliminära. De baseras på väl underbyggda faktaunderlag, som har utarbetats av ett stort antal experter från olika vårdprofessioner i samarbete med hälsoekonomer och etiker, säger Christina Kärvinge, enhetschef socialstyrelsens hälso- och sjukvårdsavdelning.

– Men rekommendationerna är resultat av värderingar av faktaunderlaget. Och i fråga om hur faktaunderlaget ska värderas kommer det att finnas olika uppfattningar. Därför ska cancerriktlinjerna nu diskuteras i en bred och öppen process innan Socialstyrelsen tar slutlig ställning.

Läs rapporten på www.socialstyrelsen.se

Apoteket tar upp kampen mot prostatacancer

Varje dag får 25 män i Sverige diagnosen prostatacancer. Kunskapen om hur man upptäcker och botar prostatacancer är låg. Därför behövs mer pengar till forskning och information. Det är en av anledningarna till att Apoteket ansluter sig till Cancerfondens kamp mot prostatacancer. Samarbetet innebär bland annat att Apoteket kommer att sälja Cancerfondens blå bandet-nål, en nål att bära för att visa att man stödjer kampen mot prostatacancer. Nålen finns nu till försäljning och kostar 20 kronor. Hela beloppet går till Cancerfonden.

Femar skyddar mot återfall i bröstcancer

Nya data från den uppmärksamade och oberoende akademiska studien MA-17 – som avbröts drygt två år i förtid – visar att de kvinnor som först fick placebo men vid avbrottet i stället erbjöds Femar (letrozol) dramatiskt minskade risken för återfall med 69 procent. Femar har även visat sig specifikt minska riskerna med 72 procent för den typ av allvarigare återfall då cancer spritt sig till andra delar av kroppen.

Nytt vaccin visar långtidseffekt mot HPV

GlaxoSmithKlines nya vaccin för förebyggande av livmoderhalscancer, Cervarix, gav i en ny uppföljningsstudie som publicerats i The Lancet ett hundraprocentigt skydd under 4,5 år mot cellförändring orsakade av humant papillomvirus (HPV) av typerna 16 och 18, de två vanligaste cancerframkallande HPV-typerna.

HPV16 och 18 ligger bakom över 70 procent av livmoderhalscancerfallen globalt. Det nya vaccinet mot livmoderhalscancer ges i en beredningsform som skapar förutsättningar för höga och varaktiga nivåer av antikroppar hos de vaccinerade kvinnorna.

I studien fann man antikroppar mot HPV16 och 18 hos över 98 procent av kvinnorna efter 4,5 år, vilket indikerar varaktig vaccineffekt. Dessutom visade studien att vaccinet gav uttalat skydd också mot infektioner med de tredje och fjärde vanligaste cancerframkallande HPV-typerna, nämligen 45 respektive 31. Även detta skydd kvarstod under 4,5 år.

GSK genomför ytterligare några stora studier för att undersöka bakgrunden till det utökade skyddet och i vilken utsträckning ett bredare skydd mot cancer kan uppnås. HPV av typerna 16, 18, 45 och 31 svarar gemensamt för 80 procent av alla fall av livmoderhalscancer globalt. Studien ger också ytterligare bevis på att vaccinet generellt sett är säkert och att det tolereras väl.

Stora Barnmedicinpriset till Ulrika Kreicbergs

Stora Barnmedicinpriset går i år till forskaren Ulrika Kreicbergs. Hon belönas med en prissumma på 100 000 kronor för sin banbrytande forskning om vården av döende cancersjuka barn och dess inverkan på föräldrars och syskons psykiska hälsa på lång sikt. Pristagaren har utsetts av en medicinsk jury som arbetar på uppdrag av Ronald McDonald Barnfond.

Ulrika Kreicbergs forskning är den första i sitt slag, även ur ett internationellt perspektiv. Hon har studerat risker för långsiktiga psykiska komplikationer hos föräldrar som mist ett barn i cancer. Syftet med forskningen är att förbättra omhändertagandet och vården av barnen och deras familjer så att risken för psykisk ohälsa minskar.

Den medicinska juryn har bestått av professor Anders Fasth, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg, professor Jan Gustafsson, Akademiska barnsjukhuset i Uppsala docent Stellan Håkansson, Norrlands universitetssjukhus i Umeå och docent Diana Karpman, Universitetssjukhuset i Lund.

Juryns motivering lyder: "Ulrika tilldelas priset för sin banbrytande forskning, som med utgångspunkt från hennes egen kliniska erfarenhet belyser de psykologiska konsekvenserna av att förlora ett barn i cancer och visar hur sjukvårdspersonal bör förhålla sig till det döende barnet och dess familj".

Priset delades ut den 5 april på Barnläkarföreningens årsmöte i Helsingborg av Kerstin Åsberg från Ronald McDonald Barnfond.



Ulrika Kreicbergs



Förläng tiden med tjejerna.

ZOMETA är den enda bisfosfonaten som är jämförd med den tidigare standardbehandlingen Aredia® (pamidronat). I gruppen bröstcancerpatienter med lytiska metastaser visar jämförelsen med Aredia:

- 4,5 månader längre tid utan skelettkomplikationer¹
- 30 % lägre risk (relativ riskreduktion, HR 0,704; p=0,010)^{1, 2}

Genom att förebyggande sätta in Zometa tidigare i behandlingscykeln, kan smärtsamma benbrott undvikas. För det skulle både din patient och tjejerna i gänget vara dig evigt tacksamma.



Skelettets försvarare vid benmetastaser

1. Rosen LS et al. Cancer 2004;100:36-43 2. I den här typen av time to event-analys varierar den absoluta risken över tid medan den relativa risken antas vara konstant. www.fass.se





Ärftlig bröstcancer utgör 5–10 procent av all bröstcancer. För att identifiera kvinnor i riskzonen är familjehistorien viktig. Utredning och preventiva åtgärder för sådana familjer bör ske på ett begränsat antal bröstcancercentra, skriver **överläkare Brita Arver, Karolinska universitetssjukhuset**.

ÄRFTLIG BRÖSTCANCER ställer krav på bred kompetens

Bröstcancer är den vanligaste elakartade sjukdomen hos kvinnor i västvärlden och antalet kvinnor som årligen insjuknar ökar. I Sverige liksom i många andra industrialiserade länder uppgår risken att drabbas under en livstid till cirka 10 procent.

Dödligheten i sjukdomen har glädjande nog inte följt samma utveckling utan har legat på en tämligen konstant nivå de senaste decennierna. Orsaken till detta kan vara förbättrad diagnostik som medfört att den genomsnittliga bröstcancerdiagnosen ställs allt tidigare och att behandlingen, både den kirurgiska och onkologiska, har förbättrats.

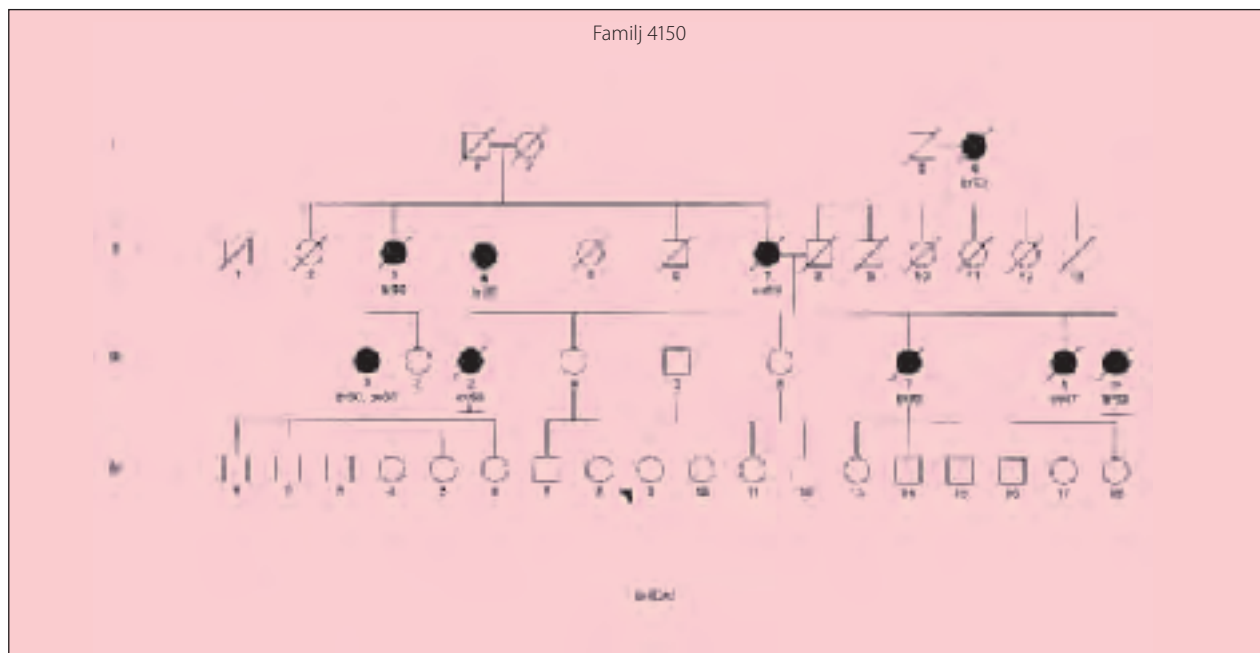
FAMILJEHISTORIA EN RISKFAKTOR

Ett stort antal faktorer som påverkar risken att insjukna i bröstcancer har identifierats, de flesta hormonellt relaterade.

Förekomst av bröstcancer i familjen är en allt mer uppmärksam riskfaktor. Epidemiologiska studier har visat att kvinnor med en förstagsläkting (mor, syster eller dotter) som fått bröstcancer före femtio års ålder löper en och en halv gånger högre risk att insjukna än svenska kvinnor i genomsnitt, det vill säga cirka 15 procent livstidsrisk. Kvinnor med två nära släktingar som fått bröstcancer har en risk på 20–30 procent att någon gång få diagnosen bröstcancer. Risken är högre ju tidigare familjemedlemmarna insjuknat.

I vissa familjer kan man med hjälp av släkträdets utseende misstänka att det finns ett ärftligt anlag som ökar risken för bröstcancer. Karakteristiskt för sådana familjer är tre eller fler fall av bröstcancer över minst två generationer, låg insjuknandeålder, ofta före femtio års ål-

EXEMPEL PÅ SLÄKTTRÄD MED BRCA1- MUTATION



Figur 1. En typisk familj med mutation i *BRCA1*: flera fall av bröstcancer, låga insjuknandeåldrar och äggstockscancer.

der, inte sällan bilateral sjukdom och i vissa familjer även förekomst av äggstockscancer.

I familjer med få kvinnliga släktingar kan detta mönster vara svårare att upptäcka. Där kan ett sjukdomsanlag vara dolt i manliga anlagsbärare i flera generationer. Manliga anlagsbärare insjuknar mycket sällan i bröstcancer men de kan överföra anlaget till sina barn och plötsligt visar sig den ärftliga sjukdomen i form av bröstcancer hos en ung kvinnlig ättling.

BRCA1- OCH BRCA2-GENERNA

Med hjälp av stora familjer med många fall av bröstcancer kunde man i mitten av 1990-talet i ett internationellt samarbete identifiera två viktiga bröstcancer-gener, *BRCA1* på kromosom 17q och *BRCA2* på kromosom 13q. Man observerade tidigt att även äggstockscancer var vanligt förekommande i familjer med en påvisad mutation, i synnerhet i *BRCA1*-familjerna.

BRCA1- och *BRCA2*-generna nedärvs autosomt dominant och penetransen är nedsatt. Det innebär att anlaget inte är könsbundet, det vill säga män kan likaväl som kvinnor vara anlagsbärare. Vidare innebär det att en förändrad genkopie eller allel nedärvd från modern eller fadern medför ökad sjukdomsrisk och den nedsatta penetransen innebär att

alla anlagsbärare inte insjuknar. Anlagsbärande män insjuknar till exempel mycket sällan.

BRCA1- och *BRCA2*-generna betraktas liksom flera andra ärftliga cancer-gener som tumorsuppressorgener. En av de viktigaste kända funktionerna hos *BRCA1* och *BRCA2* är involvering i reparationsmekanismen av skadad arvs-massa, särskilt dubbelsträngat DNA. Generna samverkar med varandra och med en lång rad andra gener med betydelse för bland annat cellcykelreglering och programmerad celledöd.

Det finns andra gener som också medför en hög risk för bröstcancer när de är muterade, men mutationer i dessa är förenade med andra typiska karaktäristika utöver bröst- och äggstockscancer och skiljer sig därför från de ovan beskrivna familjerna. Dessutom är de mycket ovanliga och orsakar endast en liten bråkdel av ärftlig bröstcancer. *TP53*-, *CHEK2*-, *PTEN*-, och *ATM*-genen är sådana exempel.

VISSA FAMILJER ERBJUDS TEST

Erfarenheten har visat att familjer med både bröst- och äggstockscancer (av seropapillär typ) och familjer med flera fall av äggstockscancer är de som mest sannolikt har en förändring i *BRCA1*-eller i andra hand i *BRCA2*-genen. Peritonealcarcinomatos (cancer i bukhinnan) och

tubarcancer (cancer i äggledaren) kan här jämföras med äggstockscancer.

Bröstcancerfamiljer där insjuknande-åldern varit låg eller där en man insjuknat i bröstcancer talar för en ökad disposition, varför det också finns anledning att erbjuda genetisk screening. Man har vidare funnit att familjer med bröst- och/eller äggstockscancer som tillhör den ashkenasisk-judiska populationen har betydligt högre risk att ha en mutation i någon av de två bröstcancer-generna än andra befolkningsgrupper och de kan därför också erbjudas genetisk analys.

Familjer där man kan misstänka att en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* är orsak till sjukdomen erbjuds fullständig undersökning (screening) av de två generna under förutsättning att det finns någon i familjen som haft bröst- eller äggstockscancer och som är intresserad av att lämna prov för analys.

Om det finns flera tänkbara individer bör man föreslå den familjemedlem som mest sannolikt har en mutation, till exempel den som var yngst vid insjuknandet eller den som behandlats för både bröst- och äggstockscancer.

Analysen är omständlig och tidskrävande och tar upp till ett halvår att utföra. I familjer där alla sjuka avlidit kan någon fullständig screening av bröstcancer-generna inte genomföras.

POSITIV SCREENING

När man påvisat en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* hos en bröst- eller äggstockscancersjuk kvinna från en bröstcancerfamilj har man ett värdefullt verktyg att testa friska familjemedlemmar med. Alla påvisade förändringar i generna medför emellertid inte en ökad sjukdomsrisk och en kritisk bedömning av varje mutation måste genomföras för att avgöra om den är sjukdomsorsakande.

Den kvinna hos vilken man identifierat familjens mutation informeras om eventuell ökad risk för nya tumörer, till exempel kontralateral bröstcancer, och erbjuds uppföljning (figurerna 1–3). Hennes släktingar kan erbjudas anlagstest. Testet är en enkel och säker analys och tar 3–4 veckor. Ett positivt test visar att individen bär familjens mutation.

Kvinnliga anlagsbärare från familjer med flera fall av bröst- och/eller äggstockscancer där en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*-genen påvisats har en kraftigt ökad livstidsrisk för bröstcancer på 60–80 procent. Risken för äggstockscancer beräknas till 20–40 procent för *BRCA1*-bärare och till cirka 20 procent för *BRCA2*-bärare.

Bröstcancerrisken för en manlig bärare av en *BRCA2*-mutation är också förhöjd men uppgår endast till 7 procent livstidsrisk. Man har funnit att risken för en del andra tumörer också är ökad hos *BRCA2*-bärare till exempel risken för prostata, pancreas, och ventrikeltumörer liksom för malignt melanom. Men riskökningen är ringa och man finner inte någon påfallande låg insjuknandeålder. Några särskilda kontroller för andra elakartade sjukdomar än bröst- och äggstockscancer har inte ansetts medicinskt motiverade.

Individer med negativt analysresultat bär inte på familjens mutation och har samma sjukdomsrisk som vem som helst, kan inte ha överfört ett förändrat bröstcanceranlag till sina barn och kan besparas onödiga kontroller och oro.

NEGATIV SCREENING

Många familjer med misstänkt ärftlig bröstcancer som undersöks med avseende på mutationer i *BRCA1* eller *BRCA2* uppvisar ingen genetisk förändring i de aktuella generna. En anledning kan vara bristande analysmetoder. De metoder

som används beräknas ha en känslighet på drygt 90 procent. Man kan alltså räkna med att nästan 10 procent av alla mutationer i *BRCA1* och *BRCA2* undgår uppträckt. Försök att optimera analyserna görs kontinuerligt och många familjer som screenats med äldre metoder erbjuds i dag förnyad analys.

Man har länge misstänkt att det skulle finnas en tredje gen "*BRCA3*" som orsak till sjukdom i familjer där *BRCA1* och *BRCA2* analyserats utan fynd. Trots intensiv forskning har någon sådan tredje gen inte kunnat påvisats. I dag misstänker man snarare flera gener med lägre genomslag som i samverkan med varandra och med omgivningsfaktorer medför ökad risk.

En annan anledning till negativ screening kan vara att den kvinna som lämnat prov inte är representativ för familjens sjukdom. Hon kanske insjuknat sent i livet i en sporadisk bröstcancer och en negativ analys måste bedömas utifrån det. I vissa familjer kan naturligtvis slumpen vara den avgörande faktorn.

En negativ screening utesluter inte ärftlig orsak till familjens sjukdom och

släkttretdets utseende får då utgöra grund för en riskbedömning.

BRÖSTCANCERGENETISK UTREDNING

I Sverige erbjuds bröstcancerogenetisk utredning på åtta olika ställen: vid universitetssjukhusen i Umeå, Uppsala, Linköping, Göteborg och Lund samt vid tre mottagningar inom Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm (avdelningen för klinisk genetik och bröstmottagningarna på Radiumhemmet och Södersjukhuset).

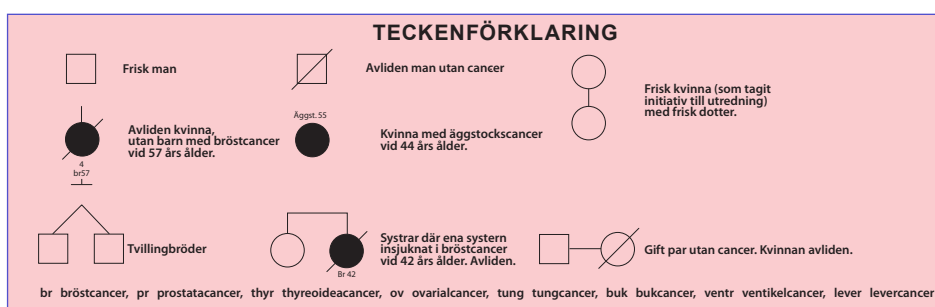
Till mottagningarna finns onkologer, genetiker, genetiska vägledare och kontaktsjuksköterskor knutna och genom regelbundna nationella möten utbyter man kliniska och vetenskapliga kunskaper. Ett växande behov av genetisk rådgivning har medfört att en särskild utbildning till genetisk vägledare har utformats och de först formellt utbildade fick sin examen våren 2005.

Genetiska vägledare har en nyckelfunktion vid cancerogenetisk utredning och är ofta patientens första kontakt med mottagningen. Vägledaren upprättar ett släkttre och samlar in de upp-

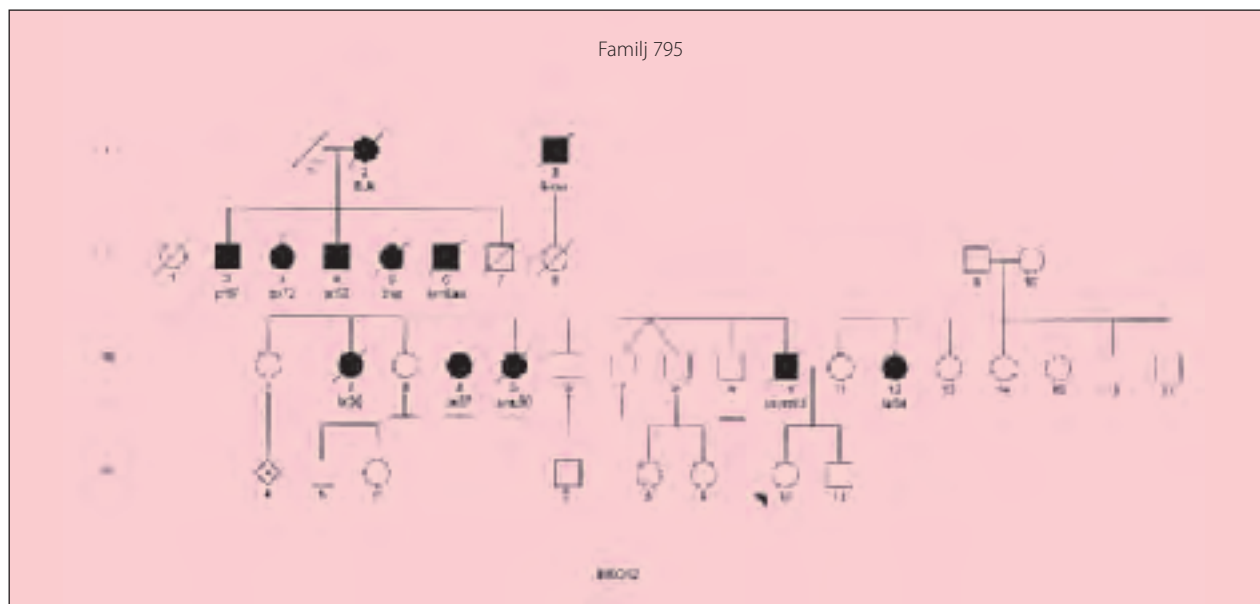


EXEMPEL PÅ SLÄKTTRE MED *BRCA1*-MUTATION

Figur 2. I familjer med två eller fler fall av äggstockscancer kan orsaken vara en *BRCA1*-mutation även i frånvaro av bröstcancer.



EXEMPEL PÅ SLÄKTTRÄD MED BRCA2-MUTATION



Figur 3. *BRCA2* familj med flera fall av bröstcancer, låga insjuknandeåldrar, bilateral sjukdom och i detta exempel även andra tumörsjukdomar som kan vara associerade med den genetiska förändringen.

gifter om familjen som skall ligga till grund för riskbedömning och för ställningstagande till genetiska analyser.

Familjeutredningen vill ofta ha uppgifter om familjemedlemmar som inte själva sökt cancergenetisk information och kartläggningen måste göras med tillstånd från berörda familjemedlemmar och med stor lyhördhet.

Kvinnor med förhöjd risk för bröstcancer föreslås årliga kontroller med mammografi. Kontrollerna inleds 5–10

år före lägsta insjuknandeåldern i familjen. Bröstvävnaden hos unga kvinnor är ofta körtelrik och har hög mammografisk densitet varför komplettering med ultraljud kan vara av värde. Instruktion i självundersökning och klinisk bröstundersökning erbjuds på vissa orter. Nya studier visar att bröstundersökning med magnetkamera (MR) kan vara den känsligaste diagnostiska metoden och studier av värdet med MR-undersökning av kvinnor med mycket förhöjd risk pågår.

FÖREBYGGANDE OPERATIONER

Kvinnor med mycket kraftigt ökad livstidsrisk, till exempel bärare av en muterad bröstcancer, informeras också om möjligheten till förebyggande operationer. Vid en bilateral profylaktisk bröstoperation avlägsnas all synlig och palpabel bröstvävnad och därefter byggs nya bröst upp plastikkirurgiskt.

Olika typer av silikonproteser används oftast men rekonstruktion med kroppseget material förekommer också.



Två unga kvinnor med mutation i *BRCA1*, före och efter profylaktisk mastektomi med rekonstruktion.

Flera retrospektiva studier har visat att operationen medför en riskreduktion på 90 procent eller mer. Profylaktisk bröstoperation är ett fysiskt och psykiskt påfrestande ingrepp och erbjuder endast kvinnor med mycket förhöjd risk.

Den preoperativa utredningen bör vara multidisciplinär och belysa kvinnans situation ur genetisk, onkologisk, kirurgisk, plastikkirurgisk och psykologisk synvinkel. Omsorgsfull preoperativ förberedelse underlättar återhämtningen efter operationen. Flera uppföljande studier har visat att operationen förbättrar den allmänna psykosociala hälsan, minskar oron för cancer, men påverkar känslan av femininitet och sexualitet ogynnsamt.

Sammanfattningsvis skulle nästan 100 procent av de opererade kvinnorna rekommendera ingreppet till sina medsystrar i liknande situation (se bilderna).

ÖKAD RISK FÖR ÄGGSTOCKSCANCER

Kvinnor som på grund av sin familjehistoria bedöms ha en ökad risk för äggstockscancer och kvinnor som är bärare av en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* remitteras vanligen till en specialintresserad gynekolog för kontroller och ställningstagande till förebyggande operationer.

Flera studier av kvinnor med hög äggstockscancerrisk visar emellertid att sjukdomen är svår att upptäcka i tidigt och gynnsamt skede och för närvarande tycks förebyggande operationer (salpingo-forektomi) medföra den största riskreduktionen. I genomsnitt är insjuknandeåldern i äggstockscancer tio år högre än den genomsnittliga insjuknandeåldern för bröstcancer och ingreppet brukar inte genomföras förrän efter 35–40 års ålder.

Operationen medför en 90-procentig riskreduktion för äggstockscancer och

dessutom en 50-procentig riskminskning för bröstcancer. En lägre risk att insjukna i peritonealcarcinomatosis (cancer i bukhinnan) kvarstår dock.

Ärftlig bröstcancer utgör endast 5–10 procent av all bröstcancer och skiljer sig i flera hänseenden från sporadisk bröstcancer. Begreppet ärftlig bröstcancer omfattar förutom insjuknade individer även deras nära släktingar med en kraftigt ökad risk för bröst- och/eller äggstockscancer.

För att samla tillräckligt mycket erfarenhet av sådana familjer bör utredning och preventiva åtgärder ske på ett begränsat antal bröstcancercentra. Det är också sannolikt att behandlingen av tumörer hos individer med en genetisk disposition i framtiden kommer att skilja sig från behandlingen av sporadiskt uppkommen cancer vilket också ställer krav på specifik multidisciplinär kompetens.

BRITA ARVER, ÖVERLÄKARE, MED DR, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Locally advanced head and neck cancer¹

ERBITUX plus radiotherapy
significantly prolongs survival³

- ERBITUX plus radiotherapy demonstrates a significant increase in median overall survival of nearly 20 months (49.0 vs 29.3 months)^{3,4}
- ERBITUX does not significantly increase radiotherapy-related side effects⁴
- ERBITUX – a highly specific IgG1 monoclonal antibody that blocks the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Now
approved
for head
and neck
cancer²

Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

Erbitux® • E. Merck AB • Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml FRx • Antineoplastiskt medel, monoklonala antikroppar L01XC06

Deklaration. 1 ml infusionsvätska innehåller: Cetuximab 2 mg, natriumdivätefosfat, dinatriumfosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. **Indikationer.** 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). **Varningar och försiktighet.** Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin ≤ 1,5 gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin ≤ 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdena). Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar: hemoglobin < 90 g/l, leukocyter < 3x10⁹/l, absolut neutrofilantal < 1,5x10⁹/l, trombocyter < 100x10⁹/l. Säkerhet och effekt av cetuximab har inte fastställts hos barn. Erfarenhet av cetuximab i kombination med radioterapi vid kolorektalcancer är begränsad. E. Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.de, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

¹ squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)

² in combination with radiotherapy for locallyadvanced SCCHN

³ vs radiotherapy alone

⁴ Bonner et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354(6):567-78

För övrig information se www.fass.se

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



» Jämfört med USA lider Europas länder fortfarande stor brist på medel för forskning. «

Hematologi

– en växande specialitet i Europa

EHA, European hematology association har just nu en svensk president, **Eva Hellström Lindberg**, som brinner för att stärka hematologin på det europeiska området. Att hematologin har en skiftande historisk utveckling i olika delar av Europa är bara en av utmaningarna.

Hematologi är en specialitet med flera ansikten. I samtliga europeiska länder utgörs kärnan av ansvaret för patienter med maligna och benigna blodsjukdomar. Beroende på land adderas sedan ansvaret för transfusionsverksamheten, koagulationssjukdomar, immunologisk diagnostik och behandling, hematopatologi och andra subspecialiteter. Nitton av tjugofem EU-länder har hematologi som registrerad monospecialitet. Detta ledde till att hematologi år 2005 blev en registrerad monspecialitet även i "Doctor's directive".

Under perioden 2005–2007 har jag förmånen att vara president för European hematology association (EHA). Mitt arbete inom EHA inleddes hösten 2000 och dessa snart sex år har befast en stark känsla – Europa är en av de mest fascinerande scener som finns. Det är en fantastisk utmaning att försöka hitta synergier, dra nytta av den kreativa potentialen i mångfalden, förutse och i viss mån förhindra konflikter och bidra till att bygga en samlad plattform för hematologin i Europa.

I denna artikel tänkte jag ge en överblick över några delar av EHA:s verksamhet.

HEMATOLOGISK FORSKNING

Magnus Björkholm, Karolinska universitetssjukhuset, anordnade i juni den hittills mest framgångsrika årliga EHA-kongressen med 4 500 deltagare. EHA-kongressen har snabbt utvecklats till den

internationellt näst största efter American society for hematology. Kvaliteten är mycket hög, både på utbildnings- och forskningssidan, vilket visar sig bland annat i nivån på "plenary sessions", antalet "abstracts" och "late breaking news".

Flera idéer togs i bruk, till exempel nya grundvetenskapliga sessioner och "Clinical trial update"-sessioner. Dessutom väljer många europeiska samarbetsgrupper, som European leukemia net att lägga sina arbetsmöten i samband med kongressen. EHA erbjuder också ett stort antal resestipendier för unga forskare som vill presentera data vid kongressen. Postersessionerna är välbesökta och stimuleras ytterligare av att seniora forskare går så kallad "poster walks" (se bild s.20).

FORSKNING OCH UTBILDNING

Jämfört med USA lider Europas länder fortfarande stor brist på medel för forskning. En betydande del av EHA:s årsbudget investeras i fyra forskningsanslag, två ämnade framför allt till lön för forskare på post-doc-nivå, och två för specifika kliniska forskningsprojekt. Tillsammans med det väletablerade José Carreras-stipendiet finns det fem stipendier att konkurrera om.

EHA har också investerat i en ny utbildningsserie, EHA Scientific workshops. Tanken är att bidra till kurser inom ämnen som inte självklart attraherar sponsorstöd från läkemedelsindustrin, men som har stort värde för fram-

HAEMOGLOBIN
Red cells
HCT ratio (PCV)
M.C.V.
M.C.H.
M.C.H.C.

ESR

WHITE CELLS
Neutrophils
Lymphocytes
Monocytes
Eosinophi
Basophil
BLOOD PICT

14.9 g/dL
5.15 $\times 10^{12}/L$
.448
86.9 fL
29.0 P9
33.3 g/dL
2 mm/hour
6.16 $\times 10^9/L$
54 % 3.33
32 % 1.97
6 % 0.37
6 % 0.37
2 % 0.12
C, WBC & P





tida forskningsutveckling. Den första på ämnet "Microarray" gick av stapeln i oktober 2005 och under 2006 anordnas en workshop om "mesenchymal stem cells". Resebidrag finns att söka och jag skulle vilja göra reklam för dessa europeiska kurser som ett komplement till utbudet av specialistkurser både inom hematologin och onkologin.

Kostnadsskillnaden är inte så stor och vinsten med de europeiska kurserna är att man stiftar internationella bekantskaper som kan betyda mycket på kort och lång sikt. För den som disputerar är

en post-doc-period utomlands ofta en oförglömlig och lärorik upplevelse och ett viktigt steg i karriären.

OLIKA "LIVSLÅNGT LÄRANDE"

En förutsättning för att verka som läkare och forskare är ett livslångt lärande. Här skiljer sig olika europeiska länder åt. Medan Storbritannien, Schweiz, Polen och flera andra länder har nationella och obligatoriska system för medicinsk vidareutbildning, CME (continuous medical education), är strukturen betydligt lösare i andra länder.

I Sverige har vi rekommendationer om antal dagar för vidareutbildning per år, men ingenting som kontrollerar att det blir genomfört, vare sig genom arbetsstaden eller arbetsgivaren. Brister i vidareutbildningen får naturligtvis konsekvenser för kvaliteten på vården. En annan utmaning på europeisk nivå är att de nationella specialistutbildningssystemen uppvisar stora skillnader, vilket motverkar rörlighet på arbetsmarknaden.

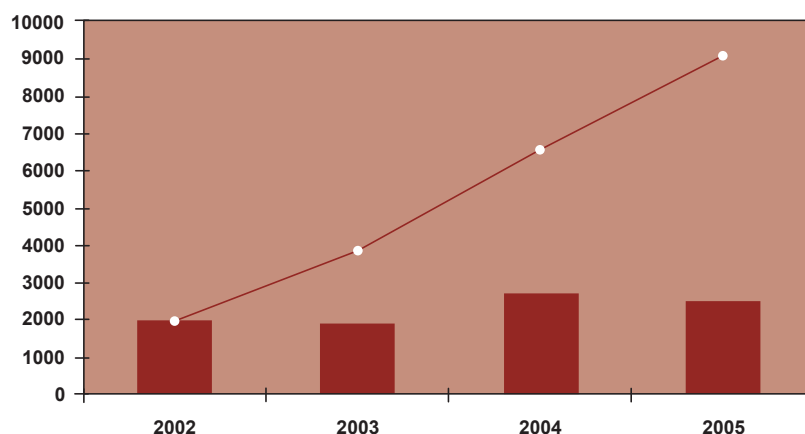
Med dessa utmaningar i fokus sökte och erhöLL EHA i samarbete med European school of hematology EU-medel



Poster-walk under EHA-kongressen i Stockholm 2005. Catherine Verfaillie i röd keps samtalar med poster-presentatörer.

» En annan utmaning på europeisk nivå är att de nationella specialistutbildningssystemen uppvisar stora skillnader, vilket motverkar rörlighet på arbetsmarknaden. «

HEMATOLOGISK VIDAREUTBILDNING



Figur 1. Sedan starten 2002 har över 9 000 hematologer och andra med intresse av hematologisk vidareutbildning öppnat egna konton för registrering av "continuous medical education", CME inom det hematologiska fältet. Staplar: nya konton per år, linje: totalt antal konton.

från utbildningsprogrammet Leonardo da Vinci. Projektet kallades ECAH (European council for accreditation in hematology) och målsättningarna var att skapa ett europeiskt CME-system för hematologi och ta fram ett curriculum, en innehållsbeskrivning, för hematologispecialiteten i syfte att på sikt verka för mer jämlik och kvalitativ hematologisk vård i Europa.

Projektet avslutades och rapporterades i mars i år och har fullföljt och överträffat sina mål. CME-systemet, som sedan ett par år är i fullt bruk är direkt

användbart för de länder som har obligatorisk CME-registrering och potentiellt användbart för övriga länder. Intresset i Sverige har varit stort, vilket avspeglar sig i att Sverige har många CME-konton i relation till folkmängden och att fortbildningsdagarna i hematologi var ett av de första möten som blev ackrediterat.

Sammanlagt har nästan 10 000 CME-konton öppnats, med användare från hela världen (figur 1). Under det senaste året har det preliminära systemet lagts över i ett fullskaligt elektroniskt

system, vilket har varit en betydande investering. Min åsikt efter denna omfattande process är att CME-registrering inom Europa inte skall skötas på nationell nivå i små länder – det blir alldeles för dyrt.

ETT CURRICULUM FÖR HEMATOLOGI

ECAH projektets andra ben var att skapa ett europeiskt curriculum för hematologi i syfte att främja utveckling av specialiteten, kvalitet för patienterna och rörlighet mellan europeiska länder. Den europeiska enkät som inledde projektet visade på en enorm variation beträffande vad en hematolog är (enkätresultaten finns på www.ehawe.org) (figur 2).

Omkring hälften av Europas länder kombinerar hematologi och internmedicin, medan den andra hälften har hematologi som fristående specialitet. Transfusionsmedicin är på grund av incidensen av thalassemi i sydöstra Europa en självklar del av hematologin där, medan den i norra Europa utvecklades ur krigsmedicin och kirurgi. Listan på olikheter kan göras lång, men samtidigt finns det många starka likheter, framför allt i fråga om vilka patienter som ingår i ansvarsområdet.

I september 2004 träffades 25 äldre och yngre hematologer, plus en del andra specialister för att enas om vad som bör ingå i specialistutbildningen av en hematolog. Från Sverige deltog förutom jag

» Omkring hälften av Europas länder kombinerar hematologi och internmedicin, medan den andra hälften har hematologi som fristående specialitet. «

själv Margareta Holmström och Christina Bolund. Resultatet blev ett curriculum i form av ett "pass", det vill säga en beskrivning av vilken kompetens, kunskap och kännedom som krävs av en nyutbildad hematolog för att denne skall betraktas som grundutbildad inom ett visst område, som exempelvis koagulation.

När passet vid specialistutbildningens slut är ikryssat med individens färdigheter kommer var och en att ha ett antal fyllda och tomma fält, beroende på vilket land – och sjukhus – man kommer ifrån. Kompetensbeskrivningen kan användas vid byte av anställningsort, men också för att ge nationella specialistföreningar möjlighet att påverka nationella och lokala myndigheter i syfte att förbättra utbildningen.

Speciellt det senare har väckt ett enormt intresse i länder med bristande resurser för sjukvård – man ser det som en chans att sträva efter bättre kvalitet. Samtliga nationella föreningar har läst, justerat och godkänt curriculumet vilket nu är under tryckning. Passet kommer inom kort att kunna läsas och laddas ner från www.ehawe.org

EUROPEISK LOBBYING

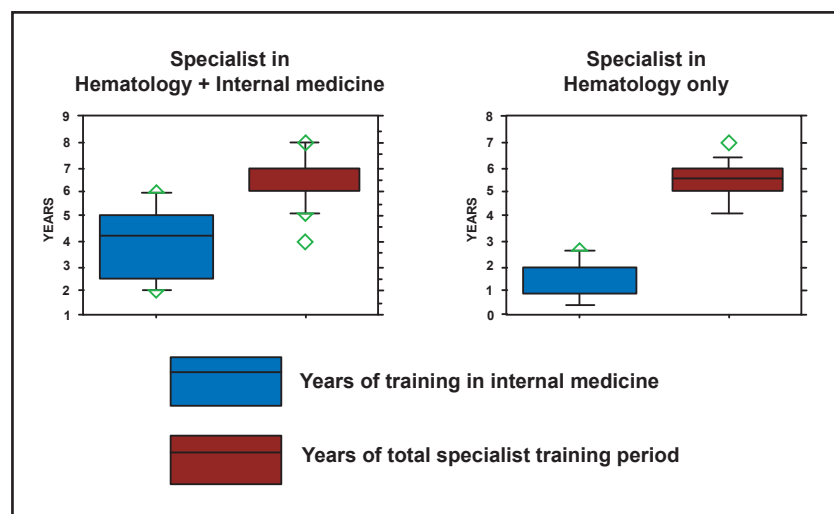
Enkäten och det preliminära curriculumet var till stor hjälp då EHA bedrev lobbying gentemot EU-parlamentet och glädjen var stor då hematologin i maj 2005 tillsammans med femtioen andra specialiteter blev godkända EU-specialiteter (Doctor's directive).

Man kan undra varför vår egen socialstyrelse och riksdag så glatt nappade på det första förslaget till EU-parlamentet vilket innebar att bara 17 specialiteter, inkluderande "general medicine" och 6 kirurgiska specialiteter, skulle bli godkända? Det var det inga andra länder som gjorde.

Förslaget gick följaktligen inte igenom i EU-parlamentet – eftersom det inte överensstämde med verkligheten. Många europeiska specialiteter har hanterats på motsvarande sätt i det svenska systemet och jag kan inte annat än uppmanas över att Sverige inte följer EU:s direktiv för hur våra specialiteter skall se ut. Detta gynnar inte patienterna.

För EHA är det mycket viktigt att ha en god relation med de nationella hematologiföreningarna. Dessa har varit

SPECIALISTUTBILDNING I HEMATOLOGI



Figur 2. Det tar i genomsnitt sex år att utbilda sig till specialist i hematologi. De röda boxarna visar median + spridning i 29 europeiska länder. Ungefär hälften av Europas hematologer har också specialistutbildning i internmedicin, medan den andra hälften har hematologi-specialitet. De blå boxarna visar längd av utbildning i internmedicin.



"Molekylärbiologi – från ärftlig cancer till målstyrd behandling"

21-22 september 2006, Johannesbergs Slott, Rimbo

Under de senaste åren har målstyrda läkemedel registrerats vid flera av våra vanliga tumörformer och tumörbiologiska studier kopplas i ökande omfattning till de kliniska studierna inom onkologin. Denna utveckling ställer ökade krav på tumörbiologiskt kunnande. I syfte att ge läkare verksamhet inom cancerdiagnostik och behandling möjlighet till repetition och fördjupning av molekylärbiologisk kunskap ges denna 2-dagarskurs vid Johannesbergs slott nära Arlanda.

Föreläsningarna omfattar:

- * Molekylärbiologiska tekniker
- * Ärftlig cancer
- * Angiogenes
- * Målstyrd behandling
- * Immunologisk behandling
- * Tumörbiologiska analyser inom kliniska studier

Kursavgift: 2000 SEK, innefattar logi i enkelrum, måltider och kursmaterial.

Resa: Ombesörjes av deltagarna själva och ingår ej i kursavgiften.

Välkommen med Din anmälan!

Anmälan är bindande. De 27 kursplatserna tillsätts med beaktande av anmälningsdatum samt beaktande av kursdeltagarnas geografiska spridning.

Kursledning:

Prof. Jonas Bergh
Karolinska Institutet

Prof. Pavel Pisa
Karolinska Institutet

Prof. Mef Nilbert
Lunds Universitet

Vid frågor kontakta Charlotte.Larsson@karolinska.se

Anmälningsblankett "Molekylärbiologi i Onkologi", Johannesbergs slott 21-22/9, 2006

Namn: _____

Tjänst: _____

Klinik: _____

Postadress: _____

E-mail: _____

Härmed intygas att kliniken står för resekostnad liksom för kursavgift om 2000 SEK

Verksamhetschef

Insändes senast 2006-07-01 till Charlotte Larsson, Bröstmottagningen, Radiumhemmet, Karolinska Sjukhuset, 171 76 Stockholm



Eva Hellström Lindberg, nuvarande president för European Hematology Association.

mycket aktiva i framtagandet av curriculumet, och på många sätt stöttat utvecklingen av CME-systemet. Successivt blir fler och fler länder också formella "providers", det vill säga tar över ansvaret för ackreditering av nationella möten med hjälp av EHA:s IT-system.

Varje år, före EHA-kongressen, hålls ett öppet möte mellan EHA:s ledning och nationella presidenter och ordföranden. På webbsidan finns speciellt utrymme för varje nationell förening som så önskar. Det går att sätta in annonser till exempel efter nya medarbetare och det finns en person på EHA-kontoret som har ansvar för kontakt och kommunikation.

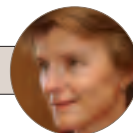
» För EHA är det mycket viktigt att ha en god relation med de nationella hematologiföreningarna. «

Andra viktiga samarbetspartners är organisationer som ESH, EBMT, ASH, ESMO, med flera.

Det närmaste året kommer EHA att ägna åt att arbeta för en tydligare strategi på lång sikt. En viktig del av detta är ett tydligare program för yngre kollegor både inom klinisk och experimentell hematologi. En annan viktig utmaning är att öka utbytet mellan Europas samtliga hörn och verka för en jämnare vårdkvalitet.

Vidare behöver vi stärka den hematologiska kliniska, translationella och experimentella forskningen så att flödet av nya läkemedel och resurser på ett tidigare stadium riktas mot Europa.

EVA HELLSTRÖM LINDBERG, PRESIDENT EHA, KAROLINSKA INSTITUTET





”5 års behandling med Arimidex® skall nu anses vara den initiala adjuvanta endokrina terapin för postmenopausala kvinnor med lokaliserad, hormonreceptorpositiv bröstcancer”

(ATAC Trialists' Group, Lancet 2005; 365: 60-62)

Ge henne det bästa skyddet direkt!

Arimidex® – den effektivaste behandlingen direkt.

Resultaten av ATAC-studien (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) efter 5 år visar att Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen vid bröstcancer vad gäller:

- Sjukdomsfri överlevnad ($p = 0,01$)
- Tid till återfall ($p = 0,0005$)
- Tid till fjärrmetastaser ($p = 0,04$)
- Frekvens kontralateral tumörer ($p = 0,01$)

För kvinnor som genomgått en bröstcanceroperation med östrogenreceptorpositiv tumör är Arimidex det bästa skyddet mot återfall – direkt.

Arimidex® tolereras väl.

Allvarliga biverkningar sågs hos 4,7% med Arimidex respektive 9,0% med tamoxifen ($p < 0,0001$). Arimidex tolereras bättre än tamoxifen vad gäller frekvens av endometrie-cancer ($p = 0,02$), vaginala blödningar och flytningar ($p < 0,0001$) samt svettningar ($p < 0,0001$). Inte minst beträffande tromboemboliska och cerebrovaskulära händelser ses en signifikant skillnad ($p = 0,03$ respektive $0,0004$) till Arimidex fördel. Tamoxifen tolereras bättre avseende frakturer, 15,6 frakturer per 1000 kvinnoår respektive 22,6 ($p < 0,0001$).

Arimidex® (anastrozol). 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 övrig information se produktresumé fastställt 2003-10-24 på www.fass.se

Referens:

ATAC Trialists' Group, Lancet 2005; 365: 60-62

Arimidex®
anastrozol
Minska risken för återfall

Blå stråket

2

Jubileumsklinik

Avd 51-56



MÅ DENNA MIN
JUBILEUMSKLINIK
BLIVA ETT HEM, DÄR
STRÅLARNAS LÄKANDE
KRAFT KAN SKÄNKA
DE SJUKA BOT ELLER
LINDRING

Gustaf

SAHLGRENSKA

kapar köerna med ny strålbehandling

Jubileumskliniken vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg rustar för framtiden. Ett nybygge med utökad strålbehandlingsavdelning tas i bruk nästa år. Sedan väntar en efterlängtd ombyggnad av hela kliniken. Känslan av medvind och entusiasm är påtaglig på en av landets största cancerkliniker.

– Det är glädjande att politikerna har förstått att cancervården behöver resurser för att patienterna ska få en bra vård och slippa de köer till strålbehandling som vi haft här på Sahlgrenska under lång tid, säger överläkare Thomas Björk-Eriksson, som är teamchef för strålbehandlingsavdelningen och ställföreträdande verksamhetschef, en roll som han får axla den här dagen då verksamhetschefen Tor Ekman blivit sjuk.

Från ett fönster utanför kontorsrummet på tredje våningen ser vi den nya byggnaden som ska rymma två nya linjäracceleratorer. Här får Jubileumskliniken också en riktig entré, något de saknar i dag. För den som aldrig varit i den pampiga tegelbyggnaden med Gustaf V:s namn på är det något överraskande att entrén mest liknar en sidoingång och att insidan känns trång och sliten.

Men det överskuggas snabbt av mötet med en rad onkologer som visar ett ge-

nuint engagemang i sina patienter och stor nyfikenhet på nya tekniker och behandlingsmetoder.

– Jag tror att det är ganska lätt inom

”För den som aldrig varit i den pampiga tegelbyggnaden med Gustaf V:s namn på är det något överraskande att entrén mest liknar en sidoingång.”

onkologin att få personalen att känna delaktighet och engagemang. Många av medarbetarna har arbetat här under mycket lång tid, säger Thomas Björk-Eriksson.

– Generellt är nog de som söker sig till onkologen på ett universitetssjukhus intresserade av att ta hand om patienter. Och trivs de sedan på sin arbetsplats stannar de under en lång tid.

– Vi har helt enkelt mindre problem att få personalen att känna delaktighet

än andra kliniker. Vårt arbete är patientinriktat och belastningen på oss är rätt stor. Vi träffar många patienter och får stor erfarenhet, men det blir inte särskilt mycket tid över för forskning.

FORSKNING EN TRAPPA UPP

Men steget till forskarvärlden är inte särskilt långt, åtminstone inte fysiskt. En trappa upp finns avdelningen för onkologi inom Sahlgrenska akademien som har ett 30-tal verksamma forskare inom olika grupper. En grupp arbetar med strålbehandlingens effekter vid olika temperaturer, en arbetar med cancer i bröst, öron, näsa och hals. En tredje jobbar med äggstockscancer och livmoderhalscancer.

– Vi tittar på vilken behandling som är optimal för den som drabbats av äggstockscancer, berättar

György Horvath, professor i gynekologisk onkologi, som tillhör den sista gruppen. Vi studerar tumörer, vilken behandling patienten får och följer upp hur det går för patienten.

– Vi tror nu att vi har lyckats ringa in de patienter, som har störst chans att överleva. Målet med forskningen är att de ska överleva med en mildare behandling än i dag. Den standardbehandling de nu får medför en del biverkningar, i form av domningar i fingrar och fötter.

... kliniken i fokus

Fr.v. Majid Rooin, sjuksköterska,
Miguel Aguilera, sjuksköterska,
Karl-Axel Johansson, radiofysiker,
Jan Nyman, överläkare,
Helen Lundqvist, läkare och
Thomas Björk-Eriksson, överläkare.

På den onkologiska kliniken är banden mellan den kliniska verksamheten och forskningen så starka att de nästan är svåra att särskilja, tycker György Horvath. Många frågeställningar initieras av läkarna, som sedan också är involverade i forskningsprojekt. Även patienterna är inblandade ibland. Ett exempel är astatprojektet. I astatbehandlingen används en målsökande, radioaktiv isotop av grundämnet astat på patienter med avancerad äggstockscancer.

I den här forskningen ingår kemister och radiofysiker från Chalmers i Göteborg. Håkan Andersson, specialist i gynonkologi på Jubileumskliniken, är en av dem som driver projektet.

– Behandlingen är utvecklad här på Sahlgrenska och den finns inte någon annanstans i världen, berättar han. Vi började behandla patienter för ett år sedan och är i första delen av studien.

– Det är patienter som har fått återfall efter annan behandling. Med den här metoden försöker vi komma åt den sista lilla cancercellen. Om tre eller fyra år kan vi bedöma om det är en metod som är värd att satsa på.

KONSULTER INOM REGIONEN

På Jubileumskliniken behandlas alla cancerformer inom allmän och gynekologisk onkologi. Kliniken har ett upptagningsområde med 1,7 miljoner invånare, men patienterna kommer även från andra landsting än Västra Götalandsregionen. Dessutom bedriver läkarna ett konsultarbete till stöd för vården av cancersjuka på andra sjukhus inom regionen och personalen arbetar kontinuerligt med regionala vårdprogram för att säkra att alla patienter i västra Sverige får samma vård.

Majoriteten av strålbehandlingarna genomförs polikliniskt och cytostatika-

behandlingar och blodtransfusioner utförs på en dagvårdsavdelning som är inrymd i huset.

Utöver Jubileumskliniken finns det i regionen en onkologisk klinik i Borås och de båda samarbetar inom vissa områden. Ett annat nära och välfungerande samarbete, både kliniskt och forskningsmässigt, är det med barnonkologen vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus. Barn med cancer strålas på Jubileumskliniken men får resten av vården på barnsjukhuset på andra sidan stan.

Precis som på många andra universitetssjukhus har verksamheten organiserats i sektorer och personalen jobbar i team som är knutna till patientens diagnos.

– Inom varje team har vi ansvar för både den medicinska vården och ekonomin, säger Per Karlsson, överläkare och chef för ett av teamen. Jag tror att det är det mest effektiva sättet att jobba för att få maximal vård för skattepengarna.

Det gäller för oss att lyfta fram vilken ny teknik som är rätt att satsa på och rikta in oss på det som verkligen ger patienterna bättre vård. Men det är svårt. Det är många som ropar på politikerna och de som skriker högst får mest.

Teamen har under åren förändrat sitt arbete från att vara mer inriktade på själva behandlingen till att bli mer patientorienterade.

– Vårt arbete har blivit mer utåtriktat. Vi onkologer isolerar oss inte på





Överläkare Per Karlsson och Annika Baan, som är genetisk rådgivare, arbetar med de patienter som söker sig till den cancergenetiska avdelningen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Håkan Andersson är specialist i gynonkologi och arbetar med projektet kring astatbehandling.

”Från ett fönster utanför kontorsrummet på tredje våningen ser vi den nya byggnaden som ska rymma två nya linjäracceleratorer.”

samma sätt som tidigare, fortsätter Per Karlsson. Konsultarbetet gör att vår arm sträcker sig längre ut i vården och vi är med i det primära beslutet, det som kirurgerna till stor del skötte själva tidigare.

– Vi har fått mer att göra men det känns positivt när vi märker att det blir bättre för patienterna. Men med tanke på att det blir fler och fler som får cancer borde antalet onkologer vara fler, menar Per Karlsson. I dag finns fyrtio onkologer i regionen, men vi borde snarare vara sextio.

Samtidigt är det glädjande att de senaste årens målmedvetna satsning på återväxt bland onkologer börjat ge resultat. Kliniken har genomfört särskild ut-

bildning och undervisning av yngre kollegor för att se till att onkologin som specialitet är rustad att möta utbyggnaden av strålbehandlingsavdelningen och de kommande årens pensionsavgångar.

Nu finns ett 30-tal unga ST-läkare i staben. Det skapar en positiv känsla inför framtiden.

FLEST FALL AV BRÖSTCANCERGENEN

På den cancergenetiska mottagningen som Per Karlsson är knuten till finns också sjuksköterskan Annika Baan som är genetisk vägledare. Hon var en av de första i landet som fick en sådan utbildning när den startades i Göteborg för ungefär tio år sedan. Varje onsdag möter hon familjer i ett samtalsrum på mot-

”Precis som på många andra universitets-sjukhus har verksamheten organiserats i sektorer och personalen jobbar i team som är knutna till patientens diagnos.”

tagningen för att diskutera eventuell ärftlig cancer.

– Det kan vara en kvinna i 40-årsåldern som gått och grunnat på om det finns en risk att hon själv och hennes dotter får bröstcancer, eftersom både mormor och mormors systrar drabbats, säger Annika Baan. Tillsammans med en klinisk genetiker och en onkolog görs sedan en bedömning om ärftligheten.

Mycket av arbetet på den cancergenetiska mottagningen går ut på att spåra dem som är bärare av BRCA1, den ärftliga bröstcancer-genen.

– Det som har varit lite speciellt för oss i Göteborg är att vi har hittat flest fall med den här mutationen, säger Per Karlsson. Den verkar ha uppstått i vår region för länge sedan och spritt sig härifrån.

En nyhet för Jubileumskliniken är lutetiumbehandling som patienter med neuroendokrina tumörer kan dra nytta av. Det är en ganska ny tumörgrupp för onkologkliniken, tidigare låg ansvaret på kirurgerna som skickade patienterna till ett center i Rotterdam i Holland där behandlingen utvecklats.

Men i vintras var onkologer och radiofysiker från Göteborg i Holland för att lära sig metodiken och den första behandlingen gavs i slutet av mars. Lutetiumbehandling görs genom att en mål-sökande och strålände isotop av grund-ämnet lutetium söker upp receptorer på tumörcellen, placerar sig där och bestrålar just den cellen.

Monica Sender, överläkare visar oss in på en vårdavdelning för strålbehandlade där patienterna ligger bakom tunga dragdörrar i strålskyddade rum. Hon hämtar några bilder från lutetiumbe-handlingen av den första patienten.

– Patienten har en neuroendokrin cancer med spridning till skelettet, berättar

Onkologkliniken Sahlgrenska universitetssjukhuset

Avdelningar:

- En mottagningsavdelning
- Fem slutenvårdsavdelningar, varav en palliativ
- En dagvårdsavdelning med cytostatikamottagning
- En strålbehandlingsavdelning med sju linjäracceleratorer (plus två nya 2007). Avdelningen ger även IMRT, brachyterapi, stereotaktisk strålterapi. Nästa år även IGRT (andningsadapterad strålterapi).
- En cancergenetisk mottagning
- En klinisk provningsenhet
- En psykoonkologisk enhet

Vårdsiffror 2005

- 82 slutenvårdsplatser
- 4 130 sjukvårdstillfällen (intagna patienter)
- 19 100 vårddygn
- 13 800 läkarbesök
- 7 800 cytostatikabehandlingar
- 2 710 strålbehandlingsserier

Monica Sender. De svarta prickarna på bålen, armarna och benen visar hur de radioaktiva isotoperna har bundit sig till tumörer. Den här spridningen av tumörerna hade vi inte kunnat se med någon annan behandling.

DUKTIGA PÅ STRÅLTERAPI

Att plocka hem nya tekniker och utveckla dem har blivit något av Sahlgrenska's profil. Ett bra exempel är brachyterapi som har gjort det möjligt att ge strålning lokalt med mycket hög strålningsdos. Strålningen koncentreras till det sjuka området och skonar frisk vävnad runt om.

Metoden har tagits upp i Sverige av onkologerna på Sahlgrenska och de har också utvecklat en del egna tekniker, som bland annat används i Örebro och på Radiumhemmet i Stockholm. Brachyterapi på Sahlgrenska behandlar nu varje vecka 1–2 patienter med cancer i huvud och hals.

– I Göteborg har vi en långvarig tradition att studera effekter av stråldoser, säger Jan Nyman, överläkare som arbetat mycket med brachymetoden. Vi har tittat på hur stråldosen kan delas upp och hur normalvävnaden reagerar på det.

– Ja, generellt kan vi väl påstå att vi är duktiga på strålterapi i Göteborg, fyller Thomas Björk-Eriksson i. Vi har varit först med framtagandet med många behandlingsterapier. Förutom brachyterapi gäller det virtuell simulering vid strålbehandling och intensitetsmodulerad strålterapi (IMRT). Tillsammans med Umeå är vi de som har behandlat flest patienter med IMRT.

Ett universitetssjukhus ska ha spetskompetens och klara av även de sällsynta sjukdomarna. Kompetensen är också hög konstaterar Thomas Björk-Eriksson



Lutetiumbehandling ges nu på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Monica Sender, som är överläkare, studerar behandlingsresultatet för den första patienten.

Docent Lars Jakobsson och Håkan Andersson, specialist i gynekologi, jobbar båda med astatbehandlingen som utvecklats på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.



Överläkare Monica Sender i samtal med en av sina patienter.

när han räknar igenom onkologiklinikens läkarlista.

– Vi har bland annat en av Europas bästa radiofysiker Karl-Axel Johansson här. Varje dialog med honom är en guldgruva, säger Thomas Björk-Eriksson samtidigt som han visar runt på kliniken.

Genom kulvertar kommer vi in på strålbehandlingen. Det är slitna korridorer och passager. Onkologin har huserat i den här byggnaden sedan den byggdes 1943 och behovet av ombyggnad är stort.

Därför gläds personalen åt att sjukhusledningen beslutat om en renovering av lokalerna som ska ge bättre vård- och arbetsmiljö. Trebäddsrums med dusch och toalett i korridoren är inte precis vad de vill kalla modern cancervård.

Hur Jubileumskliniken kommer att organiseras efter ombyggnad är inte riktigt klart. Fastigheten ligger inklämd mellan gator och spårvagnsspår och för att få tillräckligt med vårdplatser får vissa avdelningar troligen flytta över till andra hus. Redan i dag ligger en vårdavdelning utanför kliniken.

Läkarna tycker ändå att det rent praktiskt fungerar bra i dag eftersom det finns många vårdplatser och det gör det möjligt att ta emot patienter med kort varsel.

– Det är fungerar väl och jag tycker ändå att det finns en väldig flexibilitet inom vår verksamhet, säger Thomas Björk-Eriksson. Vi har en lyhörd verksamhetschef. Om jag har en stor mottagning och inte hinner med finns viljan att lösa det. Det tycker jag genomsyrar vårt arbete.

SAMARBETE EN STYRKA

Att samarbete är något av ett ledord för onkologer och annan personal på Jubileumskliniken märks ganska snabbt. För patienternas skull är det viktigt att klinikerna som deltar i cancerbehandlingen kommunicerar med varandra.

– Samarbetet är vår styrka, säger Thomas Björk-Eriksson. Vi är bra på att sköta patienterna över specialistgränserna. För patienter med huvud- och hals-

”Att plocka hem nya tekniker och utveckla dem har blivit något av Sahlgrenskas profil.”

cancer träffas vi en gång per vecka och diskuterar nya och eventuellt återinsjuknade patienter. Då är det öronläkare, onkologer, tandläkare, plastikkirurger och dietister med.

– Målet är att så många som möjligt av de läkare som ska behandla patienten också deltar i diskussionerna. Cancerbehandlingen har ju blivit så komplicerad att det inte är en läkare som har hela ansvaret utan det är ett samarbete med kollegor och yrkesgrupper från andra kliniker för att helhetsresultatet ska bli bra.

Thomas Björk-Eriksson tycker att de multidisciplinära ronderna, där många specialister är med, gagnar patienterna väl eftersom de upplever att läkarna visar ett stort intresse för deras problem. Han lyfter särskilt fram samarbetet med avdelningen för diagnostisk radiologi, röntgen, eftersom den är en viktig del i cancerbehandlingen. Det är röntgen som har informationen om cancersjukdomens utbredning och fungerar det samarbetet bra så finns det goda möjligheter till en framgångsrik cancerbehandling.

– Vi lägger också stor vikt vid att ta hänsyn till patientens livskvalitet. Man ska inte bara stirra sig blind på att bota patienten utan det ska komma något helt och sunt ur behandlingen också. Både när det gäller det kroppsliga och det själsliga.

– Med rätt strålterapi kan vi spara organ och man mår ju bättre om man har sin tunga eller sitt öga kvar.

KÖERNA SKA KAPAS

Ett slags samarbete kan man också kalla det internationella engagemang som onkologerna på Sahlgrenska universitetssjukhuset har. Det gäller till exempel bröstcancergruppen som tillsammans med kollegor vid andra onkologikliniker runt om i världen försöker definiera hur strålområdena ska bestämmas. Men även inom huvud-, hals- och lungonkologin finns exempel på deltagande i internationella projekt.

Som teamchef för strålbehandlingen ser Thomas Björk-Eriksson nu fram emot de nya linjäracceleratorer de ska få. Det betyder kortare köer och förhoppningsvis större möjlighet att klara av den flod av remisser som forsar in.

– Vi har haft väldigt långa köer och det har varit oerhört jobbigt för läkare och annan vårdpersonal att möta den frustration som väntetider leder till hos patienter. Att dessutom se att sjukdomen fortskrider hos patienterna, det har ingen mått bra av. Allra värst har varit att mista patienter i sjukdomen under väntetiden.

Renoveringen av Jubileumskliniken innebär också bättre arbetsutrymmen för läkarna. Thomas Björk-Erikssons nuvarande tjänsterum är trångt och överbelamrat av pärmar och papper. Men tillfredsställelsen i att hjälpa patienterna är stort och cancerpatienter uttrycker ofta tacksamhet för den vård de får.

När patienten väl har kommit in i sjukvårdsmaskineriet är de oftast mycket nöjda med omhändertagandet, säger han. Men jag känner att det finns stora brister i den vård de möter innan de kommer så här långt. Tillgången till primär sjukvård måste bli bättre.

– Men visst får vi här på onkologen mycket positiv respons från patienterna. Och det är väl det som gör att jag inte bryr mig så mycket om att det är stökigt och trångt på rummet, jag vill hellre prioritera patienterna, säger Thomas Björk-Eriksson.

CLARA OSVALD FRILANSJOURNALIST





Ibland kan skillnaden mellan Bondronat IV och tablett vara flera mil när det gäller att förhindra skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.

Tänk dig att du mår som bäst när du får vara hemma, men att du måste åka till sjukhuset i alla fall.

Där har du den kanske största skillnaden mellan intravenös och peroral behandling. Varför låta patienten ta sig till sjukhuset om det inte är absolut nödvändigt?

Bondronat förhindrar skelettrelaterade händelser och lindrar smär-

tan som metastaserna medför hos patienter med bröstcancer.^{1,2} Och när Bondronat nu dessutom finns som tablett innebär det en ännu större lättnad för patienten.

I det perspektivet kan små, till synes obetydliga, vardagsbestyr, växa till något som håller drömmen om en drägligare tillvaro vid liv.

En mänsklig rättighet. Eller hur?

Bondronat®
ibandronate
Keep life in motion®

Bondronat är en tredje generationens bisfosfonat och innehåller ibandronatsyra. Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser doseras Bondronat med 50 mg tablett en gång om dagen eller med 6 mg intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter eller 6 mg/6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. För mer information se fass.se. Referenser: 1. Body JJ et al. Annals of Oncology 14: 1399–1405, 2003 2. Body et al. British Journal of Cancer (2004) 90, 1133–1137.

HEDGEHOG

Antalet cancerformer där den embryonala Hedgehog (Hh)-signalvägen verkar spela en aktiv roll ökar. Därigenom kan behandlingar med Hh-signalvägsantagonister potentiellt väntas få en stor betydelse, ensamt eller i kombination med andra terapier. Sannolikt kommer de i framtiden att ingå i riktade läkemedel mot vissa cancertumörer, skriver **medicine doktor Stephan Teglund**, Karolinska institutet.

– en nödvändig signalväg med betydelse för tumörutveckling

Hedgehog (Hh) är ett exempel på en signalväg som är essentiell för embryoutvecklingen hos såväl insekter som hos människa och har dessutom visat sig spela en viktig roll i uppkomsten av ett antal olika tumörformer. Man börjar nu i detalj förstå hur denna komplexa signalväg fungerar. Därmed har man också tagit ett stort steg på väg mot att kunna reglera signalvägen farmakologiskt, med hopp om att finna behandlingar av olika maligna sjukdomar.

transmembranprotein, Smoothened (Smo). När en Hh-ligand binder till Ptch upphör dess inhibering av Smo vilket möjliggör för Smo att signalera till ett intracellulärt komplex som hos däggdjur består av minst två komponenter, Suppressor of fused (Sufu) och någon medlem ur Gli-familjen (Gli1, Gli2 och Gli3) av transkriptionsfaktorer.

Gli1 verkar enbart kunna fungera som transkriptionell aktivator medan Gli2 och Gli3 potentiellt kan fungera både som aktivator och repressor. Hh-

Hh-signalvägen upptäcktes först i bananflugan (*Drosophila melanogaster*) när man letade efter gener som var viktiga för embryoutvecklingen. Det visade sig att Hh-signalvägen också existerade i utvecklingsmässigt högre stående organismer, inklusive människa, där funktionen för många av de ingående proteinerna i signalvägen är bevarad genom evolutionen¹.

Hh är ett sekretoriskt protein som modifieras post-translationellt genom en autokatalytisk klyvning och två olika lipidmodifieringar. Det finns tre olika Hh-ligander hos däggdjur och fåglar; Sonic hedgehog (Shh), Desert hedgehog (Dhh) och Indian hedgehog (Ihh). De binder alla till någon av två transmembranreceptorer, Patched 1 (Ptch1) eller Patched 2 (Ptch2), som finns på ytan i den cell som tar emot Hh-signalen (Figur 1).

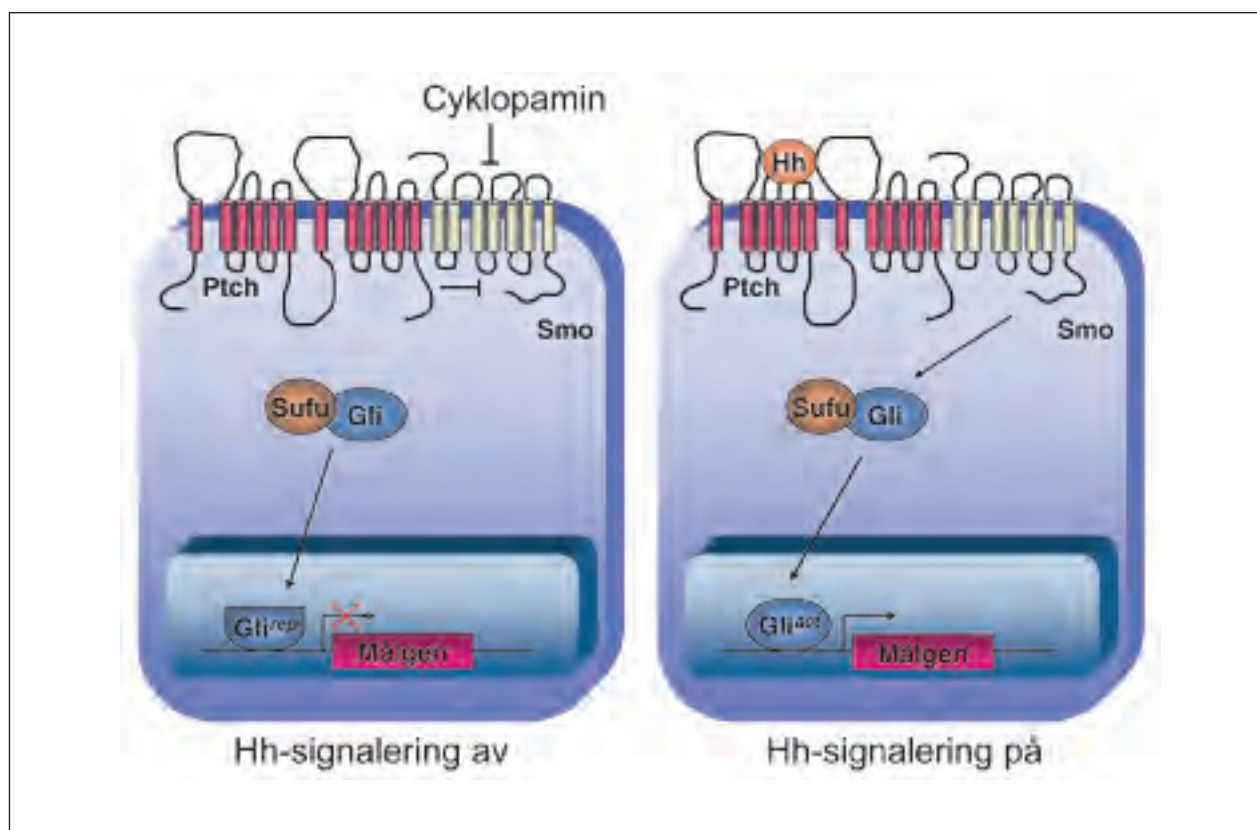
I frånvaro av Hh-ligand är funktionen för Ptch att verka repressivt på ett annat

signalerings via Smo gör att aktivatorformen av Gli-faktorerna bildas och transporteras in i cellkärnan för att starta transkribering av målgener, bland annat *Ptch1* och *Gli1* själva men också gener som är inblandade i cellproliferation såsom *Cyclin D1* och *N-myc*.

Hos däggdjur har man identifierat ett flertal processer under embryoutvecklingen som signalvägen är central för, bland annat specifikation av föregångarna till de olika neuronala celltyperna i ventrala neuralröret och hjärnan, ansiktets morfogenes, specifikation av fingrar och tår, reglering av lungepitelets förgreningar, bildning av hår-folliklar och tänder, reglering av ben och brosktillväxt, för att ge några exempel.

Med tanke på signalvägens roll i alla dessa viktiga skeenden för en normal utveckling är det kanske inte så konstigt att många medfödda missbildningar anses kunna bero på fel i Hh-signaleringen under fosterstadiet².

HEDGEHOG (Hh)-SIGNALVÄGEN



HH:S BETYDELSE FÖR TUMÖRER

Det första beviset för att Hh-signalvägen kunde spela en viktig roll vid uppkomst av tumörer upptäcktes när den gen som var ansvarig för det autosomalt dominant nedärvda basallcellscarcinom-syndromet, även kallat Gorlins syndrom, identifierades³. Det visade sig att den ansvariga genen på kromosom 9q22.3 var Hh-receptorn *PTCH1*.

Hos individer med syndromet nedärvs en muterad *PTCH1*-gen vars proteinprodukt förlorat sin förmåga att undertrycka SMO. I tumörer har cellerna förlorat den kvarvarande vildtypsallelen (klassisk "loss-of-heterozygosity", LOH). Det leder till en okontrollerad Hh-signalering i celler som är kompetenta för detta utan närvaro av Hh-ligand. *PTCH1* fungerar därmed som en typisk tumörsuppressorgen enligt Knudsens "two-hit" modell.

Det som kännetecknar syndromet är att drabbade individer får multipla basallcellscarcinom (basaliom) framförallt i ansiktet och på ryggen och bröstet med debut tidigt under ungdomsåren⁴. En ökad benägenhet att drabbas av andra tumörformer, bland annat medulloblastom, rabdomyom, fibrom i äggstock-

Figur 1. I en cell som är kompetent för Hh-signalering men där Hh-ligand ännu inte bundit inhiberar Hh-receptorn Ptch transmembranproteinet Smo. Då bildas en trunkerad repressorform av Gli-transkriptionsfaktorerna som kan blockera transkription av Hh-målgener. När en Hh-ligand binder till Ptch frigörs Smo från Ptch:s inhiberande förmåga och därmed kan Smo signalera till Sufu/Gli-komplexet. En aktivatorform av Gli bildas då som kan stimulera till transkription av målgener. Den i naturen förekommande alkaloiden cyklopamin kan inhibera Smo och därmed stängs signalvägen av oavsett om Hh-ligand finns närvarande.

ar och hjärta och cystor i käke och tarmkär är också förknippat med detta syndrom. Även utvecklingsmässiga defekter är relativt vanligt förekommande.

När man sedan började studera sporadiska basaliom fann man även där en hög frekvens av inaktiverande mutationer i *PTCH1* och även många fall av aktiverande mutationer i *SMO*³. I samtliga fall leder dessa mutationer till en konstitutivt aktiv Hh-signalväg och detta anses nu vara en förutsättning för att basaliom överhuvudtaget ska utvecklas.

Basaliom är den vanligaste tumörtyper i västvärlden och den kan kliniskt delas in i olika subtyper. Även om basaliom ytterst sällan metastaserar räknas den som elakartad och kan växa invasivt vilket gör att den kan förstöra intilliggande vävnad. Den vanligaste behandlingen är kirurgiskt avlägsnande av tumören och de flesta blir helt botade, risken för återfall är liten. I motsats till den nedärvda formen uppträder den sporadiska formen av basaliom oftast först efter medelåldern.

Som tidigare nämnts ser man en ökad frekvens av medulloblastom och rabdomyom hos individer med Gorlins syndrom och i likhet med vad man funnit

Mayne Pharma

Producerar och marknadsför generiska läkemedel
med fokus på Onkologi



Mer än bara läkemedel

Förutom ett fördelaktigt pris erbjuder Mayne Pharma på Stockholmsområdet.

Detta har vi samlat under ett begrepp – Mayne xtra

NYHET!
VINORELBIN
FRÅN MAYNE*

mayne xtra

Mayne Pharma (Nordic) AB, Box 34116, 100 26 Stockholm, Sverige. 08-6728500, info@se.maynepharma.com

mayne

*Vinorelbin Mimer 10 mg/ml är ett nytt cytostatikum från Mayne Pharma. Produkten är ett generikum till Navelbine®. Mimer är det företag som registrerade produkten, därav ändelsen. Mayne Pharma är tillverkare av Vinorelbin Mimer och marknadsför produkten i Sverige.

LÄKEMEDELSFORM: Vinorelbin 10 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning.

INDIKATIONER: Icke småcellig lungcancer. Som monoterapi till patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer där behandling med antracyklin- och taxaninnehållande kemoterapi ej givit önskad effekt eller ej är lämplig.

FÖRPACKNINGSGRÖRLEKAR: 10 x 1 ml, 10 x 5 ml.

För ytterligare information: www.fass.se

i sporadisk basaliom har man även hittat inaktiverande mutationer i *PTCH1* och *SUFU* i sporadiska fall av medulloblastom^{3, 5} och rabdomyom/rabdomyosarkom⁶.

Till detta tumorspektrum har man nu också upptäckt att vissa cancertumörer med ursprung i matsmältningsorganen inklusive matstrupe, mage, gallgångar, bukspottkörtel, samt i lunga och prostata har en aktiv Hh-signalväg som tumörerna verkar vara beroende av för sin tillväxt⁵.

mänskliga formen. Dessutom uppkommer medulloblastom och rabdomyosarkom i *Ptch1*^{-/-}-mössen vilket överensstämmer med vad Gorlin-patienter drabbas av.

Sammanfattningsvis uppvisar dessa musmodeller med aktivering av Hh-signalvägen ett liknande tumorspektra som fås när samma komponenter i signalvägen funnits muterade i människa. Därigenom kommer dessa musmodeller att vara viktiga verktyg för att undersöka och förstå mekanismerna bakom Hh-

som svar på Shh-stimulering utsöndrat från Purkinje-celler. Man anser att medulloblastom har sitt ursprung i dessa progenitorceller och en andel av dessa tumörer behåller alltså sitt beroende av Hh-signalering för fortsatt tillväxt.

I en vuxen individs lunga kan man detektera Hh-aktivitet i ett fåtal celler i lungepitelet och i en musmodell där man inducerade skador på lungvävnaden genom inhalering med naftalen fick man en tillfällig aktivering av signalvägen i dessa celler⁷. Mycket tyder på att de celler

TABELL 1. EXEMPEL PÅ TUMÖRTYPER MED AKTIVERAD HH-SIGNALVÄG

Tumörtyp	Orsak till aktivering
Basaliom	<i>PTCH1</i> ^{mut(-)} ; <i>SMO</i> ^{mut(+)}
Medulloblastom	<i>PTCH1</i> ^{mut(-)} ; <i>SUFU</i> ^{mut(-)}
Rabdomyom; Rabdomyosarkom	<i>PTCH1</i> ^{mut(-)} ; <i>SUFU</i> ^{mut(-)}
Cancer i matsmältningsorganen	Autokrin/parakrin SHH/IHH-stimulering
Småcellig lungcancer	Autokrin/parakrin SHH-stimulering
Prostatacancer	Autokrin/parakrin SHH-stimulering; <i>SUFU</i> ^{mut(-)}
^{mut(+)} Aktiverande mutation ^{mut(-)} Inaktiverande mutation	

I flertalet av dessa tumörer har man inte hittat några mutationer i komponenter i signalvägen, såsom i fallen med basaliom och medulloblastom, men däremot en överproduktion av Hh-ligander (framförallt SHH) som då verkar genom autokrin eller parakrin stimulering av signalvägen.

MUSMODELLER MED TUMÖRER

För att kunna studera tumörbildningen i experimentella djurmodeller har vi och andra tagit fram ett flertal genmodifierade musmodeller med felaktigt aktiverad Hh-signalväg. Det rör sig antingen om transgena modeller där man överuttryckt gener i huden med positiv funktion (*Sbb*, *SMO*^{mut(+)}, *GLI1* och *Gli2*) eller knockout-modeller där man slagit ut gener med negativ funktion i signalvägen (*Ptch1* och *Sufu*). I de flesta fall utvecklar mössen i varierande grad hudförändringar inklusive basaliom som liknar den

signalvägsberoende tumöruppkomst och till utvecklandet av olika terapeutiska behandlingsmetoder.

HH-SIGNALERINGENS ROLL HOS EN VUXEN?

För att kunna förstå hur felaktig Hh-signalering kan bidra till uppkomst av tumörer bör studier av normalt förekommande Hh-signalering i den vuxna individen kunna ge en del ledtrådar. Bildandet av hår-folliklar styrs exempelvis med hjälp av Hh-signalering som tycks vara aktiv i stam- eller progenitorceller i hår-follikeln. En hypotes som framhålls är att basaliom härstammar från en sådan stam/progenitorcell genom inaktivering av företrädesvis *Ptch1* vilket då ger denna cell en okontrollerad tillväxtsignal som leder fram till tumörbildning.

Vidare sker en del av cerebellums utveckling postnatalt då omogna progenitorceller differentierar och prolifererar

som uppvisar denna aktivitet är neuroendokrina progenitorceller som i respons på vävnadsskador prolifererar och differentierar för återskapande av ny vävnad.

Intressant är att småcellig lungcancer delar många egenskaper med just neuroendokrina celler och att en andel av dessa alltså visat sig vara beroende av Hh-ligandstimulering för sin tillväxt⁵.

I en annan djurmodell kunde man blockera återskapande av prostataepitelvävnad i råttan genom att inhibera Hh-signalvägen⁸, vilket tillsammans med andra data tyder på att det även i prostataepitelet finns progenitorceller som prolifererar som svar på Hh-ligandstimulering. En del prostatacancertumörer skulle därmed kunna ha sitt ursprung i en progenitorcell som behållit sin potential att proliferera som svar på Hh-ligandstimulering.

Sammanfattningsvis tycks det som att en viktig roll för Hh-signalvägen i

Starta Fortsätta Fullfölja



behandlingen med **OxyContin®**
oxikodon
och **OxyNorm®**
oxikodon

Oxikodon är den aktiva substansen i såväl **OxyContin®** depottabletter som **OxyNorm®** kapslar, oral lösning och injektionslösning. Starta behandlingen direkt med **OxyContin®** depottabletter. **OxyNorm®** (oxikodon) kompletterar behandlingen vid genombrottssmärta. I andra situationer kan infusionspump med **OxyNorm®** (oxikodon) vara det som krävs för effektiv smärtlindring. Patienten kan stå kvar på en substans som hon eller han fördrar.

OxyContin®
(oxikodon)



OxyNorm®
(oxikodon)

*Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦♦ ▲ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av dessa läkemedel. Vid behandling med **OxyContin®** (oxikodon)/**OxyNorm®** (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. **OxyContin®** depottabletter 5 mg, 28 st. 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg, 28 och 98 st. **OxyNorm®** kapslar 5 mg, 10 mg och 20 mg, 28 och 98 st, oral lösning 1 mg/ml och 10 mg/ml, 250 ml resp 120 ml, injektionsvätska, lösning 10 mg/ml, 1 ml och 2 ml glasampuller, 5 st. ®: **OxyContin** och **OxyNorm** är registrerade varumärken. För mer info se www.fass.se. **OxyContin®** depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.*

den vuxna individen är att kontrollera celltillväxt från stam/progenitorceller när ny vävnad återskapas vid normal omsättning eller vid skada.

Som en förlängning av denna teori kan man spekulera i att det vid upprepade sådana reparationer av vävnaden skulle kunna medföra en ökad risk för cancer. Det finns också vissa indikationer på att så ibland kan vara fallet. Barretts esofagus och *Helicobacter pylori*-infektioner, där man får skador på epitelvävnad, är till exempel associerade med en förhöjd cancerfrekvens i matsvane och magsäck.

En möjlig förklaring är att de vävnadsskador som uppstår i dessa sjukdomstillstånd ger en aktivering och proliferation av stam/progenitorceller i epitelet vilka kan vara beroende av reaktivering av Hh-signalvägen för denna proliferation. Detta skapar en miljö med ett ökat antal celler i mitos som, om dessa skador pågår en längre period, ökar exponeringstiden och därmed risken för att potentiellt onkogen mutationer introduceras som kan låsa en sådan stam/progenitorcell i ett oregerat Hh-ligandberoende tillstånd med påföljande tumörtillväxt.

TERAPEUTISKA STRATEGIER

I de tumörtyper som beskrivits ovan, där Hh-signalvägen verkar vara central för tumörens tillväxt och överlevnad, vore det förstås kliniskt av stor vikt att kunna blockera signalvägen på farmakologiskt vis.

Här har naturen redan hjälpt oss en bit på traven och tillverkat en inhibitor till signalvägen som kallas cyklopamin, en plantalkaloid som kommer från en liljeväxt, *Veratrum californicum*, som växer i västra USA. Denna inhibitor upptäcktes av en slump när man på 1950-talet såg att dräktiga får som åt av denna växt födde missbildade lamm med holoprosencefali.

Långt senare upptäckte man att denna teratogena effekt berodde på att cyklopamin inhiberar Hh-signalvägen och därigenom också de viktiga processer som signalvägen styr under embryout-

vecklingen. Mer specifikt kunde man visa att cyklopamin inhiberar förmågan hos Smo att föra Hh-signalen vidare in i cellen.

För embryoutvecklingen är detta förstås katastrofalt men hur reagerar tumörer, som är beroende av Hh-signalering, på inhibering med cyklopamin? In vitro ser man en kraftfull inhibering av tillväxten för flertalet cancercellinjer från till exempel pankreas, lunga och prostata⁷ och även när dessa cancercellinjer användes in vivo i xenograft-musmodeller fick man samma goda resultat.

Man har också identifierat andra småmolekylsinhibitorer till signalvägen genom ett cellbaserat screeningsförfarande. En sådan inhibitor, HhAntag691, blockerar signalvägen vid tio gångers lägre koncentration än cyklopamin och passerar också blod-hjärnbarriären. I en studie där man använt denna inhibitor på en musmodell som har en hög incidens och tidig debut av medulloblastom har man sett mycket lovande resultat⁸.

Denna musmodell har framtagits genom att korsa in *Ptch1*^{-/-}-möss på en *p53*^{-/-}-bakgrund. Man kunde i denna studie helt blockera medulloblastom från att tillväxa och observerade till och med komplett regression av tumörerna⁸. Inte minst viktigt såg man heller inga uppenbara biverkningar hos mössen av behandlingen.

De första kliniska fas 1-prövningarna pågår nu i USA med Curis Inc., som utvecklat HhAntag691, i samarbete med Genentech. I denna studie testas man dock inte patienter med medulloblastom utan med basaliom. Vilka effekter som kan uppnås i denna studie får framtiden utvisa.

HUR SER FRAMTIDEN UT?

Antalet cancerformer som upptäcks där Hh-signalvägen verkar spela en aktiv roll ökar och därigenom kan behandlingar med Hh-signalvägsantagonister potentiellt väntas få en stor betydelse, ensamt eller i kombination med andra terapier.

En viktig fråga för den kliniska tillämpningen av alla dessa olika inhibito-

rer som nu tas fram mot molekyler i olika signalvägar, inte bara Hh, är att kunna klassificera tumörerna i olika grupper beroende på uttrycksmönster och aktivitet av dessa för tumören centrala signalvägar.

Eftersom till synes samma cancertumörer kan bära på helt olika genetiska förändringar, kan de därmed antagligen svara helt olika på behandling med läkemedel riktade mot en viss molekyl i en viss signalväg.

Man har till exempel nyligen visat i en studie på medulloblastom där man med hjälp av genuttrycksprofilering kunnat dela in tumörerna i fem grupper där speciellt en grupp hade den molekylära signaturen som visade på aktiv Hh-signalering⁹. Det troliga är att endast den gruppens tumörer skulle svara på blockering av Hh-signalvägen och inte de andra.

Det är i dagsläget en bra bit kvar innan det blir rutin att på kliniken göra en uttrycksprofil på varje individuell tumör och utifrån detta skraddars en behandling som då kanske innehåller en cocktail av olika specifika inhibitorer. Men i takt med att tekniken förenklas och blir snabbare och billigare kommer vi nog att gradvis få se mer av detta scenario i framtiden.

Som läget ser ut i dag är det också troligt att just antagonister till Hh-signalering kommer att ingå i en sådan arsenal av riktade läkemedel mot vissa cancertumörer.

Referenser

1. J. E. Hooper, M. P. Scott, Nat Rev Mol Cell Biol 6, 306 (2005).
2. A. E. Bale, Annu Rev Genomics Hum Genet 3, 47 (2002).
3. R. Toftgård, Cell Mol Life Sci 57, 1720 (2000).
4. R. J. Gorlin, Genet Med 6, 530 (2004).
5. M. Pasca di Magliano, M. Hebrok, Nat Rev Cancer 3, 903 (2003).
6. U. Tostar et al., J Pathol 208, 17 (2006).
7. J. Svärd et al., Dev Cell 10, 187 (2006).
8. J. T. Romer et al., Cancer Cell 6, 229 (2004).
9. M. C. Thompson et al., J Clin Oncol (2006).

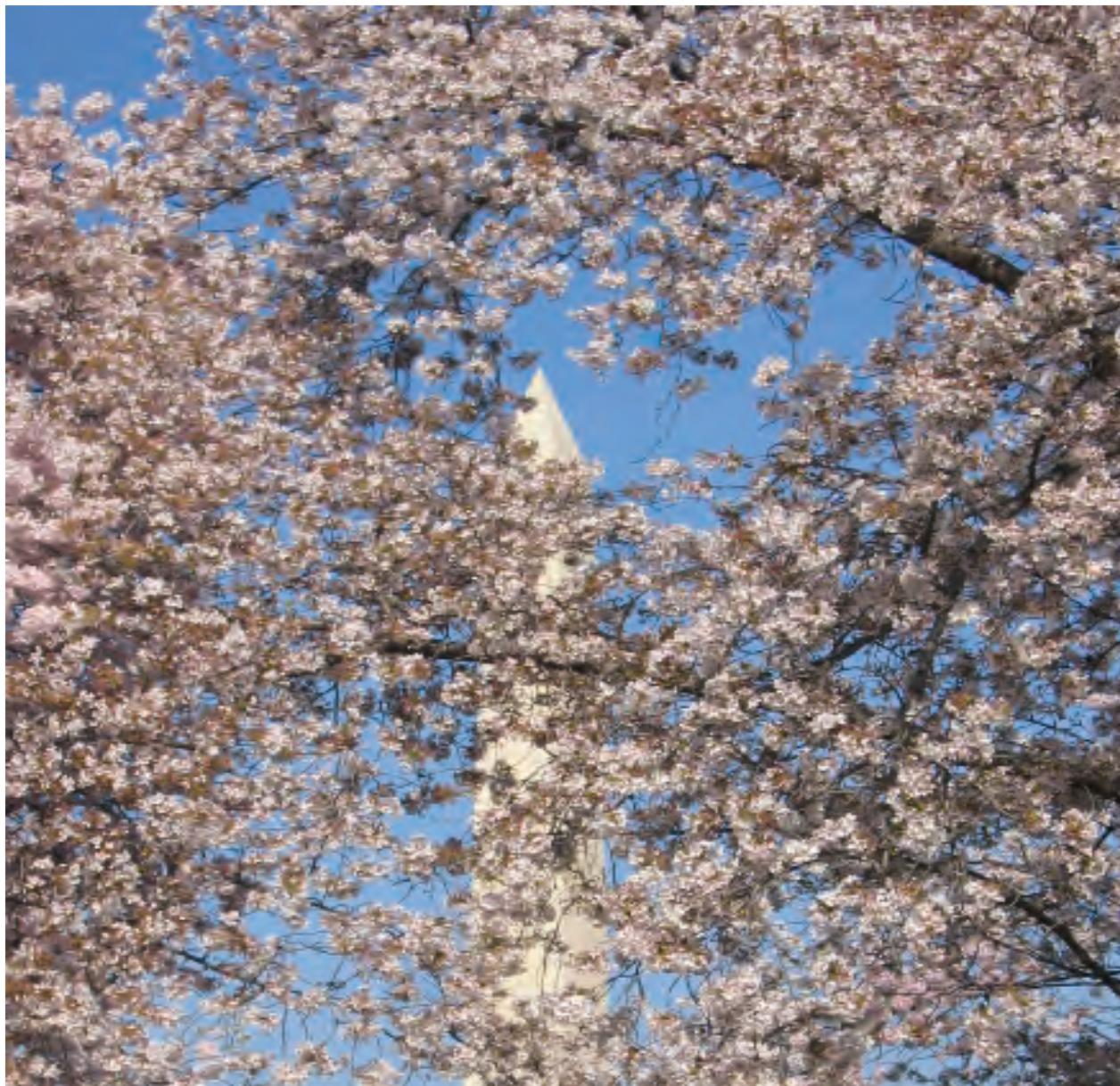




Inkapslad precision

CAELYX® är pegylerat liposomalt doxorubicin. Doxorubicinet ligger inkapslat ända tills det når sin destination – tumören. Med sin precision och kraft är CAELYX lika effektivt som vanligt doxorubicinhydroklorid.¹ Dessutom behöver det inte administreras lika ofta.

 **CAELYX**[®]
peglylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid



VILD SEKVENSERING

öppnar för samordnad attack

Hur ska kliniska studier med målstyrd behandling utformas på bästa sätt mot bakgrund av den kraftfulla tekniska utvecklingen på området? Frågan ställs av **Mef Nilbert och Josefin Fernebro**, läkare vid Onkologiska kliniken i Lund, som besökt American Association of Cancer Research i Washington, USA, i april i år.

Allt fler av cancercellernas signalkedjor kartläggs och mål-molekyler identifieras mot vilka nya målstyrda behandlingar skulle kunna riktas. Därmed öppnas möjligheter för samordnad attack mot cancercellen. I dag finns flera exempel på hur principen "magic bullet" ersatts av "magic shotgun", från ett läkemedel riktat mot en viss mål-molekyl anar vi att en arsenal av målstyrda behandlingsalternativ kan behövas.

Men hur skall kliniska studier med målstyrd behandling på bästa sätt utformas? När och hur skall mål-molekylen mätas? Behövs nya eller kanske multipla slutpunkter i dessa studier och vilka långtidseffekter kan behandlingen ha? Hur skall resistens tacklas?

Hur en målstyrd behandlingsstudie skall utformas har sannolikt inget enkelt svar. Det kräver samarbete mellan kliniker, laboratorier, biostatistiker, bioinformatiker och farmakogenomikforskare. Den tekniska utvecklingen är både häpnadsväckande och inspirerande.

Exempel på nya typer av kartläggning är epigenetiska tumörprofiler som mäter genernas metyleringsmönster och kartläggning av reglerande mikro-RNA. En tumör kan också profileras med avseende på sina 30 000 gener, sina mer än 6 miljoner SNPs (singel nukleotid polymorfismer, genetiska sekvensvariationer mellan olika individer), etc.

Snart kan begrepp som nanomolekylär eller högupplösande stadiindelning introduceras. Men ingen enskild metod kommer sannolikt framgångsrikt att kunna identifiera en terapeutisk profil; det är hög tid för intensifierat samarbete mellan laboratorium och klinik.

Detta och mycket annat diskuterades på American Association for Cancer Research i Washington i USA den 1–5 april i år. Och för den som behövde lite paus från vetenskapen erbjöd huvudstaden vår i luften och körsbärsblom i överdåd invid Potomacfloden.

KARTLÄGG HELA KEDJAN

Många cancergener drabbas av punktmutationer, mutationer av ett enda bas-

par. Bert Vogelstein från Johns Hopkins University i Baltimore beskrev behovet av kartläggning av de mutationer som drabbar cancercellernas signalvägar. Han beskrev också det stora arbete detta innebär och introducerade begreppet "mindless sequencing", vilket närmast kan översättas med vild sekvensering, det vill säga sekvensering av alla de gener som kan kopplas till en signalkedja.

Allt fler studier visar att signalkedjan kan vara viktigare än den enskilda genen. För oss på laboratoriet innebär det att genotypning av tumörer inte bara innebär sekvensering av en gen utan kartläggning av tiotals ingående gener, optimalt både med sekvensering, analys av amplifieringar och deletioner och kartläggning av genuttryck.

Exempel på att en sådan kartläggning är en framgångsrik strategi finns från PI3-kinas-signalvägen som i till exempel kolorektal cancer visar att det fortfarande finns oupptäckta gener med en hög frekvens mutationer (som PIK3CA) och att olika tumörtyper kan ackumulera mutationer i signalkedjans olika gener.

Vad innebär detta för målstyrd behandling?

Innebär det att hela signalkedjan måste kartläggas i tumören för att initiera behandling riktad just mot den identifierade mål-molekylen? Eller innebär det att ett läkemedel riktat mot signalkedjans slutprodukt kan identifieras och att det därmed tillåter behandling av en stor andel av tumörerna?

Problemet med det senare är sannolikt just bristande specificitet och därmed risk för allvarliga biverkningar. Nej, sannolikt är vi tillbaka där vi startade – mindless sequencing lär oss vilka de vanligaste avvikelserna är och utgör grunden för individualiserad målstyrd behandling!

AVVIKELSER STYR RESISTENS

Charles Sawyers från UCLA i Los Angeles presenterade nya spännande data som kopplar förvärvade mutationer till tumörprogress vid imatinibresistent kronisk myeloisk leukemi, KML. Behand-

ling med dasatinib (BMS-354825) utvärderas nu i fas II-studier i 20 länder med lovande resultat.

Kartläggningen av ABL-mutationer vid imatinibresistens är ett utmärkt exempel på hur genotyp kan kopplas till progressiv fenotyp och troligen också till behandlingssvar. Medan mutationerna vid imatinibresistent KML huvudsakligen består av förändringar i kinasdomänen eller amplifiering, är det vanligare att punktmutationer och större deletioner uppkommer i GIST (gastrointestinal stromacellstumör).

Translationell forskning där den metastaserande fenotypen genetiskt kartläggs krävs för att förstå resistens och sannolikt också för att designa bästa behandling. Till skillnad från imatinib binder dasatinib till onkogenen ABL:s stängda konformation, vilket sannolikt utgör den viktigaste egenskapen kopplad till respons vid imatinibresistent sjukdom.

De data som i dag finns avseende dasatinib visar 90–95 procent respons vid primär eller förvärvad imatinibresistens vid KML och 30–70 procent respons vid accelererad sjukdom/blastkris. De vanligaste biverkningarna är benmärgspåverkan, men cirka 15 procent av patienterna utvecklar vätska i lungsäcken utan känd genes.

Av drygt 400 patienter i dessa fas II-studier visades hälften bära mutation i BCR-ABL:s kinasdomän, och intressant är att 66 procent av dessa mutationer drabbar åtta aminosyror, vilket borde vara information av stort värde för den som vill utveckla ett molekyllärt kit för kartläggning av progression vid KML.

Än intressantare blir det med de preliminära data som visar att mutationernas läge tycks korrelera med behandlingssvaret. Av de patienter som bar mutationen G250E svarade 12 av 12 patienter med imatinib-resistent KML på behandling med dasatinib, medan ingen av 17 patienter med mutationen T315I svarade. Vad hematologin således behöver omgående tycks vara ett bra molekyllärdiagnostiskt resistenskit och en T315I-inhibitor.

MEF NILBERT, ÖVERLÄKARE,
ONKOLOGISKA KLINIKEN I LUND



JOSEFIN FERNBRO, LÄKARE,
ONKOLOGISKA KLINIKEN I LUND





De tre kollegorna från Onkologiska kliniken i Lund lämnade kartläggningen av gener vid AACR-mötet i Washington för att få lite lugn hos **amishfolket i Pennsylvania**. Överraskande stötte de i stället på det allra senaste inom SNP-arrayanalys – som ett resultat av värdfolkets möte med vetenskapen genom sin höga grad av recessiva sjukdomar.

Genprofilering i strömlöst land

Mitt i det moderna amerikanska samhället lever amishfolket med traditioner som är bevarade sedan flera hundra år. De motsätter sig högre utbildning och modern teknologi, vilket väcker både nyfikenhet och oro hos oss andra. Samtidigt tycks de minst lika lyckliga som vi, finner glädje i enkelhet, betonar tillhörighet och väcker därmed frågor om källan till ett meningsfullt och glädjerikt liv.

Efter att ha presenterat nya data kring genetisk diagnostik och högteknologisk kartläggning av cancertgener på AACR-mötet i Washington sökte vi lugn och tid för diskussion om forskningsprojekt bland

amishbosättningarna i Pennsylvania.

Vi flyttade in hos familjen Zook, femte generationens mennonit-ättlingar med ursprung i Schweiz. På gården finns ingen bil, men väl en så kallad buggy för hästburna inköpsturer, besök hos grannar eller färd till bönemöten. TV, radio och el saknas, eftersom det skulle störa familjeliv och gemenskap. Telefonen kommer inte heller in i huset, men finns i stallet om man behöver ringa.

Amish klär sig enkelt, mörkt och uniformt med huvudbonad för kvinnorna och hatt för männen, ännu en påminnelse om grupptillhörigheten. Barnen är klädda som de vuxna och går i särskilda

skolor till tretton års ålder, men hjälper sedan vanligen till på gården. De undervisas i språk och matematik, men inte naturvetenskap. Nio av tio tonåringar stannar kvar som nya bosättare i amishsamhället.

KARTLÄGGNING AV GENER

På kvällen sitter vi vid familjen Zooks köksbord och läser i fotogenlampornas sken. I byrån bland diverse information om Amishsamhället hittar vi information från "Clinic for Special Children". Fascinerade läser vi om familjens möte med den moderna vetenskapen. Det genetiska isolat amishsamhället utgör er-

bjuder ett unikt material för kartläggning av ärftliga, främst recessiva, sjukdomar såsom inlagringssjukdomen maple syrup disease, den gastrointestinala motilitetsstörningen Hirschsprungs sjukdom och den neurologiska och immunologiska sjukdomen ataxia-telangiectasia.

Vi läser vidare om hur gener är uppbyggda i exoner och introner, hur en två baspar stor deletion skadar läsramen i DNA, leder till proteintrunkering och förändrad transport genom cellernas jonkanaler. Intresset ökar runt bordet. Här beskrivs hur genetisk kartläggning sker och vilka effekter deletioner, inversioner och rekombination mellan repeterade sekvenser kan få.

Även om vi arbetar med ärftlig cancer och är vana att informera patienter om bakomliggande genetiska avvikelser är den beskrivning vi läser denna strömlösa kväll en av de bästa, mest klagande och djupgående vi sett. Genom samarbete med forskningsinstitut och ett ledande bioteknikföretag har amishbefolkningen bidragit till identifiering av flera sjukdomsorsakande gener.

Vi läser nyheter som att array-baserad genetisk profilering i amishbefolkningen har identifierat en gen för plötslig spädbarnsdöd och att SNP-array-analys kan användas för diagnostik av Sallas sjukdom – en lysosomal upplagringssjukdom med defekt sialinsyratransport.

Det är en stark och märklig upplevelse att hos denna amishfamilj på landet i Pennsylvania läsa om nya genetiska fynd och om hur array-baserad genetisk mappning används i ett samhälle där åkrarna plöjs med häst och medlemmarna slutar skolan vid 13 år ålder.

Vi eldar i kaminen, njuter av tystnaden i strömlösheten och förundras över denna förening mellan gammaldags tänkande och nytänkande.

Läs mer om amishfolket på www.amishtown.com

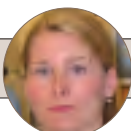
MEF NILBERT



JOSEFIN FERNEBRO



ANNA ISINGER



ONKOLOGISKA KLINIKEN, LUNDS UNIVERSITET

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

**Förfylld spruta
11,25 mg**

Enkel GnRH-administrering

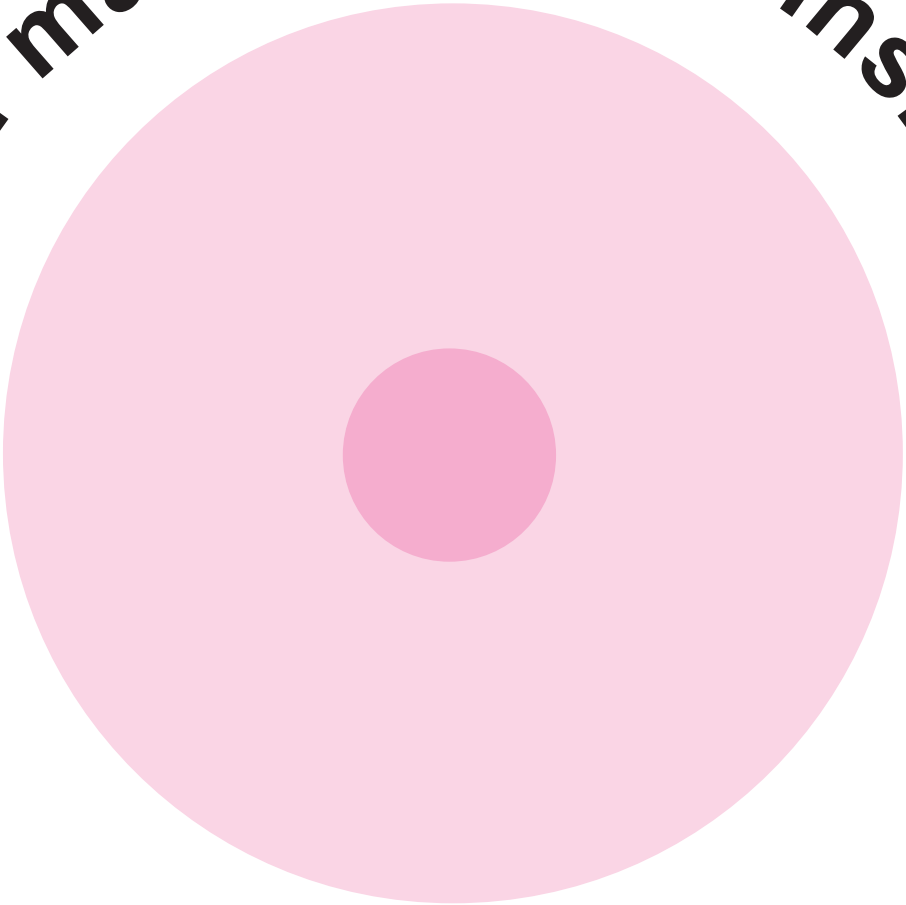


 **Abbott**
A Promise for Life

ABBOTT SCANDINAVIA AB
Gårdsvägen 8 • Box 509 • 169 29 Solna
Tel: 08-546 567 00 • www.abbott.se

Indikation: Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25mg 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. För fullständig Produktinformation, se www.fass.se

Allmän mammografi minskar



En studie (SOSSEG) som tittat på effekten av mammografi sedan den införts i daglig praxis visar en minskning av dödligheten i bröstcancer med fyrtyotre procent. En slutsats av detta är att det finns goda skäl att uppmana kvinnor till att hörsamma en kallelse till mammografi, skriver **professor Lars Holmberg**, regionalt onkologiskt centrum vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Efter publiceringen av den stora vetenskapliga studien om mammografihälsoundersökningens effekter i Kopparberg och Östergötland 1985 utfärdade Socialstyrelsen allmänna råd för landsomfattande hälsoundersök-

ning med mammografi 1986. Redan från början sattes höga kvalitetskrav på organisation och genomförande, och utbyggnaden i Sverige, som inkluderade utbildning och uppbyggnad, tog därför tio år.

Under senare delen av 1980-talet och fram till i dag har även flera uppdateringar av de svenska randomiserade studierna publicerats. Den senaste översikten gjordes på nära 250 000 kvinnor med en genomsnittlig uppföljningstid på 15 år och med 1 094 dödsfall i bröstcancer. Den visar att resultaten i studierna står sig mycket väl över lång tid, med 21 procents reduktion av risken för död i bröstcancer hos alla inbjudna.

INFÖRT I DAGLIG PRAXIS

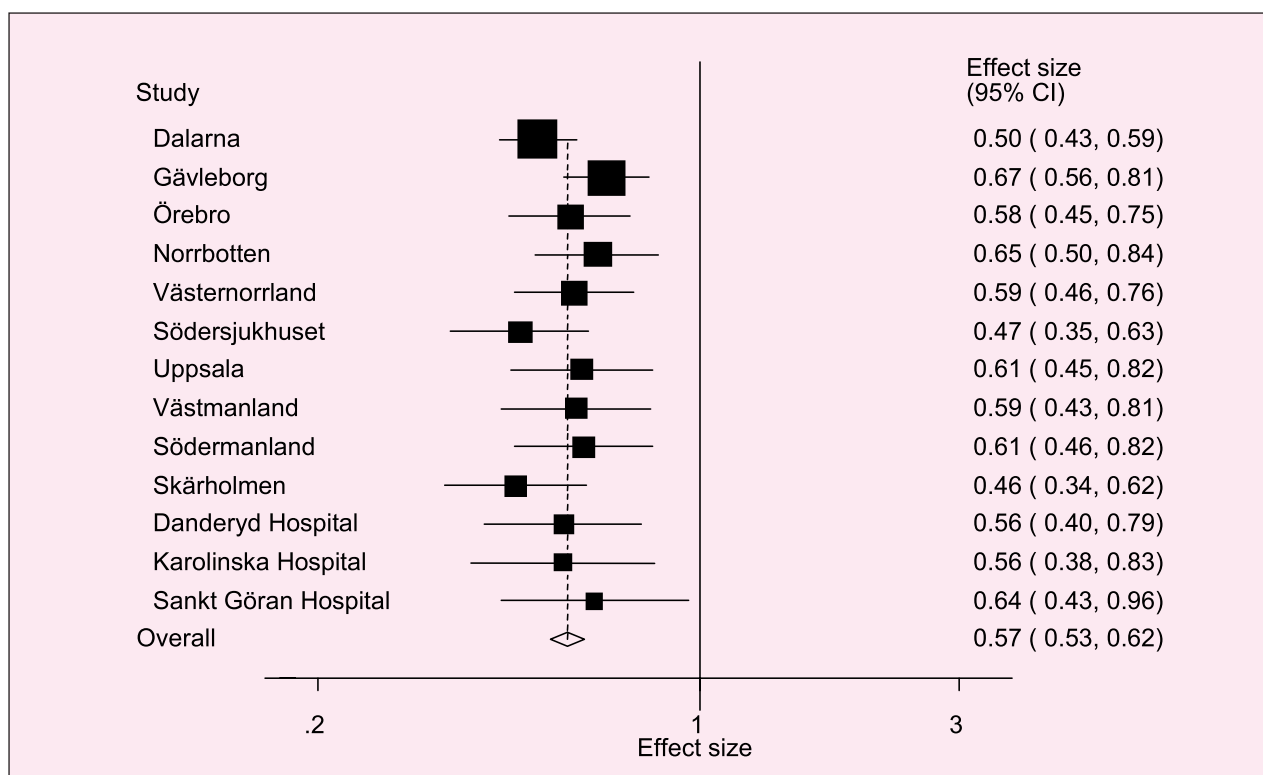
Efter att mammografihälsoundersökningar har införts som rutin i Sverige har frågan rests om effekterna från de vetenskapliga studierna också kan uppnås i daglig praxis. Under 2003 bildade

svenska och internationella experter en grupp för att studera effekten av införandet av servicescreening på bröstcancerdödligheten hos kvinnor i Stockholm, Uppsala/Örebroregionen och Norrland.

Projektgruppen tog namnet Swedish organised service screening evaluation group (SOSSEG). Den består av ett nätverk av röntgenläkare vid de olika screeningcentren, representanter från Epidemiologiskt centrum på Socialstyrelsen, representanter från de regionala onkologiska centren i Stockholm, Uppsala/Örebroregionen och Norrland och av internationell epidemiologisk och statistisk expertis från Cancer research UK, London, Department of public health, National Taiwan university, Taipei och American cancer society i Atlanta.

Den grundläggande studiemetoden har varit att jämföra dödligheten i bröstcancer under en lika lång tidsperiod före och efter servicescreeningens start vid varje enhet (i princip en enhet per län,

dödlighet i bröstcancer



» Studien visar i relativa tal fyrtiotre procents minskning av dödligheten i bröstcancer hos dem som deltagit efter att screeningen införts som rutin. «

men i Stockholm fem enheter), i genomsnitt 13 år före och 13 år efter den allmänna screeningens införande.

I analysen har man också kunnat särskilja kvinnor som deltagit i screening från dem som inte har gjort det. I studien kombineras data från en mängd olika i internationellt perspektiv unika datakällor: Svenska cancerregistret, detaljerade data från de olika screeningcentren om bland annat deltagande respektive ej deltagande, dödsorsaksregistret, kvalitetsregistren vid de regionala onkologiska centren och befolkningsregistret.

I studien ingick drygt 540 000 kvinnor i perioden före screeningens start och nära 570 000 i perioden efter. Sammanlagt grundar sig studien på cirka 2 700 och 2 000 dödsfall i bröstcancer före respektive efter screeningens start och mer än 14 miljoner personår.

Studien visar i relativa tal fyrtiotre procents minskning av dödligheten i bröstcancer hos dem som deltagit efter att screeningen införts som rutin och 27 procents minskning hos alla som erbjudits screening, det vill säga inräknat de som inte deltagit i studien. Hos de 418 000 kvinnor som hälsoundersökts med mammografi under de tretton uppföljningsåren undveks 886 dödsfall i bröstcancer. Det var mycket konsistenta resultat mellan de olika deltagande centren. 472 kvinnor behöver screenas för att rädda ett liv.

FÖRVÄNTADE RESULTAT

Flera slutsatser kan dras. För det första motsvarar resultaten mycket väl – eller till och med överträffar – vad som kunde förväntas från de randomiserade försöken med mammografi. Att det dessutom var så lika resultat vid alla enheter visar att mammografihälsoundersökning är en medicinsk teknologi som kan läras ut och hanteras med god kvalitet på bred basis.

För det andra är resultaten för kvinnor som deltagit i hälsoundersökningen mycket goda och det finns alltså goda skäl att uppmana till att hörsamma en kallelse till mammografi. Vidare är antalet hälsoundersökta för att rädda ett liv sett i perspektivet av kostnadseffektivitet mycket rimligt, vilket är ett uppmuntrande besked till politiker och beslutsfattare.

Studiegruppen fortsätter nu sitt arbete med mera detaljerade studier. En aktuell frågeställning är om effekter på dödlighet i mammografiscreeningen kan ses redan tidigt i form av en minskning av antalet fall med utbredd cancer, vilket i så fall skulle vara en viktig kvalitetsindikator vid uppföljning av mammografihälsoundersökning.

En annan fråga är att djupare studera effekterna bland kvinnor i åldern 40–49 år, vilket varit en kontroversiell fråga i flera decennier. Många landsting bjuder in till mammografi först från 50 års ålder. Mammografiundersökning i ålders-

STUDIEGRUPPENS STYRGRUPP

Stephen W. Duffy: Cancer Research UK Centre for Epidemiology, Wolfson Institute for Preventive Medicine, London, Storbritannien.

László Tabár, Mammografiavdelningen, Falu lasarett, Falun.

Tony HH Chen, National Taiwan University, Taiwan.

Robert A Smith: American Cancer Society, Atlanta, GA, USA.

Lars Holmberg, Regionalt onkologiskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Håkan Jonsson, Strålningsvetenskap och Onkologiskt centrum, Umeå universitet, Umeå.

Per Lenner, Strålningsvetenskap och Onkologiskt centrum, Umeå universitet, Umeå.

Lennarth Nyström, Folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, Umeå.

Sven Törnberg, Enheten för hälsoundersökning, Onkologiskt centrum, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

gruppen 70–74 år är också en hälsopolitiskt viktig fråga som kan belysas av SOSSEG. Hela 30 procent av alla med nydiagnosticerad bröstcancer är över 70 år. Samtidigt blir äldre kvinnor friskare. En 70-årig kvinna i Sverige i dag har cirka 16 års förväntad överlevnad och bröstcancer måste behandlas med lika god kvalitet som hos yngre.

LARS HOLMBERG, PROFESSOR, KLINISK CANCEREPIDEMIOLOGI, REGIONALT ONKOLOGISKT CENTRUM, AKADEMISKA SJUKHUSET





För den vars liv är utmätt blir varje extra timme, dag eller år något man får till skänks. Avastin i kombination med cytostatika har i kliniska studier visat sig vara det mest kraftfulla vapnet i kampen mot metastaserad kolorektalcancer.

Avastin förlänger livet när patienten behöver det som bäst.

Referens: Hurwitz H et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-42

Avastin® (bevacizumab) är en monoklonal antikropp till VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Indikationer: I kombination med intravenöst 5-fluorouracil/folinsyra eller intravenöst 5-fluorouracil/folinsyra/irinotekan som första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Beredningsform och styrka: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Dosering: 5 mg/kg kroppsvikt givet var 14:e dag som en intravenös infusion. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För ytterligare information: www.fass.se



Roche AB, Tel 08-726 12 00, www.roche.se



AVASTIN®
(bevacizumab)

Lymfomdag i snöigt Umeå



Den 5–6 april 2006 hölls för tredje gången Svenska lymfomdagen i Umeå. Bland annat diskuterades Svenska lymfomgruppens nationella riktlinjer för behandling av diffusa storcelliga B-cellslymfom. **Martin Erlanson, överläkare vid inbjudande Onkologkliniken i Umeå** sammanfattar här lymfomdagen.

På 80-talet arrangerades under en period nationella lymfomdagar. På den svenska lymfomgruppens initiativ återupptogs arrangemangen i ny form 2003 och möten har hållits 2003 i Uppsala och 2004 i Lund. I den med lymfomdagen är att den arrangerande kliniken presenterar nyheter om lymfom och sin egen lymfomverksamhet, både kliniskt och vetenskapligt. Läkemedelsbolaget Roche har sponsrat lymfomdagarna.

Denna gång var det Umeås tur att stå som värd. Mötet startade redan på kvällen den 5 april, dels för att hinna med så mycket som möjligt, dels av transporttekniska skäl. Omkring 60 deltagare från hela landet vågade sig upp till det mycket snöiga Umeå. Kvällssessionen hölls i Umeås omgjorda gamla rådhus.

Som värd för årets lymfomdagar hälsade jag alla välkomna och höll därefter en översiktsföreläsning om aktuella behandlingar och problemställningar vid diffusa storcelliga B-cellslymfom.

Svenska lymfomgruppen har utarbetat nationella riktlinjer för behandling av diffusa storcelliga B-cellslymfom. Arbetet med dessa riktlinjer är ett test för att se om man skall gå vidare med rikt-

linjer för flera lymfomgrupper. Riktlinjerna presenterades av Mats Jerkeman, Onkologen i Lund. Riktlinjerna finns på södra regionens onkologiska centers hemsida, <http://www.ocsyd.lu.se/>. En paneldebatt följde där man diskuterade olika frågor kring riktlinjerna. En väsentlig fråga var på vilka underlag man skall bestämma riktlinjer. Många av riktlinjerna baserades på studier som inte är publicerade, men presenterade vid olika möten. Sverige har deltagit i flera av dessa studier, som MinT-studien (unga utan riskfaktorer) och HOVON-46 (för äldre).

Om man baserar riktlinjerna enbart på publicerade studier finns det en risk att resultaten blir inaktuella, särskilt om det kommit nya typer av läkemedel. Men å andra sidan kan tidiga resultat som ofta presenteras i förtid på stora internationella möten förändras fram till att studien publiceras. Dessa svårigheter måste man dock tyvärr leva med. Det är viktigt att man hänvisar till vilka undersökningar riktlinjerna är baserade på.

En annan fråga som diskuterades var om man kan generalisera resultaten från studier där man undersökt en riskgrupp,

till andra grupper som inte har studerats. Kan exempelvis resultat från studier av unga med få riskfaktorer översättas till unga med flera riskfaktorer respektive från avancerade stadier till låga stadier?

Dessa frågor uppkom då vi diskuterade i vilka situationer den monoklonala antikroppen rituximab skall ingå i primärbehandlingen. I ett flertal av studierna har användandet av rituximab i primärbehandlingen visat en klar överlevnadsskillnad men det har inte studerats för alla undergrupper. Många kloka synpunkter kom fram, som kommer att leda till vissa justeringar av riktlinjerna.

AGGRESSIV TYSK BEHANDLING

Nästa dag påbörjades den egentliga lymfomdagen. Christian Buske från München och den tyska studiegruppen för lågmaligna lymfom höll en genomgång av behandlingen av follikulära lymfom. I Tyskland behandlar man dem betydligt aggressivare än i Sverige, då CHOP-kemoterapi ingår i primärbehandlingen.

Man har gjort ett flertal studier med CHOP, där man studerat värdet av hög-

NY INDIKATION!
Behandling av djup ventrombos och lungemboli
samt förlängd trombosprofylax till cancerpatienter.

Cancerbehandlingen lyckades. Men...

Djup ventrombos är en vanlig och allvarlig komplikation vid operationer. Djup ventrombos som orsakar lungembolier, leder till mer än 1 000 dödsfall per år. Mer än 11 000 personer vårdas varje år på sjukhus för djup ventrombos eller lungemboli och antalet läkarbesök i öppenvård uppskattas till cirka 40 000 per år.

Djup ventrombos går i viss mån att förebygga, i första hand genom behandling med antikoagulantia, i samband med kirurgiska ingrepp.¹

Fragmin är ett anti-trombosmedel. **Indikationer:** Trombosprofylax vid kirurgi. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Instabil kranskärslsjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t ex hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. Behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter. **Förpackningar:** Injektionsvätska 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 12500 IE/ml, 18000 IE/ml och injektionsvätska, lösning med konserveringsmedel 25000 IE/ml. För mer information se www.fass.se **Referens:** 1. SBU rapport: Rapportnr: 158/ I, II, III: 4, 10. September 2002.



Pfizer AB. Box 501, 183 25 Täby.
Tel 08-519 062 00. www.pfizer.se

RÄDDA LIV – FÖREBYGG TROMBOSER

Fragmin[®]
dalteparinnatrium



dosbehandling, interferon som underhållsbehandling och värdet av rituximab. Alla studier är inte färdiganalyserade, men man har sett en förlängd tid till återfall med tillägg av högdosbehandling och rituximab. Om värdet av rituximab-tillägget utjämnar effekten av högdosbehandlingen är inte klart eller om förlängd återfallsfrihet innebär en överlevnadsvinst.

Nästa studie i Tyskland för de yngre med avancerade follikulära lymfom är en jämförelse mellan R-CHOP med högdosbehandling och R-CHOP plus rituximab som underhållsbehandling.

Efter Christians Buskes uppskattade föredrag fick Umeås talare ordet. Umeå är regionsjukhus för en av de minsta regionerna befolkningsmässigt, men den absolut största till ytan, nämligen halva Sverige. Detta faktum är något som påverkar lymfomvården i Umeå och i norra regionen. En förutsättning för att kunna bedriva bra vård är ett gott och nära samarbete mellan sjukhusen och de olika klinikerna.

Jonas Nilsson, molekylärbiolog från Umeå, höll en intressant föredragning om kromosomala avvikelser vid lymfom och vilka möjligheter till målriktad behandling det kan medföra. Vid flera typer av lymfom finns karaktäristiska kromosomförändringar, till exempel i translokationerna t(14,18) vid follikulära lymfom och i t(11,14) vid mantelcellslymfom. Det finns fler exempel.

Dessa kromosomförändringar antas ha en central betydelse för utvecklingen och en blockering av de onormala proteinuttrycken kan vara en möjlig utveckling. Det finns ett flertal substanser som har börjat testas eller är i pipeline, som kan innebära ytterligare förbättringar i behandlingen av lymfom.

ANNAN BEHANDLING FÖR BARN

En kort genomgång av lymfombehandling av barn och unga gjordes av barnonkologen Kjell Johansson, Umeå. Han redovisade det lite annorlunda panorama av lymfom som barn får och vilka protokoll man följer.

Beatrice Malmer från onkologen i Umeå talade om lymfom hos unga vuxna. Skall man behandla dessa enligt barnprotokoll eller som man behandlar vuxna? Det beror antagligen på diagnos. För lymfoblastlymfom skall man kanske använda barnprotokollen men för Hodgkin är kanske vuxenprotokollen att föredra. Detta då det är mindre strålbehandling i vuxenprotokollen. Ett annat problem för unga vuxna är deras särskilda behov, som gör att man bör ordna lämplig vårdmiljö för dem. De befinner sig i en brytningstid och har behov av utrymme för kompisar och familj.

Umeås hematopatolog Göran Roos berättade sedan om telomerbiologi vid lymfom. Telomerer heter de sekvenser som ändarna på kromosomerna består av. Telomererna består av DNA-sekvens som upprepas och vid varje delning försvinner en av sekvenserna. Det finns telomeras i flera vävnader som kan bygga upp telomererna igen. Många intressanta egenskaper kring celldelning, cellvila (sencense) och celldöd är förknippat med telomererna och nysyntesen av dem med telomeraser.

För normala lymfocyter som delas blir telomererna kortare. I lymfkörtlarnas germinalcenter finns telomeras så att lymfocyterna i germinalcentret får längre telomerer. Lymfom av postgerminalcenterursprung har längre telomerer jämfört med lymfom av pregerminalcenterursprung.

Spekulationer om normala lymfocyters telomerlängd och relationer till åldern diskuterades. Det verkar som man med stigande ålder får kortare telomerer och livslängden kan vara relaterad till detta. Men det saknas longitudinella studier för att veta det med säkerhet. Ett sådant forskningsprojekt kan göras bara om det finns sparade prov i en blodbank sedan lång tid.

EPO-BEHANDLING

Från norra regionen bidrog Michael Hedenus, Sundsvall, och Lena Brandefors, Luleå, med varsitt fördrag som redovisade deras forskning.

Michael har studerat erythropoietin-användningen vid anemi hos patienter med lymfatiska maligniteter. Han har bland annat sökt efter användbara markörer för att se vilka patienter som har glädje av EPO-behandling. Några riktigt bra markörer har han inte identifierat, men patienter som fått mycket cytostatika har låga trombocytnivåer och höga serum-eponivåer och har därför mycket små utsikter att ha någon nytta av EPO-behandling.

Michael lämnade lite preliminära resultat från den nyligen avslutade NiFe-studien. I den studerades värdet av intravenöst järntillägg vid EPO-behandling. Preliminärt visar undersökningen att ett intravenöst järntillägg kan vara värdefullt. Det ska bli intressant att se vad resultaten visar när studien blir färdiganalyserad.

Lena Brandefors har genomfört en registerstudie från norra regionens lymfomregister. Registret har varit igång sedan 1995 och har över 2 000 registrerade fall. I norra regionen har vi sedan starten registrerat uppföljning inklusive given behandling. I en tidigare genomgång hade vi funnit könsskillnader i valet av behandling där det verkade som om män fick mera intensiv behandling än kvinnor. Efter en uppdatering har Lena gjort en noggrann genomgång av registeruppgifterna. Som väl var försvann då de flesta könsskillnaderna, men det fanns vissa tendenser till skillnader. Dessa var dock inte statistiskt signifikanta.

Dagen avslutades med att Ann-Sofie Johansson från Onkologen i Umeå redovisade några patientfall innan mötet avslutades och deltagarna åkte i väg söder och norrut. Kommentarer efteråt visade att deltagarna var nöjda med mötet och såg fram mot nästa lymfomdag, som är tänkt att hållas 2008, men det är ännu inte bestämt var någonstans.

MARTIN ERLANSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS



Ett stort litet plåster med många styrkor.

Matrifen, med sin avancerade matrixteknologi, innehåller ~35 % mindre fentanyl än Durogesic.
... ändå är Matrifen bio-ekvivalent med Durogesic.¹

Ref 1: Data on file.



För behandling av långvarig svår opioidkänslig smärta, såsom vid cancer.
❖ Beroendeframkallande läkemedel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Alla plåster säljs i förpackningar om 5 och 10 plåster. För ytterligare information se www.fass.se



Vårvindar friska över Onkologidagarna

Årets Onkologidagar dominerades av läkemedelskostnaderna, cancerplanen och de nationella riktlinjerna för prostatacancer, kolorektalcancer och bröstcancer. Framtidens strålterapi skissades och vi fick ta del av intressanta hedersföreläsningar av **Lennart Hardell, Heikki Joensuu och Ingela Turesson**, sammanfattar här Svensk onkologisk förenings vetenskapliga sekreterare **Lotta Lundgren**.

Från hotell Södra berget i Sundsvall kunde deltagarna vid årets Onkologidagar den 22–24 mars njuta av en underbar utsikt över den vårvintriga staden och arkipelagen utanför. Mötet var välbesökt med upp mot 250 onkologer och representanter från industrin. Ett stort tack till arrangörerna på onkologikliniken i Sundsvall med Lena Carlsson, Lars Franzen och Roger Henriksson i spetsen och även tack till alla utställare från industrin.

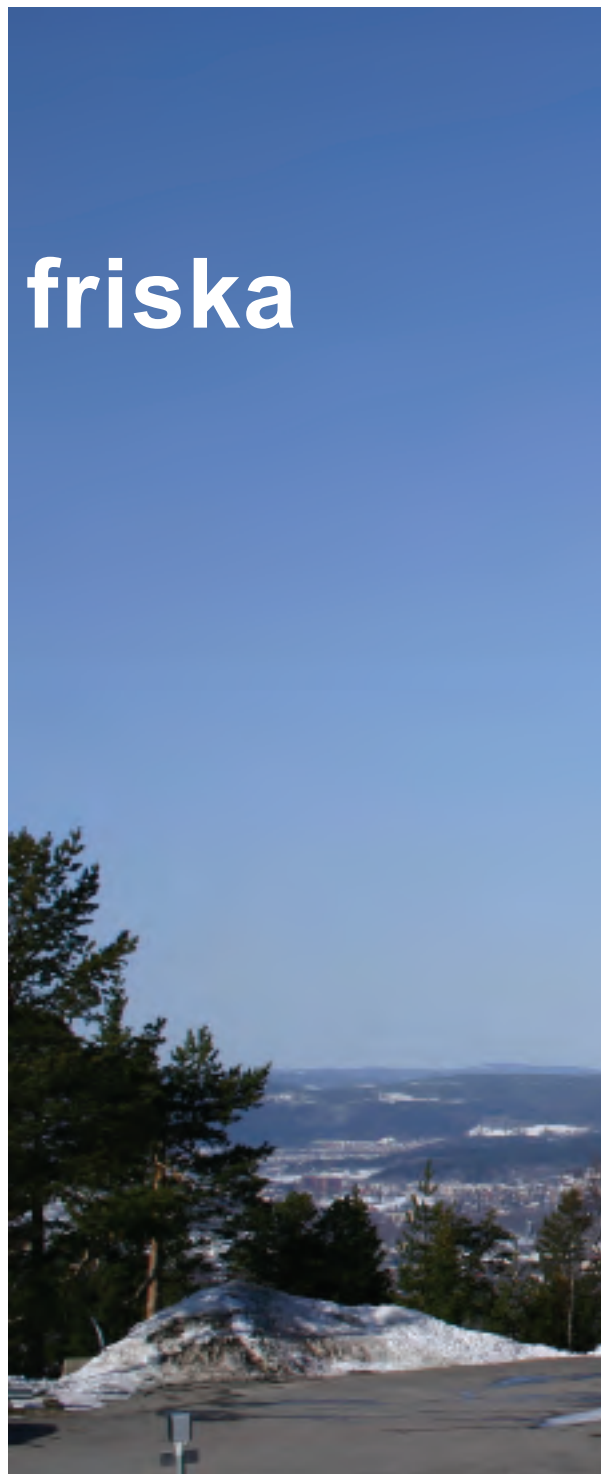
Dagen före mötet hölls ett utvecklingssymposium om vaccinationernas roll som förebyggande behandling och som terapi vid cancer. Håkan Mellstedt, Stockholm, redogjorde för vacciner mot tumörtyper som prostatacancer, bröstcancer, kolorektalcancer, njurcancer och melanom. Utvecklingen går mot att optimera förutsättningarna för ett bra immunsvär. Ett exempel är att förbehandla med låga doser cyklofosamid för att eliminera immunsupprimerande T-celler.

Joakim Dillner, Malmö, berättade om vaccination mot livmoderhalscancer. Studier visar att cirka 70 procent av all livmoderhalscancer orsakas av humant papillomvirus, HPV 16/18. I Sverige insjuknar 500 patienter per år.

I en randomiserad amerikansk effektivitetsstudie¹ var det ingen som utvecklade cancer i vaccinationsgruppen, även om vaccinet bara skyddar till 70 procent. Det finns nu två tillgängliga vacciner som snart registreras. Diskussioner pågår om vilka grupper som skall erbjudas vaccination. Det spännande är att vaccinationen även skulle kunna skydda

mot annan cancerutveckling, som i vulva, vagina, penis, anal, tonsill, tungbas och hud.

Roger Henriksson redogjorde för ett nytt vaccin mot lungcancer. Vaccinet framställs av MUC-protein (glukosylerat transmembranprotein)². I en studie för patienter med lungcancer i stadium IIIB jämfördes vaccination med "best supportive care". Den fann en förlängd media-





növerlevnad med 60 månader i vaccinationsgruppen jämfört med 23 månader i kontrollgruppen.

VIKTIG FÖRSIKTIGHETSPRINCIP

Det finns en historisk lärdom att dra om försiktighetsprincipen vid cancerprevention. I sin Acta Oncologica Lecture berättade Lennart Hardell, Örebro, om fenoxisyrornas orsak till cancer i det mo-

derna samhället. Fenoxisyror användes i bekämpningsmedel från 1950-talet och framåt i Sverige. Lennart Hardell fann redan på 1970-talet tre fall av mjukdelssarkom kopplade till fenoxisyror. Detta ledde till studier av 400 fall med mjukdelssarkom jämfört med 900 kontroller – man kunde då konstatera 3–4 gånger ökad risk för mjukdelssarkom vid exponering för fenoxisyror.

Ytterligare studier på lymfom har visat på 4–5 gånger ökad risk vid exponering för fenoxisyror och klorfenol. På slutet av sjuttioalet förbjöds dessa bekämpningsmedel i Sverige. Den minskande incidensen av non hodgkins lymfom, NHL, under 1990-talet kan vara en följd av förbud av bekämpningsmedel och att vi har infört nya skyddsföreskrifter vid hantering av miljöfarliga ämnen i dag³.



Även incidensen för testikelcancer är i avtagande. En möjlig orsak kan vara den minskade exponeringen för miljögifter. Studier visade att mödrarna till männen med testikelcancer hade högre halter av de studerade kemikalierna⁴.

KOSTNADER OCH EFFEKTIVITET

Roger Henriksson, Umeå, höll ett symposium om de stigande läkemedelskostnaderna. I dag utgör kostnaden för cancerläkemedel knappt 6 procent av den totala läkemedelskostnaden i Sverige. Vi står inför en utveckling där befolkningen blir äldre och fler insjuknar i cancer. Fler kommer att leva längre med behandlingar som både är effektivare och dyrare. Vi står dessutom inför problem med regionala skillnader, socio-ekonomiska skillnader och olika starka lobbygrupper för respektive cancersjukdom. Hur ska pengarna räcka till inom cancervården?

Bertil Jonsson från Läkemedelsverket redogjorde för hur nya läkemedel kommer ut på marknaden. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA tillämpar ofta ett accelererat godkännande som

grundar sig på studier som inte behöver ha en randomiserad kontroll. Priset i USA styr ofta priset i Europa.

Nya läkemedel registreras och godkänns centralt i EU men det finns en mycket stor variation i användandet av nya läkemedel inom EU. Man talar om en nytta/risk-optimering för godkännande och att medlet ska vara kostnadseffektivt, vilket inte är ett krav i Sverige.

Bo Lindblom från Socialstyrelsen såg risker med de höga kostnaderna för nya läkemedel, varav en del har för låg effektivitet och eventuellt en ojämlik tillgång över landet. Han betonade de nationella riktlinjerna för cancersjukdomar som nu utarbetas inom Socialstyrelsen, där man rangordnar tillstånd och behandlingar.

Ann Christin Tauberman från Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) uppmanade till kostnadseffektivitetsanalyser av nya läkemedel, detta för att försäkra sig om att cancerpatienterna får tillgång till de dyrare behandlingarna. Socialstyrelsen har ett regeringsuppdrag att under år 2007 titta på tumörvårdens kvalitet,

de onkologiska centrens roll, analysera cancervårdens struktur och organisation och kartlägga hur sjukvården arbetar med prioriteringar.

Ellen Hyttsten från Sveriges kommuner och landsting framförde att kostnaderna för onkologiska läkemedel har ökat med 30 procent från 2004 till 2005 i sluten vård och 25 procent i öppen vård. Något löfte om ännu mer pengar till cancerläkemedel gavs dock inte.

Från klinikens sida betonade Göran Edbom, Umeå, att vi läkare har ökade krav på oss från kunnigare patienter, men att vi med bättre riktlinjer, väl utarbetade vårdprogram, prioriteringar och kvalitetsuppföljning kan vara med i frontlinjen. Erik Ullenhag, folkpartiets talesman i vård- och omsorgsfrågor, vill arbeta för en nationell cancerplan och ersätta landstingen med sex regioner.

FRAMTIDENS STRÅLTERAPI

Det är nu klart att det blir en nationell strålterapiplanläggning. Björn Zackrisson, Umeå, Thomas Björk-Eriksson, Göteborg, med flera redogjorde för planerna på en kombinationsanläggning för pro-

”En stor del av konferensen ägnades åt de nationella riktlinjerna för prostatacancer, kolorektalcancer och bröstcancer.”

tonbehandling och jonterapi, som kompletterar varandra bra med olika biologisk effekt och användningsområde.

Centret är tänkt att hamna i Uppsala, både för att man här redan har erfarenhet av protonterapi vid forskningsacceleratorn på Svedberglaboratoriet och för att närheten till Arlanda ökar tillgängligheten för patienterna från hela landet. Man räknar med att cirka 10 procent av alla strålbehandlade patienter har nytta av protonterapi⁵.

Leif Lyttkens, landstingsöverläkare, bekräftade att landstingsfullmäktige förväntas ta beslut under våren. Svenskt partikelterapi centrum SPTC har bildats med Björn Zackrisson i Umeå som projektledare. Radioterapeuter och radiofysiker ska arbeta över hela landet och utnyttja kompetensen med hjälp av Sjunet, ett kommunikationsnät för vård och omsorg som i dag har till exempel tjänster inom telemedicin med överföring av journaldata, kliniska ronder och radiologi (läs mer på www.carelink.se).

Ett exempel på strålbehandlingssamarbete redovisades av barnradioterapi-gruppen, ett nätverk som nyligen har bildats och där gemensamma diskussioner via Sjunet hålls regelbundet⁶.

Den interaktiva rondan mellan strålbehandlingsavdelningarna i Umeå och Sundsvall var ett annat exempel. Med uppkoppling mot Umeå under pågående konferens fick vi alla se hur avdelningarna kunde ta del av varandras strålbehandlingsplaner, röntgenbilder och diskussion – framtidens modell.

HELHET I EN CANCERPLAN

Enligt WHO:s riktlinjer skall varje land ha en cancerplan. Ulrik Ringborg, Stockholm, betonade vikten av en helhetssyn på cancerverksamheten. Vi står inför stora utmaningar med ökad cancerincidens och prevalens och samtidigt en stor utveckling med nya läkemedel och mer avancerad utrustning. Sju procent av kostnaden för vård går till cancervård medan cancer är den tredje största sjukdomsgruppen.

Gunilla Enblad, Uppsala, påpekade betydelsen av att större krav ställs på personal med onkologisk kompetens. Vi måste värna om vidareutbildning, dedicerade vårdplatser för cancerpatienter och multidisciplinär handläggning, menade hon.

En cancerplan ska vara en hjälp till att upprätthålla lika kvalitet över landet. Men i dag finns stora olikheter. Tor Ekman, Göteborg, redovisade exempelvis att tillgången till cancerspecialister och ST-läkare per invånare i landet varierar stort. Även användningen av nya cancerläkemedel skiljer sig markant mellan de olika regionerna.

Ursula Falkmer, Jönköping, berättade hur samverkan kan bedrivas inom exempelvis patologin. De nationella riktlinjerna, som utarbetas tillsammans med Socialstyrelsen, kommer att utgöra en del av cancerplanen. Dock betonade Göran Edbom, Umeå, att ytterligare instrument behövs för harmonisering med vårdprogram, utvärdering av resultat, prioriteringar och hälsoekonomiska analyser. Riktlinjer behövs också för alla cancerdiagnoser.

Mef Nilbert, Lund, framhöll forskningens långsiktiga värde där vi måste återställa det akademiska meritvärdet. Hon betonade att vi måste ta vara på det unika välkarakteriserade tumörmaterialet vi har i Sverige och samordnat utnyttja våra resurser inom translationell cancerforskning. En cancerplan kan verka för mer samarbete mellan de olika stora forskargrupperna.

Nils Wilking, Stockholm, redogjorde för planerna på ett organiserat samarbete med EORTC i Stockholm för bland annat introduktion och utvärdering av nya läkemedel.

Om vi inte får en cancerplan finns risken att kvaliteten inte upprätthålls över landet, potentiell effekt av prevention uteblir och innovationskrafterna minskar ytterligare. Det blir en dålig kostnadseffektivitet och risk för att svenska patienter söker sig utomlands.



Erik Ullenhag, Folkpartiet



Ellen Hyttsten, Sveriges kommuner och landsting



Bertil Jonsson, Läkemedelsverket

300 UPPTÄCKTA CANCERGENER

Heikki Joensuu, Helsingfors, höll Jan Waldenström Lecture på temat målriktad terapi. Mutationer i vanligt uttryckta gener orsakar bara cancer i särskilda vävnader. Det finns upp emot 300 upptäckta cancergener där en stor andel av dessa uttrycks men inte är muterade i vävnaden och då inte är viktiga för tumörutvecklingen.

C-kitreceptorn är ett viktigt exempel där flera olika tumörer, som NSCLC (icke småcellig lungcancer) och melanom uttrycker c-KIT, men inte bär mutationer i genen och därmed till skillnad från GIST (gastrointestinala stromacellstumörer) inte svarar på behandling med imatinib.

Vid icke småcellig lungcancer som behandlas med erlotinib fann man att EGFR-mutation gav en mycket högre svarsfrekvens men utan överlevnadsvinst⁷. Problemet är att resistensutveckling förekommer och kan orsakas av nya mutationer, aktivering av alternativa signalvägar eller ökade nivåer av tillväxtfaktorer. I stromacellstumörer som är resistenta för imatinib, har man funnit nya mutationer i exonerna 13 och 17.

Hos patienter med GIST, behandlade under lång tid med imatinib, ser man höga nivåer av tillväxtfaktorer och detta leder till snabb tumörtillväxt vid utsättandet av imatinib. Utvecklingen går mot att kombinera med cytostatika och mot olika målriktade terapier.

Ingela Turesson, Uppsala, redovisade i Elis Berven Lecture ett imponerande arbete med att metodiskt undersöka normalvävnadsreaktionerna i samband med strålbehandling. Genom att ta upprepade hudbiopsier på patienter under hela strålbehandlingsperioden kunde Ingela Turessons forskargrupp undersöka olika proliferationsmarkörer och cellcykelmediatorer. De konstaterade att hudcellerna i strålbehandlingens sena fas inte dör

utan stannar i tillväxten, förflyttar sig uppåt i epidermis och differentieras.

I ett symposium som handlade om information till patienter och anhöriga i sen palliativ fas betonade Pär Salander, Umeå, Marie Friedrichsen, Linköping, och Bertil Axelsson, Östersund gemensamt vikten av professionellt bemötande där respekt och lyhördhet för patienten och familj är hörnstenar i kommunikationen. Bertil Axelsson redogjorde för sin vardag i Östersundstrakten där upprepade möten i hemmen med patienter och anhöriga ger möjlighet till förberedelse inför patientens slutskede. Ett nyligen startat register dokumenterar hur sjukvården bemöter människor under deras sista levnadsvecka – www.palliativ.se.

FLERA CANCERRIKTLINJER

En stor del av konferensen ägnades åt de nationella riktlinjerna för prostatacancer, kolorektalcancer och bröstcancer.

Först ut var Jan-Erik Damber, Göteborg, som själv ingår i den arbetsgrupp för prostatacancer som har till uppgift att definiera sjukdomstillstånd och åtgärder och därefter göra en preliminär rangordning efter angelägenhetsgrad uppdelad på prevention, diagnostik, behandling och rehabilitering.

Faktadokumentet är vetenskapliga underlag som ligger till grund för prioriteringar från 1–10 (1 har högsta och 10 lägsta prioritet), baserad på sjukdomstillståndets svårighetsgrad, patientnytta, kostnadseffektivitet och evidens.





Dessa riktlinjer är sedan tänkta att utgöra stöd för resursfördelning, ställningstagande till ny utrustning och behandling, underlag för vårdprogram och ge förutsättningar för likartade ställningstagande över landet till nya läkemedel. Den 21 april 2006 presenterades riktlinjerna för både läkare och allmänheten på Socialstyrelsens hemsida. Under hösten 2006 ska man enligt planerna ta beslut om riktlinjerna. Därefter ska ett antal konferenser för brukare arrangeras och riktlinjerna ska implementeras.

Kurativ behandling av prostatacancer, både operation och radioterapi, får hög prioritet. Likaså palliativ strålbehandling, smärtlindring, primärutredning och second opinion. Medicinsk be-

”Det är nu klart att det blir en nationell strålterapianläggning.”

handling av anemi får liksom skelettmetastaser låg prioritet. PSA-screening och robotkirurgi föreslås hamna under FoU, det som inte är prioriterat utan endast ska bedrivas inom ramen för forskning och utveckling.

Hans Starkhammar, Linköping, ingår i prioriteringsgruppen och har lagt ner ett fantastiskt arbete på prioriteringarna. Han menade att det går att utföra vertikala prioriteringar, det vill säga inom en tumörgrupp. Prioriteringarna ska baseras på tre grundläggande etiska principer det vill säga människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen (där cancersjukdomar ligger högt) och kostnadseffektivitetsprincipen.

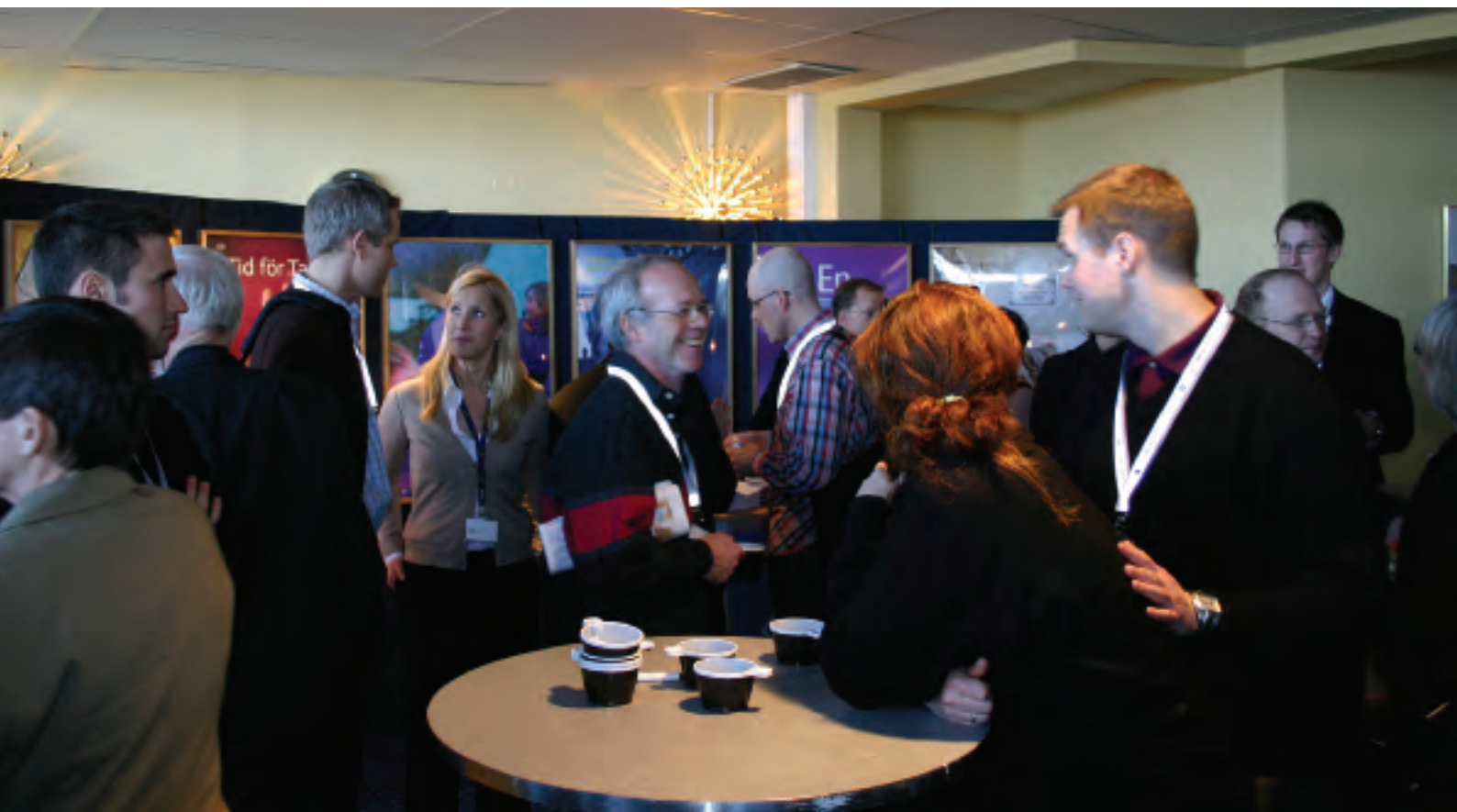
Flera etiska dilemman finns dock vid rangordningen, vad ska väga tyngst: bot eller lindring, livslängd eller livskvalitet, hög evidensgrad eller duger tung klinisk erfarenhet? Stor nytta för få eller liten nytta för många? Kostnadseffektivt eller värdet av nya möjligheter?

Bengt Glimelius, Stockholm/Uppsala, och Mef Nilbert, Lund, presenterade de föreslagna riktlinjerna för kolorektalcancer. Screening av högriskgrupper prioriterades högt medan screening av lågriskgrupper än så länge hamnar på listan för FoU.

Operation och god diagnostik rangordnas högt, likaså preoperativ strålbehandling av operabel rektalcancer.

Adjuvant cytostatikabehandling vid coloncancer rangordnas högre för stadium II/III med riskfaktorer medan adjuvant cytostatikabehandling vid rektalcancer ännu så länge räknas till FoU. Intressant var också att sen start av adjuvant behandling klassades som ”icke-göra”.

Frågor som när operation/adjuvant behandling ska utföras borde hamna i en speciell del av riktlinjerna som kan tillämpas för flera olika tumorsjukdomar. Viktigt är att titta på olika kvalitetsindikatorer, till exempel relativ överlev-



nad, multidisciplinär bedömning, anslutning till vårdprogram, andel patienter som ansluts till studier och tillgång till stöd och information.

Erika Isaksson, Stockholm, var moderator för bröstcancer. Här var arbetet med riktlinjerna inte lika långt kommet men man har nu fått hjälp av Svenska bröstcancergruppen. Partiell mastektomi och adjuvant strålbehandling rangordnas högt. Adjuvant tamoxifen rangordnas också högt medan taxan i kombination med antracyklin adjuvant rangordnas något lägre.

Trastuzumab adjuvant hamnar än så länge på FoU men en godkänd indikation för adjuvant trastuzumab för HER-2-positiva patienter är att vänta till sommaren 2006 och då kommer man att ändra rangordningen.

STÅR SIG BRA I VÄRLDEN

Slutligen presenterade Roger Henriksson och Rickard Danell från Umeå universi-

tet uppgifter om forskningsaktiviteten inom cancerområdet i Sverige. Genom att titta på och jämföra publiceringsaktivitet, fördelning av cancerfondsanslag, citeringsfrekvens och publiceringar i onkologiska tidskrifter fann man att svensk cancerforskning står sig bra i en internationell jämförelse.

Det var en linjär relation mellan tillgång på forskningsmedel och produktionsvolym. Uppmärksamheten (citeringsgenomsnitt) var inte relaterat till produktionsvolymen eller tillgång på resurser.

Sammanfattningsvis var det ett mycket givande möte i Sundsvall och alla verksamhetschefer uppmanas att låta både äldre och yngre läkare från klinikerna få möjlighet att delta nästa år då mötet kommer att hållas i Malmö/Lund i slutet av mars.

Referenser:

1. Koutsky L A et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 21: 1645-51, 2002.
2. Hanisch F G. Design of a MUC1-based cancer vaccine. *Biochem Soc Trans*. 33: 705-8, 2005.
3. Hardell L, Eriksson M. Is the decline of the increasing incidens of non-Hodgkin lymphoma in Sweden and other countries a result of cancer preventive measures? *Environ Health Perspect*. 111: 1704-6, 2003.
4. Hardell L et al. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*. 29:228-34, 2005.
5. Glimelius B et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol*. 44: 836-49, 2005.
6. Läkartidningen nr 15-16: 1188-90, 2006.
7. Tsao MS et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of out-come. *N Eng J Med*. 14:133-44, 2005.

LOTTA LUNDGREN, VETENSKAPLIG SEKRETERARE I SOF, ONKOLOGISKA KLINIKEN I LUND



THE 6TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON

Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma

STOCKHOLM 15–17 JUNE, 2006

Molecular medicine, genetics, immunology and developmental therapeutics – controversies and new horizons emerge from many disciplines when it comes to the treatment of advanced malignant melanoma.

The Conference will cover a number of aspects of importance for the selection of patients and development of more effective treatments: epidemiology, basic melanoma biology, histopathology and prognostic factors, primary treatment and staging, specific questions about ocular melanoma, drug resistance and chemotherapy, interferon treatment, immunotherapy and targeted therapy. Future implementation of genomics in melanoma research will also be discussed.

A NUMBER OF INTERNATIONALLY WELL RECOGNIZED RESEARCHERS WILL PARTICIPATE IN THE CONFERENCE:

- **A Anichini** • Ch Balch • **N Cascinelli** • B Damato • **T Eisen** • L Eggermont • **D Elder**
• K Flaherty • **A Hauschild** • M Herlyn • **P Hersey** • U Keilholz • **J Kirkwood** • R MacKie
• **R Marais** • G Margison • **M Middleton** • M Thomas • **G Parmiani** • P Riegman
• **A Spatz** • L Spitler and M Uhlén.

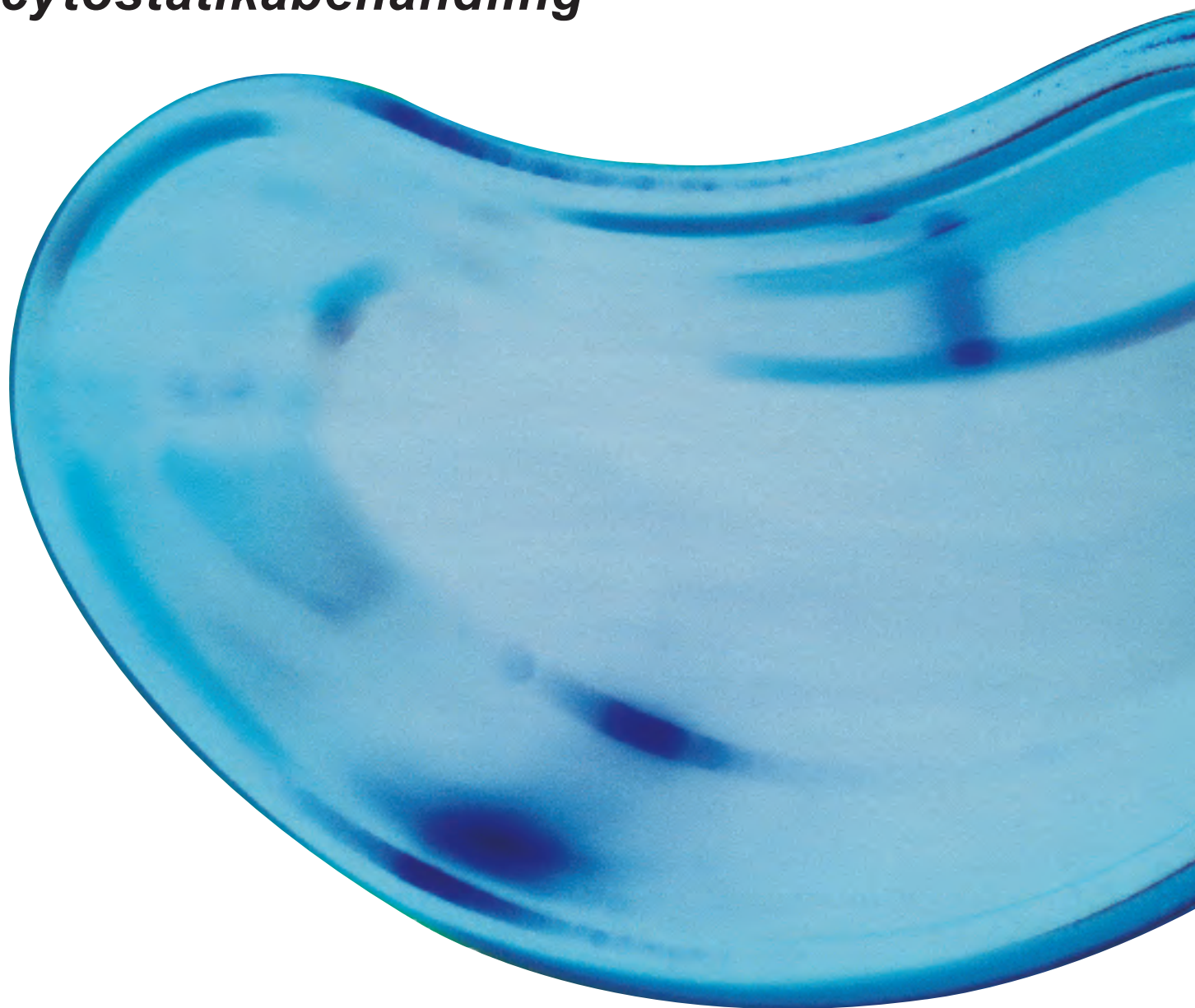
Organizing Committee: U Ringborg, J Hansson and S Retsas.



Visit www.congrex.com/melanoma
for programme, registration and further information.

FÖRDRÖJT ILLAMÅENDE

– *ett kvardröjande problem vid
cytostatikabehandling*



När jag vid mitten av 1980-talet började arbeta med onkologisk klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset fick jag av Radiumhemmets legendariske chef, professor Jerzy Einhorn, som min första större arbetsuppgift hjälpa till att utforma bättre behandlingsrutiner mot illamående och kräkningar vid cytostatikabehandling.



Behandling av kemoterapiinducerat illamående är en succé inom onkologin med dagens 5-HT₃-receptorblockerare. Men fördröjt illamående är fortfarande ett underskattat problem. **Professor Curt Peterson, Linköpings universitet**, berättar här kräkbehandlingens positiva historia inom onkologin, från åttioalets rondsålar att kräkas i till dagens anitemetikabehandlingar.

den många avdelningar och alla förfasade sig över patienternas situation.

Cisplatinet hade börjat användas i stor skala och för de patienter som fick behandling var nattduksborden belamrade av rondsålar. Man övervägde på fullt allvar att börja söva ned patienterna under behandlingsdygnet eller -dygnen.

Jag fick snabbt kontakt med några unga onkologer (Gunnar Steineck och Carl-Johan Fürst), sjuksköterskor (bland annat Sussanne Börjeson) och psykologer (Mats Fredriksson och Timo Hursti) med intresse för problemet och vi bildade Kräkgruppen, med starkt stöd av Jerzy Einhorn. Vi var överens om att vi måste ha någon metod för att mäta problemet och introducerade då den visuella analogskalan (VAS), som redan användes inom smärtforskningen.

CISPLATIN UTAN KRÄKNING

Radiumhemmets kräkgrupp bildades ungefär samtidigt som den amerikanske lungcancerläkaren Richard Gralla vid Memorial Sloan Kettering i New York introducerade högdos metoklopramid mot cisplatininducerat illamående. Det var den första behandlingen som visade någon påtaglig profylaktisk effekt, men ingen kunde förklara varför.

Hur vågade man ge hundratals milligram metoklopramid när alla visste att

redan några tiotal milligram kunde ge obehagliga extrapyramidala biverkningar? Hemligheten var att förebygga dessa med biperiden – alltså lite av katten på råttan och råttan på repet.

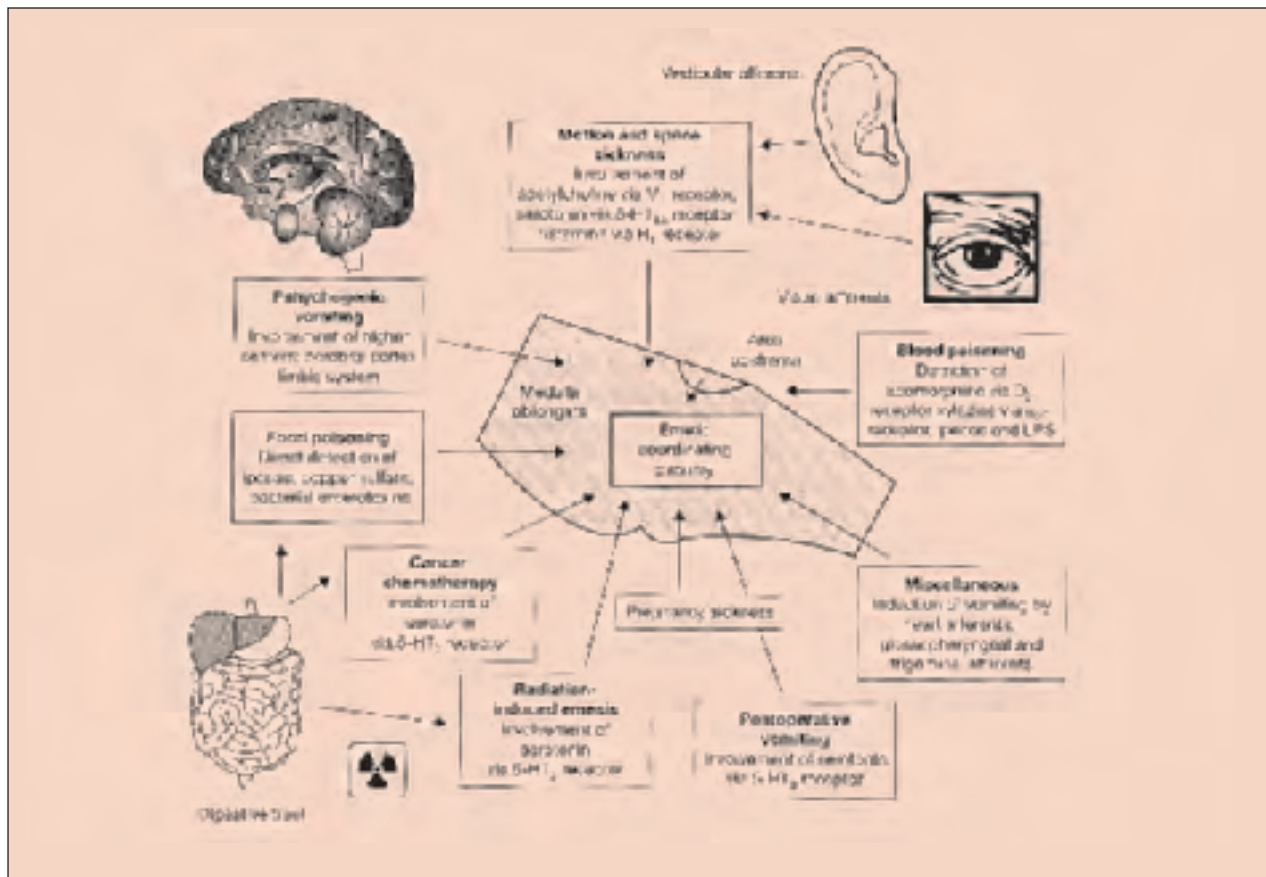
Vi introducerade högdos metoklopramid på Radiumhemmets urologiska vårdavdelning, med Folke Edsmyr som chef. Han var pigg på nyheter. Det tog inte lång tid förrän vi med våra VAS-mätningar hade övertygat omgivningen om att behandlingen hade effekt, särskilt efter tillägg av ett kortisonpreparat. Vissa patienter kunde nu få cisplatinbehandling helt utan kräkningar.

En svårighet för rationell utveckling av läkemedel för behandling av kemoterapiinducerat illamående var de bristande kunskaperna om mekanismerna bakom. Det är rimligt att tänka sig att förmågan att kräkas upp olämplig föda har varit en viktig skyddsmekanism under människans tidiga utveckling och att illamående skulle lära våra tidiga förfäder att sådan föda skulle undvikas framöver.

Pionjärarbeten för att förstå mekanismer bakom illamående och kräkning gjordes av Borison och Wang i slutet av 1940-talet när de på kart identifierade ett område i förlängda ryggmärgen med en koordinerande funktion mellan inkommande impulser och effektuerande utgående nervimpulser. Detta område

Jag hade som mest arbetat med laboratorieforskning om cytostatika – om behandling av kemoterapiinducerat illamående visste jag absolut ingenting. Dessvärre visade det sig snart att ingen annan visste så mycket mer – litteraturen i ämnet kunde läsas in på en halv dag. Jag intervjuade sjuksköterskor och läkare vid Radiumhemmets på den ti-

SCHEMATISK BILD AV MEKANISMEN VID ILLAMÅENDE OCH KRÄKNINGAR



Figur 1. Kräkcentrum i mitten med de olika inkommande impulser som kan leda till illamående.

kallas kräkcentrum men är fortfarande inte anatomiskt väldefinierat utan mera att betrakta som ett neuronalt nätverk.

I botten på fjärde hjärnventrikeln finns ett område, area postrema, med sensorer som känner av substanser i blodet. Detta kan ses som en del av kroppens försvar mot yttre hot där kemoreceptorerna fungerar som en extra säkerhetsanordning för att skydda den känsliga hjärnan. Att det finns direkta vägar från blodet att utlösa illamående och kräkningar kan visas genom att injicera till exempel apomorfins på katt, vilket mycket snabbt utlöser kräkningar.

Eftersom apomorfins är en dopamin-2-receptorstimulerare var intresset kring illamående och kräkningar under lång tid fokuserat på dopamin och dopaminreceptorer. Och eftersom metoklopramid är en dopamin-2-receptorblockerare ansågs medlets antiemetiska effekt stödja hypotesen att dopaminreceptorstimulering utlöser de cytotatiska inducerade symtomen (figur 1).

AKUT ILLAMÅENDE

Att cytotatika inte utlöser illamående och kräkningar genom direkt stimulering av kemoreceptorerna i area postrema var emellertid uppenbart, eftersom illamåendet startar betydligt senare än när de högsta cytotatikakoncentrationerna uppnås i blodet. En möjlig förklaring till fördröjningen skulle kunna vara att receptorstimuleringen startar en reaktionskedja vars slutprodukt förorsakar symtomen.

Sådana hypoteser har framlagts till exempel av den engelske forskaren Adrian Harris för mer än ett decennium sedan. Denna hypotes grundar sig på att cytotatika skulle hämma nedbrytningen av endorfiner. Eftersom opiater kan utlösa illamående skulle en endorfinansamling kunna utlösa illamående via stimulering av endorfinreceptorer.

Alla som arbetar med cancerbehandling vet att cisplatin är starkt kräkframkallande, medan den närbesläktade analogen karboplatin är det i mindre grad – men vad beror detta på? Klart är att

”Införandet av riktlinjer medförde att läkemedelskostnaderna för illamående- och kräkprofylaxen minskade.”

En i veckan räcker

vid behandling av patienter med hematologiska maligniteter: Multipelt myelom, låggradigt non-Hodgkin lymfom och kronisk lymfatisk leukemi.

Med NeoRecormon® 30 000 IE behöver patienter med nämnda hematologiska maligniteter¹ initialt bara en injektion per vecka vid epobehandling* (vid solida tumörsjukdomar² som behandlas med kemoterapi uppdelas dosen på 3 injektionstillfällen). Dessutom kostar det mindre att ge NeoRecormon® 30 000 IE,

faktiskt 8,3% lägre än motsvarande dos med 10 000 IE. Förfyllda NeoRecormon® 30 000 IE förenklar vardagen för både patient och läkare. Välkommen att besöka www.neorecormon.se för mer information.

*Referens Behandling med 30 000 IE en gång i veckan: Cazzola et al., BJH 2003, 122, 386-393.



Roche AB, Tel 08-726 12 00 www.roche.com
För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32

www.neorecormon.se

INDIKATION VID CANCERANEMI: Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med multipelt myelom, låg-gradigt non-Hodgkin-lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi, som har en relativ erythropoietinbrist och som erhåller antitumoral behandling. Brist är definierad som för låg serum-erythropoietinnivå i förhållande till graden av anemi. ²Vid behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med solida tumörer som behandlas med kemoterapi.

FÖRFYLLEDA SPRUTOR: 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE, 4 000 IE, 5 000 IE, 6 000 IE, 10 000 IE, 20 000 IE och 30 000 IE. **RECOPEN®:** 10 000 IE, 20 000 IE och 60 000 IE. **MULTIDOS:** 100 000 IE.



det inte beror på att cisplatin är så mycket mer effektivt som cytostatikum.

Ungefär samtidigt som Gralla kliniskt introducerade högdos metoklopramid som antiemetikum observerade den schweizisk forskaren John Fozarde att metoklopramid i höga doser kunde motverka den initiala sänkning av blodtrycket som fås efter injektion av serotonin på försöksdjur.

Blodtryckssänkningen orsakas av en bradykardi (långsam hjärtverksamhet) efter stimulering av 5-HT₃(5-hydroxytryptamin)-receptorer på vagala neuron (Bezold-Jarisch-reflexen). Detta kopplades först långt senare ihop med observationen att höga doser metoklopramid var så mycket bättre mot cytostatikainducerat illamående än de låga doser som blockerar dopaminreceptorer och stimulerar tarmmotoriken.

Numera är det allmänt accepterat att metoklopramids effekt mot cytostatika-

inducerat illamående beror på 5-HT₃-receptorblockad. Den låga affiniteten till receptorerna gör att höga doser behövs.

SEROTONIN HAR MÅNGA ANSIKTEN

Serotonin är en signalsubstans, som återfinns på många ställen i kroppen. Den anses till exempel delta i regleringen av blodtryck, andning, gastrointestinal motilitet, sömn, beteende och aptit. Merparten av kroppens serotonin finns i enterokromaffina celler i mag-tarmkanalen (cirka 90 procent), men det finns också i trombocyter (cirka 10 procent) och i det centrala nervsystemet (cirka 1 procent).

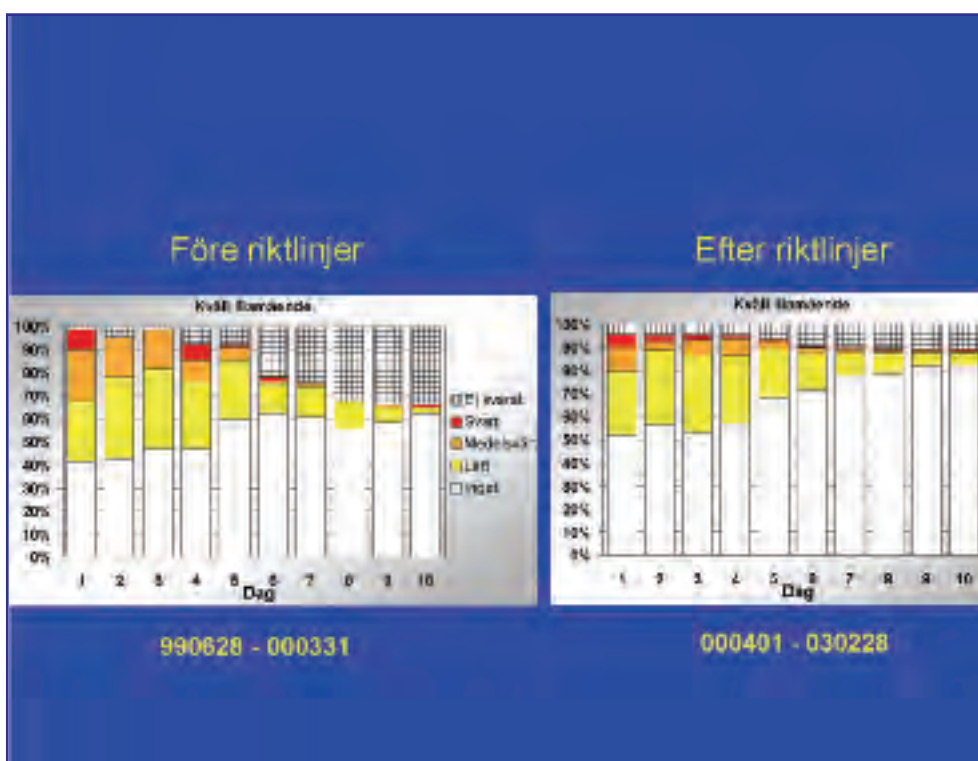
Eftersom rubbningar i det serotonerga systemet är av betydelse vid många sjukdomstillstånd (depression, panikångest, migrän) har forskning om serotoninreceptorer tilldragit sig stort intresse inom läkemedelsindustrin.

Den engelske forskaren Paul Andrews fann i början av 1980-talet att iller var

ett utmärkt försöksdjur för att studera cytostatikainducerade kräkningar. Injektion av cisplatin på illrar utlöser snabbt kräkningar/ulkningar som utan behandling pågår under lång tid. Med denna djurmodell kunde man inom läkemedelsindustrin visa utmärkta antiemetiska effekter av nya substanser som selektivt blockerade 5-HT₃-receptorn. Denna receptor är till skillnad från övriga serotoninreceptorer inte kopplad till något "second messenger"-system utan reglerar direkt jontransporten över cellmembranet.

Inom några få år introducerades tre specifika 5-HT₃-receptorantagonister: Zofran (ondansetron), Kytril (granisetron) och Navoban (tropisetron) och dessa revolutionerade cancervården så tillvida att många cytostatikabehandlingar nu kunde ges polikliniskt. En 5-HT₃-receptorantagonist kombinerat med ett kortisonpreparat "löste" i de flesta

ILLAMÅENDE HOS BRÖSTCANCERPATIENTER EFTER BEHANDLING MED FEC



Figur 2. Illamående hos bröstcancerpatienter efter behandling med FEC (5-fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid) före och efter introduktion av behandlingsriktlinjer mot illamående.

LÄKEMEDELSKOSTNADER 1999 OCH 2001

	1999	2001	Kostnadsändring
Cytostatika	7 809 382	8 405 654	+596 272
5-HT ₃ -receptor-blockerare	956 350	645 683	-310 667
Primperan	29 526	36 396	+6 870

Figur 3. Införandet av riktlinjer medförde att läkemedelskostnaderna för illamåendeprofylaxen minskade trots att fler cytostatikabehandlingar gavs. Tabellen visar en jämförelse mellan 1999 och 2001 i kronor, inräknat både öppenvård och slutenvård.

fallen problemet med det akuta illamåendet.

Hur fungerar 5-HT₃-receptorblockerarna? Den hypotes om mekanismen bakom cytostatikainducerat illamående som i dag är allmänt accepterad går ut på att cytostatika skadar enterokromaffina celler i mag-tarmkanalens vägg. Därigenom läcker serotonin ut och stimulerar 5-HT₃-receptorer på vagusnervens afferenta, inåttledande grenar. Dessa förmedlar impulser till kräkcentrum varifrån efferenta, utåttledande signaler, utlöser illamående och kräkningar.

Hypotesen stöds av flera observationer, till exempel att man på iller iakttagit förändrade serotoninhalter i tarm-

mukosan efter cisplatintillförsel. På människa kan man uppmäta en ökad urinutsöndring av serotoninmetaboliten 5-hydroxyindolättiksyra (5-HIAA) timmarna efter cisplatintillförsel. Behandling med en serotonin synteshämmande substans reducerar cisplatininducerat illamående hos cancerpatienter på ett dosberoende sätt.

Detta är dock ingen idealisk väg eftersom hämningen av serotonin syntesen medför en rad biverkningar.

UTVECKLING AV ANTIKRÄKRUTINER

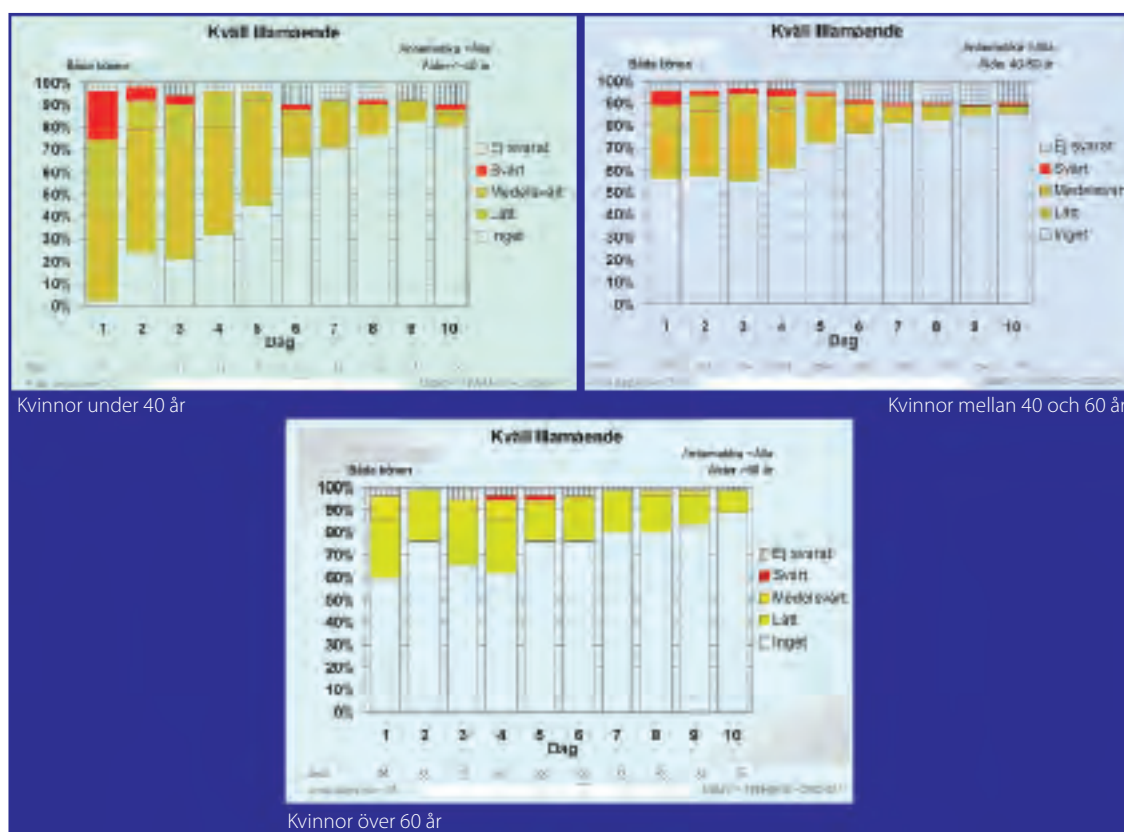
När jag 1999 i Linköping återförenades med min tidigare doktorand från Radiumhemmet, Sussanne Börjeson, bildade

vi en ny antiemetikagrupp vid Universitetssjukhusets onkologiska klinik. Vi började med att introducera patientdagböcker, i vilka patienterna under tio dagar fick registrera eventuellt illamående, om de haft kräkningar och ge en allmän skattning av sitt välbefinnande.

En databas skapades för att lagra insamlade data. Under en period kartlade vi problemen med de relativt ostandardiserade rutiner som rådde. Under tiden utarbetade vi riktlinjer för antiemetikabehandling vid alla vanligt förekommande cytostatikakurer utifrån evidensbaserade riktlinjer som publicerats i internationella tidskrifter. Introduktionen av dessa riktlinjer ledde till påtagliga

”Det fördröjda illamåendet börjar 16–24 timmar efter kemoterapi och kan pågå i åtskilliga dygn.”

ILLAMÅENDE FÖR KVINNOR I OLIKA ÅLDRAR



Figur 4. Yngre kvinnor har mer illamående än äldre. Figuren visar kvinnor med bröstcancer i åldrarna under 40 år, mellan 40 och 60 år och över 60 år.

förbättringar och i databasen finns nu uppgifter om många tusen behandlingsomgångar (figur 2).

Införandet av riktlinjer medförde också att läkemedelskostnaderna för illamåendeprofylaxen minskade, huvudsakligen genom att behandlingstiden för 5-HT₃-receptorantagonister förkortades och metaklopramid (Primperan) infördes mot fördröjt illamående (figur 3).

Figur 4 visar att yngre patienter med bröstcancer har större problem med illamående än äldre patienter vid behandling med FEC (5-fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid). Detta är känt sedan tidigare och visar validiteten i databasens material.

De utomordentliga effekterna av 5-HT₃-receptorantagonisterna mot akut kemoterapiinducerat illamående har samtidigt tydliggjort att fördröjt illamående är en separat entitet. Det fördröjda illamåndet börjar 16–24 timmar efter kemoterapin och kan pågå i åtskilliga dygn. Tidsgränsen mellan akut och för-

”Illamående är ett vanligt symtom och kan ha många orsaker förutom kemoterapi. Ett önskemål är naturligtvis att antiemetika ska vara effektiva oavsett illamåendets orsak.”

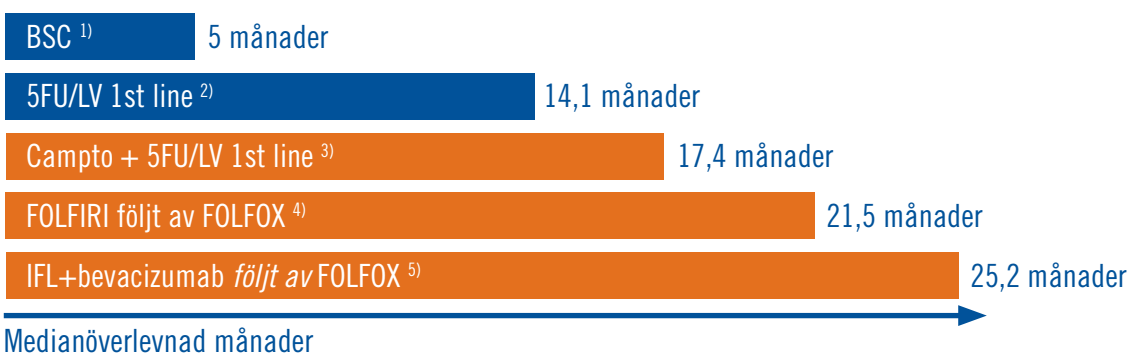
dröjt illamående kan naturligtvis variera mellan behandlingar och mellan individer, men mekanismen för det fördröjda illamåndet är en annan än vid akut illamående, vilket förklarar varför 5-HT₃-receptorantagonister inte är effektiva. Kortikosteroider och metoklopramid i ”normala” doser, det vill säga 30–60 mg/dygn, har effekt mot fördröjt illamående, vilket kan antyda att störningar i mag-tarmkanalens motilitet är en utlösande faktor. Ett stöd för detta är också att mättnadshormonet kolecystokinin kan utlösa illamående hos försöksdjur.

BETINGAT ILLAMÅENDE

Före introduktionen av 5-HT₃-receptorantagonisterna var uppkomsten av betingat illamående ett svårt problem för många patienter. Patienter som upplever illamående (obetingat stimuli) utlöst av kemoterapi utsätts även för en mängd andra intryck, till exempel matlukt, synintryck från kontakten med avdelningsper-



Med Campto i första linjen överlever dina patienter signifikant längre.



Behandling med Campto vid första linjens behandling vid avancerad kolorektalcancer ger

- signifikant förlängd överlevnad jämfört med 5FU/LV.
- längst progressionsfri överlevnad med Campto (IFL) + bevacizumab följt av oxaliplatin.
- få behandlingsavbrott och bibehållen, eller i vissa fall förbättrad, livskvalitet.

CAMPTO är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. För ytterligare information, se Fass.

Referenser: 1) Scheithauer et al: B. Med J. 1993. 2) Douillard et al: J.Clin. Oncol. 1994. 3) Douillard et al: Lancet 2000. 4) Tournigand et al: ASCO 2001 5) Hurwitz et al: NEJM 2004



sonalen och sjukhuset. Genom en betingad reflex kopplas dessa stimuli ihop med illamåendet och i ett senare skede kan det räcka med till exempel matlukt för att utlösa illamående.

Sådan betingning är mycket svårbehandlad och kan undvikas genom att effektivt förebygga det cytostatikainducerade illamåendet.

Illamående är ett vanligt symtom och kan ha många orsaker förutom kemoterapi. Ett önskemål är naturligtvis att antiemetika ska vara effektiva oavsett illamåendets orsak. Läkemedel som påverkar impulsöverföringen mellan inkommande signaler och utgående illamående- och kräkningsutlösande signaler har bäst förutsättningar att uppnå detta.

5-HT₃-receptorantagonisterna anses huvudsakligen verka genom att blockera nervimpulser från mag-tarmkanalen till kräkningscentrum i förlängda märgen, alltså långt ut i reflexbågen. Det är därför förståeligt att dessa inte är verksamma mot till exempel sjösjuka, där impulser kommer från innerörat till kräkningscentrum.

Mot bakgrund av detta ter det sig också naturligt att 5-HT₃-receptorantagonisterna är mest effektiva på illamående som orsakas av ett serotoninutflöde i tarmväggen, vilket sker i samband med cytostatikabehandling, strålbehandling och mekanisk påverkan såsom vid bukirurgi.

NK₁-RECEPTORANTAGONISTER

För några år sedan presenterades intressanta djurexperimentella resultat där NK₁(neurokinin 1)-receptorantagonister kunde blockera kräkningar utlösta inte bara av cytostatika och joniserande strål-

ning utan även av morfin, ipekakuana (kräkrot) och kopparsulfat. Man tror att det breda spektrum av illamående som påverkas sammanhänger med att medlen blockerar substans P-utlösta nervimpulser i det centrala nervsystemet nära kräkningscentrum.

De närmare sammanhangen mellan denna signalsubstans och emesis (kräkning och ulkning) är emellertid inte kända. Klinisk utvärdering av flera NK₁-receptorantagonister pågår för närvarande. Det första preparatet, Emend (aprepitant), är sedan ett par år godkänt som tilläggsbehandling till 5-HT₃-receptorblockerare och kortikosteroid vid hög och medel-emetogen kemoterapi. I kliniska prövningar har aprepitant visat en god effekt framför allt mot fördröjt illamående. Medlet har dock en hel del interaktionsproblem som måste uppmärksammas.

I Sverige har Emend hittills inte fått någon stor användning trots att det rekommenderas i internationella riktlinjer. Detta beror nog dels på att företaget (MSD) inte arbetat i fältet tidigare och dels på det höga priset.

När 5-HT₃-receptorantagonisterna introducerades och kostade 150–200 SEK per dos reagerade man från sjukvården på det höga priset men hälsoekonomiskt kunde det lätt försvaras genom att många behandlingar kunde ges polikliniskt i stället för inlaggande med minskade vårdkostnader som följd.

För Emend finns inte motsvarande ekonomiska vinster att hämta hem. Här är frågan i stället hur mycket sjukvården är beredd att betala för patienternas förbättrade livskvalitet.

NULÄGET – VIKTIGASTE ATGÄRDER

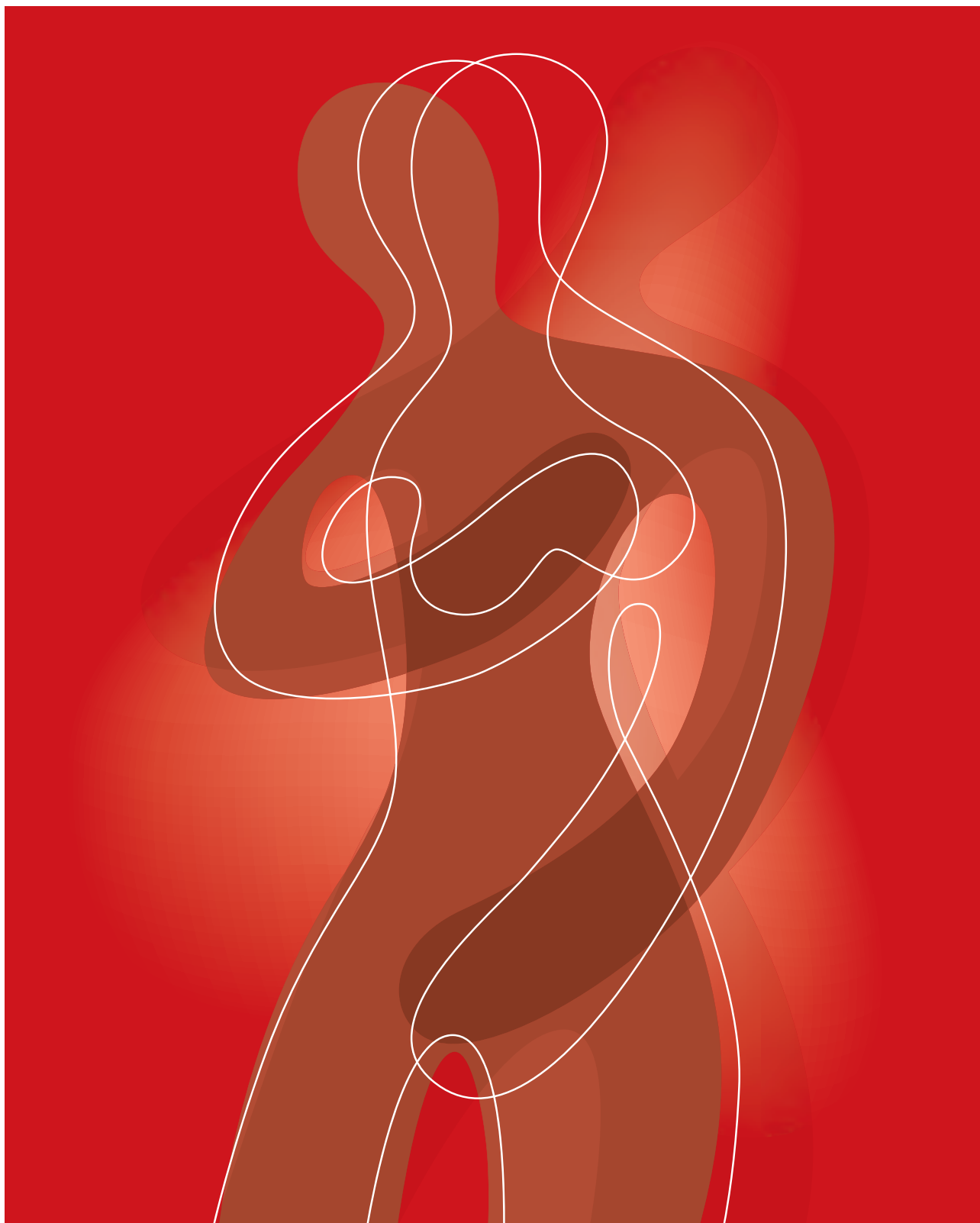
År 1983 publicerades en undersökning där patienter som genomgått cytostatikabehandling rankade de mest besvärande biverkningarna. Eftersom detta var före introduktionen av 5-HT₃-receptorantagonisterna var det föga förvånande att kräkningar och illamående toppade listan. Mera förvånande är att illamående vid liknande undersökningar 1996 och 1997 fortfarande toppar besvärslistan även långt efter introduktionen av de nya läkemedlen.

Sannolikt kan detta tillskrivas de fördröjda illamåendebesvären, som inte märks under tiden patienten är kvar på sjukhuset och därför riskerar att underskattas av personalen. Det viktigaste i nuläget är att tillämpa de evidensbaserade kunskaperna och för detta är uppföljningen i någon form av patientdagbok, där information går fram till behandlande personal, mycket viktig. Alldeles nyligen har ett nationellt webbaserat Emesisregister med vårt system som mall presenterats, och det används av flera onkologiska kliniker i landet.

Ett annat viktigt område är att identifiera riskgrupper för att utveckla besvärligt illamående och kräkningar. Känt är att kvinnligt kön, låg ålder, benägenhet för rörelsesjuka och oro är riskfaktorer. Den endogena kortisolproduktionen är av stor betydelse. Förhoppningsvis kommer man inom några år att genom ett enkelt frågebatteri, eventuellt kompletterat med kortisolmätning, kunna differentiera behovet av illamående- och kräkprofylax hos patienterna.

CURT PETERSON, PROFESSOR I KLINISK FARMAKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN OCH VÅRD, HÄLSÖUNIVERSITETET, LINKÖPING





Vi glömmer aldrig varför vi gör det vi gör

Vi förstår vad det innebär att ställas inför en cancerdiagnos. Därför samarbetar vi med professionella inom sjukvården för att utveckla de mest precisa, effektiva och patientvänliga teknologierna. Nucletrons lösningar täcker inte bara det mest avancerade inom brachyterapi som finns idag, utan även de mest sofistikerade dosplaneringssystemen, de senaste lösningarna inom informationshantering och professionellt utbildningsstöd. För vi, liksom du, inser värdet av att se till helheten. För mer information besök www.nucletron.com

Nucletron Scandinavia AB
Box 1704, 751 47 Uppsala
Telefon 018-565000
Email: info@se.nucletron.com

Improving patient care



Nucletron



Trots att Ulrik Ringborg inte brustit i sin verksamhet avskedades han som verksamhetschef vid Radiumhemmet den 1 december i fjol. Däremot har divisionschefen Svante Baehrendtz, den som avskedade honom, begått en rad procedurfel, påpekar här **förre justitierådet och ordföranden i Högsta domstolen Olle Höglund.**

I en tänkvärd artikel i Läkartidningens webbupplaga i januari i år med rubriken "Behövs en medborgarkommission för sjukvården?" berör professor Lars Werkö organisations- och ansvarsfrågor inom sjukvården. Den gav näring åt tankar som gnagt i mig alltsedan Ulrik Ringborg den 1 december avskedades från sin befattning som verksamhetschef för onkologkliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset.

I det ärendet har förekommit så många oriktiga uttalanden och missförstånd att jag börjat undra om det överhuvud finns någonting som är riktigt i ärendet. Mina misstankar har förstärkts genom ett debattinlägg av personaldirektören Eva Dannert i Läkartidningen 12/2006 under rubriken "Inte ett dugg konstigt att bristande förtroende är grund för uppsägning".

Inlägget utgör svar på ett tidigare inlägg av med dr Jan Halldin angående sjukhusets förhållande till yttrandefriheten. Debatten har uppenbarligen sin upprinnelse i avskedandet av Ringborg. Det är därför anledning att först söka klargöra vad som hänt i det ärendet.

AVSKEDANDET

Den utlösande faktorn var som bekant att en rad läkare och forskare förklarade sig sakna förtroende för divisionschefen Svante Baehrendtz och krävde hans avgång, sedan han bland annat genom neddragning av vårdkapaciteten skapat stora problem på Radiumhemmet.

BLEV RINGBORG VERKLIGEN AVSKEDAD?

Som skäl anfördes Baehrendtz' ointresse för och avsaknad av kunskap om onkologisk verksamhet, vilket lett till bristande förståelse för cancersjukvården och brist på lyhördhet för medarbetarna. Sjukhusledningen ignorerade nödroppet. Baehrendtz svarade med att avskeda Ringborg med förklaringen att han saknade förtroende för Ringborg i rollen som verksamhetschef.

Vid ett informationsmöte dagen efter avskedandet klargjordes genom Baehrendtz' svar på frågor att Ringborg inte brustit i sin verksamhet vare sig i medicinskt eller i ekonomiskt hänseende. Vad hade han då gjort för fel?

Jo, tydligen var felet att han inte hade försökt förmå medarbetarna att ta tillbaka sin meningsyttring. Att märka är att Ringborg inte stod bakom kravet på Baehrendtz' avgång. Det hade han också gjort klart för Baehrendtz. Däremot hade han förklarat sig dela medarbetarnas uppfattning om de brister i sjukvården som föranledde kritiken mot Baehrendtz.

ORIKTIGA UTTALANDEN

Trots klarläggandet vid informationsmötet gick sjukhusdirektören och Baehrendtz i intervjuer samma dag ut med uttalanden att Ringborg "inte skött cancervården som han borde", att han "inte klarat att hålla kvaliteten på vården" och att han "fått tillräckligt med resurser för verksamheten men inte förmått ta tillvara dem på rätt sätt" (SvD 3.12.2005).

I en artikel i Sjukhusläkaren 6/2005 under rubriken "Delade meningar om verksamhetsnära toppstyrning" säger Eva Dannert att "om en verksamhetschef stöder en skrivelse där hans underordnade kräver divisionschefens avgång, då är det inte konstigt att divisionschefen förlorar förtroendet för honom" och vidare att "beslutet att stänga vårdavdelningen fattades av verksamhetschefen Ulrik Ringborg och det beslutet får han ta ansvar för."

Alla dessa uttalanden är mot bakgrunden av vad som förekommit oriktiga. Den som följt verksamheten på Radiumhemmet vet att det var Baehrendtz som beslöt att en vårdavdelning skulle stängas och att bristen på personal – både läkare och vårdpersonal – beror på att sjukhusledningen vägrat hörsamma verksamhetschefens propåer om ökade resurser.

Till saken hör att sjukhusdirektören så sent som i brev den 9 november 2005 till personalen vid Radiumhemmet förklarat sig dela personalens "uppfattning av Ulriks fina insatser under en besvärlig integrationsfas".

De oriktiga påståendena mot Ringborg kom mig att undra även över ett uttalande av sjukhusdirektören i den förut nämnda tidningsintervjun, att "det finns stora personalgrupper som inte vill att Ulrik Ringborg ska fortsätta som verksamhetschef, exempelvis de kommunalanställda". En förfrågan hos Vårdförbundets och Kommunals fackliga fö-

reträdare gav vid handen att de inte alls tagit ställning mot Ringborg.

INGET SAMRÅD MED KI

Ett märkligt intervjuuttalande står Baehrendtz för i Läkartidningen 3/2006, när han säger "Att jag själv skulle behöva gå var en risk som jag kalkylerade med när jag beslutade att avsätta Ulrik Ringborg". En särskild omständighet som tyder på att Baehrendtz tvekade om riktigheten av sitt beslut är att han underlät att före beslutet samråda med företrädaren för Karolinska Institutet, vilket han borde ha gjort. När jag frågat divisionsprefekten om KI:s inställning i saken, har jag fått till svar att hon aldrig blev tillfrågad. Här bröt Baehrendtz mot det så kallade ALF-avtalet, som föreskriver samråd med KI.

Men det är inte det enda. För sjukhuset finns ett regelverk som består av en arbetsordning för sjukhusets styrelse, en instruktion för sjukhusdirektören och slutligen en delegerings- och beslutsordning för andra befattningshavare.

Enligt denna beslutsordning är sjukhusdirektören, men inte divisionschefen, behörig att besluta om avsked eller uppsägning av personliga skäl. När jag frågat Baehrendtz vad han grundade sin behörighet på fick jag till svar att han var Ringborgs chef och den som tillsatt Ringborg. Det är riktigt att divisionschefen enligt nämnda beslutsordning äger tillsätta verksamhetschef men han äger inte avskeda.

"Eftersom en verksamhetschef sålunda uppbär en särskild befattning, till och med reglerad av riksdagen, gäller för honom eller henne vanliga administrativa och arbetsrättsliga bestämmelser. Det betyder att divisionschefen Baehrendtz enligt sjukhusets regelverk inte var behörig att avskeda Ringborg från befattningen som verksamhetschef."

ETT EGENDOMLIGT SYNSÄTT

Hur förklarar man då dessa procedurfel? Ja, det förstnämnda, det vill säga underlåtenheten att samråda med KI, är svårt att förklara. Det sistnämnda felet förklaras tydligen med att befattningen som verksamhetschef är ett slags tilläggsuppgift till befattningen som överläkare, vilket inte följer givna regler.

Synsättet skymtar i slutet av det tidigare nämnda debattinlägget av Eva Dannert. Det har också kommit till uttryck i ett tidigare debattinlägg av sjukhusstyrelsen i Svenska Dagbladet den 16.12.2005. Styrelsen säger där att det är viktigt att påpeka "att den chef som nu har fått lämna sin post enbart har förlorat just chefskapet. Sin anställning som överläkare och professor har han naturligtvis kvar".

Synsättet är oroande i det att det ger möjlighet till ett ovärdigt tricksande med anställningar. Om till exempel en läkare utanför sjukhuset söker och förordnas på befattningen som verksamhetschef, kan han samtidigt förordnas som överläkare för att lätt kunna skiljas från befattningen som verksamhetschef under hänvisning till att han ändå har kvar sin befattning som överläkare. Det torde inte befrämja ett önskemål om välmeriterade sökande.

Riktigheten i det nämnda synsättet måste starkt ifrågasättas. Det kan möjligen vara en kvarleva från tiden före chefsöverläkarreformen år 1991. En undersökning av ansvarsfördelningen inom sjukvården, närmare bestämt förhållandet mellan det medicinska ledningsansvaret och det administrativa, visar också att synsättet inte håller.

LEDNINGSANSVARET

Före år 1971 gällde ingen uppdelning av ansvaret på en medicinsk och en administrativ del. Det behövdes inte heller, eftersom det vid varje klinik fanns bara en överläkare som hade det samlade ansvaret för verksamhetsområdet. Sedan möjlighet öppnats att ha flera överläkare vid samma klinik skildes de medicinska ledningsfunktionerna från de administrativa.

Med överläkartjänsterna följde alltid ett medicinskt ledningsansvar, för varje överläkare inom hans begränsade verksamhetsområde. Det administrativa ledningsansvaret för hela kliniken skulle av sjukvårdshuvudmannen uppdras åt en av överläkarna såsom en särskild tilläggsfunktion. Denne överläkare benämndes klinikchef.

I nu gällande hälso- och sjukvårdslag (1982:863) finns inga bestämmelser om det administrativa ledningsansvaret. Sjukvårdshuvudmännen får själva bestämma sin organisation.

Däremot har i hälso- och sjukvårdslagen intagits bestämmelser om det medicinska ledningsansvaret. Statsmakterna har därmed velat värna patienternas säkerhet i vården. Enligt de ursprungliga bestämmelserna (14 §) skulle det finnas en särskild läkare som ansvarade för ledningen av den medicinska verksamheten inom det verksamhetsområde som landstinget bestämde. En sådan läkare benämndes överläkare i fråga om verksamheten på sjukhus och distriktsläkare utanför sjukhus.

Ett problem med den angivna ordningen var att det vid kliniker och motsvarande enheter, där det fanns flera lä-

kare med medicinskt ledningsansvar, inte fanns några bestämmelser om att en viss befattningshavare skulle ha ett övergripande ansvar för verksamheten. Förslag kom därför att framläggas om att det lagreglerade ledningsansvaret borde avse inte bara de medicinska funktionerna utan också de administrativa.

Genom en lagändring år 1990 föreskrevs att det vid en enhet för diagnostik eller vård och behandling skulle, om det behövdes med hänsyn till patientsäkerheten, finnas en särskild läkare med specialistkompetens som svarade för den samlade ledningen av verksamheten.

En sådan läkare benämndes chefsöverläkare. Chefsöverläkaren skulle se till att patienterna fick en säker och god hälso- och sjukvård. Han skulle dessutom svara för enhetens budget och resursernas användning samt ha ett samlat resultatansvar.

VERKSAMHETSCHEF NÅGOT NYTT

Chefsöverläkarreformen innebar att bestämmelserna om ett samlat ledningsansvar gällde endast enheter där hänsynen till patienternas säkerhet i vården krävde att verksamheten leddes av en läkare. Beträffande andra enheter överläts till sjukvårdshuvudmännen själva att bestämma ledningsansvarets omfattning.

En allmän strävan kom att göra sig gällande med innebörden att samma regler borde gälla för all hälso- och sjukvård. Så blev det också och en ny bestämmelse trädde i kraft den 1 januari 1997. Den som anförtröddes det samlade ansvaret för verksamheten benämndes nu verksamhetschef. Denne behöver inte

ELOXATIN

från palliation – ökad möjlighet till bot!¹⁻²

Nyhet!

Nu,
ny lösning!

Eloxatin är ett cytostatikum med indikation: Adjuvant behandling av stadium III (Dukes C) koloncancer efter total resektion av primärtumören i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin (folinsyra). Behandling av metastaserande kolorektalcancer i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin (folinsyra). Koncentrat till injektionsvätska, lösning 5 mg/ml. Glasflaska 50 mg och 100 mg. För fullständig information se www.fass.se.

Ref 1. de Gramont et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 16 (August), 2000: pp 2938-2947.

Ref 2. Thierry André, M.D. et al. The New England Journal of Medicine (ISSN0028-4793)
Vol 350, No 23 (June) 2004: pp 2343-2351.

tillhöra hälso- och sjukvårdspersonalen utan kan tillhöra annan yrkeskategori.

I hälso- och sjukvårdslagen föreskrivs nu i 28 § att ledningen av hälso- och sjukvård skall vara organiserad så att den tillgodoser hög patientsäkerhet och god kvalitet av vården samt främjar kostnadseffektivitet.

I den följande 29 § stadgas att det inom hälso- och sjukvård skall finnas någon som svarar för verksamheten (verksamhetschef). Verksamhetschefen skall bland annat ansvara för den löpande verksamheten samt upprätthålla och bevaka att hälso- och sjukvårdsverksamheten tillgodoser hög patientsäkerhet, god kvalitet av vården och främjar kostnadseffektivitet inom det verksamhetsområde som bestämts.

Regeringen får enligt lagen överlåta åt Socialstyrelsen att meddela föreskrifter till skydd för enskilda. Socialstyrelsen har också utfärdat sådana råd betecknade "Socialstyrelsens allmänna råd Verksamhetschef inom hälso- och sjukvård" (SOSFS 1997:8).

I sina råd skriver Socialstyrelsen att verksamhetschef är en ny funktion och den kan inte direkt jämföras med någon tidigare befintlig befattning. Vårdgivaren, det vill säga landstinget, ansvarar för att det utses verksamhetschefer för all den hälso- och sjukvårdsverksamhet som bedrivs av denne. Vidare heter det bland annat att vårdgivaren ansvarar för att verksamhetschefen ges möjlighet att utföra sina arbetsuppgifter så att patientsäkerheten är tillfredsställande och vården vid enheten har god kvalitet.

EN SÄRSKILD BEFATTNING

Statsmakterna har således varit angelägna om att i lag dels fastställa kvalitetskravet på hälso- och sjukvården, dels reglera ledningsansvaret i syfte att tillförsäkra patienterna en säker vård. Verksamhetschefen har, liksom tidigare chefsöverläkaren, det samlade ledningsansvaret med ansvar för hög patientsäkerhet och god kvalitet av vården samt kostnadseffektivitet.

Av det anförda, som bygger på förarbetena i de aktuella lagstiftningsärendena (främst prop. 1989/90:81 och prop. 1995/96:176), torde framgå att uppgiften som verksamhetschef är en särskild i lag reglerad befattning med särskilt ledningsansvar, framför allt det medi-

"Eftersom förhållandena på Radiumhemmet blivit så miserabla att patientsäkerheten var satt i fara, var Ringborg i egenskap av verksamhetschef i sin fulla rätt att hävda sin mening till skydd för patientsäkerheten."

cinska. Den kan inte betraktas som ett enkelt tilläggsuppdrag till en överläkarbefattning, vilket faller utanför gängse administrativa och arbetsrättsliga regler. Som nämnts kan verksamhetschefen tillhöra en annan yrkeskategori än sjukvårdspersonalen. När så är fallet blir det särskilt svårt att tala om ett tilläggsuppdrag.

Eftersom en verksamhetschef sålunda uppbär en särskild befattning, till och med reglerad av riksdagen, gäller för honom eller henne vanliga administrativa och arbetsrättsliga bestämmelser. Det betyder att divisionschefen Baehrendtz enligt sjukhusets regelverk inte var behörig att avskeda Ringborg från befattningen som verksamhetschef.

DEN ARBETSRÄTTSLIGA REGLERINGS

Det sagda innebär vidare, att Baehrendtz haft att iaktta de arbetsrättsliga reglerna. Befattningen som verksamhetschef är inte av den karaktär att den kan anses undantagen från tillämpningen av lagen (1982:20) om anställningsskydd. Enligt 30 § denna lag hade Baehrendtz varit skyldig att före avskedandet underätta Ringborg därom i förväg. Sådan underrättelse skedde inte. Baehrendtz bröt alltså mot nämnda paragraf i anställningsskyddslagen.

I det anställningskontrakt varigenom Ringborg förordnats som verksamhetschef hänvisas till "Allmänna bestämmelser, specialbestämmelser och övriga inom den kommunala sektorn gällande kollektivavtal". Vidare sägs att tvist mellan arbetsgivaren och Ringborg rörande kontraktet, som inte kunnat lösas genom direkta förhandlingar mellan parterna, skall avgöras i enlighet med förhandlingsordningen i kommunala huvudavtalet, KHA. Varför följdes inte dessa bestämmelser vid avskedandet? Utgör de bara berlocker i avtalet utan betydelse? Vad säger sjukhusets styrelse?

I sak gäller enligt anställningsskyddslagen att avskedande får ske, om arbetstagaren grovt har åsidosatt sina åligganden mot arbetsgivaren. Som skäl för avskedandet av Ringborg har anförts bristande förtroende mellan divisionschef och verksamhetschef. Det är emellertid klart att enbart ett påstående om bristande förtroende inte duger som grund. Det måste vara sakligt underbyggt.

Munlöslig

- kan vara din lösning



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline AB, www.glaxosmithkline.se, info.produkt@gsk.com

Indikationer

Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av högemetogen kemoterapi eller av strålbehandling. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Produktsortiment

Injektionslösning 2 mg/ml: 1 x 20 ml, 5 x 4 mg, 25 x 4 mg, 5 x 8 mg, 25 x 8 mg. Tabletter 4 och 8 mg: 10 x 4 mg, 50 x 4 mg, 10 x 8 g, 50 x 8 mg. Munlöslig 4 och 8 mg: 10 x 4 mg, 10 x 8 mg. Mixtur 0,8 mg/ml: 1 x 50 ml.

Ref: www.fass.se

"Det är riktigt att divisionschefen enligt nämnda beslutsordning äger tillsätta verksamhetschef men han äger inte avskeda."

Det gäller för övrigt även om man inte ställer krav på grovt åsidosättande. Detta krav kan emellertid inte avtalas bort. Anställningskontraktets lydelse är visserligen sådan att bristande förtroende utgör grund för avskedande även om det inte är fråga om grovt åsidosättande. Men i den delen är kontraktet ogiltigt enligt 2 § andra stycket anställningskyddslagen.

I SIN FULLA RÄTT

Såvitt jag kunnat uppfatta bottnade det bristande förtroendet däri, att Ringborg hävdade en annan mening än Baehrendtz i fråga om resurserna till verksamheten på Radiumhemmet. Eftersom förhållandena på Radiumhemmet blivit så miserabla att patientsäkerheten var satt i fara, var Ringborg i egenskap av verksamhetschef i sin fulla rätt att hävda sin mening till skydd för patientsäkerheten. I den delen kunde han inte enbart, som övriga läkare, falla tillbaka på sin läkareetik utan också stödja sig på lagen.

Hur rätt Ringborg hade och hur fel den administrativa ledningen handlat genom att hålla tillbaka vårdresurserna visas av att landstinget – efter förhandlingar med Cancerföreningen i Stockholm – ställt nya resurser till Radiumhemmets förfogande för bland annat återupprättande av den krympta vårdkapaciteten.

Med det anförda torde stå klart att

Ringborg inte grovt åsidosatt sina åligganden mot arbetsgivaren. Även i sak var alltså Baehrendtz' beslut oriktigt.

Efter att ha konstaterat brott mot ALF-avtalet, beslut av obehörig befattningshavare, brott mot anställningskyddslagens procedurregler och avsaknad av tillräckliga skäl för avskedande känns det inte helt obefogat att, som i rubriken, fråga sig om Ringborg verkligen blev avskedad.

EN SLUTLIG REFLEKTION

Det vill synas som om det hårda sparandet som ålagts sjukhuset förlämnat sjukhusledningen till en styrning som svårigen kan förenas med hälso- och sjukvårdslagen. Enligt denna är det verksamhetschefen som håller i taktipinnen när det gäller patientsäkerheten, inte divisionschefen.

Hur viktigt det är att skilja den administrativa ledningens ansvarsområde från verksamhetschefens illustreras av ett avgörande av Regeringsrätten i rättsfallet RÅ 1994 ref 14. Där var frågan, om det över huvud var lagligt att inträtta en befattning, närmast motsvarande divisionschef, med ledningsansvar över två kliniker under ledning av var sin chefsöverläkare. Det gick enligt dom i målet för sig bara man inte inkräktade på chefsöverläkarnas ansvarsområden.

Men vad gäller om verksamhetschefen inte kommer överens med den admi-

nistrativa ledningen om erforderliga resurser? Tydligt har han då att vända sig till hälso- och sjukvårdsnämnden. Hjälper inte det torde han få anmäla missförhållandet till Socialstyrelsen.

I samband med införandet av bestämmelserna om verksamhetschef infördes en ny lag (1996:786) om tillsyn över hälso- och sjukvården. Enligt denna står hälso- och sjukvården och dess personal under tillsyn av Socialstyrelsen. Om styrelsen finner att en vårdgivare inte uppfyller kraven på god vård och missförhållandena är av betydelse för patientsäkerheten, får styrelsen förelägga vårdgivaren att avhjälpa missförhållandena.

Det nu sagda ter sig säkerligen orealistiskt för aktörerna inom sjukhuset. De är ålagda att strängt hålla sig till givna budgetramar och anvisningar från sjukhusledningen. Styrningen är så hård att de inte kan tänka sig att gå utanför sjukhuset med krav på rättelse av missförhållanden. Det skulle, menar man, uppfattas som illojalitet och medföra risk för repressalier.

Jämför ett uttalande i Sjukhusläkaren 6/2005 av vice ordföranden i Läkarföreningen, överläkaren Danguole Rimeika, där hon beskriver hur "bakbundna" verksamhetscheferna är. Detta är en skrämmande ordning, eller rättare sagt oordning. Sjukhusstyrelsen borde nog ta sig en titt på förhållandena inom sjukhuset.

OLLE HÖGLUND ORDFÖRANDE I CANCERFÖRENINGEN I STOCKHOLM,
F D JUSTITIERÅD OCH ORDFÖRANDE I HÖGSTA DOMSTOLEN



Ny indikation. Nytt hopp.*

Nu är Temodal® (temozolomid) också godkänd för behandling av nydiagnosticerad glioblastoma multiforme, att ges i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.



*För patienter med nydiagnosticerad 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=0.63p<0,001). Stupp et al NEJM vol.352,No 10, 2005

NY INDIKATION

Nu som adjuvant
behandling efter kirurgi
till patienter med
stadium III koloncancer

E F F E K T I V
tablettbehandling hemma...



...istället för på sjukhus



Xeloda[®]
capecitabin

Xeloda (capecitabin) Xeloda är ett cytostatikum av typ pyrimidinanalog.

Indikationer:

- Första linjens monoterapi vid metastaserad kolorektalcancer.
- Som adjuvant behandling efter kirurgi till patienter med stadium III (Dukes' C) koloncancer
- I kombination med docetaxel för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.
- Som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig. Tabletter 150 och 500 mg.

För fullständig information se www.fass.se.



Roche AB, Tel 08-7261200
www.roche.se