



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

KONGRESSREFERAT
Onkologidagarna
i Malmö

TAT Amsterdam:
Optimism om
breddning
av terapiutbudet

Nationella
riktlinjerna
för cancersjukvård
klara

I FOKUS:
Hematologen
vid Akademiska
sjukhuset

Neulasta®

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

**AMGEN®**

Oncology

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

Indikation. Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).
www.FASS.se

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

 **Neulasta®**
(pegfilgrastim)

Optimal protection



Besök onkologiisverige.se

Vi har omarbetat och utvecklat vår hemsida för att göra den mer informativ och intressant för er läsare. Du kommer bland annat att hitta de senaste nyheterna inom cancerområdet.

Vidare finns möjlighet att informera (för sjukvården) och annonsera (för företag) om utbildningar och kongresser. Vår ambition är att hemsidan kontinuerligt skall vidareutvecklas och vi tar tacksamt emot synpunkter från er läsare om vad ni tycker skulle vara intressant att ta del av. I skrivande stund är vi inte helt klara med en funktion för att hantera platsannonser som rör cancerrelaterade tjänster, men förhoppningsvis är vi snart i mål med den.

I detta nummer har vi ett par artiklar om de nationella riktlinjerna och socialstyrelsens rapport om genomgången av cancervården i landet. De fullständiga rapporterna kommer du åt via hemsidan.

Nästa nummer utkommer i början av september och kommer som vanligt att innehålla ett stort referat från ASCO-konferensen.

Innan dess hoppas jag att ni alla får en skön sommar!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

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
i Lund



Elisabet 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: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad

Angiogeneshämning

Gör första linjen längre



- ✓ Vid metastaserad kolorektalcancer*
- ✓ Nu även godkänt vid metastaserad bröstcancer*

AVASTIN[®]
 bevacizumab
 Turn down angiogenesis

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.

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

Beredningsform och styrka: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml.

Dosering: 5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För ytterligare information: www.fass.se



Kongressreferat

TAT Amsterdam: Optimism
om breddning av terapi-
utbudet
Arne Östman

14

Onkologidagarna i Malmö
Fokus på nationella
cancerplanen
Lotta Lundgren

20

Immunterapi

Sentoclone-metoden. Ny
biologisk behandling av
spridd cancer
Magnus Thörn och Ola Winqvist

34

Kliniken i fokus

Hematologen vid
Akademiska sjukhuset
bidrar till hela landet
Jan-Olof Smedberg

38

Fallbeskrivning

Ett exempel på aggressiv
behandling av metastaserad
bröstcancer
Henrik Lindman

46

Riktlinjer

Nationella riktlinjerna för
cancersjukvård klara
*Johannes Järhult, Torbjörn Malm,
Anna Sohlberg och
Hans Starkhammar*

52

Patientförening

En rosa nål för framgång
Ingrid Kössler

62

Prostatacancer

Högt blodsocker ökar
risken för cancer
Pär Stattin

66

Forskning

Hypoxiska solida tumörer
blir aggressiva
Sven Pahlman

72

Cancerrapport

Socialstyrelsens
genomgång av cancer-
vården i Sverige
Patrik Gustavsson

78

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

Utbildningar

57



Life is so good! Thank you

TAXOTERE är ett cytostatikum med följande indikationer:

Bröstcancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid 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 alkyliserande 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.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

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



TAXOTERE[®]
(docetaxel)

Time Life Confidence
in adjuvant breast cancer

Årets sjuksköterska i cancervård utsedd

Riksföreningen för sjuksköterskor i cancervård har utsett Monica Ericson, bröstsjuksköterska vid onkologkliniken Mälarsjukhuset, Eskilstuna till Årets sjuksköterska i cancervård 2007.

Motiveringen lyder: "Monica har byggt upp bröstsjuksköterskerollen i Landstinget Sörmland och är en riktig eldsjäl. Hon har arbetat helt ensam som bröstsjuksköterska för hela länet i drygt tre år. Periodvis undervisar hon även på högskolan."

Monica Ericson fick stipendiet på 5 000 kronor i konkurrens med ett stort antal nominerade. Många kvinnor i Sörmland har Monica att tacka för det omhändertagande de fått under sin sjukdom.

– Jag är fortfarande chockad, men naturligtvis jätteglad över att bli uppmärksammat på det här sättet, säger Monica på Landstinget Sörmlands hemsida. Det känns verkligen som en stor ära.



Monica Ericson

Vectibix förlänger progressionsfri överlevnaden vid kolorektal cancer

Amgen meddelade i början av maj att den monoklonala antikroppen Vectibix (panitumumab) visar positiva resultat i en fas III-prövning på metastaserande kolorektal cancer.

Vectibix, som verkar på den epidermala tillväxtfaktorreceptorn EGFR, förlängde den progressionsfria överlevnaden (PFS, progression-free survival) jämfört med bästa understödande behandling på patienter som misslyckats med fluoropyrimidine, irinotecan, och oxaliplatin. Resultaten publicerades i majnumret av Journal of Clinical Oncology.

Filmprojekt ger lungcancer ett ansikte

Lungcancerföreningen Stödet har under våren samarbetat med Dramatiska institutet i ett filmprojekt avsett att visa en mer nyanserad bild av lungcancer. Syftet med projektet har varit att ge sjukdomen ett ansikte och att inge ärligt hopp för lungcancerdrabbade och deras anhöriga.

Projektet består av flera kortfilmer som har gjorts av Dramatiska institutets förstaårsstudenter i tv-produktion i samarbete med Lungcancerföreningen Stödet. Kortfilmerna, som porträtterar sex lungcancerdrabbade personer, premiärvisades i maj på Filmhuset i Stockholm. En av de porträtterade är författaren och filmregissören Jörn Donner. Filmerna ska visas på Stödets hemsida och i några tv-kanaler.

Ny ärftlig bröstcancer upptäckt

En ny ärftlig bröstcancer har upptäckts av forskare vid Lundberglaboratoriet för cancerforskning och plastikkirurgiska kliniken vid Sahlgrenska akademien. Forskarna fann att kvinnor med missbildningssyndromet Saethre-Chotzen löper en nästan tjugo gånger större risk än förväntat att drabbas av bröstcancer.

Många forskargrupper i världen har länge sökt efter nya ärftliga bröstcancer gener men hittills inte lyckats hitta några.

– Våra resultat är mycket viktiga och ger ny kunskap om ärftliga cancer gener och hur de kan orsaka bröstcancer. Upptäckten gör det också möjligt att tidigt upptäcka bröstcancer hos kvinnor som bär anlag för missbildningssyndromet Saethre-Chotzen, säger Göran Stenman, professor i patologi vid Sahlgrenska akademien på Göteborgs universitet.

Saethre-Chotzen orsakas av mutationer i Twist1-genen och leder ofta till mer eller mindre synbara missbildningar av skullformen. Omkring 2 000 kvinnor i Sverige lider av syndromet.

Ny kombination godkänd för HER2-positiv och hormonberoende bröstcancer

Antikroppen Herceptin i kombination med antihormonell behandling (Arimidex) fördubblar den sjukdomsfria överlevnaden hos kvinnor med hormonberoende och HER2-positiva tumörer. Nu är denna första målriktade kombinationsbehandling inom cancer godkänd av EU-kommissionen.

Tandem-studien ligger till grund för EU-kommissionens godkännande och visar att Herceptin plus Arimidex (anastrozol) fördubblar den sjukdomsfria överlevnaden, jämfört med enbart anastrozol. Patienterna hade genomgått klimakteriet och hade bröstcancer som var både hormonberoende och HER2-positiv.

Fyra svenska sjukhus har medverkat i Tandem-studien: Borås, Gävle, Karolinska/Solna och Örebro. Huvudprövar i Sverige är överläkare Elisabet Lidbrink på Karolinska universitetssjukhuset i Solna.



Förläng det aktiva livet med grabbarna.

80% av alla patienter med långt gången prostatacancer kommer att utveckla benmetastaser. Av dessa drabbas mer än hälften av skelettkomplikationer om de inte får behandling. Zometa är den enda bisfosfonaten med bevisat förebyggande effekt mot skelettkomplikationer vid prostatacancer.^{1,2} Genom att sätta in Zometa tidigare i behandlingscykeln kan smärtsamma benbrott undvikas. Det skulle kunna betyda att grabbarna fick ytterligare en sommar tillsammans.



ZOMETA
zoledronsyra 

Försvavar skelettet vid benmetastaser

1. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68 2. www.fass.se **Indikation:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3:e-4:e vecka. Koncentratet ska ytterligare spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förpackning:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4 mg/5 ml 1x5 ml injektionsflaska. För fullständig information se www.fass.se

Aftonbladet och Cancerfonden i samarbete med mustaschkampen.

"En mustasch kan rädda liv. Så enkelt är det."

Under den devisen drar Aftonbladet tillsammans med Cancerfonden igång en kampanj för att uppmärksamma prostatacancer. Diagnos- och behandlingsmetoderna kring prostatacancer är i dag otillräckliga. Därför behövs mer pengar till forskning.

Kampanjen ska göra mustaschen till en symbol för arbetet mot prostatacancer. Svenska män ska börja prata om prostatacancer och stödja kampen mot prostatacancer som dödar 2 500 svenskar varje år.

Mustasch-kampen är en ny insamlingsaktivitet där man enkelt kan ge ett bidrag till svensk prostatacancerforskning genom att rösta på en mustasch. Mustaschkampen uppmanar svenska män att odla mustasch och tävla med den på aftonbladet.se/mustasch-kampen. Genom att lägga en sms-röst på sin favoritmustasch, skänker man samtidigt pengar till forskningen och den mustasch som får flest röster vinner. Tävlingen består av en kändiskamp där man redan nu kan rösta på sin favorit och även en folkcamp där alla kan delta med sitt högst personliga mustaschodlande.

Alla pengar som samlas in under kampanjen går direkt till forskning om prostatacancer.



Vaccinering av unga flickor mot HPV

Läkemedelsförmånsnämnden, LFN, har beslutat att inkludera Gardasil, vaccinet mot humant papillomvirus, i förmånssystemet. Det är första gången som nämnden har beviljat subvention för ett vaccin. Subventionen gäller för unga kvinnor i åldrarna 13-17 år. Syftet att vaccinera med Gardasil® är att förebygga livmoderhalscancer och andra sjukdomar orsakade av humant papillomvirus typ 6, 11, 16 eller 18, vilka uppträder före livmoderhalscancer och drabbar andra delar än livmoderhalsen.

Norge, Luxemburg, Österrike, Tyskland, Italien och Frankrike rekommenderar sedan tidigare allmän vaccination av flickor i åldrarna 11-12 år mot humant papillomvirus och uppföljningsvaccination av flickor upp till 16 respektive 18 år.

Orättvisor påverkar cancerpatienters chans att överleva

Förebyggande vaccin mot livmoderhalscancer är i praktiken inte tillgänglig för alla flickor. Många lungcancerpatienter får ingen behandling och situationen i livets slutskede ser mycket olika ut beroende på var i Sverige patienten bor.

Det visar Cancerfondsrapporten 2007, som årligen speglar det aktuella cancerläget i Sverige.

– De stora skillnader och orättvisor som vi ser i svensk cancervård i dag kan påverka den enskilde patientens chans att överleva. En nationell cancerplan med tydliga mål för minskad sjuklighet och dödlighet behövs för att vi ska få en bättre och jämlik vård, säger Ursula Tengelin, generalsekreterare på Cancerfonden.

Cancerfondsrapporten 2007 identifierar flera problemområden inom svensk cancervård:

Nya förebyggande vacciner är inte tillgängliga för alla. Med ett nationellt vaccinationsprogram skulle majoriteten av cancerfallen kunna förhindras. Men i dag är risken stor att bara människor med god ekonomi och kunskap får det skydd som finns, eftersom det kostar cirka 4 000 kronor.

Lungcancerpatienter är särskilt utsatta. Lungcancer orsakar flest dödsfall i Sverige av alla cancerformer. Många lungcancerpatienter får inte behandling och tillgång till nya diagnosmetoder. Patienterna möts ofta av en skyll-dig-självt-attityd från både vården och omgivningen, på grund av tobakens inverkan. Dessutom satsas inte lika mycket på forskning om lungcancer jämfört med andra cancerformer.

Kvaliteten på den palliativa vården varierar. Tillgång till god palliativ vård varierar kraftigt mellan olika län och kommuner. Långt ifrån alla län kan till exempel erbjuda läkarledd hemsjukvård. Skillnaden i utbildning och kunskap kring vård i livets slutskede är också markant.

Kvalitetsregistren är underfinansierade och används för lite. Stora delar av den svenska sjukvården saknar verktyg för att följa upp och utveckla vården. Intresset för registren ökar och det kommer fler och fler, men de som finns är ofta underfinansierade och används i för liten utsträckning.

Cancerforskningen skiljer sig mellan landsting. Osäkra anställningsvillkor och omfattande byråkrati riskerar att skrämma bort unga ambitiösa forskare i framtiden, visar Cancerfondens enkät. Ytterligare en enkät om användningen av statens medel för klinisk forskning (ALF-medel) visar att vissa landsting har dålig eller ingen uppföljning av sina projekt.

ETT GLAS OM DAGEN
EXJADE®
ETT HELT NYTT SÄTT ATT BEHANDLA
ÖKAD JÄRNINLAGRING



Indikationer EXJADE är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med beta-talassemi major från 6 års ålder och uppåt. EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med övriga former av anemier, patienter i åldrarna 2-5 år samt patienter med beta-talassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad). **Biverkningar** Vanligast är gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar, diarré eller buksmärter hos 26 % av patienterna) och hudutslag (7 % av patienterna). Biverkningarna är dosberoende, mestadels lindriga till måttliga och i allmänhet övergående även om behandlingen fortsätter. **Varningar/försiktighet • månatlig kontroll av serumkreatinin** Dosminskning kan behövas i vissa fall av icke-progressiv ökning av serumkreatinin; Exjade skall sättas ut om serumkreatinin uppvisar en progressiv höjning som överstiger övre normalgränsen för åldern. **Styrkor och förpackningar** Styrkor 125, 250 och 500 mg. 84 dispergerbara tabletter per förpackning. **För ytterligare information** se www.fass.se

Tumörstudie avbryts efter positiva resultat

97 procent av patienterna var fortfarande sjukdomsfria ett år efter operation av den allvarliga magtumören GIST sedan de fått Glivec (imatinib) som adjuvant (understödjande) behandling. Det visar en amerikansk studie som nu avslutas i förtid på grund av de påtagligt positiva resultaten. Även de patienter i studien som fått placebo erbjuds nu behandling med Glivec.

Patienterna fick efter operation antingen 400 mg Glivec eller placebo. Efter ett år hade 97 procent av patienterna som fick Glivec klarat sig utan återfall mot 83 procent av patienterna som fick placebo. På grund av resultaten i studien avslutas den nu i förtid. Det anses inte etiskt försvarbart att fortsätta den jämförande studien längre utan även den grupp patienter som hittills fått placebo får nu tillgång till Glivec.

De amerikanska studieresultaten kommer att ligga till grund för en ansökan om godkännande av Glivec som adjuvant behandling vid GIST efter operation.

Ny behandling för patienter med magsäckscancer

Xeloda är ett cancerläkemedel i tablettform som kan ersätta intravenös behandling av patienter med avancerad magsäckscancer. Behandlingen är bekvämare, lika bra och patienterna lever lika länge som vid traditionell behandling. Patienterna slipper åka in till sjukhus lika ofta för att behandlas och Xeloda erbjuder dessutom möjlighet till en kostnads-effektiv behandling.

EU-kommissionen har godkänt Xeloda (capecitabin, 5-FU) i kombination med platinabaserad kemoterapi för behandling av patienter med avancerad magsäckscancer. EU-kommissionens beslut baseras på resultat från två stora studier (ML17032 och REAL 2) där man jämfört olika kombinationer av cellgiftsbehandling. Båda studierna visade att patienter som fick Xeloda levde minst lika länge som de som fick traditionell intravenös cytostatika.

Från tropisk havssnigel till modernt smärtläkemedel

Ett nytt läkemedel, Prialt (ziconotide), introduceras nu i Sverige. Prialt är godkänt för behandling av svår kronisk smärta hos patienter som behöver intratekal smärtbehandling. Sådana smärtor kan vara cancerrelaterade, alternativt ett resultat av misslyckad ryggkirurgi, trauma, aids eller sjukdomar i centrala nervsystemet, till exempel MS.

Forskarna bakom Prialt utnyttjar egenskaperna i en vätska som den tropiska snigeln Conus Magus förlamar sitt byte med. Snigeln fångar sitt byte – exempelvis en fisk som kommit för nära – genom att skjuta ut ett tunt, harpunliknande rör. Fisken förlamas av vätskan som snigeln sprutar ut. Snigeln sväljer sedan fisken hel.

För att undersöka hur snigelns vapen verkar bröt forskarna ner substansen i peptider. Man upptäckte att en av peptiderna hindrade vissa nervceller i ryggmärgen från att sända signaler till hjärnan. Forskarna lyckades sedan syntetisera peptiden till ett läkemedel med samma verkningsmekanism.

Svampämne mot prostatacancer?

Kan ett ämne från en svamp som växer på ruttnande trä ge bot mot svårbehandlad prostatacancer? Det hoppas i alla fall forskare vid Lunds universitet. I ett tvärvetenskapligt samarbete mellan urologer och molekylärbiologer i Malmö och kemister i Lund ska man försöka utveckla detta ämne till ett medel mot vissa former av prostatacancer.

Prostatacancer utvecklas ofta långsamt, men andelen mer aggressiva former av prostatacancer ökar. Det är mot de tumörer som inte kunnat behandlas med kirurgi eller strålning, och som inte heller svarar på hormonbehandling, som svampämnet galiellalakton skulle kunna användas.

– I våra försök har detta ämne hejdat tillväxten av cancer-celler både i djurförsök och i laboratorieförsök, säger forskaren Rebecka Hellsten.

Hennes forskargrupp har nyligen fått ca 1,3 miljoner kronor av Holger K Christiansens fond i Danmark. Forskargruppen består av Rebecka Hellsten och professor Anders Bjartell från avdelningen för urologisk cancerforskning vid UMAS i Malmö, och av professor Olov Sterner och forskaren Martin Johansson från avdelningen för organisk kemi i Lund.

Olov Sterner och hans medarbetare forskar på organiska molekyler från växter, svampar och havsorganismer och hur de kan utnyttjas för att utveckla läkemedel eller industriellt användbara ämnen. De har utvecklat en syntetisk metod att framställa svampämnet och man ska nu försöka utveckla ämnet vidare så att det blir ännu effektivare mot tumör-celler.

Den svamp från vilken ämnet galiellalakton kommer heter Galiella rufa och växer i klungor på gammalt trä i östra Nordamerika. Svamparna är skålformade, mörka utanpå och rödgula inuti, och några centimeter stora. Att ett ämne från just denna svamp kan vara verksamt mot prostatacancer upptäcktes i samband med en sökning som en tysk forskargrupp gjorde, när de testade extrakt från olika svamparter på jakt efter ämnen som kunde störa en viss signaleringsväg hos mänskliga celler.

Avastin godkänt i kombination med cytostatika för spridd bröstcancer

Antikroppen Avastin hämmar bildandet av blodkärl och "svälter ut" tumören. Behandlingen fördubblar den sjukdomsfria överlevnaden och biverkningarna är avsevärt mindre än vid traditionell cytostatikabehandling.

Avastin (bevacizumab) har nu godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA som förstalinjesbehandling av kvinnor med spridd bröstcancer, i kombination med cytostatika (paklitaxel). EMEA:s godkännande bygger på en randomiserad fas III-studie (E2100) med 722 kvinnor som hade fått lokalt återfall i bröstcancer eller som hade spridd bröstcancer.

Det är första gången någonsin som en fas III-studie visar att kvinnor med spridd bröstcancer kan leva över ett år utan att sjukdomen fortskrider.

Riktad effekt

– med fokus på livet!



• Progressionsfri överlevnad

Medianvärdet för den progressionfria överlevnaden var 5,5 månader för patienter randomiserade till Nexavar jämfört med 2,8 månader för patienter som fick placebo (HR=0,44; 95% CI: 0,35-0,55; p=0,001). Ålder, prognos enligt MSKCC, funktionsstatus enligt ECOG och tidigare behandling påverkade inte behandlingens effekt.

• Överlevnad

Vid interimanalys två hade alla patienter med placebo erbjudits Nexavar 6 månader tidigare p.g.a. fördubbling av PFS i alla subgrupper. Medianöverlevnaden var 19,3 månader för patienter randomiserade till Nexavar jämfört med 15,9 månader för patienter som fick placebo (HR=0,77; 95% CI: 0,63-0,95; p=0,02).

Referens: Escudier et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.



Nexavar®
(sorafenib) tabletter



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

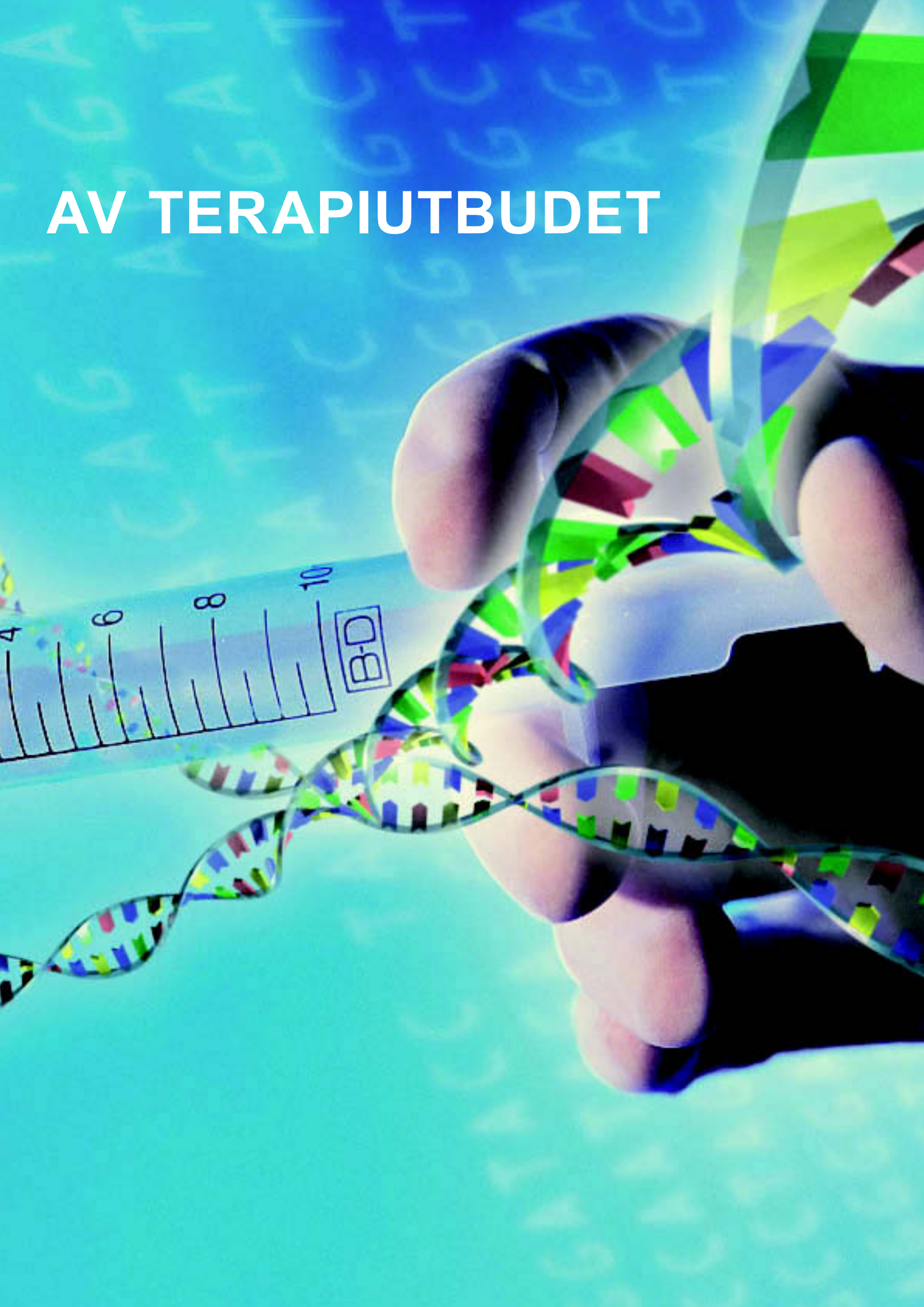
Nexavar (sorafenib) 200 mg filmdragerade tabletter • Farmakoterapeutisk grupp: Proteinkinashämmare, ATC-kod: L01X E05 • Sorafenib är en multikinashämmare som har visat både antiproliferativa och antiangiogenetiska effekter in vitro och in vivo. • Indikation: Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. • Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. • För fullständig information se: www.fass.se
Vid frågor kontakta Bayer AB på tel 031-83 98 00

OPTIMISM OM BREDDNING

Det finns flera substanser med nya verkningsmekanismer på väg in i cancerbehandlingsarsenalen. Vid den årliga Targeted Anticancer Therapies-konferensen i Amsterdam i mars presenterades cancerläkemedel under utveckling. Professor **Arne Östman**, Karolinska institutet, sammanfattar de intressantaste nya terapierna.



AV TERAPIUTBUDET



I mitten av mars hölls den femte årliga TAT-konferensen (Targeted Anticancer Therapies) i Amsterdam. Denna ESMO-stödda (European Society for Medical Oncology) konferens har etablerat sig som en av de större europeiska konferenserna om cancerläkemedel under utveckling. Cirka 500 deltagare var närvarande och fick ta del av en serie översiktsföreläsningar som uppdaterade dem om nya potentiella behandlingar.

Utöver de väntade föreläsningarna om tyrosinkinashämmare, riktade mot tumörceller eller tumörkärl, hölls en serie föredrag om substanser med principiellt nya verkningsmekanismer. Artikeln sammanfattar tre av dessa föreläsningar, som samtliga andades optimism om en ytterligare breddning av terapiutbudet.

PARP-HÄMMARE I FAS I-STUDIE

Tumörceller kännetecknas ofta av defekt förmåga till reparation av DNA-skador. För en speciell typ av DNA-skada – "double strand breaks" – använder friska celler en reparationsteknik som kallas homolog rekombination. Bland enzy-

"För åtminstone fem olika PARP-inhibitorer har nu fas I-studier inletts. Substanserna prövas både i kombination med cytostatika och som monoterapi."

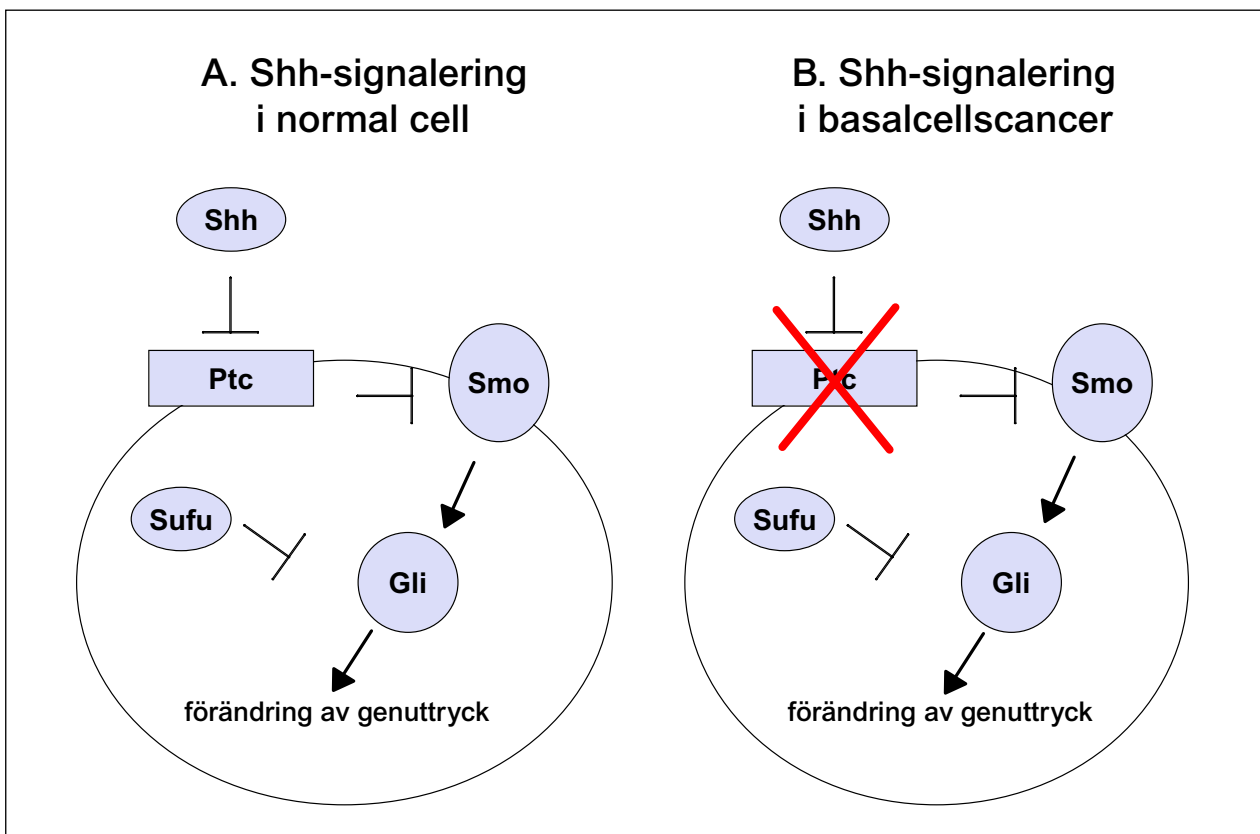
merna som används i denna process ingår bland annat BRCA1 och BRCA2 som är inaktiverade hos vissa patienter med ärftlig bröstcancer.

På grund av tumörcellers generellt nedsatta förmåga att laga DNA-skador, har det föreslagits att tumörspecifik celledöd skulle kunna erhållas genom att aktivt störa komponenter som normalt deltar i DNA-reparationsprocessen.

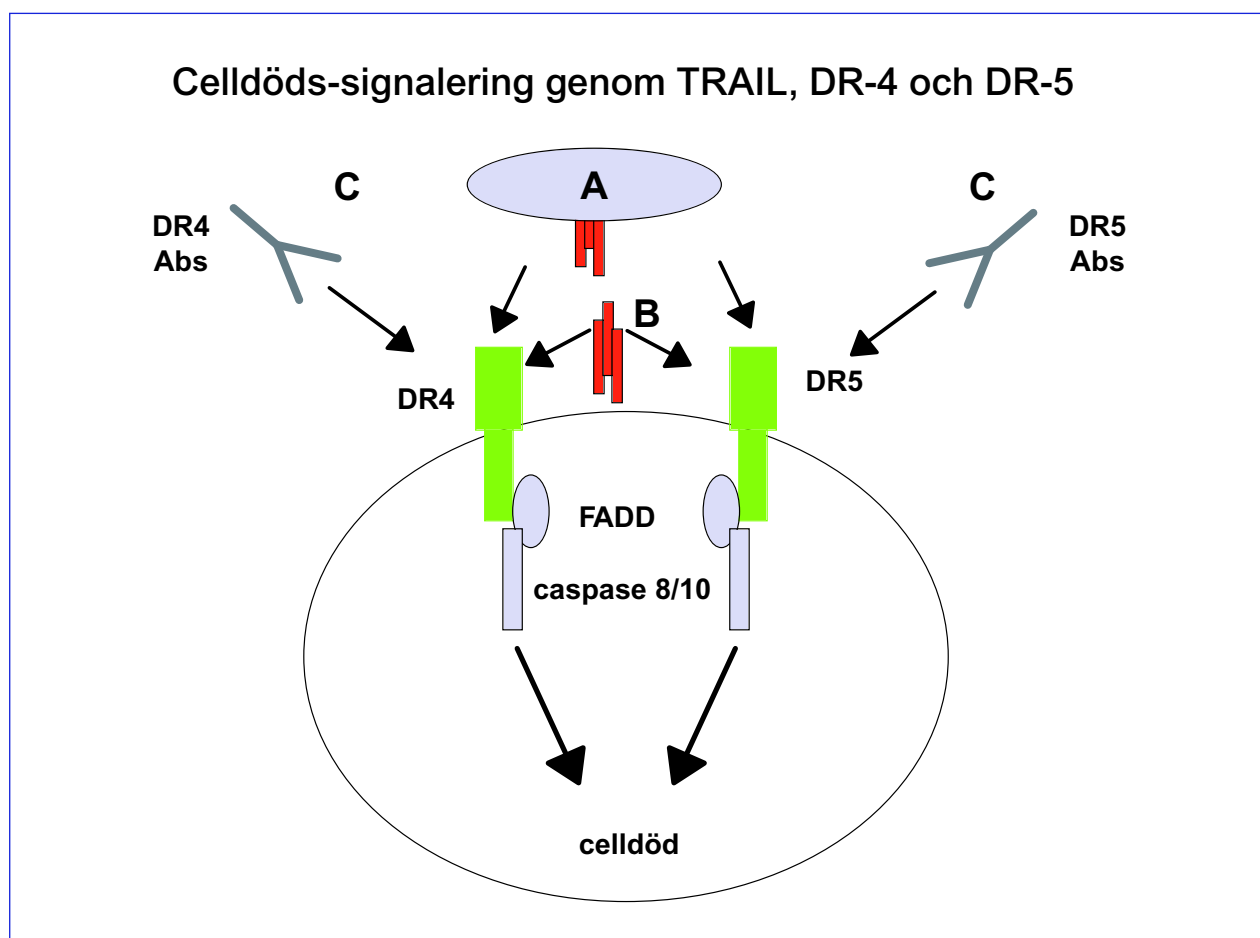
De första terapieresultaten som stärker dessa förhoppningar är nu på väg. De substanser som hittills prövats i patienter för att utnyttja denna brist i tumörceller är PARP-inhibitorer, som inducerar DNA-skador genom blockering av PARP, som ingår i den normala DNA-reparationsprocessen.

För åtminstone fem olika PARP-inhibitorer har nu fas I-studier inletts. Substanserna prövas både i kombination med cytostatika och som monoterapi. Störst optimism om effekter som monoterapi finns när det gäller behandlingen av BRCA1/2-bröstcancertumörer, där djurförsök visat anti-tumöreffekter vid mycket låga koncentrationer.

SHH-SIGNALERING



Figur 1. (A) Den signalerande receptorn Smo hålls normalt inaktiv av Ptc. När Shh binder till Ptc aktiveras Smo genom att den blockerande förmågan av Ptc upphävs. (B) I basalcancerceller och medulloblastom är Smo aktivt även i frånvaro av Shh på grund av förlust av Ptc.



Figur 2. Celldödssignalering genom TRAIL, DR4 och DR5. Dödsreceptorerna DR4 och DR5 aktiveras normalt genom cellytebundet TRAIL (A), men kan också aktiveras genom systemisk tillförsel av rekombinant TRAIL (B). En annan strategi som provas för att aktivera DR4 eller DR5 på tumörceller är behandling med agonistiska DR4- eller DR5-antikroppar (C).

Resultat från en fas I-studie med PARP-inhibitorn Ku-0059346 redovisades på mötet. Studien omfattade 47 patienter, varav 11 hade kända mutationer i BRCA1/2. Data som rapporterades in-skränkte sig i huvudsak till en beskrivning av acceptabla bieffekter. Dock antydde också lovande anti-tumoral effekter, framför allt bland patienter med BRCA1/2-mutationer.

Det är sannolikt att årets ASCO kommer att innehålla en serie uppdateringar om dessa nya och spännande substanser.

INHIBERING AV SHH-SIGNALVÄG

Shh-signalering (Sonic-hedgehog) är utvecklingsbiologi på väg att utvecklas till tumörbehandling. Huvudkomponenterna i Shh-signalering är illustrerade i figur 1 A. Extracellulära tillväxtfaktorer av Shh-familjen aktiverar signalering ge-

nom bindning till en receptor (ptc=patched), vilket leder till aktivering av en annan receptor, (smo=smoothened). Bland de intracellulära komponenterna i detta system ingår "sufo" och transkriptionsfaktorn "gli". Den något svår-genomträngliga nomenklaturen för dessa komponenter har sitt ursprung i att de ofta ursprungligen identifierats i flug-genetiska studier, och namnen anknyter till de fenotyper som syns efter mutationer i de olika generna.

Den samlade biologikunskapen om denna signalväg tyder nu framför allt på viktiga funktioner för Shh-signalering under utvecklingsbiologiska processer, inklusive kontroll av stamceller. Den första stora upptäckten som knöt denna signalväg till tumörömvandling var observationen att Gorlins syndrom, förknippat med utveckling av basallcells-

cancer, orsakas av mutationer i "patched" som alltså är ett av proteinerna i denna signalväg (figur 1 B).

Senare studier har visat att också somatiska mutationer i denna signalväg är vanliga i basallcancer och medulloblastom. Aktivering av dessa signalvägar har också de senaste åren påvisats i vanliga tumörformer som bröstcancer och prostatacancer. Mekanismerna bakom aktiveringen av Shh-signalering i dessa tumörtyper är dock inte kända.

De första läkemedlen som förmår blockera denna signalväg är nu på väg ut mot kliniska studier. Forskare från Genentech berättade om några av de nya inhibitorerna av Shh-signalering. För en av dessa förelåg data som visade på antitumoral effekt i Shh-beroende medulloblastom-modeller. Vidare hade en annan Shh-hämmare visat god aktivitet i

djurmodeller för bland annat pancreas-cancer.

Något överraskande verkar det som om effekterna i pancreasmodellen i huvudsak uppstod genom blockering av stromaceller. Det meddelades också att den första Shh-hämmaren nu prövas i fas I-studier.

AKTIVERING AV DÖDSRECEPTORER

Programmerad celldöd, apoptos, är en del av den naturliga utvecklingen och fysiologin. Två exempel är tillbakabildandet av den simhudslänkande vävnaden mellan fingrar och tår under fosterutvecklingen, och elimineringen av immunceller riktade mot kroppsegna proteiner. Nyckel-komponenter i dessa processer är en familj av cellyteproteiner – ”döds-receptorer” – som efter aktivering av sina ligander startar signalkedjor som i slutändan leder till celldöd (figur 2 A).

Två av dessa döds-receptorer, DR-4 och DR-5, har tilldragit sig extra stort intresse som målprotein för nya tumörläkemedel. Båda receptorerna aktiveras av samma ligand, proteinet TRAIL. Analyser av tumörmaterial har visat att DR-4 och DR-5 uttrycks på de maligna cellerna i många tumörtyper. Prekliniska försök har också visat att tumörceller tycks uppvisa en speciell känslighet efter aktivering av dessa receptorer.

Tre läkemedel som specifikt aktiverar dessa signalvägar är nu i klinisk prövning och beskrevs i en översiktsföreläsning av G Giaccone från VU University medical center, Amsterdam.

En rekombinant form av aktivt TRAIL har utvecklats vid Genentech (figur 2 B). Proteinets har visat antitumoral aktivitet i djurmodeller, och har även visats sig potentiella effekten av cytostatika. Fas I-studier har inletts och, enligt rapport vid ASCO 2006, visat acceptabel toxicitet. Från dessa mycket tidiga studier rapporterades 53 procent ”stable disease”, och ett fall av minskning av tumörstorlek.

En annan strategi för att aktivera DR-4 eller DR-5 på tumörceller har drivits

"Introduktionen av antikroppar och småmolekyler som blockerar de tillväxtfaktorer som aktiverar tyrosinkinas-receptorer har de senaste 10 åren dominerats av klinisk utveckling inom onkologin."

av Human Genome Science. De har utvecklat antikroppar med agonistiska effekter, som därigenom härmar den naturliga ligandens biologiska effekt (figur 2 C). Antikroppen riktad mot DR4 har genomgått fas I-studier i monoterapi, och prövas nu på fas II-nivå i lung- och kolorektalcancer.

Vid fjolårets ASCO rapporterades också om de första fas I-studierna med denna antikropp tillsammans med paclitaxel och carboplatin. Slutsatsen var att kombinationsbehandlingen var säker, men att även andra kombinationer borde provas. Den andra antikroppen, riktad mot DR5 har också nått till tidiga fas I-studier, men ligger något efter i utvecklingen jämfört med DR4 antikroppen.

En nyckelfråga när det gäller den fortsatta utvecklingen av dessa substanser är att tidigt kunna hitta de tumörtyper som är mest känsliga för dessa typer av läkemedel. Från tumörbiologin finns tyvärr ingen tydligt vägledande kunskap om vilka tumörtyper som bör prioriteras. Det är heller ännu inte känt om det är en fördel att kunna aktivera båda receptorerna, med TRAIL, eller om det är bättre att aktivera antingen DR-4 eller DR-5, vilket är möjligt med de agonistiska antikropparna.

SLUTORD OCH FRAMÅTBlick

Introduktionen av antikroppar och småmolekyler som blockerar de tillväxtfaktorer som aktiverar tyrosinkinas-receptorer har de senaste 10 åren dominerats av klinisk utveckling inom onkologin. Ovanstående exempel ger skäl till optimism om att tyrosinkinasinhibitorerna kommer att få nya komplement i form av läkemedel med helt annorlunda verkningsmekanism. Det är frestande att hoppas att det bland dessa nya substanser döljer sig en ännu större potential, än bland de många ännu inte etablerade tyrosinkinashämmare som nu söker sig in på marknaden.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



TAZOCIN

(piperacillin tazobactam)



Minska risken ... för oväntade problem

**Bredspektrumantibiotikum
+ betalaktamashämmare.**

Indikationer:

Intraabdominella infektioner. Initial behandling av infektioner hos patienter med neutropeni. Barn 2-12 år, inlagda på sjukhus med svåra intraabdominella infektioner. Även godkänd för behandling av svår nosokomial pneumoni. Pulver till injektions- och infusionsvätska, lösning 2 g och 4 g.

För övrig information, se FASS

Ny färg på förpackningen!

Som ni säkert kommer att upptäcka ändrar vi nu färg på förpackningen och ampullerna.. Det gör vi för att markera att vi gjort vissa förändringar av formuleringen. Dessa förändringar innebär att vi får en förbättrad hållbarhet och kompatibilitet av Tazocin. För fullständig information hänvisas till bipacksedeln i den gröna förpackningen.

Wyeth AB

Dalvägen 12, Box 1822, 171 24 Solna
Tel 08 470 32 00 Fax 08 730 06 66



Wyeth



Onkologidagarna i Malmö

FOKUS PÅ NATIONELLA CANCERPLANEN

Onkologidagarna på Hotell Hilton Malmö den 21–23 mars fokuserade bland annat på den Nationella cancerplanen och målstyrda behandlingar. Årets Jan Waldenströmföreläsare, professor **Craig Henderson**, Comprehensive Cancer Center, San Fransisco, USA, menade att vi i dag dömer ut nya mediciner för målstyrda behandlingar för snabbt i prövningsprocessen. **Lotta Lundgren**, vetenskaplig sekreterare i Svensk Onkologisk Förening, som arrangerade dagarna ger här ett referat.

Det var ett riktigt vårligt Malmö Sveriges onkologer möttes av när de samlades till årets Onkologidagar, fyllda av diskussioner och föreläsningar om utvecklingen inom onkologin, för att stärka sina kunskaper inför framtida utmaningar. De tre medlemmarna i organisationskommittén, Carsten Rose från Lund och Gunnar Westman och Annika Håkansson från Malmö, hade satt samman ett intressant program till allas belåtenhet.

Drygt 300 personer inklusive representanter från läkemedelsindustrin deltog. Mötet fokuserade bland annat på den planerade Nationella cancerplanen och målstyrda behandlingar. Andra programpunkter vid mötet var betydelsen av den experimentella onkologin och kliniska tillämpningar av nya behandlingar.

FÖRSYMPOSIUM

Onkologidagarna föregicks på tisdagskvällen av ett välbesökt satellitsympo-



sium sponsrat av Pfizer/Bayer om njurcancer. **Leif Håkansson**, Onkologen, Linköping, inledde med att ge en bakgrundsbild av njurcancersjukdomen. De fem viktigaste prognostiska faktorerna Hb, LDH, Ca-värde, performance status och frånvaro av nefrektomi är avgörande. Tre upp till fem riskfaktorer sänker medianöverlevnaden från 20 månader till mindre än 5 månader jämfört med endast en riskfaktor.

Prediktion är viktigt och det finns patienter som har mycket god nytta av immunterapier som interferon-alfa och interleukiner, men fortfarande saknas kunskaperna om hur vi styr immunsystemet på ett optimalt sätt. Framtida utveckling tycks gå mot att kombinera nya och gamla metoder.

Arne Östman, Karolinska institutet, Stockholm, redogjorde därefter för hur nya läkemedel, som tyrosinkinashämmarna, har fått stor betydelse för vår kliniska vardag. Nio olika tyrosinkinashämmare är godkända av den amerikanska



Gunnar Westman, Carsten Rose och Annika Håkansson

ska läkemedelsmyndigheten FDA och ett hundratal olika tyrosinkinaser undersöks för närvarande som eventuella lämpliga målorgan.

För att få optimal effekt krävs ett samspel mellan uttryck på tumörerna, biokemisk aktivering och mutationsaktivering. **Per Sandström**, Uppsala, redovisade resultaten från fas III-studier med sorafenib och sunitinib (orala multikinashämmare), temsirolimus (mTOR-hämmare) och en fas II-studie med bevacizumab vid metastaserad njurcancer.

Samtliga resultat visade på en väsentlig förbättring av progressionsfri överlevnad. Sorafenib och sunitinib har fått klart med indikation för behandling av metastaserad njurcancer medan de andra två läkemedlen ser ut att få indikationen inom en snar framtid. Det föreligger svårigheter med utvärderingen, i vilken man inte ser några tecken på respons på datortomografin. De flesta patienter uppnår stabil sjukdom. I framtiden bör resurser läggas på att finna de patienter som har nytta av behandling: flera studier pågår med olika kombinationer av sekventiell respektive adjuvant behandling.

NATIONELL CANCERPLAN INLEDDE

Efter att Annika, Gunnar och Carsten öppnat Onkologidagarna och hälsat alla deltagarna välkomna till Malmö-Lund hölls Acta Oncologica föreläsningen av **Ulrik Ringborg**, Karolinska institutet, som har en framträdande roll inom eu-

ropeisk onkologi. Ämnet för hans föreläsning gällde Nationell cancerplan för Sverige.

Mot bakgrund av att antalet nya cancerfall per år globalt beräknas stiga till 16 miljoner år 2020, jämfört med 10,9 miljoner år 2002 och att cirka 10,3 miljoner människor kommer att avlida av sin cancersjukdom och cirka 24 miljoner människor kommer att leva med sin cancersjukdom år 2020, kommer cancer att vara ett ökande problem som kommer att ställa helt andra krav på sjukvården med multidisciplinärt handhavande



Ulrik Ringborg

framöver. Cancer kommer att vara den näst högsta dödsorsaken efter kardiovaskulära sjukdomar.

För tillkomsten av en cancerplan på nationell nivå krävs en nära och aktiv dialog mellan verksamhetscheferna på klinikerna, vilket nu har pågått under ett års tid. Kontakt med utbildningsdepartementet är etablerad och socialdepartementet har uppdragit åt Kerstin Wigzell att bereda frågor kring cancerplanen.

Det är viktigt att identifiera de stora problemen, orsakerna och de svårigheter som ligger till grund för att vi inte har blivit ännu bättre på att bota cancer än vad vi är i dag: brister på faciliteter, samarbete, dåligt koordinerad forskning, svårigheter med implementering, bristande resurser till klinisk forskning och svaga kopplingar mellan pre- och klinisk forskning är orsaken till ökade problem i Europa.

Bakslag för vissa läkemedel och att endast 2–5 procent av alla patienter ingår i kliniska studier är också viktiga orsaker. Det är viktigt att på olika sätt effektivisera den translationella forskningen. En bättre infrastruktur behövs avseende preklinisk forskning, som införandet av kliniska prövningsenheter, patientdatabaser, biobanker, biomarkörer, molekylär patologi/cytologi, molekylär imaging, psykosocial onkologi och supportive care.

Ulrik Ringborg tog också upp och definierade tre viktiga hörnstenar: mul-



De utsätts för olika risker under sina liv. En är cervixcancer.

**Var 18:e minut dör en kvinna i Europa av cervixcancer.¹
Ungefär varannan dag sker samma sak i Sverige.²**

Cervixcancer orsakas av onkogenet humant papillomavirus (HPV).³ De flesta infektioner med HPV läker ut på några månader.⁴ Det finns dock i dag inget sätt att

ta reda på om en infektion kommer att bli kronisk.⁵ En tidigare infektion med HPV behöver inte ge tillräcklig immunitet för att förebygga infektioner senare i livet.⁴⁻⁷ Återkommande provtagning på kvinnor i vissa åldrar har minskat antalet dödsfall i cervixcancer.^{6,8}

PREVENTION AV CERVIXCANCER

för alla
kvinnor



GlaxoSmithKline

Referenser: 1. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2002; IARC 2004. 2. Cancerfonden. Cancer i siffror 2005. ISBN:91-89446-68-2. 3. Bosch FX et al. J Clin Pathol 2002; 55: 244-265. 4. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2005 (In Press) 5. Baseman JG, Koutsky LA. J Clin Virol 2005; 32 Suppl 1: S16-S24. 6. Franco EL, Harper DM. Vaccine 2005; 23: 2388-2394. 7. de Jong A et al. Cancer Res 2004; 64: 5449-5455. 8. Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003; 16(1): 1-17.
GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 Solna, 08-638 93 00, www.glaxosmithkline.se, info.produkt@gsk.com



tidisciplinaritet, integration och kritisk massa. Utbildningskvaliteten behöver också bli bättre och samordnad för både sjukvården, forskningen och allmänheten. Ett europeiskt samarbete pågår inom OECI (Organization of European Cancer Institutes), med fokus på bland annat cancersjukhus, koordinerade cancercenter och nätverk som arbetar för att uppnå den kritiska massan.

Pågående aktiviteter inom OECI är exempelvis att definiera villkoren för en ackreditering som ska utgöra en mall mot vilken ett cancercenter kan jämföras. Utbildning och kliniska riktlinjer är andra pågående aktiviteter inom organisationen.

En annan organisation, FECS (Federation of European Cancer Societies), har som målsättning att de center som ingår ska enas och "tala med gemensam röst". EORTC-NOCI (Network Core Institutions) är ett nätverk med fokus på strategier för biologiskt drivna kliniska stu-

dier med krav på en stark struktur för cancerforskning, som till exempel det sjunde ramprogrammet för forskning och IMI Innovative Medicines Initiative, ett samarbete mellan industri och akademi.

Avslutningsvis räknade Ulrik Ringborg upp de länder som sedan länge har etablerade nationella organisationer: Frankrike, England, Tyskland. Frågan är när Sverige får en nationell cancerplan.

EXPERIMENTELL ONKOLOGI

Därefter vidtog sessionen om onkologi ur experimentell synvinkel med Åke Borg och Göran Landberg som moderatorer:

Karin Jirström på patologen i Malmö redogjorde för sin forskning och gav exempel på flerstegsvalidering av olika vävnadsbiomarkörer med hjälp av "tissue micro array" (TMA), som genom screening och stegvis utvärdering kan upptäcka viktiga biomarkörer (proteiner)

som kan användas både för diagnostik, prognostik och prediktion av terapier.

I projektet har arrayer satts upp för till exempel kolorektal cancer, prostatacancer, bröstcancer, lymfom och melanom. Potentiella markörer testades mot klinisk uppföljning (total överlevnad). Projektet ingår i det svenska HPR-programmet (Human Proteome Resource) i samarbete med Fredrik Pontén, patologen i Uppsala, och Mattias Uhlen, KTH.

Karin Rennstam på onkologiska klinikkens forskningsavdelning i Lund har undersökt normalvävnaden hos BRCA1-bärare som genomgått profylaktisk mastektomi. Målet med hennes studie är att identifiera de tidigaste förändringarna som orsakar initiering och progression av BRCA1-relaterad bröstcancer. ArrayCGH gjordes på bland annat provmaterial från tio BRCA1-mutationsbärare som genomgått profylaktisk mastektomi och på kontroll- bröstväv-



nad från fem kvinnor som genomgått reduktionsplastik (ej mutationsbärare).

Hon fann då fler genetiska förändringar hos BRCA1-bärarna än hos kon-

trollfallen. Många av förändringarna pekar på gener som är involverade i signaltransduktionen i cellerna och på gener för transkriptionsfaktorer, varav flertalet

förändringar tidigare har kopplats till bröstcancer.

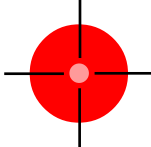
Patienter som har eller har haft bröstcancer har ett större antal förändringar i



State of the Art Bröstcancer

Malmö 25-26 oktober 2007

SweBCG
SVENSKA BRÖSTCANCERGRUPPEN


SSBCG
1977-2007

www.destinationoresund.com



den normala bröstvävnaden än de kvinnor som inte har drabbats av bröstcancer.

Göran Jönsson, också från onkologlaboratoriet i Lund, visade att tripelnegativa bröstcancrar tycks ha liknande reparationsdefekt som BRCA1-bärare och då möjligen kan bli föremål för PARP1-behandling. Resultaten bygger på profilering av genomiska förändringar med arrayCGH och genuttryck med expressionsarrayer i en serie om 650 brösttumörer, inkluderande ärftliga och familjära fall.

Tidigare beskrivna subtyper (basal, luminal A, respektive B, HER2 och normal-liknande) kunde verifieras och förtydligas. BRCA1-muterade tumörer tycks tillhöra basal-subtypen, och BRCA2-muterade luminal A-subtypen.

Resultaten ger indikationer på hur just genuttrycksprofiler skulle kunna vara till användning vid framtida vägledning av optimalare behandling.

Sven Pålman, molekylär medicin, Malmö, gav en exposé över hypoxi och HIF (hypoxia inducible factors). Hypoxi är en väsentlig mediator för ett aggressivt beteende hos tumörceller, involverande DNA-reparationsmekanismer, metastasering och differentiering. Sven Pålman redogjorde för resultat som visade att HIF-2 är aktivt också vid näst intill fysiologisk syrgas tension med ver-

kan på VEGF-uttrycket både in vitro och in vivo.

HIF-2-proteinet uppträder i celler som angränsar till blodkärl och stroma, och i studier på neuroblastom har man fastställt att proteinnivån korrelerar till dålig prognos för dessa patienter. En hypotes baserad på erhållna resultat är att HIF-2 är involverat i den transkriptionella aktiviteten för formering av blodkärl och stroma.

VIKTIGT MED STRÅLSAMARBETE

På torsdagen belystes av **Lene Specht**, **Anne Kiil Berthelsen** och **Annika Loft** från Rikshospitalet i Köpenhamn hur viktigt det är med multidisciplinärt samarbete med radioterapeuter, radiofysiker och röntgenologer vid strålbehandling. Med hjälp av PET/CT ökar möjligheterna till korrekt stadiindelning, optimering av strålbehandlingsvolym och upptäckt av kvarvarande viabel tumörvävnad.

Vid Hodgkins sjukdom har diagnostiken med FDG-PET/CT betydligt förbättrat stadiindelningen med resultat att det blivit ett högre stadium, vilket medfört en ändring i behandlingsvolym för tio procent av strålbehandlingsplanerna.

Ingrid Kristensson, radiofysik, Lund, rapporterade från barnradioterapiprojektet – ett virtuellt samarbete

mellan sex onkologiska kliniker. Hittills har man haft 20 konferenser och diskuterat cirka 50 patientfall. Ett måste för att allt ska fungera optimalt är en koordinator som kan hålla i alla trådarna.

Katarina Link, endokrinologen, Malmö, berättade om de leukemibarn som erhållit strålbehandling mot CNS. Barnen visade brister på tillväxthormon, höga leptinnivåer, påverkad hjärtfunktion och försämrad kognitiv funktion. Värst utsatta var barn under sex års ålder. Det är viktigt att uppmärksamma problemen, sätta in stödåtgärder tidigt och följa upp barnens hypofysfunktion, insulinkänslighet, de kardiovaskulära riskfaktorerna och den kognitiva funktionen.

Karin Bergmark, Radiumhemmet, Stockholm, gav en beskrivning av biverkningar efter strålbehandling och kirurgi vid gynekologisk cancer. Hon poängterade att vi måste bli bättre på att analysera biverkningar och skilja på det som observeras och det patienterna själva upplever. En fråga som bör ställas är hur dessa symtom påverkar den enskilda patienten.

Leif Lyttkens, Uppsala, gav en lägesrapport om protonterapiprojektet i Uppsala. Man har beslutat att anläggningen ska heta Skandionkliniken. Den första patienten beräknas bli behandlad år 2011.

NYHET



En i veckan räcker för behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi

Med **NeoRecormon**[®] förfylld spruta 30 000 IE en gång i veckan förenklas erythropoietin-terapin för vuxna patienter med symtomatisk anemi och icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

30 000 IE-sprutan är 8,3% billigare än 3 st 10 000 IE-sprutor och visst kräver 3 injektioner större personalinsats än bara en? Också det en inbesparing.



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

www.neorecormon.se

Terapeutiska indikationer: Behandling av anemi vid kroniskt nedsatt njurfunktion (renal anemi) hos patienter i dialysbehandling. Behandling av symtomatisk renal anemi hos patienter som ännu inte erhållit dialysbehandling. Förebyggande av anemi hos prematura barn med en födelsevikt på 750 till 1 500 g och en fosterålder på mindre än 34 veckor. Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi. Öka mängden autologt blod hos patienter i ett predonationsprogram.

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.

För ytterligare information: Se produktresumé på www.fass.se



Energy to make a difference



LUNCANCERLÄGET

Nästa punkt på torsdagsprogrammet handlade om lungcancer – var står vi i dag?

Bengt Bergman, verksam på lungkliniken, Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, höll en state of the art-föreläsning. Inledningsvis betonades att prognosen fortfarande är dålig, även om femårsöverlevnaden har ökat till 12 procent år 2000 jämfört med 6 procent på 60-talet.

Nya diagnostiska metoder med PET och endobronkiellt ultraljud har förbättrat stadiindelningen betydligt och andelen opererade på Sahlgrenska har därför minskat från 20 procent på 70- och 80-talen till 16 procent under 2000-talet. Femårsöverlevnaden har ökat samma period från 40 till 50 procent för de tidigare stadierna.

Fem större studier visar att adjuvant cytostatika ger 5 procent förbättrad

överlevnad. För stadierna II respektive III reduceras mortaliteten med 10–15 procent. Kombinationen cisplatinum-vinorelbin är bäst dokumenterad.

En ny prediktiv faktor, ERCC1 (excision repair crosscomplementary 1), har identifierats och ett lågt uttryck av denna innebär längre överlevnad.

För högre stadier och inoperabla fall pågår studier där radioterapi kombineras med cetuximab. Vid avancerad lungcan-





Sören Bentzen

cer gäller en kombination av cisplatin med vinorelbin, taxan eller gemcitabin. Då patienten får återfall erhålls respons med erlotinib, gefinitib och bevacizumab. En nordisk studie på småcellig lungcancer som ska presenteras i vår visar lovande resultat med signifikant förlängd överlevnad med karboplatin i kombination med etoposid/irinotekan.

Elis Berven-föreläsningen hölls av professor **Sören Bentzen**, Madison, Wisconsin, och den handlade om strålbehandlingens roll som målstyrd behandling. Han beskrev begreppet "theragnostic imaging", med användning av molekylär och funktionell imaging som PET, (SPECT), CT/MRI, för att kunna utforma strålbehandlingen i fyra dimensioner, tre spatiala och den fjärde i tid i kombination med andra behandlingsmodaliteter. Syftet med metoden är att förbättra terapieresultaten i form av ökad lokal kontroll och minskade bieffekter.

Kombinationen av strål- och kemoterapi, antikroppsbehandling eller tyrosinkinashämmare ger bättre responser på grund av interaktion med omgivande faktorer och inte en ökad cytotoxisk effekt. Enligt Sören Bentzen är tiden inne för att ifrågasätta de traditionella interaktionerna mellan cytostatika och strålbehandling, mycket på grund av att nya läkemedel är riktade mot speciella molekylära mål.

FALSKT NEGATIVA RESULTAT

Jan Waldeströmföreläsningen hölls av **Craig Henderson**, San Francisco, Kalifornien, som inledde med en exposé över målstyrd behandling. Ett allvarligt problem, menade han, är att vi i dag dömer ut nya mediciner som provas i kliniska studier för tidigt och poängterade att falskt negativa resultat har maskerat en verklig effekt.

Henderson beskrev den endokrina terapins utveckling. På 1980-talet betrak-



tades den endokrina behandlingen som cytostatisk medan kemoterapin ansågs ge en cytotoxisk effekt. Detta grundades på experimentella data. I dag vet vi att estrogenreceptor-postiva tumörer har mycket mer nytta av endokrin behandling. Utvecklingen går mot nya "targeted drugs". Den nya generationen målriktad terapi ger bättre effekt än dosskalering hos tumörer som inte har nytta av cytostatikabehandling och den

ger ofta överlevnadsvinster. Ett exempel är imatinib vid GIST.

Den stora frågan är vilka patienter som ska få tillgång till de nya drogerna.

Traditionella fas II-studier kan inte tolkas som tidigare utan man måste acceptera lägre responsfrekvenser som evidens och göra utvärderingen av läkemedlet i ett senare skede.

Det är ett paradigmskifte där den cytotoxiska effekten inte är viktigast utan

det är en ökad apoptos och en minskad proliferation som räknas, och vi bör definiera tumörerna efter dessa molekylära mönster, exempelvis för Her2/neu-postiva bröstcancrar.

Mats Jerkeman, från onkologiska kliniken i Lund, ansvarig för det svenska lymfomregistret, gav en utförlig nulägesrapport. Registret har funnits i sju år och det omfattar 14 000 patienter med en täckningsgrad som överstiger 95 procent. Det går att få ut data om prognostiska faktorer, sjukdomsutbredning, primärbehandling, responser.

Man ser till exempel att en fjärdedel av fallen utgör diffusa storcelliga B-cellslymfom, en fjärdedel utgörs av B-KLL och en åttondel av follikulära lymfom grad I-III. Åldersfördelningen är som förväntad, de yngre har Hodgkin och T-lymfoblastlymfom, medan medianåldern för övriga är hög (70 år).

Ungefär 10 procent av lymfomen ingår i kliniska prövningar där norra sjukvårdsregionen har högst uppslutning för närvarande. Viktigt är att den enskilda kliniken kan ta ut data direkt för jämförelser mot nationella data. Tillgång till data kan man få genom en ansökan hos den regionala lymfomgruppen och den svenska lymfomgruppen.

Anna Laurell, onkologkliniken Uppsala, berättade om mantelcellslymfomen (MCL). De utgör en liten grupp lymfom med en mycket specifik markörprofil (CD5+, CD23-) och en specifik translokation $t(11;14)(q13;q32)$. MCL ansågs tidigare ha den sämsta överlevnaden. Men prognosen för yngre patienter med MCL har radikalt förbättrats med flera års förlängning av medianöverlevnaden till i paritet med högmaligna B-cellslymfom.

Ett genombrott kom när rituximab introducerades. Den nordiska MCLII-studien där rituximab ges i kombination med högdos AraC alternerande med R-MAXICHOP följt av konsoliderande högdosbehandling gav komplett remission hos fler än 90 procent och där 78 procent fortfarande var i komplett respons (CR) efter tre år. Nyligen har man startat studien NLG-MCLIII där Zevalin (yttrium-90-märkt anti-CD20) ytterligare förbättrar resultaten. I framtiden finns flera nya lovande preparat såsom mTOR-hämmare, proteasomhämmare, angiogeneshämmare och nya antikroppar.

Nyhet!
Nu även godkänt
för behandling av
Pankreascancer.

I kampen mot lungcancer
och pankreascancer.

 **Tarceva**[®]
erlotinib

Icke-småcellig lungcancer: Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer.

Pankreascancer: Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Ingen överlevnadsfördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

Roche AB: 08-726 12 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32. www.tarceva.se

Thomas Relander, onkologen, Lund redogjorde för T-cellslymfomen, en biologiskt och morfologiskt heterogen grupp som med CHOP-liknande behandling resulterar i cirka 25 procent total överlevnad (OS) efter 5 år. Han redogjorde för den nordiska lymfomgruppens fas II-studie som innebär induktionsbehandling med sex cykler CHOEP-14 följt av högdosbehandling med stamcellsstöd.

Totalt har 120 patienter inkluderats och vid tvåårsuppföljningen var den totala överlevnaden 65 procent. I sommar startar en fas III-studie i nordiska lymfomgruppens regi med liknande upplägg men med randomisering med eller utan alemtuzumab (anti-CD52) i induktionsbehandling inför högdosbehandling. Intressant är att studien kommer att bli en av de första fas III-studier som görs för T-cellslymfom och att den kommer att rekrytera patienter från hela världen.

Dagen avslutades med att Mef Nilbert, Lund, å SOF:s vägnar, avtackade Eva Cavallin Ståhl, som snart går i pension, med en bildkavalkad som belyste Evas mångfacetterade liv, inte minst som en av svensk onkologis förgrundsgestalter inom lymfomsjukdomarna, på testikelcancer-området och för omhändertagande av patienter med senbiverkningar.

På kvällen bjöds det på festmiddag på restaurang Glasklart i Västra hamnen, nära Turning Torso, med trevlig underhållning av barbershopgruppen Last Call.

KLINISKA PRÖVNINGAR PÅ BORDET

Fredagen inleddes med en diskussion om kliniska prövningar. Först ut var **Birgitta Pettersson** som rapporterade från Lä-



Rökruta fanns det också.

kemedelsverket. Fyrahundra ansökningar kommer in årligen. Frekvensen är avtagande utom för fas II. 76 procent är sponsrade av industrin. En tredjedel godkänns direkt, några procent avslås och resten godkänns efter komplettering.

De vanligaste problemen är ofullständigt ifyllda blanketter, oklarheter om vem som är sponsor och svårigheter med att skicka SUSAR-rapporteringen elektroniskt. Årliga säkerhetsrapporter och slutrapporter skickas inte in.

Ulf Persson, institutet för hälsoekonomi, redogjorde för vikten av att göra utförliga hälsoekonomiska analyser vid införandet av nya läkemedel. I dag samarbetar regleringsmyndigheterna med industrin och en större delaktighet från klinikerna efterlystes.

Mona Landin Olsson, etiknämnden, Lund, beskrev hur de nya etiknämnder-

na fungerar. Ett ökat samarbete mellan Läkemedelsverket och etiknämnderna är önskvärt framför allt för patientinformationen som i dag uppfattas som alldeles för omständlig. Det stora bekymret är finansieringen av den kliniska forskningen. Thomas Relander, från auditoriet, tog upp frågan om möjligheten att söka externa medel, som man kan göra till exempel i Tyskland, för att kunna starta en klinisk studie.

Henrik Lindman, onkologkliniken, Uppsala, gav exempel på hur man utformat ett system i Uppsala vid införandet av nya metoder eller läkemedel. En skriftlig anmälan som innehåller ett vetenskapligt underlag, hälsoekonomiska vinster och kostnader görs till sjukhuset och verksamhetschefen. Beräkningen av kostnad/nytta bör vara enkel och allmängiltig. Det är svårast att beräkna nyttan av palliativa åtgärder där medianöverlevnaden inte avspeglar de patienter som har mest nytta av behandling. Livskvalitet bör studeras objektivt för att ge en rättvisande bild.

Richard Bergström, läkemedelsindustrin, poängterade att cancerforskningen sponsras av industrin i hög grad om man jämför med andra sjukdomar. Han propagerade för en cancerplan som kan öka samordningen över landet och ge gemensamma riktlinjer för implementeringen av läkemedel.

Tor Ekman, onkologkliniken, Sahlgrenska, Göteborg, avslutade med att beskriva den stora utmaningen att avgöra vilka patienter som ska få tillgång till de nya medicinerna och belyste svårigheterna med att göra horisontella prioriteringar.

LOTTA LUNDGREN, VETENSKAPLIG SEKRETERARE I SOF, ONKOLOGISKA KLINIKERNA I LUND/MALMÖ





Extravasering av antracyklin kan inträffa när som helst

Savene™ - Kortfattad förskrivningsinformation (baserad på den engelska produktresumén).

Se produktresumén för en fullständig förskrivningsinformation. Varje kartong med Savene™ innehåller 10 injektionsflaskor med Savene™-pulver (dexrazoxan) (10 x 500 mg i varje) och 3 påsar med Savene™-Diluent (3 x 500 ml i varje). **Indikationer:** Behandling av extravasering av antracyklin. **Dosering och administrering:** Administrering av Savene™ skall påbörjas så snart som möjligt och inom 6 timmar efter olyckstillfället. Savene™ skall ges som intravenös infusion en gång dagligen i 3 på varandra följande dagar och doseras efter kroppsyta: dag ett, 1 000 mg/m²; dag två, 1 000 mg/m²; dag tre, 500 mg/m². För patienter med en kroppsyta på mer än 2 m² får den enskilda dosen inte överstiga 2 000 mg. Nedkylningsåtgärder, som till exempel isförpackningar, skall ha tagits bort från det drabbade området minst 15 minuter före administreringen. Före infusionen måste Savene™-pulvret lösas med sterilt vatten. Detta späds sedan ytterligare i Savene™-Diluent. Savene™ rekommenderas inte till barn och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Säkerhet och effekt har inte utvärderats hos äldre patienter. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel, amning eller samtidig vaccinering med vaccin mot gula febern. **Försiktighetsåtgärder:** Lokal undersökning skall utföras regelbundet efter behandlingen till dess att skadan gått tillbaka och hematologisk kontroll skall göras med jämna mellanrum. Savene™ får endast administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cancerkemoterapeutika. Rutinmässiga leverfunktionstester rekommenderas före varje administrering av Savene™ hos patienter med kända leverfunktionsstörningar. Patienter med njurdysfunktion skall kontrolleras avseende tecken på hematologisk toxicitet. Män bör använda preventivmedel under och upp till 3 månader efter behandlingen. Kvinnor i fertil ålder måste vidta lämpliga åtgärder för att förhindra en graviditet under behandlingen. Denna produkt rekommenderas generellt inte i kombination med levande försvagade vacciner eller med fenytoin. Dimetylsulfid (DMSO) skall inte användas hos patienter som får Savene™. Eftersom Savene™-Diluent, innehåller kalium (98 mg/500 ml) måste kaliumnivåerna i plasman övervakas noggrant hos patienter med risk för hyperkalemi. Savene™ innehåller också natrium (1,61 g/500 ml), vilket kan vara skadligt för patienter som står på diet med lågt natriumintag.

Interaktioner: Interaktioner som är gemensamma för alla cytotoxika, vilka även kan reagera med orala antikoagulantia. Samtidig användning av immunosuppressiva medel, exempelvis ciklosporin och takrolimus, beaktas extra noggrant på grund av kraftig immunosuppression. **Graviditet och amning:** Savene™ ges till gravida kvinnor endast då det är absolut nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder måste vidta lämpliga åtgärder för att förhindra en graviditet under behandlingen. Ammande kvinnor skall avbryta amningen när de behandlas med Savene™. **Biverkningar:** Mycket vanliga: illamående, smärta på injektionsstället, postoperativ infektion. Vanliga: kräkningar, diarré, stomatit, muntorrhet, pyrexia, flebit på injektionsstället, hudrodnad på injektionsstället, trötthet, induration på injektionsstället, svullnad på injektionsstället, perifert ödem, sömnhet, infektion, neutropen infektion, sårkomplikation, viktnedgång, minskad aptit, myalgi, yrsel, sensorisk förlust, synkope, tremor, vaginal blödning, dyspné, pneumoni, alopeci, klåda, flebit, yttlig tromboflebit, venös trombos i extremiteter. Samtliga biverkningar har snabbt gått tillbaka. Mer sällan har förhöjda koncentrationer av leverenzymmer (ALAT/ASAT) rapporterats. Se produktresumén för ytterligare information. **Godkännande för försäljning:** EU/1/06/350/001. Beredningsdatum: januari 2007. TopoTarget A/S Fruebjergvej 3, DK-2100 Köpenhamn, Danmark.

TOPOTARGET
Practical Answers For Cancer

Var beredd

Kemoterapi med antracyklin har länge varit en av hörnstenarna inom cancerbehandlingen. Den medför emellertid en relativt sällsynt men potentiellt förödande risk: extravasering.

Extravasering av antracyklin kan leda till allvarliga skador, bland annat sår, nekros, långsamt läkande lesioner och allvarlig leddskada och kan göra det nödvändigt med ett kirurgiskt ingrepp men även ett avbrott under lång tid i cancerbehandlingen¹.

Nu finns det en antidot* - Savene™ från TopoTarget.

Savene™ har visat klinisk framgång om > 98 % vid biopsidokumenterad extravasering av antracyklin. Behovet av kirurgi undviks samtidigt som det medger fortsatt kemoterapi utan avbrott².

Savene™ akututrustning finns där antracykliner administreras - det gör att du alltid kan hindra en olycka från att bli ett akutfall.

www.savene.com



En Antidot

vid extravasering av antracyklin

* Effective against doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin

1. Mouridsen H.T. et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007; Volume 18 Issue 3:546 - 550. 2. Mouridsen HT, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane). Results from two prospective clinical multicenter studies. ESMO late-breaking Abstract Session: 2 Oct 2006.

Sentoclone-metoden NY BIOLOGISK BEHANDLING

Sentoclone-metoden är en ny svensk metod för adoptiv cellterapi mot spridd cancer. Metoden utgår från lymfkörtlar som dränerar tumörvävnad. Lymfkörtlarna innehåller lymfocyter med förmåga att bekämpa tumören. De tumorspecifika lymfocyterna kan mångfaldigas och användas i behandling mot metastaserad cancersjukdom, skriver metodens upphovsmän **Magnus Thörn**, kirurg, Södersjukhuset och **Ola Winqvist**, immunolog, Karolinska universitetssjukhuset. Metoden har inga biverkningar och provas nu på flera svenska sjukhus.

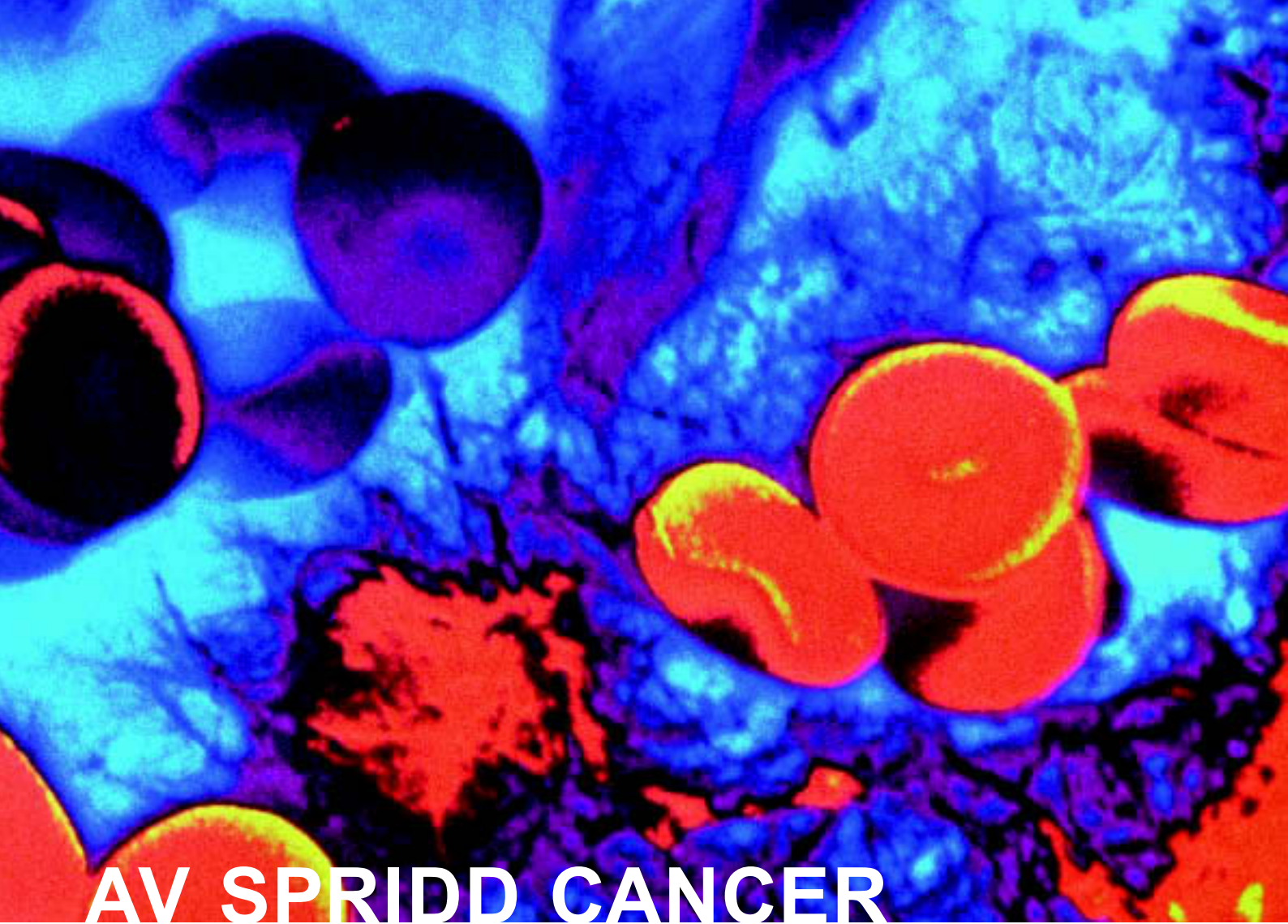
Det globala cancerregistret Globocan visar att 10,9 miljoner människor insjuknar varje år i cancer och 6,7 miljoner dör. Sammanlagt lever 24,6 miljoner med pågående cancersjukdom¹. Dödsfallen i cancer beror på metastaser och detta sorgliga faktum visar vår oförmåga att behandla patienter med spridd cancersjukdom.

De flesta patienterna insjuknar nu i utvecklingsländer som övertar riskfaktorer för cancer, som rökning, dietvanor och andra livsstilsfaktorer från Europa och USA i takt med att den ekonomiska utvecklingen tar fart².

En huvuduppgift för folkhälsopolitiken är förstås att förhindra att västvärldens riskfaktorer får fäste i utvecklingsländerna. En annan viktig uppgift är att lära oss mera om biologisk behandling av spridd cancer.

TIDIGARE CELLTERAPI

Cellterapi vid spridd cancersjukdom har nyligen redovisats i detalj i Onkologi i Sverige³. Vanligtvis utgår man från lymfocyter tagna från patientens perifera blod



AV SPRIDD CANCER

eller skördade från patientens tumörvävnad. Oftast är dessa metoder baserade på expansion och återgivning av CD8+-celler, och för att optimera aktiveringen ges GM-CSF och cytostatika för att frigöra utrymme i immunförsvaret⁴.

En nackdel med tekniken är att CD8+-celler har begränsad överlevnadstid (veckor) och de har därför sin antitumoraleffekt under en relativt kort tid.

Ett annat angreppssätt är att åstadkomma en vaccination mot tumörcellerna. I typfallet tar man en större mängd blod (300–600 milliliter) från patienten och isolerar de antigenpresenterande dendritcellerna. Dessa celler blandas med kända tumörantigen⁵. Speciellt vid malignt melanom finns många kända tumörassocierade antigen. Man ger sedan tillbaka de antigenbestyckade dendritcellerna och dessa ger en aktivering av det cellmedierade immunsvaret hos patienten.

Svagheten med metodiken är att man inte känner till de antigen som driver den cellulära immuniteten hos de flesta tumörtyper.

SENTOCLONE-METODEN

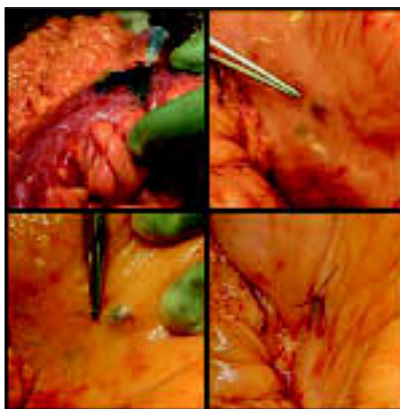
Undertecknade har utvecklat en ny terapi som löser en del av de problem som de tidigare terapierna brottats med. Först hämtar vi immunceller med aktivitet mot tumören från den eller de lymfkörtlar som dränerar tumörvävnaden. Det

har visat sig att man både kan utgå ifrån primärtumören och från en metastas och med hjälp av spårsubstanser identifiera de lymfkörtlar som först dränerar tumörvävnaden (figur 1).

Vi har visat att dessa lymfkörtlar innehåller kloner av lymfocyter (ofta 1–3 kloner) som har immuniserats mot tumörcellerna⁶. Av olika skäl har denna immunologiska reaktion ej varit tillräckligt kraftig för att hindra tumören från att spridas.

Vidare har vi fokuserat oss på de så kallade CD4+-cellerna som har flera års livslängd och består av både celler med antitumoral effekt (vilket ofta sker i samarbete med andra immunceller) och celler med immunologiskt minne som har förmåga att känna igen tumörcellerna även om de inte exponerats för tumören under lång tid.

Vi har utvecklat tekniker för att mångfaldiga dessa naturligt förekommande tumörreaktiva CD4+-lymfocyter (som är unika för varje patient) och sedan ge dem tillbaka till patienten i form av en transfusion som kan liknas vid en



Figur 1. I steg ett i Sentoclone-metoden hämtas immunceller med aktivitet mot tumören från den eller de lymfkörtlar som dränerar tumörvävnaden. Här ser man identifiering av dessa lymfkörtlar under operationen.

vanlig blodtransfusion (figur 2). Metoden innebär således ett kirurgiskt ingrepp där man opererar bort antingen patientens modertumör eller en metastas tillsammans med de lymfkörtlar som dränerar tumörvävnaden.

Isoleringen av de tumörreaktiva lymfocyterna och mångfaldigandet av dessa, fram till dess att patienten får sin transfusion, sker på ett certifierat laboratorium och tar i genomsnitt fyra veckor.

FAS I-STUDIE

Vår första studie omfattade 16 patienter med kolorektalcancer. Lymfkörtlarna och tumören omhändertogs sterilt vid operationen. Laboratoriet var godkänt för hantering och återgivning av humana blodprodukter. Vi såg inga toxiska biverkningar såsom feber, frossa, illamående, vävnadsödem, lungödem eller andningspåverkan i samband med lymfocytransfusionen.

Studien var liten och omfattade patienter med aggressiv lokal sjukdom (n=5 patienter), patienter med lymfkörtelmetastaser (n=2) och patienter med fjärrmetastaser (n=9).

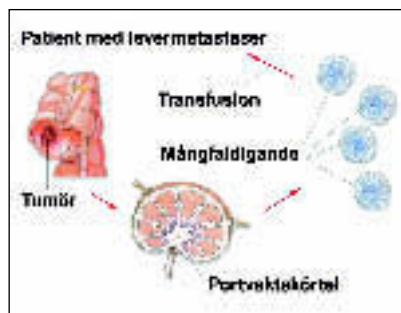
En positiv effekt av behandlingen fanns hos alla patienter men på grund av att studien är liten och patienterna skiljer sig från varandra kan man inte kvantifiera effekten i pilotstudien.

FAS II-STUDIER

En större studie som omfattar patienter med disseminerad kolorektalcancer pågår i samarbete med flera sjukhus i Sverige. Inklusionskriterierna är: icke kirurgiskt botbar sjukdom, tumörvävnad och dränerande lymfkörtlar tillgängliga för kirurgi, ingen cytostatikabehandling tre månader före celltransfusion, relativt gott allmäntillstånd (WHO-klass 1 = uppegående och kan sköta ett lättare arbete).

I dessa fall görs operationen oftast på hemortssjukhuset och proverna transporterats till laboratoriet i Stockholm. Återgivningen av lymfocyterna sker på hemortsslasarettet och tar ungefär en timme. Patienterna följs upp med blodprover (tumörmarkörer), röntgen (dator-

MÅNGFALDIGANDE AV TUMÖR-REAKTIVA CD4+-CELLER



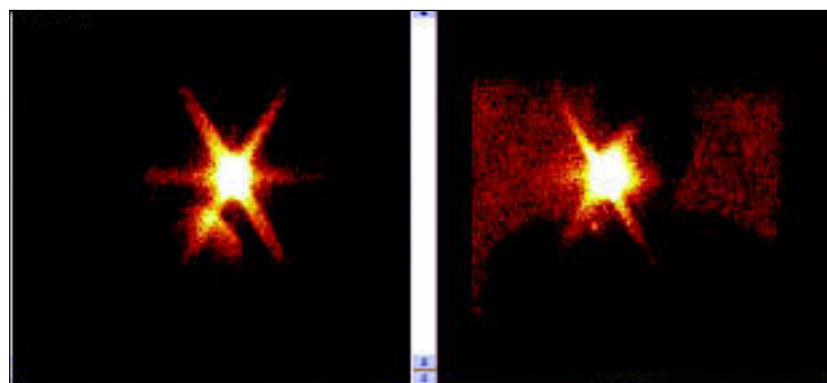
Figur 2. I steg två mångfaldigas de naturligt förekommande tumörreaktiva CD4+-lymfocyterna och ges sedan tillbaka till patienten.

tomografi, alternativt MR eller PET) och frågor om livskvalitet.

Vidare studeras på likartat sätt effekten av terapin på patienter med spritt malignt melanom. Här väljer man ofta att göra en lymfoscintigrafi som utgår från en subkutan metastas för att se var patienten har lymfkörtlar som först dränerar metastasen.

Dessa metastasdränerande lymfkörtlar har vi identifierat vid subkutana recidiv, visceral recidiv och tillhörande isolerade metastaser i buken. Figur 3 visar en lymfoscintigrafi gjord på en patient med metastas av malignt melanom på halsen och man ser en första dränerande lymfkörtel till metastasen strax ovan nyckelbenet.

Eftersom metodiken är relativt universell pågår också observationsstudier



Figur 3. Lymfoscintigrafi gjord på en patient med metastas av malignt melanom på halsen. Den första dränerande lymfkörteln till metastasen syns strax ovan nyckelbenet.

av patienter med urinblåsecancer och äggstockscancer.

I samarbete med Kings college i London som har ett upptagningsområde på 20 miljoner invånare studeras sentoclonemetoden vid behandling av patienter med primär levercancer respektive patienter med gallgångscancer.

Referenser

1. Parkin, D.M., F. Bray, J. Ferlay et al. 2005. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74.
2. Kamangar, F., G. M. Dores, W.F. Anderson. 2006. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137.
3. Kiessling, R., M. Hanson. 2007. Lovande försök med T-cellsbaserad immunterapi. *Onkologi i Sverige* 2:66.
4. Dudley, M., E., J.R. Wunderlich, J.C. Yang et al. 2005. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 23:2346.
5. Palucka, A. K., B. Laupeze, C. Asford et al. 2005. Immunotherapy via dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 560:105.
6. Marits, P., M. Karlsson, K. Dahl et al. 2006. Sentinel node lymphocytes: tumour reactive lymphocytes identified intraoperatively for the use in immunotherapy of colon cancer. *Br J Cancer* 94:1478

MAGNUS THÖRN, ÖVERLÄKARE OCH UNIVERSITETSLEKTOR I KIRURGI, KIRURGIKLINIKEN, KAROLINSKA INSTITUTET OCH SÖDERSJUKHUSET



OLA WINQVIST, ÖVERLÄKARE OCH DOCENT I KLINISK IMMUNOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



Nu även vid
ickemalign opioidekänslig smärta

NYCOMED

Matrifen® fentanylplåster

är lika effektivt som Durogesic¹ men
innehåller mindre mängd fentanyl
– både före och efter användning!²
Visst är det bra?

1. Poster av Nolte T, et al. Deutsche Schmerz Forum in Frankfurt den 23 mars 2006.
2. Före användning: ~ 35% mindre mängd fentanyl. Efter användning (72 h): ~ 60% mindre mängd fentanyl. För mer information se produktresumé.

Hittills upphandlat i:

Stockholm,
Västra Götaland,
Östergötland
och Skåne.



Alla plåster säljs i förpackningar om 5 och 10 plåster.

För behandling av svår kronisk smärta där endast opioider erbjuder
tillräcklig analgetisk effekt. ❖ Beroendeframkallande läkemedel.
Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
För ytterligare information se www.fass.se

Nycomed AB, 08-731 28 00, www.nycomed.se

Hematologen vid Akademiska sjukhuset i Uppsala

BIDRAR TILL CANCER-VÅRDEN I HELA LANDET

Mycket svåra sjukdomar, en lättarbetad avdelningsvåning, upptagningsområde med cirka en femtedel av landets befolkning och starkt engagemang i banbrytande forskning – det är en snabb sammanfattning av hematologiska kliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Verksamhetsområde hematologi på Akademiska sjukhuset i Uppsala har som specialitet att göra allt.

– Vi skiljer oss nog från andra hematologkliniker genom att vi tar emot patienter av alla åldrar, från 0 till 100, vi behandlar alla typer av blodsjukdomar och vi utför blodstamcellstransplantationer av bägge slagen autolog, från patienten själv, och allogen, från andra givare, berättar avdelningschef Anette Skoglund.

Verksamheten för hematologi (blodsjukdomar) på Akademiska tillhör divisionen för onkologi, torax och medicin, OTM, och består av en vårdavdelning med 22 vårdplatser och en mottagningsdel. Avdelning och mottagning ligger i direkt anslutning till varandra. I mottagningen ingår läkarmottagning, transplantationsmottagning och en behandlingsdel där patienter får poliklinisk behandling med bland annat blod- och trombocytttransfusioner, antibiotika-dropp och cytostatika.

DUKTIGA PÅ OMVÅRDNAD

Hematologin upptar ett helt våningsplan i ett av de nyaste husen på sjukhusområdet.

– Vi är glada att verksamheten finns på ett begränsat område på samma våningsplan. Det blir mer lättarbetat och underlättar omvårdnaden av patienterna, säger Anette Skoglund.

Inom verksamhetsområdet har man arbetat målinriktat med kvaliteten på bemötandet.

– Jag tycker vi har blivit duktiga på omvårdnad.

Alla patientrum har fönster med utsikt utåt, medan personalrummen vetter mot ljusgården i byggnad 50.

Patienterna får enkelrum, men det finns två sängar i varje rum.

– Anhöriga skall alltid kunna erbjudas sängplats som en trygghet både för dem och patienten.

Hematologen har tre egna patientlägenheter i Uppsala. Blodsjukas förening i Uppsala/Örebro-regionen har bekostat inredningen i en av lägenheterna. De

används för hemslussning av patienter som bor långt bort i landet

Om enheten är avgränsad till en lättarbetad yta så är upptagningsområdet desto större. Det sträcker sig från Nyköping i söder, via Värmland och Västmanland upp till Dalarna. Stockholms län ligger som en parentes i mitten. Området för Akademiska har ca 1,9 miljoner invånare. Kliniken hade förra året 7 600 vårddygn, varav 60 procent var riks- eller regionvård.

Här arbetar 12 läkare och 65 sjuksköterskor och undersköterskor.

ÄVEN VANLIG BLODBRIST

Hematologen behandlar såväl godartade som maligna blodsjukdomar. Blodcancersjukdomar som leukemi, kronisk myeloisk leukemi och kronisk lymfatisk leukemi är en stor del av patientfallen. På Akademiska har dock hematologen aldrig varit organiserad ihop med onkologen. Kliniken är en avknoppning från medicinkliniken.



Tack Tack Tack Tack

Om ni visste
mycket
bit, der

Vi
50c

TACK

Tack för
att ni tog hand
om mig i Västra
År 2006

Personalen
på 50c



– Hematologi omfattar ju även vanlig blodbrist och inte bara maligna cancerdiagnoser, säger Anette Skoglund.

Till skillnad från cancertumörer som kan behandlas lokalt, drabbar blodcancer benmärgen där blodcellerna bildas och sjukdomen finns sedan spridd i hela blodomloppet. Förutom behandling med cellgifter är transplantation av blodstamceller därför en viktig behandling (SCT).

– Det är en komplicerad behandling som kräver hela sjukhusets resurser, säger överläkare Bengt Smedmyr som är verksamhetschef.

Han menar att det därför är en stor fördel att höra till ett stort och komplett sjukhus med akademisk koppling.

NATIONELLA RIKTLINJER

På Akademiska sjukhuset i Uppsala har man varit starkt engagerade i att ta fram nationella riktlinjer för cancerbehandlingar.

– Som stort forskningssjukhus kan vi hänga med i allt det nya som kommer fram och medverka till att cancervården är likvärdig i hela landet, säger Bengt Smedmyr.

I sitt forskningsarbete har Akademiska ett mycket nära samarbete med bland annat sjukhuset i Örebro.

De flesta maligna blodsjukdomar drabbar relativt få människor och brukar räknas till en grupp sjukdomar som kallas "orphan diseases", ungefär "bortglömda sjukdomar", som inte blir före-

2000 kom läkemedlet Glivec, för vilket hematologen vid Akademiska tidigt var med i de kliniska prövningarna.

– Det innebar en total behandlingsrevolution. Transplantation som första handsval ersattes av medicinering. Av patienter som får Glivec är det bara ett fåtal som måste få stamcellstransplantation, berättar Bengt Smedmyr.

Ett annat framsteg de senaste åren är nya antikroppsbehandlingar som ges i stället för cellgifter. De har bättre effekt och ger färre biverkningar.

FORSKNING PÅGÅR

Cancer är efter ischemisk hjärtsjukdom den näst vanligaste dödsorsaken i västvärlden och det finns ett stort behov av

"Upptagningsområdet för Akademiska har ca 1,9 miljoner invånare. Kliniken hade förra året 7 600 vårddygn, varav 60 procent var riks- eller regionvård."

På hematologen vid Akademiska gjordes förra året drygt 100 stamcellstransplantationer. Sedan starten med den behandlingen har man utfört närmare 1 500 transplantationer. En tredjedel av dem är allogena, med stamceller från annan än patienten själv, och en ökande andel av dem är från obesläktade givare.

På Akademiska sker alla stamcellstransplantationer på hematologen. Så är det inte på så många andra sjukhus.

– Fördelen är att vi får bra rutin och håller kunskaperna dagsfärska. En barnklinik skulle kanske få utföra endast ett tiotal transplantationer om året, säger Bengt Smedmyr.

Trots det stora antalet transplantationer kan kliniken hålla köbildning borta. Att alla stamcellstransplantationer koncentreras till en klinik har möjligen en baksida.

– Personalen får uppleva en större andel patientfall där det inte går bra och det kan vara tufft, säger Anette Skoglund.

mål för miljardslukande läkemedelsutveckling eftersom läkemedelsindustrin inte ser möjlighet att få kostnadstäckning efter lansering. De nationella riktlinjerna är därför till stor hjälp för att sprida kunskaper om hur dessa sjukdomar bäst behandlas.

Sedan stamcellstransplantationer infördes vid Akademiska 1985 har man kunnat konstatera en minskad dödlighet orsakad av komplikationer under behandling. Diagnostiken har blivit bättre, virusjukdomar upptäcks tidigare och antibiotikabehandlingarna har förbättrats.

På diagnossidan har genetiken fått genomslag. Tumörcellens nedärvda anlag för att svara på eller inte svara på viss behandling hjälper läkarna att välja optimal behandling i det enskilda fallet.

Ett av de genombrott i behandling av blodcancer som Bengt Smedmyr nämner gäller kronisk myeloisk leukemi, KML. På 90-talet var det den vanligaste formen av blodcancersjukdom som behandlades med allogen transplantation. År

nya cancerläkemedel för alla cancertyper. I dag finns cirka 45 cancerläkemedel registrerade i Sverige. För de nyligen registrerade läkemedlen har det tagit 10–15 år från att man upptäckt att ämnet var aktivt mot tumörceller fram till att det blivit godkänt för användning hos patienter, och utvecklingsprocessen är mycket kostsam. Som bäst tillförs några få läkemedel per år till läkemedelsarsenalen.

Hematologen är starkt involverad i både klinisk och preklinisk forskning. För närvarande deltar enheten i 20 kliniska läkemedelsstudier i fas I–III, både företagsbekostade och akademiskt bekostade studier. För att sköta dessa studier har man en klinisk forskningsenhet med tre forskningssköterskor.

Inom den prekliniska forskningen har hematologen ett nära samarbete bland annat med avdelningen för klinisk farmakologi vid Akademiska sjukhuset. Där ingår man i en forskargrupp på cirka 30 personer kallad Cancer Pharmacology & Informatics.

... kliniken i fokus



Bengt Smedmyr och Anette Skoglund.

– Det är en stor grupp och den ägnar sig huvudsakligen åt preklinisk utveckling av nya cancerläkemedel, säger forskande specialistläkaren Anna Åleskog.

Identifiering av ämnen med effekt på tumörceller kan ske på olika sätt, exempelvis genom att slumpmässiga observationer följs upp, genom att man studerar många olika kemiska substanser för att se hur de påverkar tumörceller, genom att man framställer nya ämnen besläktade med redan kända läkemedel eller att man designar substanser som verkar på kända biokemiska vägar i tumörcellerna.

Inom forskargruppen Cancer Pharmacology & Informatics har man byggt upp metoder för att man på ett snabbt och effektivt skall kunna söka igenom en stor mängd kemiska substanser för att identifiera ett potentiellt cancerläkemedel.

– När man hittat en intressant substans studerar man den vidare för att se vid vilken tumörtyp substansen skulle kunna vara mest effektiv och vilka andra cancerläkemedel som substansen skulle

Hematologen Akademiska sjukhuset Uppsala

Personal: 12 läkare, 65 ssk och usk

Vårdplatser: 22

Vårddygn 2006: 7600

Blodstamcellstransplantationer
2006: 105

Blodstamcellstransplantationer
1985–2006: 1460





Mayne 0699 A

Oxaliplatin Mayne

Ett generiskt alternativ

Mayne Pharma har som huvudmålsättning att ta fram generiska alternativ till redan etablerade produkter, framförallt inom onkologi.

Oxaliplatin Mayne 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning är ett nytt cytostatikum från Mayne Pharma. Oxaliplatin Mayne är ett generikum till Eloxatin®.

Läkemedelsform: Pulver till infusionsvätska, lösning

Indikation: Oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) är indicerat för: Behandling av metastaserande kolorektalcancer.

Förpackningstorlek: 50 mg injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 50 mg oxaliplatin för rekonstitution i 10 ml lösningsmedel.

100 mg injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 100 mg oxaliplatin för rekonstitution i 20 ml lösningsmedel.

För mer information se www.fass.se

Mayne Pharma (Nordic) AB
Box 34116, 100 26 Stockholm
Tel. 08-672 85 00, info@se.maynepharma.com

www.maynepharma.com

Cancer Care Solutions



... kliniken i fokus

vara lämplig att kombinera med för att få bäst effekt mot tumörcellerna, säger Anna Åleskog.

– Vi använder tumörceller direkt från patienten för att mäta tumörcellernas känslighet för olika cancerläkemedel då vi anser att dessa celler bättre speglar verkligheten i patienten än vad celllinjer gör, vilket annars är vanligast att använda inom läkemedelsutveckling.

Möjligheten att använda patientceller är unikt för den akademiska forskningen där man har närheten till det kliniska arbetet med patienterna.

– Vi har hittills fått följa ett par substanser från preklinisk identifiering till kliniska fas II-studier, berättar Anna Åleskog.

TREND ATT VARA HEMMA

Hematologen har också långt utvecklat samarbete med institutionen för patologi och genetik kring olika hematologiska maligniteter, eller elakartade tillstånd. Flera av de gemensamma studierna syftar till att identifiera olika genetiska markörer i tumörcellerna som kan vara till hjälp att bedöma prognosen hos olika undergrupper av patienter och som i slutänden kanske kan hjälpa till att styra behandlingen.

– Fördelen med Akademiska sjukhuset är att det har det stora sjukhusets resurser, men samtidigt finns en närhet mellan vården och forskarlaboratorierna. Nya rön kommer snabbt patienterna till godo.

Anna Åleskogs egen forskning rör bland annat signalsubstanshämmare som är potentiella läkemedelskandidater för behandling av leukemier.

Finns det någon trend i utvecklingen av behandlingar på hematologen?

Bengt Smedmyr och Anette Skoglund svarar ja. Trenden är att fler och fler patienter får vara hemma under sin behandlingstid.

– Men det är helt frivilligt att få sin stamcellstransplantation utförd i öppenvård och patienten kan när som helst ändra sig och få bli inlagd, framhåller de.

– De flesta väljer att vara hemma om möjlighet finns, säger Anette Skoglund.

– Utan att det finns vetenskapligt belegg för det, tror vi ändå att det befrämjar behandlingsresultatet. Bland annat är patienten mer fysiskt aktiv i sin hemmiljö, säger Bengt Smedmyr på försiktigt forskarvis.

"På Akademiska sjukhuset i Uppsala har man varit starkt engagerade i att ta fram nationella riktlinjer för cancerbehandlingar."



Det innebär att de patienter som ligger inne på avdelningen är de allra svårast sjuka. Patienter som man för tio år sedan kanske inte ens skulle vågat försöka ge behandling.

De tre forskningssköterskorna ägnar sin mesta tid åt arbete med kliniska studier, antingen på nya läkemedel eller på akademisk grundnivå.

– Det är en stor fördel att sjuksköterskor får blanda forskning med daglig vårdverksamhet, säger Anette Skoglund.

Även på personalsidan har hematologen vid Akademiska varit föregångare. På 90-talet var man ensamma om att införa treskift. Det finns ingen särskild nattpersonal och alla arbetar helger ibland.

– Det medför att kompetens och erfarenhet blir likvärdig både natt och

dag. Hematologjouren känner väl igen även personalen nattetid, påpekar Anette Skoglund.

– En annan stor fördel med treskift är att det inte blir något "vi och de"-tänkande mellan olika personalgrupper, framhåller hon.

AMBASSADÖRER INOM OMRÅDET

En idé som Anette har fått förverkliga är ambassadörskap. Till varje remitterande sjukhus i upptagningsområdet är en sjuksköterska knuten som fungerar som ambassadör för hematologen. På motsvarande sätt har de sjukhusen en ambassadör utsedd.

– Tanken är att lättare få kontakt med varandra, förklarar hon. Vi kan lättare få återkoppling på den vård vi ger och löpande få veta vilka krav som vårdköparna ställer på oss.

Ambassadören från Akademiska sjukhuset rapporterar bland annat hur behandlingen för ineliggande patienter förlöper, vilken kostnadsnivå som uppnåtts samt organiserar studiebesök.

Det finns säkert anledning att återkomma till avd 50 C, hematologen, på Uppsala Akademiska Sjukhus, där vård och forskning driver en svår del av cancervården framåt. Även om de redan "gör allt" så utvecklas vården i oerhört snabb takt – "allt" blir hela tiden mer.

TEXT: JAN-OLOF SMEDBERG, FRILANS, SMEDBERGS SKRIFVERI
FOTO: ELLIOT ELLIOT



Procren Depot

Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



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

Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna, tel: 08-546 567 00, www.abbott.se

Abbott
A Promise for Life

Fallrapport

Ett exempel på aggressiv behandling av metastaserad bröstcancer

Inom Uppsala-Örebroregionen och i Stockholm påbörjades under tidigt nittital flera studier med mycket aggressiv cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer med målet att driva patienten till komplett remission eller åtminstone mycket god partiell remission vilket kunde följas upp med konsoliderande högdosbehandling med benmärgstransplantation.

Den då mycket uppmärksammade metoden med högdosbehandling följt av autolog benmärgstransplantation hade i tidiga amerikanska studier visat lovande resultat med cirka 30 procent långtidsöverlevare, och vi hade hopp om att på detta sätt kanske till och med kunna bota enstaka patienter.

Sammantaget fyra fas II-studier med aggressiv cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer påbörjades inom regionen. Först ut var "doseskalerad FEC för metastaserad bröstcancer"¹. Denna behandling (dFEC) skiljer sig på två sätt från tidigare standardbehandling (FEC). Tillägg av granulocytstimulerande faktor (G-CSF) gjorde det möjligt att öka doserna och genom att basera dosen på lägsta nivån av vita blodkroppar mellan kurerna (nadirvärden) kunde en skräddarsydd eskalering ske.

Denna behandling utgjorde sedermera en av studiearmarna i den stora nordiska adjuvanta högdosstudien SBG 9401². Sammantaget behandlades 35 patienter med metastaserad bröstcancer i Uppsala med dFEC varvid huvuddelen inom studien och hela 12 (34 procent) av patienterna uppnådde komplett remission. Av dem genomgick elva konsoliderande högdosbehandling.

Nittioalet var en era med kurativ behandlingsintention vid metastaserad bröstcancer. Men denna aggressiva behandlingsfilosofi har i dag i stort sett övergivits. Är då konceptet helt dött i dag?, frågar sig överläkare **Henrik Lindman**, och svarar genom att visa på en oväntat god långtidsöverlevnad hos patienter i Uppsala som ingick i studier på nittioalet. Kan det vara så att en subgrupp metastaserade patienter har mer nytta av aggressiv behandling än andra, undrar han.

De tre övriga studierna som pågick i regionen under nittioalet var alla med kombinationer av anthracykliner och taxaner.

INTE LÄNGRE I BRUK

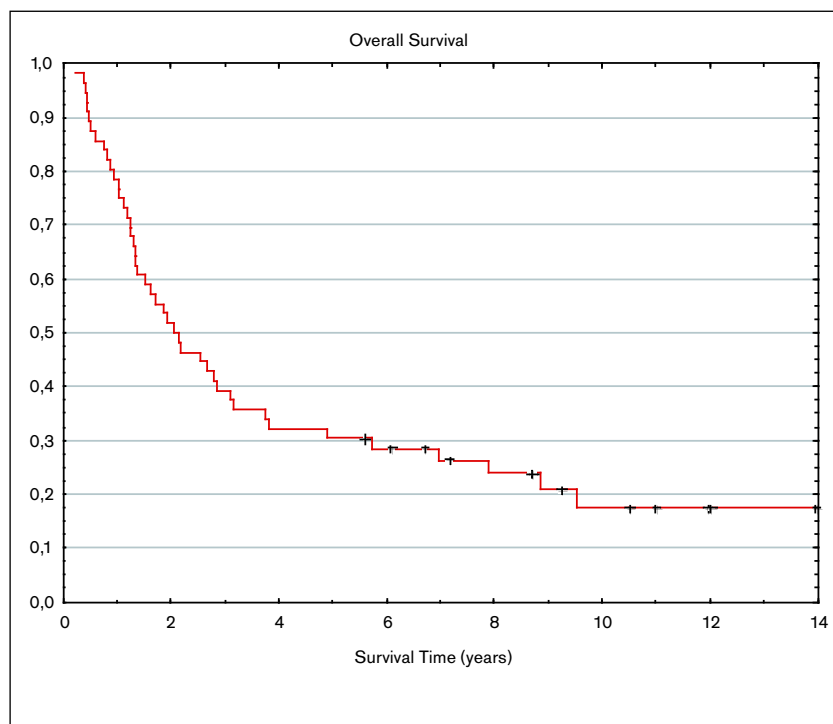
Denna aggressiva behandlingsfilosofi för metastaserad bröstcancer har i dag i stort sett övergivits. Skälen är flera: Högdosbehandling av bröstcancer visade sig i randomiserade studier vara betydligt mindre effektiv än vad de tidiga försöken visade^{3,4} och de två sydafrikanska studierna som var de mest framgångsrika visade sig vara flagranta exempel på forskningsfusk vilket uppdagades när en kommission från USA 1999 gjorde en audit på plats⁵.

Vid början av 2000-talet ansågs det således inte längre finnas någon grund för högdosbehandling av bröstcancer varvid konceptet med aggressiv induktionsterapi föll. Ett annat skäl till att man i dag mer sällan ger aggressiv kombinationskemoterapi är resultatet från Intergroup E1193-studien publicerad år 2003⁶, vilken inte visade någon överlevnadsfördel av att kombinera en anthracyclin och taxan jämfört med att ge behandlingarna sekventiellt och skifta vid progress.

"Högdosbehandling av bröstcancer visade sig i randomiserade studier vara betydligt mindre effektiv än vad de tidiga försöken visade."



ÖVERLEVANDEN FÖR HÖGDOSBEHANDLADE PATIENTER MED METASTASERAD BRÖSTCANCER



Figur 1. Överlevnaden för de totalt 56 patienter med metastaserad bröstcancer som behandlades med högdosbehandling följt av autolog transplantation av stamceller i Uppsala under 90-talet.

Är då konceptet helt dött i dag och hur gick det egentligen för de patienter som genomgick högdosbehandling med autolog stamcellsstöd i Uppsala?

Vid en långtidsuppföljning 2005 kunde vi konstatera att 18 procent av patienterna fortfarande var recidivfria efter median 9 år och att femårsöverlevnaden var 30 procent (figur 1). Detta skulle kunna vara en effekt av selektionen av responders i kombination med att patienterna var receptorpositiva och underhölls med modern endokrin behandling.

Dock visade det sig oväntat att långtidsöverlevnaden inte var bättre för receptorpositiva jämfört med receptornegativa, en observation som även gjorts i den adjuvanta högdosstudien SBG 9401⁷. Kan det vara så att en subgrupp metastaserade patienter har mer nytta av aggressiv behandling än andra? En ansats för att belysa detta var CORE-studien med randomisering mellan cytostatika och endokrin behandling, som tyvärr blev avbruten i förtid.

Bröstcancersjukdomens stora heterogenitet i kombination med moderna möjligheter till genetisk subgruppering borde kunna öppna dörren för intressanta studier.

FALLRAPPORT

Primärt metastaserad bröstcancer behandlad med dosintensiv cytostatika och dubbel högdosbehandling följt av återinfusion med autologa stamceller.

Patienten har en komplicerad och oförutsägbart sjukhistoria där flera frågetecken kvarstår.

En 40-årig kvinna inkom mars 1996 med en självupptäckt bröstcancer lateralt i vänster bröst. Hon opererades med sektorresektion och axillärutrymning vilket två veckor senare följdes av en mastektomi på grund av bristande radikalitet.

PAD visade en 1,7 cm stor medelhögt differentierad duktal bröstcancer med omfattande duktal cancer in situ i omgivande vävnad. Tumören var både östrogen- och progesteronreceptorpositiv och hade hög proliferation (enligt S-fasanalys). I axillen undersöktes åtta lymfkörtlar varav tre hade omfattande metastasering.

Redan vid en preoperativ lungröntgen noterades en tumör vid höger hilus med atelektas i höger ovanlob. En uppföljande CT gjordes postoperativt vilken visade en 8x8x7 cm stor tumör medialt ventralt i höger lunga samt en misstänkt tumör på 3x3x2 cm vid höger lungas apex. Den stora tumören biopsierades och PAD bekräftade att det rörde sig om en epitelial cancer varvid patienten bedömdes som primärt metastaserad. Sammantaget en T1N1M1-tumör.

MÄTTLIGT TILL LÄTT ILLAMÅENDE

Liksom de flesta andra patienter yngre än 60 år med nyupptäckta metastaser behandlades hon enligt ett protokoll för dosintensiv behandling med 5-FU, Epirubicin och Cyklofosfamid (FEC) med G-CSF, antibiotikaproylax och skräddarsydd dosering enligt ett eskaleringsschema. Patienten erhöll fem dFEC-kurer i dosstegen 1-2-2-2-3. Den uppnådda dosintensiteten var F 595^{mg/m2/3v}, E 91^{mg/m2/3v}, C 1195^{mg/m2/3v}. Detta motsvarar ungefär 100 procent, 150 procent respektive 200 procent av dosintensiteten för standard F₆₀₀E₆₀C₆₀₀.

De subjektiva biverkningarna var endast måttligt till lätt illamående vid sidan av en förväntad leukopeni (grad 4) vid tiden kring nadir. Redan efter tre kurer hade den stora lungmetastasen minskat till 2 cm varför patienten enligt vår gällande rutin anmäldes för konsoliderande högdosbehandling med stamcellsstöd.

Efter behandling nummer fem skördades 4,9 miljoner CD34-positiva stamceller, vilket gott och väl ansågs räcka till två transplantationer. Hon erhöll i slutet av augusti 1996 först en behandling med högdos melfalan följt av återinfusion av cirka hälften av stamcellerna två dagar senare. I slutet av september erhöll hon högdosbehandling nummer två bestående av Cyklofosfamid, Tiothepa och Carboplatin (CTCb) och sedan återstående stamceller.

ERBITUX® 5mg/ml

Blocks EGFR – opens new options

CETUXIMAB

NY
formulering

Koncentrerad bekvämlighet

Den nya ERBITUX 5 mg/ml formuleringen – för snabb, flexibel och enkel beredning och administrering



- Mindre vätska innebär mindre hantering
- Färdig att användas eller spädas om så önskas*
- Inget filter behövs

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

Erbitux®

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 skivepitelcancer i huvud och hals. **Förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. E.Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För övrig information se www.fass.se

*Steril NaCl 0.9%, Data on file

S.CET.07.05.01

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

MERCK
SERONO

Patienten vårdades åter inläggande i cirka tre veckor på hematologkliniken och gavs därefter ytterligare konsoliderande behandling i form av strålbehandling 2 till 50 Gy mot lunghilus samt fossa infra- och supraclavikularis på höger sida. Avslutningsvis inleddes endokrin behandling med tamoxifen.

Efter 3 års tamoxifenbehandling återkom patienten i slutet av januari 2001 med två månaders anamnes på andningsbesvär. Lungröntgen visade omfattande pleuravätska i höger pleura. Hon tappades med två dagars mellanrum på sammanlagt 3 100 ml pleuravätska. Vid andra tillfället uppstod en pneumothorax varvid hon överfördes till lungkliniken för pleurodes. Cytologin från pleuravätskan visade inga maligna celler och en pleurabiopsi var också negativ. Dock visade CT suspekt tumör vid höger hilus som ej biopsierades.

SNABB FÖRSÄMRING

Patienten försämrades snabbt och en ekokardiografi påvisade en vänsterkammarfunktion med EF<15 procent! Efter ett snabbt beslut gavs sviktbehandling med ACE-hämmare och diuretika följt av behandling med Docetaxel i dosen 75^{mg/m²}.

Patienten blev klart förbättrad inför kur nummer två och dosen kunde ökas till 100^{mg/m²}. Redan efter tre kurer med Docetaxel visade CT inga tecken på tumörväxt

och patienten gavs ytterligare tre konsoliderande cytostatikadoser till sammanlagt sex behandlingar. Hon var i detta läge i gott skick men med dyspné vid måttlig ansträngning. Någon ytterligare antitumoral behandling gavs ej.

Vid uppföljning två år senare arbetar hon 75 procent och mår bra förutom lätta symptom på hjärtsvikt (NYHA 1).

I januari 2004 noterade patienten en resistens i vänster axill som opererades samma månad. Histopatologisk undersökning visade en axillmetastas av samma fenotyp som primärtumören 1996 och att tumören var HER-2-negativ. Som ytterligare behandling gavs åter strålbehandling, 2 till 50 Gy mot axillen och dessutom inleddes åter endokrin behandling, nu med aromatas-hämmare i form av letrozole.

Patienten är i april 2007 fortfarande i komplett remission. Förutom letrozole står hon på en kombinationsbehandling av ACE-hämmare och betablockad och har ett LVEF på 30–45 procent. Hon är subjektivt fläsigt men arbetar 75 procent. Sedan ett år har också en osteopeni noterats vid bentäthetsmätningar. Detta kan förmodligen förklaras av kombinationen av tidigt klimakterium (40 år) och behandlingen med aromatas-hämmare. En nyligen utförd CT visar inga tecken till tumörsjukdom.

FRÅGOR KRING FALLET

Många frågetecken har funnits sig under vägen och kvarstår fortfarande:

1. Var de primära lungförändringarna verkligen bröstcancer?

Den mycket snabba responsen ger misstanken om feldiagnos. Biopsin 1996 visade dock att det rörde sig om en epitelial tumör och sannolikheten att en samtidig andra epitelial tumör skulle uppträda, som dessutom skulle vara extremt cytostatikakänslig, måste vara mycket låg.

Den goda responsen var ej heller unik då hela 30 procent av bröstcancerpatienterna i denna serie uppnådde komplett remission. Sammantaget är tolkningen att det trots allt rörde sig om en äkta primärt metastaserad bröstcancer vilken normalt har mycket sämre prognos. En ny eftergranskning av lungbiopsin är dock påkallad.

2. Var recidivet 2001 ett äkta recidiv och varför fick hon en sådan uttalad hjärtsvikt? Kan pleuravätskan och fynden enbart förklaras av

hjärtsvikten eller kan hjärtsvikten förklaras av recidivet?

Patientens totaldos av epirubicin var 453^{mg/m²}, vilket är nästan exakt hälften av den rekommenderade maxdosen. Enligt danska data är risken för 25-procentig hjärtfunktionsnedsättning cirka 60 procent tre år efter behandlingen om man närmar sig maxdosen och anthracyclin-toxiciteten kommer ofta fördröjt⁸.

Två högdosbehandlingar kan dock ha påverkat hjärtfunktionen negativt och hon hade dessutom erhållit strålbehandling mot hilusområdet cirka fem år tidigare med 40 Gy mot cirka 20 procent av hjärtvolymen, men i huvudsak mot höger förmak. Vid utredningen inför transplantationerna hade hon ett LVEF på 60 procent. Efter granskningar av CT-bilder och diskussioner har vi tolkat det som en kombination av hjärttoxicitet och hemodynamisk påverkan från ett recidiv. En alternativ teori är att det kan ha rört sig om en fördröjd toxisk reaktion i lungparenkymet som svarat på kortisonet i samband med docetaxelbehandlingarna.

3. Kan den långa remissionen 1996–2001 förklaras av att hon fick endokrin terapi med tamoxifen?

Mot detta talar att hon mellan 2001 till 2004 inte visade tecken på progress i lunga eller mediastinum trots att hon ej fick endokrin behandling under den tiden.

4. Utredningen och behandlingen skiljer sig på flera punkter från hur hanteringen troligen skulle se ut i dag. Till det bättre eller sämre?

- Till att börja med görs i dag ingen regelmässig metastasutredning för patienter med <4 positiva lymfkörtlar. Således skulle tumören sannolikt ha primärt uppfattats som T1N1M0 och adjuvant cytostatikabehandling skulle ha inletts (med komplett remission som följd?).

- Om lungmetastaserna trots allt skulle ha noterats tidigt kan även operationen av primärtumören ifrågasättas. Det är inte självklart att M1-patienter skall primäropereras.

- Som förstalinjesbehandling av metastaserad bröstcancer skulle man san-

"Kan det vara så att en subgrupp metastaserade patienter har mer nytta av aggressiv behandling än andra?"

nolikt i dag överväga en aromatashämmare följt av mildare cytostatika, alternativt den omvända sekvensen om patienten har symptom.

- Högdosbehandling ges i dag inte till bröstcancerpatienter utanför studier, och sådana studier varken pågår eller planeras i Sverige i dag.

- Dosintensiv kombinationscytostatika ges inte till patienter med metastaserad bröstcancer i dag. Fokus ligger nu snarare kring eventuellt tillägg med antikroppar och tyrosinkinashämmare. Om dosintensifiering med G-CSF görs i dag ökas normalt sett inte doserna vid varje kur utan i stället kortas intervallen (vanligen från 3 till 2 veckor), så kallad accelererad eller "dose-dense"-behandling.

- "Skräddarsydd" dosering eller individuellt toxicitetsbaserad behandling är ett pragmatiskt sätt att hantera den stora skillnad i tolerans som ses mellan olika patienter. Den används dock sällan i dag i klinisk rutin och vi väntar på resultatet från den randomiserade studien SBG 2000-1 där konceptet är testat.

Denna patient är möjligen ett exempel på att cytostatika många gånger kan var ytterst effektivt vid bröstcancer. Den goda prognosen som vi ofta ser hos enstaka patienter med metastaserad bröstcancer förklarar vi i dag ofta som resultat av bra endokrin behandling. Är det alltid så?

Referenser

1. Lindman H, Åström G, Ahlgren J, Villman K, Blomqvist C, Nygren P, et al. Individually tailored toxicity-based 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) therapy of metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2007;46:165-171.
2. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000;356(9239):1384-91.
3. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. N Engl J Med* 2000;342(15):1069-76.
4. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(1):7-16.
5. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, Herman AA, et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 2000;355(9208):999-1003.

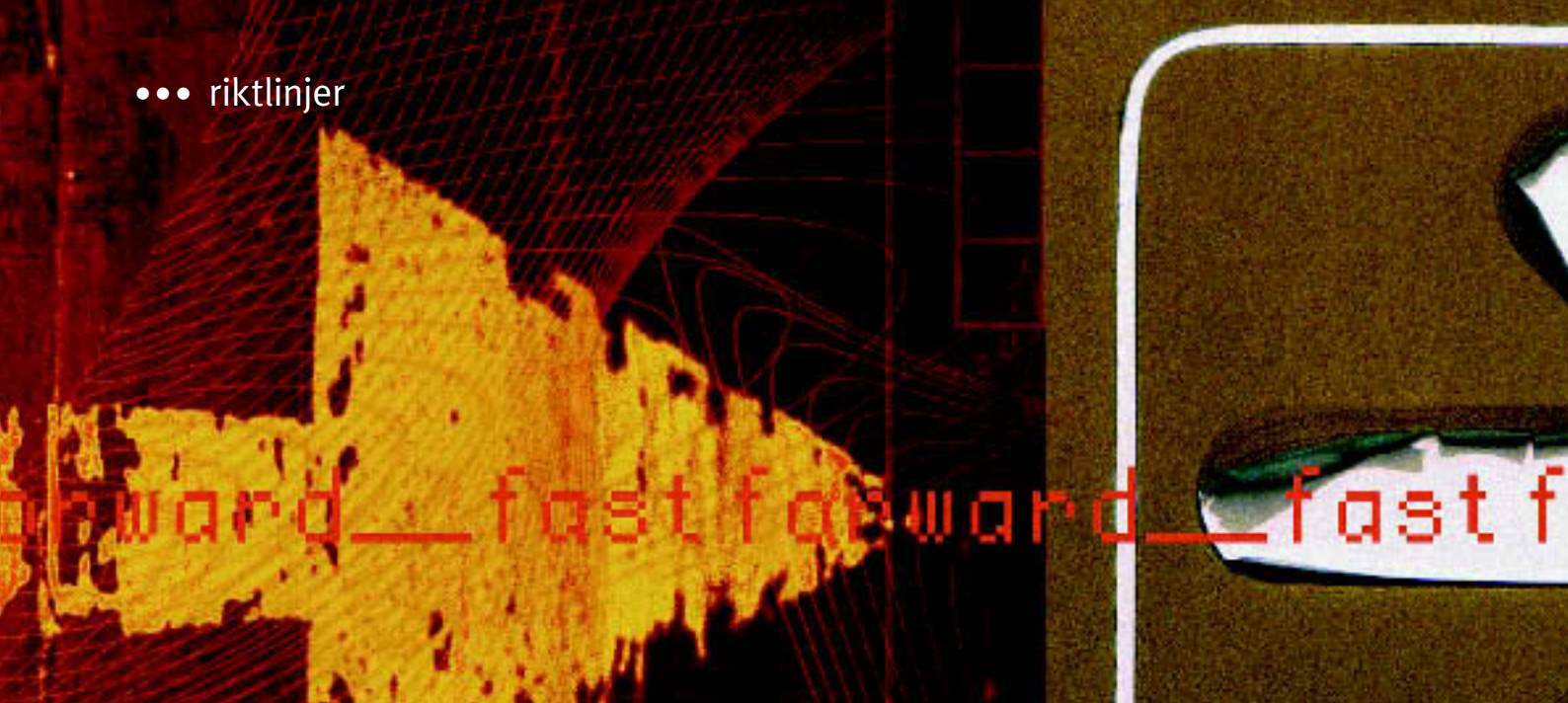
6. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.

7. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmstrom P, et al. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18(4):694-700.

8. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13(5):699-709.

HENRIK LINDMAN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA





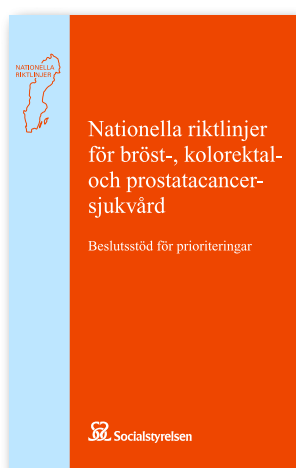
Nationella riktlinjer för cancersjukvård klara

Nationella riktlinjer för vård av patienter med cancer i bröst, tjocktarm-ändtarm och prostata är nu publicerade i tryckt form och finns också att hämta på Socialstyrelsens hemsida för Nationella riktlinjer.

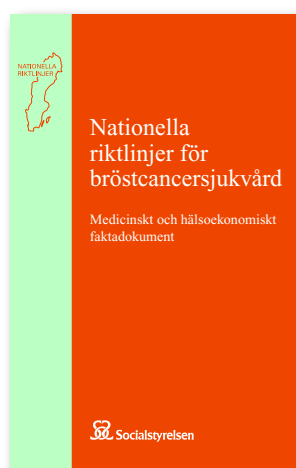
Riktlinjerna består dels av ett faktdokument för respektive tumörform och ett samlat beslutsstödsdokument med rekommendationer. Socialstyrelsen anpassar också beslutsstödsdokumentet till andra målgrupper som politiska beslutsfattare, patienter, närstående. Det innebär att beslutsstödsdokumentet populariseras för gruppen patienter och närstående, och att politikerversionen fokuserar mer på de politiska aspekterna av de Nationella riktlinjerna.

Riktlinjearbetet har varit mycket omfattande och engagerat mer än 100 personer (läkare, sjuksköterskor och andra yrkesgrupper samt patientföreningar). Den preliminära versionen av riktlinjerna har dessutom ventilerats vid kunskapsseminarier inom de sex hälso- och sjukvårdsregionerna där också förtroendevalda, ledande tjänstemän och företrädare för vårdens olika professioner deltagit.





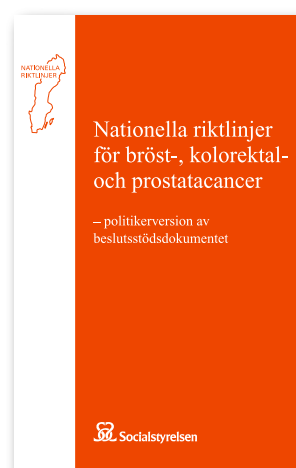
Huvuddokument



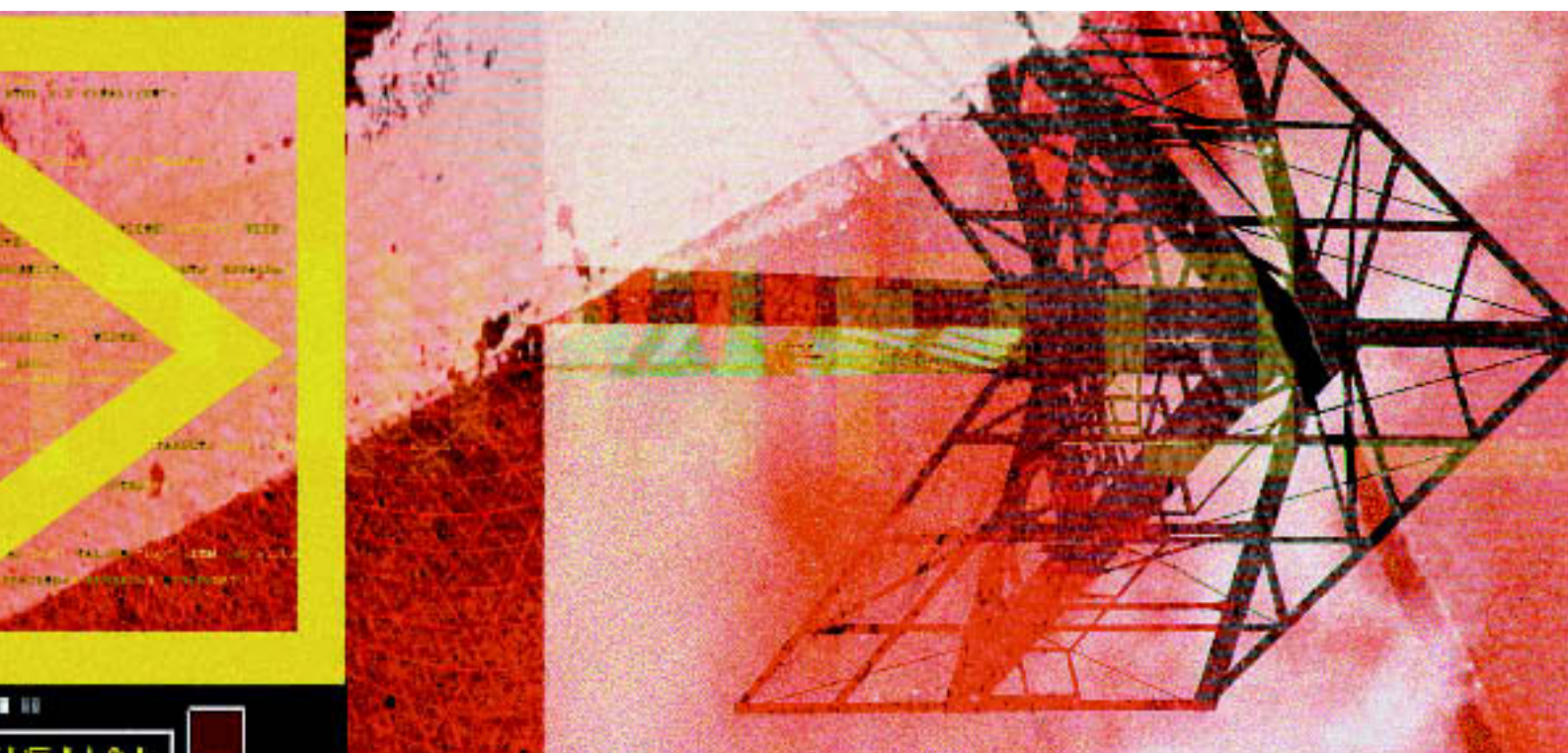
Faktadokument



Populärversion



Politikversion med beslutsstödsdokumentet.



VARFÖR BEHÖVS NATIONELLA RIKTLINJER?

Tre skäl talar starkt för behovet av Nationella riktlinjer inom cancervården: Det finns skillnader i praxis, det finns skillnader i kvalitet och det finns svåra prioriteringsfrågor såväl för klinikerna som för sjukvårdshuvudmännen som följd av ökande incidens och ökade möjligheter till behandling.

SKILLNADER I PRAKIS

Alla tillgängliga register inom svensk cancersjukvård talar för att det finns skillnader i praxis mellan olika lands- och kommuner. I vissa avseenden är skillnaderna betydande och svårförståeliga/svårförklarade (figur 1). Skillnader i användning behöver a priori inte betyda skillnader i vårdens kvalitet eller patientens möjligheter att bli botad från sin sjukdom. Men stora skillnader i praxis borde vara utgångspunkt för en seriös analys av anledningarna till skillnaderna (kostnader? utbildningsnivå? dålig följsamhet av vårdprogram?).

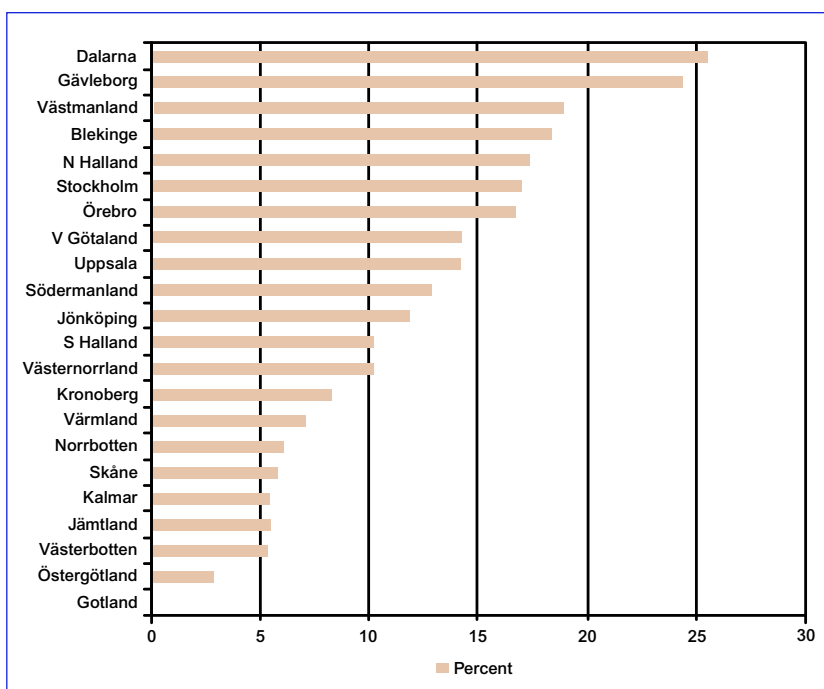
Förhoppningsvis kan de nationella riktlinjerna initiera denna analys och därmed resultera i mer enhetlig praxis.

SKILLNADER I KVALITET

Registerdata visar helt klart att det även finns skillnader i olika kvalitetsaspekter på vården av patienter med bröst, kolorektal- och prostatacancer. Ett exempel kan tas ur Svenska rektalcancerregistret från 2006.

Sverige har mycket goda resultat i internationellt perspektiv men betydande skillnader mellan sjukhus. För sjukhus som opererat fler än 200 patienter mellan 1995–2003 kan man se följande va-

ANDEL MÄN MED PROSTATACANCER SOM BEHANDLAS MED ANTIANDROGEN



Figur 1. Andel män med prostatacancer som får palliativ behandling med antiandrogen per län, 2005.

GEMENSAMMA KVALITETSINDIKATORER

- Överlevnad och dödlighet.
- Multidisciplinär bedömning i enlighet med fastställda vårdprogram.
- Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister med tillhörande vårdprogram.
- Tid från remissutfärdande till första läkarbesök på specialistmottagning.
- Tid från diagnostisk åtgärd till besked om diagnos.
- Tid från behandlingsbeslut till terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer.
- Användning av NRS-skala för skattning av smärta i livets slutskede.
- Registrering av dödsfall i palliativa registret.
- Ordination av parenteral opioid i livets slutskede.
- Tillgång till kontaktsjuksköterska med tydligt definierat uppdrag.

Figur 2. Många kvalitetsindikatorer är gemensamma för de tre cancerformerna (bröst, tjocktarm- och prostatacancer).

• Frekvens av postoperativ dödlighet inom 30 dagar	0,4–5,7 procent
• Frekvens av reoperationer inom 30 dagar	5,4–16,5 procent
• Frekvens av lokalrecidiv inom 2 år	3,7–17,6 procent

riationer:

En viktig del av riktlinjearbetet har därför varit att finna lämpliga kvalitetsindikatorer som ska kunna belysa och möjliggöra adekvata jämförelser inom avgränsade områden i cancersjukvården. Avsikten är således att indikatorerna ska täcka viktiga kvalitetsdimensioner inom alla faser av sjukdomsförloppet och därmed ge förutsättningar för:

- Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård
- Säker vård
- Patientfokuserad vård
- Effektiv vård
- Jämlig vård
- Vård i rimlig tid

Kraven på indikatorerna är också att de ska kunna tillgodose följande intressenters behov av information om hälso- och sjukvårdens kvalitet:

- Befolkningen
- Patienter och närstående
- Ledningsansvariga inom verksamheterna
- De anställda i sjukvården
- Sjukvårdshuvudmännen

Riktlinjerna innehåller dels indikatorer som är gemensamma för de tre tumörformerna (figur 2), dels sådana som är specifika för respektive tumörform (figur 3).

KVALITETSINDIKATORER FÖR KOLOREKTAL CANCER

- Andel patienter reopererade inom 30 dagar efter primäroperation.
- Letalitet inom 30 dagar efter operation.
- Frekvens av bäckensepsis (anastomosinsufficiens) efter operation med främre resektion på grund av rektalcancer.
- Antal undersökta lymfkörtlar efter transabdominell operation för kolon- respektive rektalcancer stadium T1–T3.
- Tid mellan operation och start av adjuvant cytostatikabehandling hos patienter med koloncancer i stadium II med riskfaktorer resp stadium III.
- Död inom 60 dagar efter start av cytostatikabehandling
- Andel patienter som utvecklar lokalrecidiv inom två år (recidiv i bäckenet exklusive ovarialmetastaser och skelettmastaser hos patienter opererade för rektalcancer i stadierna T1–T2/N0–N2/M0, T3/N0–N2/ M0 respektive T4/N0–N2/M0).

Figur 3. Exempel på kvalitetsindikatorer för en cancerform, här kolorektal cancer.

VIKTIGA PRIORITERINGSFRÅGOR

Underlaget för prioritering har varit en omsorgsfull genomgång av de åtgärder som kan bli aktuella vid olika tillstånd under tumörernas sjukdomsförlopp. För var och en av de tre tumörformerna har man identifierat 150–200 kombinationer av tillstånd/åtgärder och för varje kombination har de medicinska och hälsoekonomiska faktagrupperna bedömt svårighetsgrad, effekt av åtgärden, kostnadseffektivitet och evidens för effekt och kostnadseffektivitet.

Prioriteringsgrupper med erfarna kliniker har sedan rangordnat åtgärderna enligt en skala 1 till 10, med 1 som högsta prioritet. Åtgärderna har även av faktagrupp kunnat klassas som olämpliga att utföra ("Icke-göra-listan") eller som lämpade för fortsatt forskning före allmän klinisk tillämpning ("FOU-listan").

Det samlade resultatet av prioriteringen finns redovisat i rangordningslistor för

var och en av de tre tumörformerna och med en layout enligt figur 4.

Arbetet har visat att det går att komma överens om prioritering till exempel mellan botande och lindrande insatser, och mellan diagnostiska och terapeutiska åtgärder. Det har också varit möjligt att ta ett steg från enbart vertikal prioritering inom en sjukdomsgrupp till att faktiskt lyckas göra en horisontell gemensam prioritering för alla tre cancerformerna. Många generella cancervårdsfrågor, men även mer specifika bedömningar av tillstånd och åtgärder är också av den karaktären att de kan extrapoleras och tillämpas för andra tumörsjukdomar.

KURATIVT SYFTANDE

BEHANDLING AV BRÖSTCANCER

I beslutsstödsdokumentet redovisas rekommendationerna i imperativform och med tabeller som illustrerar skillnader i prioritet för alternativa behandlingar för

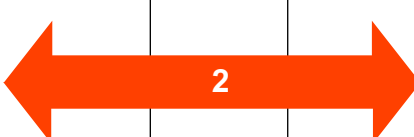
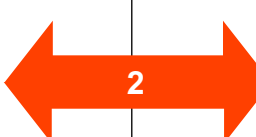
samma tillstånd. Här följer några exempel på imperativformer för rekommendationer för bröstcancer:

- Möjliggör ett multidisciplinärt arbetsätt.
- Säkerställ tillgång till bröstkirurgi med sentinel node och intraoperativt fryssnitt till kvinnor med operabel bröstcancer.
- Använd inte axillutrymning när sentinel node kan utföras.
- Säkerställ tillgång till tamoxifen som adjuvant behandling till hormonreceptorpositiva patienter med lågriskprofil.
- Möjliggör behandling med trastuzumab till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer.
- Använd inte aromatashämmare till lågriskgrupp annat än i selekterade fall.

Svenska och internationella erfarenheter visar samstämmigt det positiva värdet av en pre- och postoperativ multidisciplinär bedömning med deltagande av kirurg, onkolog, bröstradiolog, patolog/cytolog och bröstsjuksköterska. Den gemensamma bedömningen medför synpunkter från fler discipliner vilket är kompetenshöjande och ger en omedelbar återkoppling på kvaliteten på preoperativ utredning och det kirurgiska resultatet.

Sentinel node-tekniken innebär att man under operationen identifierar den första lymfkörteln och analyserar den med ett fryssnitt. Om lymfkörteln visar sig fri från cancerceller behöver inget ytterligare ingrepp göras. På så sätt besparas många kvinnor de armbesvär som annars uppstår, med smärta och obehag som följd. Trastuzumab till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer har i studier visats ge förbättrad överlevnad, upp till 33 procent.

REDOVISNING AV RANGORDNINGSLISTA

Sjukdoms-tillstånd/ Åtgärd	Hälsotillståndets svårighetsgrad	Effekt av åtgärd	Evidens för effekt	Kostnads- effektivitet	Evidens för kostnads- effektivitet	Rangordning1-10 "FOU" "Icke-göra"
						

Figur 4. Det samlade resultatet av prioriteringen redovisas i rangordningslistor för var och en av de tre tumörformerna med en layout enligt figuren.

Vad gäller tamoxifen är evidensen god för reducerad risk för återfall och död i bröstcancer samtidigt som kostnadseffektkvoten är tillfredställande.

Aromatashämmare är ett alternativ för högriskpatienter men har sämre kostnadseffektivitet och effekt på överlevnad saknas. Taxanbaserad adjuvant behandling vid högrisk har fler biverkningar och sämre kostnadseffektivitet.

PALLIATIV BEHANDLING AV KOLOREKTAL CANCER

I andra linjen ges behandling med det preparat (irinotekan eller oxaliplatin) som inte givits i första linjen, nästan alltid i kombination med 5-FU/leucovorin eller capecitabin. Irinotekan kan också ges ensamt.

Tredje linjens behandling har samma rangordning som andra linjens behandling (prioritet 6–7) om första linjens behandling varit 5-FU/leucovorin, andra linjens behandling en kombination med oxaliplatin eller irinotekan. Tredje linjens behandling blir då oxaliplatin (efter irinotekan) eller irinotekan (efter oxaliplatin). Vid svikt på alla tre cytostatika finns inga dokumenterade positiva effekter. Effekter av behandling kan avläsas i termer av ökad remissionsfrekvens, förbättrad livskvalitet, förlängd tid till progress och förlängd överlevnad. Skillnader i kostnadseffektivitet motiverar skillnader i rangordning.

Palliativ behandling med irinotekan och oxaliplatin i kombination med anti-kroppar som bevacizumab/cetuximab vid kolorektal cancer ger viss förlängd överlevnad till mycket hög kostnad. Dessa har därför fått låg rangordning och bör användas endast i selekterade fall. Framför allt gäller detta behandling med cetuximab där ännu få randomiserade studier slutförts.

SEKUNDÄR PREVENTION AV PROSTATACANCER

- Genomför inte PSA-prov som hälsokontroll utan att mannen tagit del av skriftlig information om för- och nackdelar med PSA-test och diskuterat den personliga nyttan av testet med läkare.
- Gör individuell värdering av möjlig nytta i förhållande till risk för negativa effekter hos symptomfria män som önskar PSA-testning och diskutera detta med

EXEMPEL PÅ PRIORITERINGSFRÅGOR FÖR KURATIVT SYFTANDE BEHANDLING FÖR BRÖSTCANCER

Nummer	Tillstånd/åtgärd	Rekommendation
7.1 – 7.2	Kvinna med opererad bröstcancer pre- och postoperativt. Multidisciplinär handläggning	4
11.1 – 11.2	Kvinna med operabel körtelnegativ bröstcancer Bröstkirurgi	1
11.1 – 11.2	Kvinna med operabel körtelpositiv bröstcancer Bröstkirurgi	2
11.4.1	Kvinna med invasiv bröstcancer, T ≤ 5 cm och kliniskt fri axill NO Sentinel node med intraoperativt fryssnitt	3
12.1	Kvinna med DCIS Kirurgisk behandling (lokal excision, partiell mastektomi, mastektomi)	4
20.3	Kvinna med adekvat opererad bröstcancer, måttlig-hög risk för återfall. Antracyklinbaserad cytostatika (FEC)	2
20.4	Kvinna med adekvat opererad bröstcancer, körtelpositiva, hög risk för återfall. Taxaner i kombination/ sekvens med antracyklin	3
21.1	Kvinna med cytostatikabehandlad N+ eller N-, högrisk bröstcancer HER2-positiv (3+ och/eller FISH+) Adjuvant trastuzumab upp till 1 år	4
25.2	Hormonreceptorpositiv tumör där adjuvant behandling är indicerad Tamoxifen	1
25.3.1	Hormonreceptorpositiv tumör hos postmenopausal kvinna högrisk (N1-3 och HER2 eller N4+). Anastrozol/letrozol under 5 år	3
25.3.1	Hormonreceptorpositiv tumör, lågrisk - medelrisk Anastrozol/letrozol under 5 år	8

Figur 5. Några exempel på viktiga prioriteringsfrågor för kurativt syftande behandling av bröstcancer.

mannen efter det att han har tagit del av skriftlig information. PSA-testning som hälsokontroll medför en risk för överdiagnostik och överbehandling som troligen

är betydligt större än möjligheten att testningen leder till diagnos och botande behandling av en prostatacancer som senare hade lett till döden.

DIAGNOSTIK AV PROSTATACANCER

- Genomför fullständig utredning vid klinisk misstanke om prostatacancer samt vid PSA > 4 µg/l.
- Vid PSA 3–4 µg/l överväg alternativet omtagning av PSA inom 1/2–1 år vid palpationsfynd som vid benign hyperplasi.
- Vid PSA 3–10 µg/l ger kvoten mellan fritt och totalt PSA värdefull information.



UTBILDNING

Illamående i cancervården - grundutbildning för vårdteam

En kurs för illamående/antiemetikaansvariga, 18-19 Oktober 2007.

- Målgrupp:** Läkare och sjuksköterskor som ansvarar eller planerar att ansvara för illamående/antiemetikautbildning och/eller lokala riktlinjer för antiemetikabehandling.
- Målsättning:** Målet med kursen är att förse läkare och sjuksköterskor med undervisningsmaterial så att de kan bedriva antiemetikautbildning på den egna kliniken.
- Kursmaterial:** En kurspärm med ett omfattande material om bakgrunden till illamående/kräkningar, vetenskaplig evidens, internationella behandlingsriktlinjer samt kliniska erfarenheter av antiemetikafrågor. Även patientfall kommer att diskuteras.
- Tid och plats:** 18-19 oktober 2007 i Stockholm.
- Kursansvarig:** Kursen arrangeras av Swemesis som är en arbetsgrupp som arbetar med emetikafrågor.
- IPULS:** IPULS har granskat och godkänt denna utbildning. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se (IPULS-nr: 20070179).
- Anmälan:** Fullständig information finns på www.ipuls.se kursnummer: 20070179. Eller sänd ett mail till kurs.se@biovitrum.com

Kursen sponsras av Biovitrum AB (publ)

swemesis



EXEMPEL PÅ PRIORITERINGSFRÅGOR VID PALLIATIV BEHANDLING AV KOLOREKTAL CANCER

Nummer	Tillstånd/åtgärd	Rekommendation
28.5	Palliativ behandling med cytostatika (irinotekan enbart andralinjen (efter svikt modulerad 5-FU))	6
28.6	Palliativ behandling med cytostatika (modulerad 5-FU + oxaliplatin andra linjen (efter svikt irinotekan/5-FU/leucovorin))	6
28.7	Palliativ behandling med cytostatika (irinotekan eller oxaliplatin med 5-FU/leucovorin tredje linjen (efter svikt modulerad 5-FU och oxaliplatin/5-FU/leucovorin respektive irinotekan/5-FU/leucovorin))	6
28.9	Palliativ behandling med 5-FU och oxaliplatin med bevacizumab (Avastin) andra linjen som tillägg	8
28.10	Palliativ behandling med kombinationen irinotekan med cetuximab (Erbix) tredje linjen som tillägg (efter svikt på irinotekan)	8

Figur 6. Några exempel på viktiga prioriteringsfrågor vid palliativ behandling av kolorektal cancer.

KURATIVT SYFTANDE BEHANDLING FÖR PROSTATACANCER

Prioritering görs beroende på riskgrupp

- Lågriskgrupp: PSA <10 µg/l och GS ≤ 6
- Intermediär riskgrupp: PSA 10–20 µg/l och/eller GS 7
- Högriskgrupp: PSA >20 µg/l och/eller GS 8–10.

HÖGRISKGRUPP MED FÖRVÄNTAD ÖVERLEVAD >10 ÅR

- Erbjud i första hand radikal prostatektomi eller doseskalerad strålbehandling till >78 Gy given enbart externt eller som kombination av extern strålning och högdosrat brachyterapi.
- Möjliggör tillgång till neoadjuvant hormonbehandling till kurativt syftande strålbehandling då behandlingen ger ökad lokal kontroll samt ökad metastasfri och sjukdomsfri överlevnad.
- Överväg fortsatt adjuvant hormonbehandling efter strålbehandling.
- Överväg adjuvant strålbehandling för patienter med patologiskt stadium pT2–3, N0, M0, med minst en av riskfaktorerna kapselperforation, positiv kirurgisk marginal eller inväxt i vesicula seminalis.
- Tillämpa inte symtomstyrd behandling annat än efter patientens uttryck-

liga begäran på grund av risken för metastasering och förtida död.

FÖRVÄNTAD ÖVERLEVAD <10 ÅR

- Vid förväntad överlevnad <10 år tillämpa i första hand symtomstyrd behandling.

EKONOMISKA OCH ORGANISATORISKA

KONSEKVENSER AV PRIORITERINGEN

I beslutsstödsdokumentet redovisas en konsekvensbeskrivning av de prioriteringar som gjorts. En del konsekvenser är gemensamma för de tre tumörformerna medan andra är specifika för den enskilda tumörtypen. Bland de gemensamma konsekvenserna kan nämnas att multidisciplinär bedömning av den enskilde patienten (prioritet 3–6 vid olika faser i behandlingen), onkogenetisk mottagning för bedömning av patienter med ärftlig cancer (prioritet 3) och ett informativt och strukturerat patologutlåtande av den borttagna tumören (prioritet 2) bör tillämpas i rutinsjukvård.

Tumörspecifika konsekvenser är bland annat:

Bröstcancer För flera av de åtgärder som getts hög prioritet gäller att sjukvårdskostnaderna initialt går upp, men att det finns potential för minskade sjukvårdskostnader på lång sikt till följd av minskad sjukdomsburda. Detta gäller exempelvis mammografi och adjuvant behandling med trastuzumab. Att leva upp till riktlinjernas rekommendationer om screening för kvinnor i åldrarna 40–74 år beräknas i jämförelse med nuvarande praxis innebära en merkostnad för sjukvården på cirka 92 Mkr under det första året och 61 Mkr följande år. Med cirka 7 000 nya fall av bröstcancer varje

BEHANDLINGALTERNATIV VID LOKALISERAD PROSTATACANCER FÖR HÖGRISKGRUPP MED FÖRVÄNTAD ÖVERLEVAD >10 ÅR

Nummer	Tillstånd/åtgärd	Rekommendation
7.2.2.2	Öppen retropubisk eller laparoskopisk radikal prostatektomi	2
7.2.3.4	Doseskalerad strålbehandling till >78 Gy given enbart externt eller som kombination av extern strålning och högdosrat brachyterapi	2
7.2.3.6	Neoadjuvant hormonbehandling till kurativt syftande strålbehandling	4
7.2.3.7	Fortsatt adjuvant hormonbehandling efter strålbehandling	4
7.2.3.8	Adjuvant strålbehandling efter RPE vid hög risk för lokalt återfall	5
7.2.1.1	Regelbundna kontroller och symtomstyrd behandling	9

Figur 7. Prioritering av behandlingsalternativ vid lokaliserad prostatacancer för högriskgrupp med förväntad överlevnad >10 år.

FEMAR minskar hennes risk för fjärrmetastaser.^{1*}

Tänk framåt.



NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, Tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01 www.novartis.se

FEMAR är den enda aromatashämmaren som **signifikant minskar** den livshotande risken för **fjärrmetastaser** jämfört med tamoxifen hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer:

19%

FEMAR minskar den totala relativa risken för återfall med 19% ($P=0,003$)^{1,2}

27%

FEMAR minskar den totala relativa risken för fjärrmetastaser med 27% ($P=0,001$)^{1,2}

Eftersom bröstcancer inte alltid slutar vid bröstet.

Femar
(letrozol)

*Sjukdomsfri överlevnad för fjärrecidiv (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG1-98 studien. Som primär endpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader.

Femar tolererades i allmänhet väl vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer. Upp till 70-75% av de patienter som erhöll adjuvant behandling fick biverkningar av mild eller medelsvår natur.

De vanligaste biverkningarna med Femar var blodvallningar, nattliga svettningar, artralgi, viktökning och illamående. Av dessa inträffade endast artralgi signifikant oftare vid Femarbehandling jämfört med tamoxifen (20% mot 13% för tamoxifen). Femarbehandling var associerad med högre risk för osteoporos (2,2% mot 1,2% för tamoxifen).

Följande biverkningar inträffade efter randomisering, oberoende av orsak, i Femar- respektive tamoxifengruppen: tromboemboliska biverkningar (1,5% mot 3,2%, $p<0,001$), angina pectoris (0,8% mot 0,8%), hjärtinfarkt (0,7% mot 0,4%) och hjärtsvikt (0,9% mot 0,4%, $p=0,0006$).

FEMAR® (letrozol) aromatashämmare. Tablett 2,5 mg. Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmeno-

pausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus.

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

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

BEHANDLINGSLTERNATIV VID LOKALISERAD PROSTATACANCER MED FÖRVÄNTAD ÖVERLEVNAD <10 ÅR

Nummer	Tillstånd/åtgärd	Rekommendation
7.1.1.3	Lågriskgrupp Regelbundna kontroller och symtomstyrd behandling	2
7.2.1.2	Intermediär-högriskgrupp Regelbundna kontroller och symtomstyrd behandling	2
7.2.2.9	Högriskgrupp Öppen retropubisk eller laparoskopisk prostatektomi	7
7.2.3.9	Högriskgrupp Doseskalerad strålbehandling till >78 Gy given enbart externt eller som kombination av extern strålning och högdosrat brachyterapi	7

Figur 8. Prioritering av behandlingsalternativ vid lokaliserad prostatacancer med förväntad överlevnad <10 år.

år skulle ett adjuvant behandlingsprogram med trastuzumab medföra att 560 kvinnor skulle behandlas till en merkostnad för sjukvården på 203 Mkr per år.

Det finns också prioriteringar som innebär kostnadsbesparingar. Ett exempel är omedelbar i stället för sen bröstrekonstruktion, vilket skulle kunna medföra en kostnadsbesparing på 40 miljoner kronor.

Riktlinjerna innehåller också rekommendationer med organisatoriska konsekvenser. Socialstyrelsens rekommendation om sentinel node-teknik innebär att alla kvinnor som opereras för bröstcancer ska få tillgång till sentinel node-teknik, men hur detta löses organisatoriskt är en fråga som bör avgöras av lokala förhållanden.

Kolorektal cancer Utredning med koloskopi har fått prioritet 1, vilket innebär krav på utökade koloskopiresurser. Man kan i detta sammanhang diskutera om skopiassistenter ska göra den diagnostiska koloskopin, medan man överlämnar den terapeutiska koloskopin till läkare.

Adjuvant behandling med 5-FU/leucovorin och oxaliplatin vid koloncancer har fått prioritet 2 vid stadium III och stadium II med riskfaktorer samt prioritet 5 vid stadium II utan riskfaktorer. Att ge oxaliplatin som tillägg till en tredjedel av alla de koloncancerpatienter

i stadium III som är lämpade för denna behandling innebär en merkostnad på omkring 22 Mkr jämfört med enbart 5-FU/leucovorin.

Samtidigt skulle emellertid andelen patienter som får metastaser inom 5 år efter tilläggsbehandlingen minska med drygt 20 procent; i detta exempel från 200 till 160. Eftersom den ungefärliga kostnaden per metastasfall har beräknats till runt 260 000 kronor innebär detta en besparing på 10 Mkr. Patentet för oxaliplatin gick ut i april 2006, vilket kan innebära att läkemedelskostnaden sjunker om billigare alternativ blir tillgängliga.

Utökat antal operationer av levermetastaser har fått prioritet 3 alternativt 5. Mindre än 20 procent av patienterna med levermetastaser är kandidater för leverresektion (det vill säga drygt 500 per år). Kostnaden för leverresektion enligt klinisk expertis kan uppskattas till runt 100 000 kronor. Antalet resektioner av levermetastaser uppskattas för närvarande till cirka 220 per år. Konsekvensen av att behandla samtliga drygt 500 patienter ligger då på drygt 28 Mkr per år.

Prostatacancer En eventuell sänkning av gränsvärdet för PSA för att inleda en fullständig utredning skulle innebära dels att fler biopsier tas och dels att fler patienter genomgår radikal prostatektomi eller strålbehandling. Det är svårt att uppskatta hur stor ökningen av

antalet biopsier kan bli eftersom antalet som tas i dag är okänt.

Med en ändring av gränsvärdet kan man anta att ytterligare cirka 900 personer blir aktuella för kurativ behandling. Med ungefär samma fördelning mellan kirurgi och strålbehandling som för övriga kurativt behandlade patienter kommer ytterligare cirka 600 prostatektomier och 300 strålbehandlingar att utföras till en kostnad av ungefär 54 Mkr per år.

Till detta kommer även uppföljningskostnader.

Palliativ vård När det gäller behovsanpassade insatser av ett multiprofessionellt/ interdisciplinärt team med specialiserad kompetens i palliativ vård med tillgänglighet dygnet runt skiljer sig förutsättningarna mellan olika länsting. Specialiserad palliativ vård utgör i dag ofta en del av den avancerade hemsjukvård som utförs under ledning av läkare.

Tillgången på läkare med kompetens i specialiserad palliativ vård motsvarar inte efterfrågan. I alla län och regioner byggs den palliativa vården ut, men fortfarande är den mycket ojämnt fördelad. Palliativ vård som bedrivs av gemensamma mobila team inom hemsjukvården finns över hela landet men vården når inte ut till alla kommuner.

Även tillgängligheten över dygnet varierar från kontorstid till dygnetruntinsatser. I samtliga län finns vårdplatser som är öronmärkta för palliativ vård och i genomsnitt finns 11 sådana vårdplatser per 100 000 invånare. Motsvarande för palliativ hemsjukvård är 35 inskrivna personer per 100 000 invånare. Spridningen är stor vilket indikerar att möjligheterna att få tillgång till god palliativ vård varierar mellan olika län och kommuner.

Människor med behov av specialiserad palliativ vård tas även om hand på akutsjukhusens vårdavdelningar. Hittills har det inte utvecklats interna sjukhusteam för att möta dessa människors behov. Enligt bedömningar från kommunernas medicinskt ansvariga sköterskor kan specialiserad palliativ vård (i hemmet eller i särskilt boende) erbjudas till alla som är i behov av det i cirka 60 procent av landets kommuner oberoende av diagnos.

RIKTLINJERNAS BETYDELSE

Riktlinjearbetet har hittills inneburit en rad intressanta erfarenheter, som på olika sätt och i olika grad kan bidra till utveckling av cancersjukvården.

För det första tycks riktlinjearbetets "beslutsfattarseminarier", där företrädare för professionen, chefer på olika nivåer och politiker medverkade, ha haft en katalyserande verkan på flera landstings planering av cancervården. Seminarierna tycks också ha uppmuntrat en groende optimism om möjligheterna att skapa ett forum för dialog om strategi och prioriteringar mellan politiker, administratörer och vårdens olika professioner.

För det andra har medvetenheten ökat om att det behövs ordnade former för införande och utmönstring av metoder för diagnostik och behandling. Riktlinjearbetet har också ökat förståelsen för nyttan av ett etablerat mönster för granskning av kostnadseffektivitet. Dessutom har riktlinjearbetets betoning på evidens och prioriteringar potential att motverka kostnadsökningar. Tidigare har det till exempel förekommit att ett läkemedel har rekommenderats av vårdprogramsgupper för en viss behandling innan det godkänts för denna indikation.

För det tredje har det skett en korsbefruktnings och attitydpåverkan mellan företrädarna för de olika cancerområdena kring bland annat frågor om kvalitetsutveckling och multidisciplinärt arbetssätt.

För det fjärde har betydelsen av förankring av vårdprogramarbete upp-

märksammats. I arbetet med samtliga riktlinjer har medvetenheten ökat om att regionalt och nationellt vårdprogramarbete behöver en uppdragsgivare. Flera regionala vårdprogramsgupper har svävat relativt fritt i förhållande till sjukvårdsregion och landsting. I ökande grad har vårdprogramarbetet knutits till sjukvårdsregionen och kopplats till formella beslut i de aktuella landstingen om genomförande av vårdprogrammets innehåll. I olika omfattning har rutiner tagits fram för uppdragshantering och fastställande. Förändringarna har också inneburit att regionala onkologiska centra fått en tydligare roll i pågående vårdprogramarbete och i arbetet med implementering av riktlinjer.

RIKTLINJERNA REGIONALT

Samverkan med regionerna om konsekvensbeskrivning av riktlinjerna och genomförandet av kunskapsseminarier har bidragit till fortsatta aktiviteter inom flertalet regioner/landsting.

Ett exempel är Västra Götalandsregionen som gjort en översyn av cancervården och påbörjat arbetet med en utvecklingsplan som bland annat omfattar:

- att utveckla former för planering, genomförande och uppföljning av **regionala vårdprogram**. En **mottagarorganisation** för de nationella riktlinjerna behöver säkras. Särskilda ägaruppdrag kommer att utformas.
- att överväga **strukturåtgärder**, exempelvis för bröstcancervården.
- att möjliggöra **multidisciplinära** konferenser och arbetsformer.

- att säkra **kompetensförsörjningen** av exempelvis patologer, urologer, onkologer och radiologer.
- att följa upp om den planerade utbyggnaden av **strålningsverksamheten** täcker förväntad behovsökning.
- att utveckla former för **beslut om införande och finansiering av nya metoder**, exempelvis nya och dyra läkemedel.
- att utveckla rutiner för mätning av vårdens resultat genom kontinuerlig **uppföljning av kvalitetsindikatorer**.
- att utveckla **primärvårdens roll** i cancersjukvården.
- att utveckla **samspelet** mellan vårdgivare i den **palliativa** vården, bl a samspelet mellan olika vårdgivare.
- att säkerställa att åtgärder på **FoU-listan** prövas inom ramen för regionens FoU-resurser
- att förbättra förutsättningarna för patientnära klinisk forskning

UPPFÖLJNING

Socialstyrelsen har regeringens uppdrag att följa upp och redovisa tillämpningen av nationella riktlinjer. Det görs genom återkommande kartläggning av praxis. Uppföljningen kommer att utgå från förslag till prioritering och kvalitetsindikatorer.

Följsamheten till prioritering kan avse såväl behovstäckning för högt prioriterade åtgärder som användningen av åtgärder som fått låg prioritet eller satts på "Icke göra"-lista.

JOHANNES JÄRHULT, PROFESSOR I KIRURGI, MEDICINSK RÅDGIVARE



TORBJÖRN MALM, PROJEKTLEDARE, SOCIALSTYRELSEN



ANNA SOHLBERG, PROJEKTLEDARE, SOCIALSTYRELSEN



HANS STARKHAMMAR, DOCENT I ONKOLOGI, CHEF FÖR ONKOLOGISKT CENTRUM I SYDÖSTRA REGIONEN, ORDFÖRANDE I PRIORITERINGSGRUPPEN





EN ROSA NÅL FÖR FRAMGÅNG

En liten rosa nål blev startpunkten för en lyckosam utveckling för Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation BRO. Med hjälp av den lilla nålen och Rosa Bandetkampanjen har organisationens lokalföreningar gått från bidragsberoende till att finansiera sin egen verksamhet – och samla pengar till forskning, skriver BRO:s ordförande **Ingrid Kössler**. Till tjugofemårsjubileet delar BRO ut fyra miljoner kronor.

Det började med en liten nål, en "pin" i rosa emalj. Året var 2002 och Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, BRO, firade 20-årsjubileum. De inbjudna gästerna och deltagarna vid jubileet skulle få en liten gåva.

Vid den här tiden deltog BRO:s styrelse i en datautbildning och lärde sig att hantera e-post och hitta information på nätet. Vid eftersökningar på internet kom vi till hemsidan för en av de stora bröstcancerorganisationerna i USA, Susan G Komen Breast Cancer Foundation. I webbshopen fanns en nål i rosa emalj, som kunde köpas för en dollar.

Vi tyckte att det skulle vara en trevlig present att ge bort i samband med jubileet och beslöt att köpa in ett antal att ge bort. Den lilla presenten blev mycket uppskattad och våra medlemmar hörde av sig till vårt kansli och ville köpa det rosa bandet, som blivit känt som symbol för kampen mot bröstcancer.

Historien om Rosa Bandet började 1991 i USA då Evelyn Lauder lanserade symbolen för att skapa medvetenhet om bröstcancer och började samla in pengar till forskning. Kampanjen kom till Sverige 1994, då BRO kom med i samarbetet med Estée Lauder. I början var kampanjen helt inriktad på att skapa medvetenhet om bröstcancer, uppmana kvinnor att gå på mammografi och själva undersöka sina bröst.

Det centrala budskapet i kampanjen var att tidig upptäckt är av avgörande betydelse för framgångsrik behandling och möjlighet till bot. 2001 engagerade sig Amelia Adamo med tidningen Ame-

lia i kampen mot bröstcancer genom att ha en speciell bilaga i tidningen med information om bröstcancer.

2003 startade Cancerfonden sin Rosa Bandetkampanj.

ATTITYDFÖRÄNDRING HOS KVINNOR

Redan år 2000 hade BRO:s styrelse inlett ett förändringsarbete.

Grunden var att det skett en förändring i attityder och beteende hos patienter och kvinnor, som fått bröstcancer. Från att ha haft en mer passiv roll och litat på auktoriteter ifråga om behandling och vård blev kvinnorna nu aktiva och ville ha information och vara delaktiga i beslut om sin egen behandling. Denna förändring avspeglas också i lagstiftningen om hälso- och sjukvård.

Våra medlemmar har alltså förändrats från att ha varit tålmodiga patienter till att fler och fler började agera som medvetna och krävande konsumenter, som krävde att BRO skulle bedriva ett aktivt påverkansarbete för att förbättra behandling och vård och att verka för att forskningen fick ökade resurser.

För de förtroendevalda inom BRO innebär detta en helt ny roll, som vi då inte kände oss rustade för. I den situationen sökte vi möjligheter att lära oss mer för att möta de nya behoven och kraven. Än en gång fick vi impulser genom att leta på internet. I USA hittade vi NBCC, National Breast Cancer Coalition, en stor och mäktig organisation som blivit känd och respekterad för sina framgångsrika lobbying-insatser.

NBCC arrangerar en kurs Project LEAD som står för Leadership, Educa-

tion, Advocacy och Development. Efter ansökan fick några av oss möjlighet att delta i kursen. De impulser vi fick där blev av avgörande betydelse för den fortsatta utvecklingen för BRO. I USA var det en självklarhet att ha med patientrepresentanter i en rad olika sammanhang, som vid bedömning av ansökningar om forskningsanslag och vid utformandet av kliniska prövningar.

För oss kändes det som en utopi att få vara med i de olika sammanhang där viktiga beslut fattades. Vi insåg snabbt att för att det skulle bli verklighet i Sverige behövde vi tillägna oss det synsätt vi mött inom NBCC: "För att vi ska vara med och fatta beslut måste vi vara kunniga, pålästa och välartikulerade".

LOBBYING SOM I USA

Några av oss fick även inbjudan att vara med vid NBCC:s Lobbying Day i Washington och uppvakta kongressledamöter och senatorer. Även detta blev en viktig och oerhört nyttig erfarenhet som vi tagit till oss och anpassat till svenska förhållanden.

Varje år väljer NBCC ut tre viktiga frågor, som de driver. Denna idé har vi tagit rakt av och skickar varje år brev till alla politiker i Sverige inom hälso- och sjukvårdsområdet. BRO skickar brev till alla riksdagsledamöter och ledamöter i Sveriges Kommuner och Landsting. De 33 lokala föreningarna skickar brev med samma frågor till alla hälso- och sjukvårdspolitiker inom deras område. På riksnivå har vi även drivit frågan om en nationell cancerplan, som nu antligen verkar gå mot ett förverkligande.



Sedan år 2004 delar BRO tillsammans med AstraZeneca ut BRO:s utmärkelse. På bilden syns mottagarna av utmärkelsen 2005 professor Per-Ebbe Jönsson, Helsingborg och överläkare Lena Carlsson, Sundsvall tillsammans med BRO:s ordförande Ingrid Kössler och 2004 års mottagare Amelia Adamo, som var det årets utdelare.

År 2001 blev BRO medlemmar i Europa Donna, den europeiska bröstcancerkoalitionen.

Medlemskapet öppnade bokstavligen en ny värld genom att vi fick möjlighet och bidrag till att delta i kurser, utbildningar och internationella konferenser. BRO blev snabbt en uppskattad och respekterad medlem i Europa Donna genom att vi är en stor och vältableterad organisation med stark ställning i vårt hemland.

Sveriges goda rykte och anseende inom bröstcancerbehandling och sedan länge genomförda hälsoundersökning med mammografi var förstås av stor betydelse i sammanhanget. 2004 blev jag invald i Europa Donnas styrelse och 2006 blev jag vald till ordförande. Mitt förtroendeuppdrag inom Europa Donna har givetvis betytt oerhört mycket för min personliga utveckling och givit mig värdefulla erfarenheter att ta med till arbetet inom BRO.

EN NÅL I NÖDEN

2001 var också det första året vi började samla in pengar till Bröstcancerfonden. Det började mycket trevande med ett blygsamt insamlingsresultat på 25 000 konor det året. Våra ambitioner var inte

så stora i början och vi såg då inte att det fanns en sådan potential för fonden.

Ett viktigt tillskott till BRO:s ekonomi var informationsbidraget från Cancerfonden. Det var som högst i början av 90-talet 1 092 000 kronor och hade faktiskt ännu större betydelse för våra lokala föreningar som delade på ungefär hälften av bidraget. I samband med börsrasen i början på 2000-talet aviserade Cancerfonden att man skulle skära ner på bidraget och att patientföreningarna kunde söka endast för projekt.

Av nöden började vi se oss om efter andra inkomstmöjligheter för såväl riksorganisationen som våra lokala föreningar. Eftersom vi upplevt en stor efterfrågan på Rosa Bandetnålar, som redan var en väl inarbetad symbol och ett varumärke, började vi importera pins och sälja genom våra föreningar.

Under de senaste åren ha vi sålt drygt 150 000 nålar, vilket gett goda intäkter till såväl Bröstcancerfonden som våra lokala föreningar. Från att ha varit bidragsberoende har våra lokala föreningar lyckats mycket väl med att stärka sin ekonomi och attrahera nya medlemmar. Under 2006 ökade medlemsantalet totalt med 814 nya medlemmar eller 9 procent till nästan 10 000 medlemmar.

Jag kommer osökt att tänka på ett citat från bibeln: Ge en man en fisk och han är mätt en dag, lär honom att fiska och han är mätt resten av livet.

FYRA MILJONER TILL FORSKNING

När jag ser tillbaka på den utveckling som varit inom BRO under de senaste fem åren känner jag glädje, tacksamhet och ödmjukhet över att ha fått vara med om denna resa. Att vi nu vid vårt 25-årsjubileum i oktober kan konstatera att vi är representerade i Cancerfondens och Europa Donnas styrelse, i Svenska bröstcancergruppen, att vi har varit med om att utarbeta de nya nationella riktlinjerna och att vi numera ses som naturliga samarbetspartners i sammanhang där vi inte tidigare fanns med.

Det bästa av allt är att vi kan vara med och påverka forskningen om bröstcancer genom att Bröstcancerfonden mött ett så positivt gensvar och fått in så mycket pengar att vi till vårt 25-årsjubileum kan dela ut 4 000 000 kronor till patientnära klinisk forskning i samarbete med Svensk onkologisk förening, Svensk förening för bröstkirurgi, Svenska bröstcancergruppen och Cancerfonden.

INGRID KÖSSLER, ORDFÖRANDE I BRO OCH EUROPA DONNA





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

When first-line chemoimmunotherapy fails...

IMMUNO PLUS

The immunotherapy with the power of Y90 radiation

ZEVALIN®

Ibritumomab tiuxetan

Extra power against NHL



Zevalin® (ibritumomab tiuxetan) Beredningssats för radioaktivt läkemedel 1,6 mg/ml. Monoklonal antikropp.
Indikation. Zevalin är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD20-positivt follikulärt non-Hodgkinslymfom (NHL) av B-cellstyp, som är refraktärt till eller recidiverat efter rituximab-behandling. *Kontraindikation:* Överkänslighet mot ibritumomab tiuxetan, mot yttriumklorid, mot andra murina proteiner eller mot någon av de ingående substanserna. Graviditet och amning. För ytterligare upplysningar se FASS.se



HÖGT BLODSOCKER ökar risken för CANCER



Varför varierar förekomsten av vissa cancerformer så kraftigt mellan olika världsdelar och varför ökar incidensen av dessa när människor flyttar från låg- till högincidensområden? Svaret på den frågan förefaller finnas i livsstil, framförallt kost och fysisk aktivitet. **Pär Stattin**, överläkare vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, presenterar data från nya studier om blodglukos och cancerrisk som ger stöd till hypotesen att övervikt, högt energiintag och låg fysisk aktivitet ökar risken för cancer.

Ett högt intag av energirik kost och låg fysisk aktivitet orsakar övervikt som ofta leder till utveckling av det metabola syndromet som bland annat också innefattar högt blodtryck, och höga halter av cirkulerande glukos, insulin, leptin, och fetter. Faktorer i det metabola syndromet har tydligt kopplats till ökad risk för hjärtsjukdomar och diabetes mellitus typ 2¹.

Ett stort antal studier har också visat på ett samband mellan övervikt, mätt som body mass index (BMI= vikt i kilogram/längd i meter i kvadrat) och risk för cancer och död i cancer^{2,3}. Tydligast har sambandet varit för cancer i oesop-

hagus (adenocarcinom), kolorektum, endometriet, njure och postmenopausal bröstcancer⁴.

Diabetes typ 2, ett tillstånd med kraftigt förhöjda nivåer av cirkulerande insulin och glukos, både lång tid före och efter diagnos har också visats vara kopplad till ökad risk för cancer i lever, pancreas, kolon, endometriet, njure och bröst⁵. Mindre är känt om också måttligt förhöjda nivåer av blodsocker ökar risken för cancer.

SIGNIFIKANT ÖKAD CANCERRISK

I tre oberoende undersökningar som nyligen publicerats har ett samband mellan högt blodsocker och ökad risk för

cancer påvisats⁶⁻⁸. I en koreansk prospektiv kohortstudie med över en miljon deltagare och över 50 000 fall av cancer fann man en signifikant ökad risk för cancer av alla former⁶. Sammanslaget för all cancer var den relativa risken för högsta jämfört med lägsta kvartilen av fasteglukos, 1,15 för kvinnor och 1,22 för män. Resultat från en kohortstudie i Österrike gav liknande resultat⁷.

I Västerbottensinterventionsprojektet (VIP), en studie som pågått sedan 1986, inbjuds invånarna i Västerbotten till en hälsoundersökning det år de fyller 40, 50 respektive 60 år. Data har samlats in bland annat för vikt, längd, fasteglukos och postloadglukos, blodtryck och

rökvanor och ett fryst blodprov för framtida forskning har samlats in från mer än 60 000 personer.

Dessutom har ungefär 10 000 personer undersökts vid två tillfällen med tio års mellanrum. Via matchning mot Cancerregistret identifierades 2 478 fall av cancer diagnostiserade i medeltal åtta år efter provtagningen. Vi fann att den totala cancerrisken ökade signifikant för kvinnor med höga sockervärden (figur 1)⁸.

Bland män sågs ingen motsvarande generell riskökning vilket kan bero på att höga glukoshalter var förenade med lägre risk för prostatacancer som var den i särklass vanligaste tumörformen bland män i den här studien. De enskilda tumörformer där vi såg ett signifikant samband mellan högt blodsocker och risk var cancer i pancreas, urinvägarna, endometriet och malignt melanom.

HÖGA GLUKOSNIVÅER ÖKAR

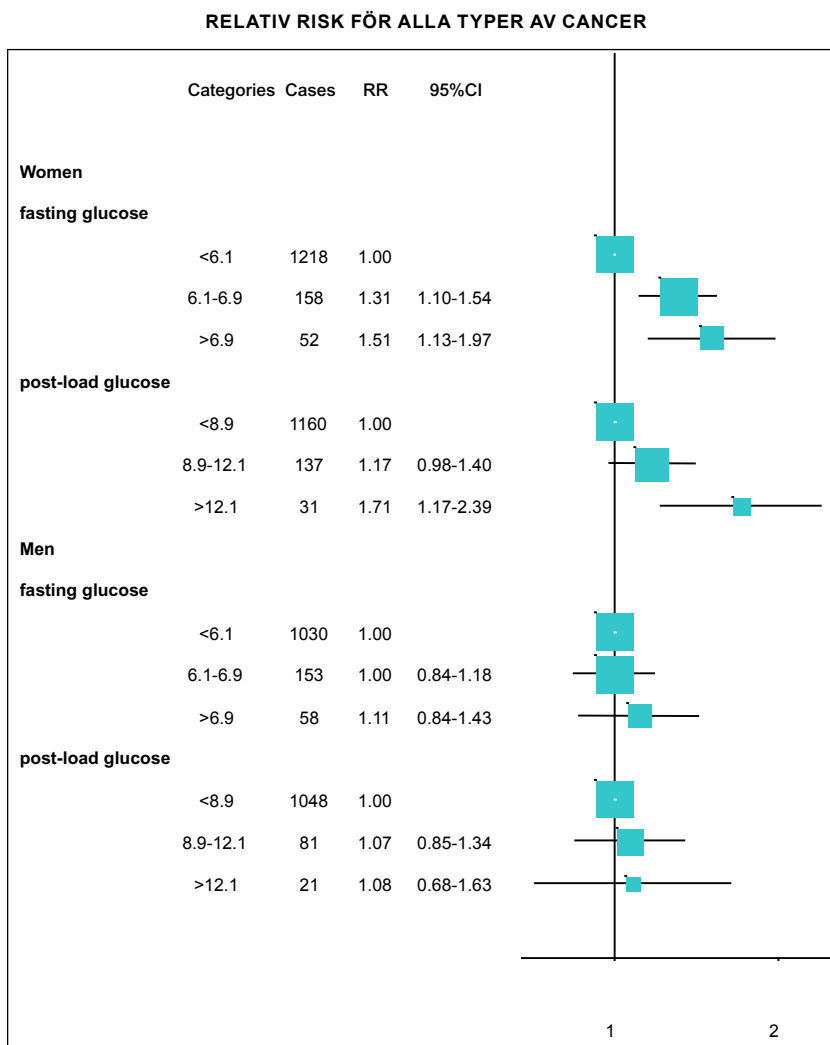
Ett enstaka blodsockervärde ger bara en ögonblicksbild av en persons sockermetabolism och på grund av slumpfel blir sambandet mellan sockervärde och cancerrisk svagare. Vi försökte kompensera för detta slumpfel genom att beräkna en korregeringsfaktor baserat på upprepade glukosmätningar bland 9 796 personer.

Med hjälp av den faktorn beräknade vi att den korregerade riskökningen för all cancer var cirka 50 procent bland kvinnor med högsta nivåerna av fasteglukos. Den korregerade absoluta risken för en 40-årig kvinna att drabbas av någon typ av cancer under tjugo år ökade från 7 till 11 procent.

Under perioden 1990-2003 ökade medelvärdet för fasteblodsocker med 17 procent i Västerbottensinterventionsprojektet. Det betyder att vi kan förvänta oss att antalet cancerfall orsakade av störd glukosmetabolism kommer att öka i framtiden. Det var inte bara bland feta personer (BMI över 30) som höga glukosnivåer var vanliga, vi fann att det absoluta antalet personer med förhöjda sockervärden faktiskt var högst bland normal- och överviktiga (figur 2).

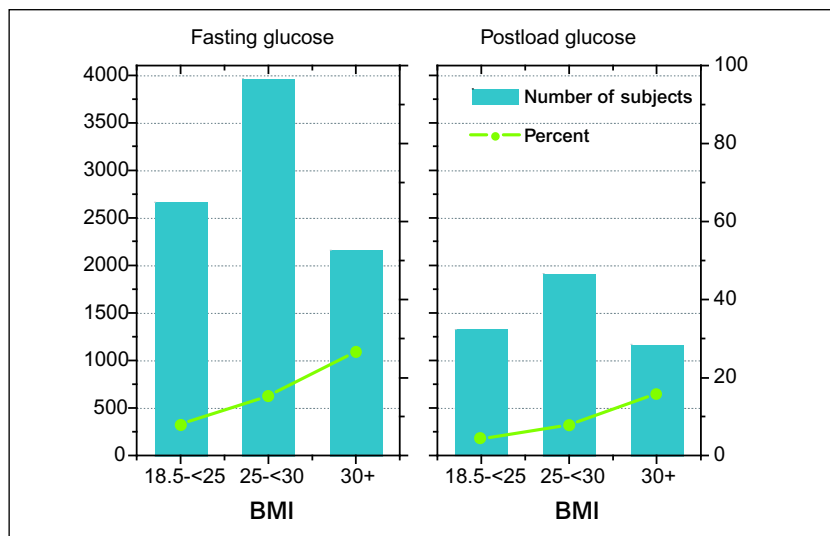
PROSTATACANCER AVVIKER

För prostatacancer, den i särklass vanligaste cancerformen bland män i Västerbottenskohorten och i Sverige, var sambandet svagt omvänt, det vill säga höga sockerhalter var associerade med lägre



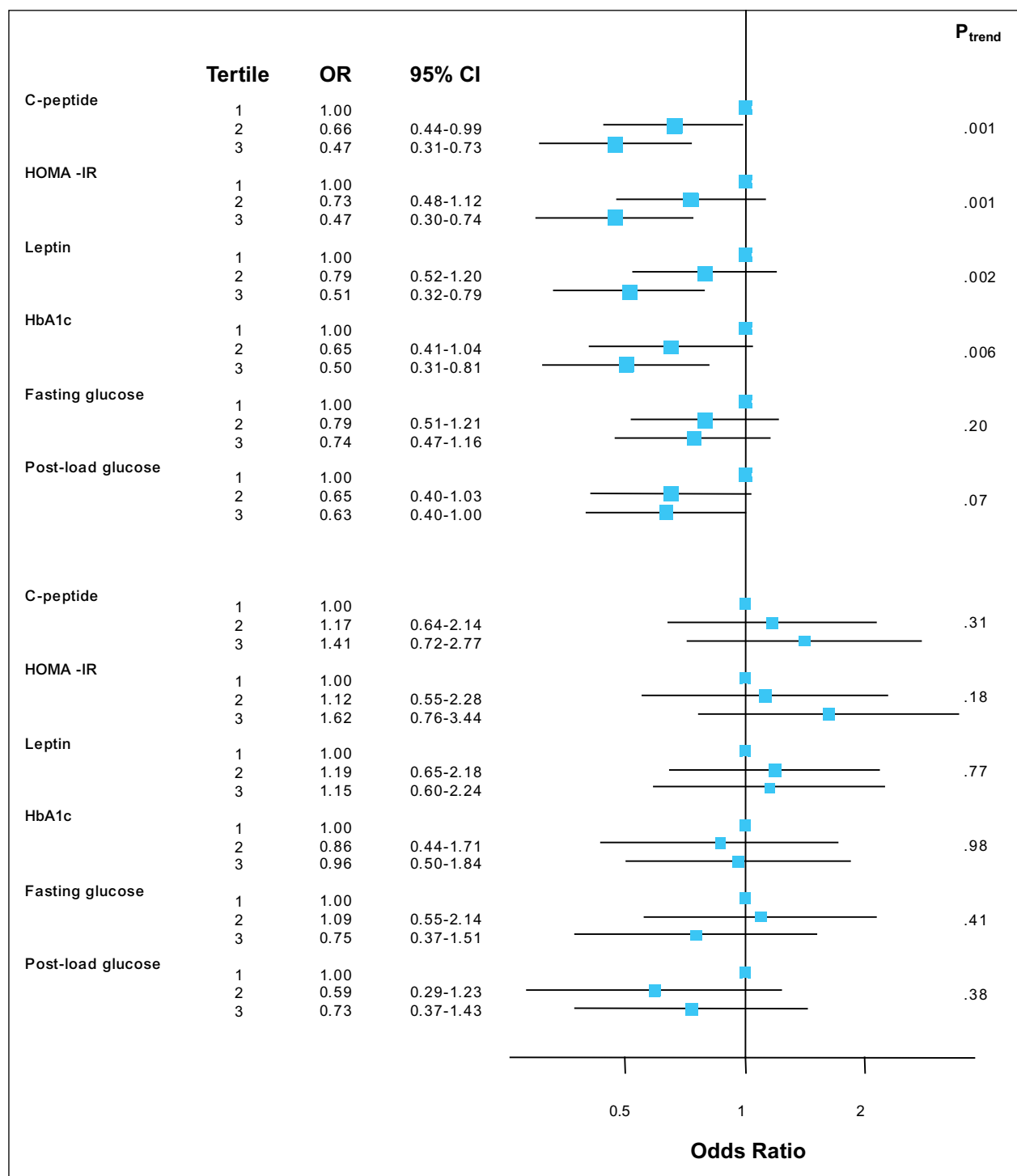
Figur 1. Relativ risk för alla typer av cancer enligt WHO:s kategorier av fasteglukos och postload-glukos (mmol/l) bland kvinnor och män i Västerbottensinterventionsprojekt⁸. Figuren är reproducerad med tillstånd från Diabetes Care.

ANTAL PERSONER MED FÖRHÖJT FASTEGLUKOS OCH NEDSATT GLUKOSTOLERANS



Figur 2. Absolut antal och proportion av studiedeltagare i Västerbottensinterventionsprojekt med förhöjt fasteglukos (≥ 6.1 mmol/l) och nedsatt glukostolerans (≥ 8.9 mmol/l) indelat efter body mass index⁸. Figuren är reproducerad med tillstånd från Diabetes Care.

RISK FÖR PROSTATACANCER ENLIGT HALTER AV C-PEPTID, LEPTIN, OCH GLUKOS I TERTILER



Figur 3. Oddskvoter för prostatacancer i tertiler bland män med icke-aggressiv (övre halvan av figuren) och aggressiv cancer (nedre figuren). Aggressiv cancer = lågt differentierad tumör eller lokalt avancerad tumör eller lymfkörtel eller benmetastaser eller PSA över 50 ng/ml. HOMA-IR - homeostatic model assessment of insulin resistance; HbA1c - glykoserat hemoglobin¹¹. Bilden är reproducerad med tillstånd av Int J Cancer.

risk för sjukdom. Den observationen är i överensstämmelse med studier som visat att män med diabetes typ 2 löper minskad risk för prostatacancer. När prostatacancerfall uteslöts från analysen var cancerrisken ökad med 17 procent för all typ av annan cancer bland män

med de högsta glukosnivåerna.

Vi har undersökt sambandet mellan prostatacancer och faktorer relaterade till insulinresistens i en fallkontrollstudie nästlad i Västerbottensinterventionsprojektet (11). Vi fann att höga halter av blodsocker, C-peptid (ett mått på insu-

linproduktion) och leptin var kopplade till en minskad risk för prostatacancer. Tydligast var sambandet för lokaliserad cancer (figur 3) och bland yngre män. För avancerad cancer och för äldre män sågs inget sådant samband.

"Ett stort antal studier har visat på ett samband mellan övervikt och risk för cancer och död i cancer."

Vi spekulerar i att höga halter av testosteron (som är relaterat till lågt BMI och låga halter av insulin) stimulerar initiering och tidig tillväxt av prostatacancer. I ett senare skede av sjukdomen kan däremot höga halter av insulin, som är förenat med högt BMI och låga nivåer av testosteron, stimulera progress av prostatacancer.

Data från flera studier av lokaliserad, avancerad och dödlig cancer stödjer denna hypotes^{3, 12, 13}. På grund av att olika undergrupper av prostatacancer förefaller ha olika riskmönster är det viktigt att ha en noggrann tumörklassifikation i studier av denna sjukdom. Den kraftiga ökningen av små, högt differentierade tumörer till följd av ökad PSA-testning gör detta ännu viktigare.

VAD KAN GÖRAS?

Eftersom orsakerna till övervikt och störd glukosmetabolism är kända betyder det att man faktiskt kan påverka risken för många cancerformer genom att tillämpa de levnadsråd vi redan i dag vet minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och diabetes, det vill säga genom att minska energiintaget, konsumera mindre mängd raffinerade kolhydrater och mättat fett, öka intaget av grönsaker och fiber och ägna mer tid åt fysisk aktivitet^{9, 10}.

Referenser

1. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78.

2. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-91.

3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.

4. Vainio H, Bianchini F, eds. *Weight control and physical activity*. Lyon, France: IARC Press, 2002.

5. Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, Yu H: The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001;3:263-274.

6. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM: Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293:194-202.

7. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006; 49:945-952.

8. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G, Kaaks R.. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):561-7.

9. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1483-92.

10. Calder AL, Chan NS, Clarkson PM, Kerr AR, Neutze JM. Progress of patients with pulmonary atresia after systemic to pulmonary arterial shunts. *Ann Thorac Surg*. 1991 Mar;51(3):401-7.

11. Stocks T, Lukanova A, Rinaldi S, Biessy C, Dossus L, Lindahl B, Hallmans G, Kaaks R, Stattin P. Insulin resistance is inversely related to prostate cancer: A prospective study in Northern Sweden. *Int J Cancer*. 2007 Feb 2; [Epub ahead of print].

12. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, Sexton WJ, Soderdahl DW, Donahue TF, Foley JP, Chung AK, McLeod DG. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:439-45.

13. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17:989-1003.

PÄR STATTIN, ÖVERLÄKARE, LEKTOR I UROLOGI, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ
ILLUSTRATION: EBBA STRID UDIKAS





”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 effektivt skydd direkt!

Arimidex® – effektiv adjuvant behandling 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 kontralaterala tumörer ($p = 0,01$)

För kvinnor som genomgått en bröstcanceroperation med östrogenreceptorpositiv tumör är Arimidex en effektiv adjuvant behandling – 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 endometriecancer ($p = 0,02$), 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 www.fass.se

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

Arimidex®
anastrozol
Minska risken för återfall

••• forskning

HYPOXISKA SOLIDA TUMÖRER BLIR AGGRESSIVA



Den moderna cancerbehandlingsstrategin att "svälta ihjäl" tumörer genom att blockera tumörangiogenesisen har inte blivit det stora genombrott som många förväntat sig. Ett skäl till det är förmodligen det faktum att tumören anpassar sig till den resulterande syrebristen och blir aggressivare som en direkt följd av den. Professor **Sven Pålman**, Lunds universitet, beskriver här de cellulära anpassningsmekanismerna vid syrebrist och sammanfattar effekterna av hypoxi på solida tumörers beteende.

Solida tumörer kräver liksom all frisk vävnad tillförsel av näringsämnen och syre för att kunna fungera och överleva. Distribution av syre och näring sker primärt via blodkärl. Under fosterutvecklingen, vid vävnadsskada och vid tumörväxt sker en kontinuerlig nybildning av blodkärl som går hand i hand med vävnadens tillväxt.

Det torde i dag vara välkänt att solida tumörer måste kunna inducera nybildning av blodkärl (angiogenes) för att växa sig större än några millimeter i diameter. Detta är fundamentet för de moderna cancerbehandlingsstrategier som syftar till att blockera tumörangiogenesisen och därmed "svälta ihjäl" tumören.

I dag vet vi att anti-angiogenesbehandling ännu inte blivit det stora genombrott inom cancervården som många förväntat sig. Ett viktigt skäl torde vara att "lyckosam" anti-angiogenesbehandling med nödvändighet resulterar i syrebrist (hypoxi) i tumören vilket leder till att tumörcellerna spontant anpassar sig till ett lågt syretryck. De egenskaper som då framträder är direkt förknippade med aggressiv tumörväxt och metastasering.

SOLIDA TUMÖRER ÄR HYPOXISKA

När man mäter syretrycket i tumörvävnad med en så kallad Eppendorfelektrod, visar det sig att trycket generellt sett är betydligt lägre i tumörvävnaden än i den intilliggande friska vävnaden (figur 1)¹. Av detta går det att dra slut-

satsen att tumörceller kan anpassa sig till låga syretryck och både överleva och dela sig under sådana betingelser.

Denna anpassning till hypoxiska betingelser innebär stora förändringar i tumörcellernas beteende. Så till exempel uppvisar hypoxiska tumörer en ökad metastaseringsförmåga. Hypoxi gör dem generellt sett mer genetiskt instabila, bland annat på grund av en nedsatt DNA-repairkapacitet. Som diskuteras nedan är hypoxi-drivna gener motorn i den process som leder till tumörangiogenes^{2,3}.

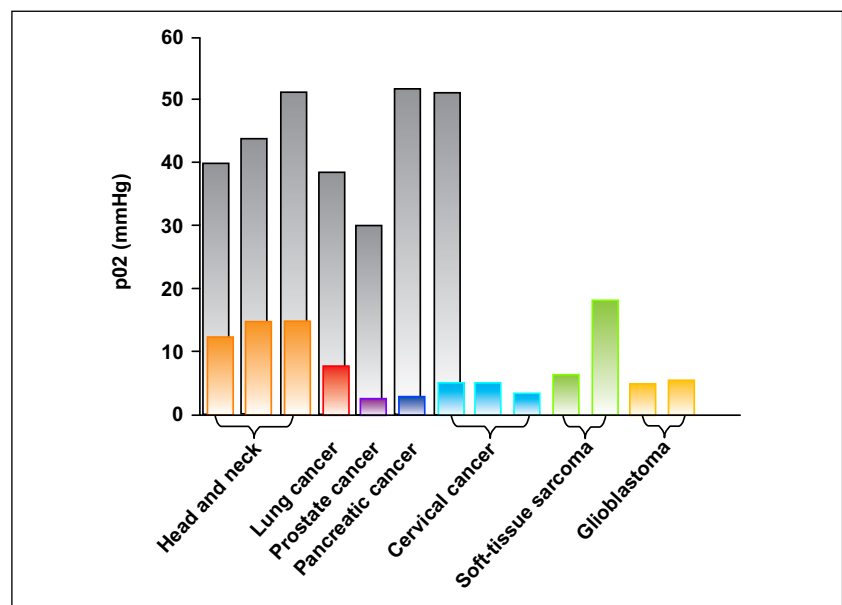
På Centrum för molekylär patologi har vi också visat att åtminstone vissa tumörformer, till exempel neuroblastom och bröstcancer, förlorar specialiserade funktioner, de differentierar och blir stamcells-liknande vid låga syretryck⁴⁻⁶.

Sammantaget förklarar dessa förändringar till stora delar det faktum att hypoxiska tumörer är mer aggressiva än motsvarande tumörer som är bättre syresatta.

MOLEKYLÄRA MEKANISMER

Förmågan att överleva akut respektive kronisk syrebrist och därmed utveck-

SYRETRYCK I OCH KRING TUMÖRER



Figur 1. Syrsättningen av tumörer är generellt sämre än av den omliggande vävnaden. Data från Nat Rev Cancer¹.

lingen av de molekylära mekanismer som styr denna anpassning har varit en förutsättning för utvecklingen av flercelliga organismer som är beroende av syre för sin överlevnad.

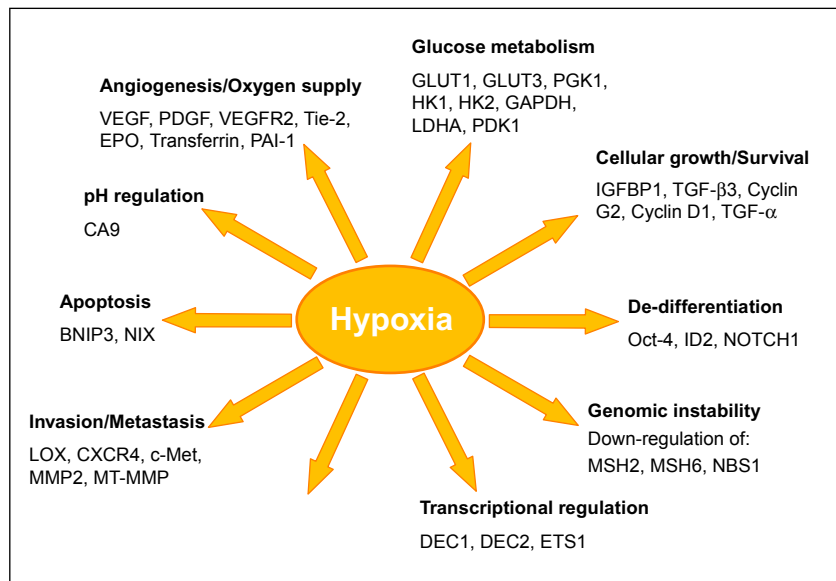
Det kraftigt ökade intresset för dessa mekanismer har primärt sin grund i insikten att tumörceller utnyttjar samma mekanismer för att överleva vid låga syrettryck och att den selektion av överlevande tumörceller som sker i en hypoxisk miljö leder till en anrikning av tumörceller med ett aggressivt växtsätt.

Hypoxi och den påföljande anpassningen av tumörcellen leder alltså till drastiska förändringar i genuttryck och därmed beteende. I figur 2 sammanfattas de förändringar som vi i dag vet är förknippade med den hypoxiska tumörfenotypen. I figuren anges även några av de hypoxidrivna gener som är involverade i respektive beteendeförändring.

Mycket tidigt insåg man att respirerande organismer måste kunna känna av och kompensera för syrettrycksfall ute i vävnaden. I dag vet vi att denna reglering hos människan styrs från karotiskroppen, ett sympatiskt paraganglion som sitter i halsregionen, vars aktivitet bland annat påverkas av katekolamin-nivåerna i blodet.

Det stod därtill tidigt klart att åtminstone vissa friska, respirerande celler också måste ha mekanismer för avkänning av fall i syrettrycket. Till exempel visste man att erythropoietin-nivåerna

EFFEKTEN AV HYPOXI PÅ TUMÖRFENOTYPEN



Figur 2. Figuren visar de kända förändringar som är förknippade med den hypoxiska tumörfenotypen.

(EPO) steg vid syrebrist (vilket leder till ökad produktion av röda blodkroppar) och att detta kunde tillskrivas en ökad avläsning av EPO-genen i njurceller.

När Gregg Semenza 1992 identifierade den transkriptionsfaktor, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), som är ansvarig för den hypoxiberoende uppregleringen av EPO-uttrycket, var detta ett avgörande genombrott i förståelsen av hur celler adapterar till låga syrettryck. Det visade sig nämligen mycket snart att mammalieceller generellt sett besit-

ter en förmåga att anpassa sig till låga syrettryck och att de två närbesläktade transkriptionsfaktorerna HIF-1 och HIF-2 till stor del driver denna adaptationsprocess.

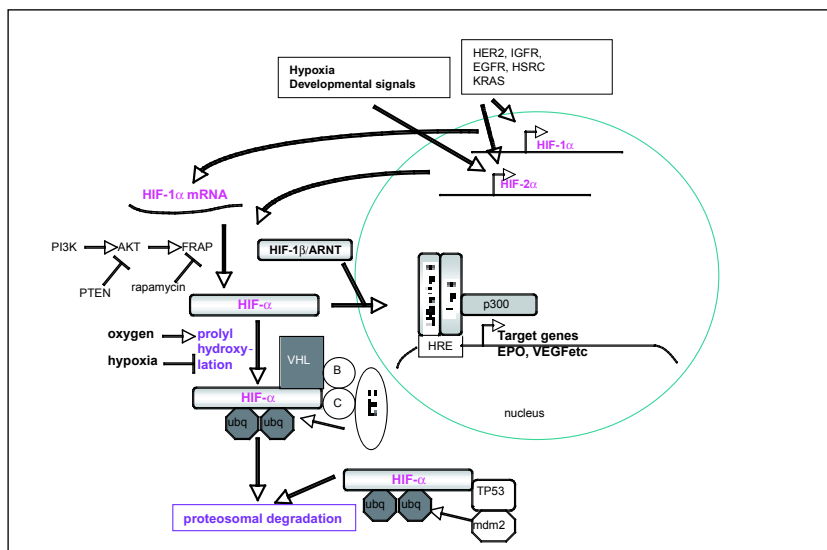
MOLEKYLÄRA MEKANISMER

HIF-1 och HIF-2 består av två subenheter, en syrereglerad α -enhet (HIF-1 α och HIF-2 α) och en syrebberoende β -enhet (HIF- β /ARNT), och de bildar alltså heterodimära komplex i funktionellt tillstånd.

ARNT-subenheten finns normalt sett i överskott i cellen. α -subenheterna däremot syntetiseras kontinuerligt och i närvaro av syre elimineras de omedelbart via proteasomal degradering. De molekylära stegen är rätt väl kartlagda i dag (figur 3) och i korthet är den avgörande signalen för HIF-degradation att α -subenheten hydroxyleras på två prolylgrupper via tre olika prolylhydroxylaser som kräver molekylärt syre för att vara aktiva.

Väl hydroxylerade binder tumörsuppressorprotein VHL (von Hippel-Lindau) i komplex med ubiquitin-ligasor till HIF- α -subenheterna som blir ubiquitinerade och därmed degraderas i proteasomen. Vid syrebrist är prolylhydroxylaserna inaktiva och HIF- α -subenheterna stabiliseras och bildar komplex med ARNT samt ytterligare faktorer vilket resulterar i ett aktivt transkriptionskomplex som binder till specifika

INAKTIVERING AV HIFS GENOM MOLEKYLÄRT SYRE



Figur 3. Den avgörande signalen för HIF-degradation är att α -subenheten hydroxyleras på två prolylgrupper via tre olika prolylhydroxylaser som kräver molekylärt syre för att vara aktiva.

Nytt hopp med Temodal*

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

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



Schering-Plough AB

Tel 08-522 21 500
www.schering-plough.se

Temodal® (temozolomid). Hårda kapslar 20 mg, 100 mg och 250 mg. Cytotoxiskt alkylerande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. För fullständig produktinformation se www.fass.se

Temodal®
temozolomid
kapslar



DNA-sekvenser (hypoxia-responsive elements, HREs) som finns i gener som avläses av HIF-1 respektive HIF-2 (figur 3).

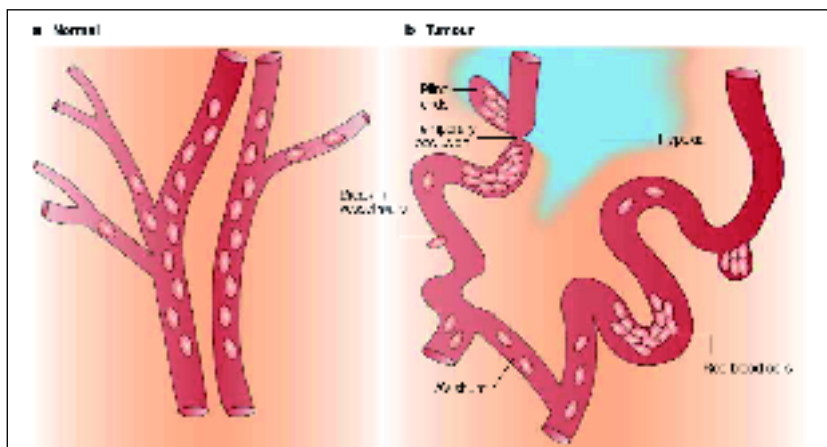
HYPOXI DRIVER KÄRLBILDNING

Aktiveringen av HIF-1 och HIF-2 vid hypoxi leder till att ett stort antal gener börjar avläsas. I tumörsammanhang är uppregleringen av VEGF-genen (vascular endothelial growth factor) central, eftersom VEGF är en av de viktigaste tillväxtfaktorerna vid bildningen av tumörblodkär (angiogenes).

I dag råder konsensus om att hypoxi är en av de viktigaste drivkrafterna bakom tumörens vaskularisering, och därmed tumörtillväxt. De kärl som bildas är dock ofta ofullständiga och läckande eller till och med icke-fungerande (figur 4). Eftersom tumörcellerna delar sig kontinuerligt och det blir fler celler som konsumerar det syre som tillförs tumören (man räknar med att en fungerande kapillär kan försörja cirka 10 celler med syre, se figur 5), kommer det i stort sett alltid att råda syrebrist och därmed vara en pågående angiogenes i en solid tumör.

Som nämnts ovan, är solida tumörer generellt sett hypoxiska, det vill säga dåligt syresatta och det är därför naturligt att såväl HIF-1 α som HIF-2 α frekvent är stabiliserade och aktiva i tumörer. Det har därtill visats, framför allt i odlade celler, att HIF-1 α och HIF-2 α

JÄMFÖRELSE MELLAN NORMAL KÄRLBILDNING OCH I EN TUMÖR



Figur 4. I dag råder konsensus om att hypoxi är en av de viktigaste drivkrafterna bakom kärlbildning i tumörer. Men de kärl som bildas i tumörer är ofta ofullständiga och läcker.

kan aktiveras vid fullgod syresättning, till exempel när en cell stimuleras med vissa tillväxtfaktorer, exempelvis IGF-1 (insulin-like growth factor-1).

Mekanismerna är fortfarande dåligt utredda, men det intressanta är att det sammantagna cellulära svaret blir likartat det man ser vid hypoxi, det vill säga cellerna får en mer aggressiv fenotyp. Vi har nyligen visat att HIF-2 α -protein kan påvisas i anslutning till kärl i neuroblastoma och att HIF-2 α , men inte HIF-1 α , stabiliseras vid nära-fysiologiska syretryck (5 procent syre) i odlade neuroblastomceller och driver "klassiska" hypoxigener. Därtill kommer att förekomst av celler med höga HIF-2 α -ni-

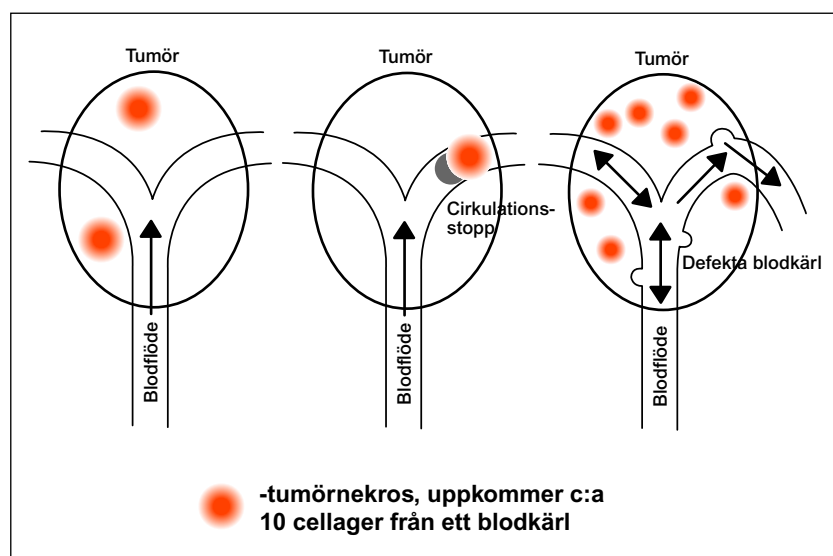
våer i neuroblastomtumörer korrelerar till dålig prognos och vi har postulerat att HIF-2 α har en onkogen roll i neuroblastom^{8,9}.

FRAMTID

Tumörceller har förmågan att överleva och dela sig vid låga syretryck genom att utnyttja normala cellulära mekanismer för skydd mot akut och långvarig hypoxi. Som ett led i anpassningen till låga syretryck förändras tumörcellernas fenotyp rätt drastiskt. Eftersom i stort sett all frisk vävnad är väl syresatt, framstår den hypoxiska fenotypen som "tumör-specifik".

Ett framtida mål är därför att använd hypoxidrivna cellyteproteiner som mål för behandling. Även HIF-1 α och HIF-2 α i sig är mål i pågående behandlingsstrategier med inhiberande småmolekyler. Även om hypoxi i sig bidrar till aggressivt tumörbeteende och alltså är något negativt, så öppnar den nya kunskapen om den hypoxiska cellens beteende för nya sätt att angripa de tumörer som i dag är de mest svårbehandlade.

TUMÖRNEKROS VID OTILLRÄCKLIG GENOMBLÖDNING



Figur 5. Tumörceller dör om de får för liten genomblödning av tumörvävnaden. Tumörnekrosen uppstår oftast cirka tio celler från ett blodkär.

Referenser

1. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:437-47.
2. Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:38-47.
3. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:721-32.
4. Axelson H, Fredlund E, Ovenberger M, Landberg G, Pahlman S. Hypoxia-induced dedifferentiation of tumor cells - a mechanism behind heterogeneity and aggressiveness of solid tumors. *Semin Cell Dev Biol* 2005; 16:554-63.
5. Jögi A, Øra I, Nilsson H, Lindeheim A, Makino Y, Poellinger L, Axelson H, Pahlman S. Hypoxia alters gene expression in human neuroblastoma cells toward an immature and neural crest-like phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:7021-6.
6. Helczynska K, Kronblad A, Jögi A, Nilsson E, Beckman S, Landberg G, Pahlman S. Hypoxia promotes a dedifferentiated phenotype in ductal breast carcinoma in situ. *Cancer Res* 2003; 63:1441-4.
7. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992; 12:5447-54.
8. Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Löfstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, Pietras A, Vallon-Christersson J, Borg Å, Gradin K, Poellinger L, Pahlman S. Recruitment of HIF-1α and HIF-2α to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2α promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell* 2006; 10:413-23.
9. Löfstedt T, Fredlund E, Holmquist-Mengelbier L, Pietras A, Ovenberger M, Poellinger L and Pahlman S. Hypoxia Inducible Factor-2α in Cancer. *Cell Cycle* 2007. In press.

SVEN PÅHLMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, UNIVERSITETSSJUKHUSET MAS



Denna symbol står för effektivitet



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

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st. 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg, 28, 50 och 98 st. ®: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se www.fass.se OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

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



Mundipharma AB • Telefon 031-773 75 30
www.mundipharma.se

OxyContin®
oxikodon



Socialstyrelsens rapport
**CANCERVÅRDEN I
SVERIGE – KVALITET,
STRUKTUR OCH AKTUELLA
UTMANINGAR**

Rapporten är tänkt att ge en övergripande bild av cancervårdens kvalitet, struktur och aktuella utmaningar. Den analyserar cancervårdens förutsättningar och redovisar för- och nackdelar med olika styrmodeller. En bedömning av de regionala onkologiska centrens (ROC) roll för utvecklingen av cancervården regionalt och nationellt ingick också i uppdraget.

Onkologi i Sverige har tittat igenom den rapport som Socialstyrelsen överlämnade till regeringen den 27 april och återger här en del av den sammanfattning som socialstyrelsen gjort. Hela rapporten finns att hämta på vår hemsida: www.onkologiisverige.se

CANCERVÅRDEN LIGGER VÅL TILL...

Det senaste decenniet har kännetecknats av enstaka genombrott i behandlingen av avgränsade diagnosgrupper och av många mindre förbättringar för de stora patientgrupperna. Utredningen har visat att den svenska cancervården överlag ligger väl till vid internationella jämförelser. Viktiga kännetecken är i huvudsak låg dödlighet och längre överlevnad.

Det finns vårdprogram för de flesta större cancerformer. De flesta har utvecklats inom sjukvårdsregionerna och knutits till regionala kvalitetsregister. De senaste tio åren har de regionala kvalitetsregistren i olika grad bildat basen för nationella kvalitetsregister och nationella vårdprogramsgupper.

De nya nationella riktlinjerna har integrerat bedömningar av kostnadseffektivitet och ger stöd för prioriteringar till såväl hälso- och sjukvårdspersonal som beslutsfattare. De har också bidragit till en ökad konsensus inom berörda diagnosområden och har stimulerat huvudmännens planerings- och utvecklingsarbete kring cancervården. Därmed har viktiga strukturer för en effektiv kunskapsstyrning etablerats.

Socialstyrelsens samlade bedömning är att cancersjukvården kan fortsätta att utvecklas inom nuvarande organisationsstrukturer. Myndigheten finner inte anledning att rekommendera cancersjukhus eller nationella cancercenter. De viktigaste motiven är bristande befolkningsunderlag, cancervårdens spridning i alla led i vårdkedjan och organspecialiseringen hos kirurger, urologer, lungmedicinare etc.

Det senare innebär att dessa specialister även sköter flera andra patientgrupper utöver de som har cancer. Däremot bör ytterligare nivåstrukturer av cancervården ske. En framgångsrik arbetsfördelning mellan region- och länssjukvård med rätt balans mellan koncentration och lokal närvaro samt en gemensam vård- och kunskapsorganisation i nätverk, skapar tillsammans med att vissa verksamheter i framtiden kan bli rikssjukvård, i praktiken en slags virtuella "comprehensive cancer centers".

Den grundläggande ansvarsfördelningen mellan staten och huvudmännen bedöms i huvudsak vara ändamålsenlig, liksom det samarbete som parterna etablerat.

... MEN DET FINNS PROBLEM

Cancervården står inför flera stora utmaningar, främst fler patienter som behöver vård och uppföljning under längre tid samt mycket snabbt ökande läkemedelskostnader. Även tillgången till vissa specialister är ett problem inom flera landsting. Den snabba framväxten av nya behandlingar ökar också kravet på klinisk forskning och framtagande av olika kunskapsunderlag. Rationell prioritering och kliniskt beslutsfattande är inte möjligt utan väl genomförd och kvalitetssäkrad klinisk forskning. Detta är särskilt angeläget när många nya teknologier tillkommer samtidigt som både förhoppningar och det kommersiella trycket på cancervården tycks växa. Trots att palliativ vård enligt riksdagens prioriteringsbeslut 1997 tillhör den högsta prioriteringsgruppen är den fortfarande cancervårdens minst uppmärksammade del och mest ojämnt fördelade resurs. De stora förbättringar som skett sedan patientgruppen lyftes fram i prioriteringsutredningen ändrar inte på bedömningen.

Befolkningsinriktade preventiva insatser är inte samordnade med hälso- och sjukvårdens interventioner. Samordningen mellan ansvariga myndigheter behöver förbättras så att kunskapsbaserade avvägningar kan göras mellan de olika insatserna.

Statistiken visar på regionala skillnader i dödlighet och överlevnad för patienter diagnostiserade med cancer. Det är svårt att med säkerhet fastställa orsaker och betydelsen av dessa skillnader. Mycket talar dock för att åtminstone en del av skillnaderna kan förklaras av olika handläggning och torde i dessa delar vara möjliga att påverka. Det står dock klart att den palliativa vården är cancervårdens mest ojämnt fördelade resurs.

Dessutom visar flera studier på skillnader utifrån socialekonomiska faktorer, det vill säga inkomst, utbildning, ålder, bostadsområde etc. Skillnader i införande av nya läkemedel är en konsekvens av varierande rutiner för införande och ofullständiga beslutsunderlag. Socialstyrelsen bedömer inte införandetaktens som det största problemet, utan att det saknas ändamålsenliga prioriteringsmekanismer och ett integrerat beslutsfattande, där verksamhets- och ekonomiska beslut går hand i hand.

Ojämlig vård, eller tendenser till sådan, bör i första hand hanteras inom ramen för en förbättrad kunskapsstyrning och huvudmännens arbete med uppföljning och systematiskt förbättringsarbete.

Utmaningarna kan och bör i huvudsak hanteras inom ramen för existerande strukturer, och strategier bör tas fram på såväl regional som nationell nivå. Redan i dag är sjukvårdsregionen cancervårdens funktionella ram och en förändring mot större regionkommuner, som nyligen föreslagits av Ansvarskommittén, bör ytterligare underlätta cancervårdens planering och genomförande. Huvudmännen behöver också komplettera sina resurser för att utvärdera kunskapsunderlag i syfte att stödja verksamheter och vårdprogramsgupper i bedömningen av nya medicinska teknologier.

FÖRBÄTTRINGSOMRÅDEN

Huvuddelarna i Socialstyrelsens bedömningar och förslag sammanfattas i nedan. I vissa delar är förslagen specifika för cancervården eller cancerområdet, medan de i andra är generella.

FÖRSTÄRKT KUNSKAPSSTYRNING

Uppföljning och utvärdering

Cancervårdens diagnostik och behandling är komplex och det är förenat med stora svårigheter att värdera deras effektivitet. Socialstyrelsen anser att detta bara kan lösas med kraftfulla satsningar på strukturer som stödjer objektiv mätning och värdering av data från alla delar av cancervården.

Kvaliteten på kunskapsstyrningen är starkt beroende av de kunskapsunderlag som ligger till grund för givna rekommendationer samt uppföljningen av och följsamheten till givna rekommendationer och föreskrivna processer. Kunskapsunderlagen är i sin tur beroende av god tillgång på datakällor, som möjliggör uppföljning och utvärdering samt klinisk forskning. I dag är det förenat med stora svårigheter att få en uppfattning om cancervårdens omfattning och kostnader. Det senare gör det även svårt att bedöma olika insatsernas kostnadseffektivitet eller effektiviteten inom avgränsade vårdområden.

Dokumentationssystemen i vården är inte utformade för att följa utvecklingen av vårdens kvalitet och effektivitet. Men

öppen redovisning och jämförelser av vårdens resultat är samtidigt viktiga delar i utvecklingen av vårdens processer och resultat samt för en bättre kostnads-effektivitet. Förutom de nationella hälsodataregistren (bl.a. cancerregistret) och dödsorsaksregistret ger kvalitetsregistren de bästa förutsättningarna för uppföljningen av

vården. De senare är dock varken heltäckande eller tillräckliga. För att de ska kunna användas optimalt behöver såväl analyskapacitet som it-struktur utvecklas. Socialstyrelsen arbetar därför för att skapa en nationell informationsstruktur för individbaserad ändamålsenlig vårdokumentation inom hälso- och sjukvården.

Kunskapsstillväxten är i dag mycket snabb inom cancervården och det krävs både nationella och regionala strukturer för att hantera detta. I regionerna kan det inte vara fråga om stora utvärderingsverksamheter, utan snarare expertfunktioner som kan stödja vårdprogramgrupper och verksamheter att arbeta med health technology assessment (HTA).

NATIONELLA RIKTLINJER OCH REGIONALA VÅRDPROGRAM

Kunskapsstyrning innefattar betydligt mer än att sprida kunskap. Kärnan består av att evidensbaserade och kostnads-effektiva rekommendationer fastställs i både kunskaps- och linjeorganisationen. Effektiviteten i kunskapsstyrningen är avhängig kunskapsunderlagens kvalitet och legitimiteten i den process där riktlinjerna tas fram. Den är också beroende av i vilken grad de givna rekommendationerna tillämpas och följs upp.

De nationella riktlinjerna tar fram rekommendationer och beslutsunderlag för prioriteringar som stöd för både sjukvårdspersonal och beslutsfattare. De regionala vårdprogramgrupperna deltar i utvecklingen och implementeringen av riktlinjerna. De arbetar också fram regionala vårdprogram för andra delar av cancervården på uppdrag av ROC.

En förstärkt kunskapsstyrning inom cancervården innebär att:

- Socialstyrelsen medverkar till att nationella riktlinjer arbetas fram för flera cancersjukdomar. De nya riktlinjerna kommer i första hand att utarbetas för kontroversiella frågor där behovet av

”Socialstyrelsens nationella riktlinjer stödjer såväl huvudmännens arbete med vårdprogram och vårdstruktur som kraven på kostnads-effektivitet och prioriteringar.”

vägledning för beslutsfattare och hälso- och sjukvårdspersonal är särskilt stort. Det kan till exempel handla om mycket dyr behandling med tveksam kostnads-/nyttoeffekt, screening, diagnostik och behandling med stora praxisvariationer och etiskt kontroversiella frågor.

- Nya riktlinjer tas fram i nära samarbete med sjukvårdsregionerna genom VINK och deras nätverk av regionala vårdprogramgrupper. VINK betyder virtuellt nationellt kompetenscentrum för cancervårdens utveckling. Det utgörs av de samlade ROC i samarbete med representanter för huvudmännen, SKL och Socialstyrelsen.

Socialstyrelsen kommer inte längre att ta fram kompletta vårdprogram för hela diagnosgrupper, utan överlåta detta till de regionala grupperna.

- De regionala vårdprogramgrupperna bör arbeta utifrån ett tydligt uppdrag från sjukvårdsregionen genom ROC:s styrelse (eller motsvarande). Även regionala vårdprogram bör redovisa organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av de rekommendationer som övervägs. Endast de vårdprogramgrupper, inklusive de nationella, som samordnas genom ROC/VINK bör kunna utarbeta rekommendationer för rutin-sjukvården. En effektiv och realistisk kunskapsstyrning kräver en nära samordning med den politiskt/administrativa styrningen. Beslut om rekommendationer och ekonomi måste gå hand i hand.

- Vårdprograms- respektive kvalitetsregistergrupper bör, där så inte redan skett, slås samman i syfte att nå högre verkningsgrad i förändringsarbetet. Uppföljningen av följsamheten till rekommendationer på lokal nivå är en uppgift för verksamhetschef och linjeorganisation.

FORSKNING

En framgångsrik forskning och utveckling är central för cancervårdens framtida utveckling. Den del av cancerpatienternas överlevnad som beror på hälso- och sjukvårdens insatser blir inte bättre än kvaliteten på diagnostik och behandling och utan innovationer kommer framstegen att vara begränsade. Det är därför angeläget att de miljöer som i dag förenar avancerad cancervård med klinisk och experimentell forskning utvecklas.

Utifrån vårdens och forskningens relativt begränsade resurser finns en risk att de starka kommersiella intressena inom cancerområdet styr forskningen alltför mycket. För cancervårdens del är detta oroande, eftersom mycket viktiga förbättringar kan göras inom flera områden som inte är affärsmässigt högin-tressanta, men som har avgörande betydelse för vårdens resultat.

Prevention, diagnostik – inklusive screening – radioterapi, kirurgiska metoder, nya indikationer för redan registrerade läkemedel, psykosocialt stöd och palliativ vård är alla exempel på områden som är beroende av att beforskas. Detta kräver en stark och oberoende klinisk forskning.

PREVENTION

Sambandet mellan rökning och lungcancer, och även flera andra cancerformer, är mycket starkt. Det är uppenbart att betydligt fler friska år skulle sparas genom uteblivna rökdebuter än genom den behandling som i dag står till buds för lungcancer. En betydligt större del av de samlade resurserna borde därför satsas på rökprevention. Det finns även skäl att minska exponering för till exempel UV-strålning, radon och sexuellt överförda infektioner.

Primärpreventionens förhållande till sjukvården är otydligt. Det finns därför skäl att:

- Belysa och överväga hur avvägning-
en mellan primärpreventiva insatser och
sjukvårdande åtgärder bör ske samt hur
ansvariga myndigheter och huvudmän
bör samverka i dessa delar.

- Överväga åtgärder för att ytterli-
gare begränsa tobakstillgången, i ett för-
sta steg för unga. Detta kan ske både
genom ett förändrat regelverk och ge-
nom opinionsbildning.

I syfte att stödja hälso- och sjukvår-
dens sekundärpreventiva arbete tar Soci-
alstyrelsen nu fram nationella riktlinjer
för metoder som ska förebygga sjukdom
genom påverkan av livsstilsfaktorer.

Aktuella områden är tobaksbruk, hög
alkoholkonsumtion, ogynnsamma kost-
matvanor och fysisk överksamhet. Åt-
gärderna är avsedda för individinriktat
arbete i hälso- och sjukvårdens möten
med patienten. Syftet är också att skapa
underlag för prioriteringsbeslut och att
rangordna de förebyggande åtgärderna
utifrån deras sammantagna effekt och
inte bara för deras effekt på enskilda
sjukdomar. Riktlinjerna beräknas vara
klara 2008/2009.

PALLIATIV VÅRD

Socialstyrelsen konstaterade i sin rapport
"Vård i livets slutskede" att den pallia-
tiva vården byggs ut i alla län och regio-
ner, men bekräftade samtidigt brister
vad gäller bland annat vårdprogram och
tillgången till basal och specialiserad
palliativ vård. Fortfarande är bostadsor-
ten avgörande för vilken palliativ vård
som kan erbjudas.

Cancerpatienter är i majoritet inom
den palliativa vården. Det tycks som
denna vård har missgynnas när cancer-
vårdens resurser prioriterats. Det har va-
rit större kraft i påtryckningarna för
bland annat nya läkemedel, som tillåts
prioritera sig själva. Mot bakgrund av
ovanstående finns skäl att:

- Socialstyrelsen tillsammans med
ROC och dess nätverk av vårdprogram-
sgrupper medverkar till att ta fram na-
tionella riktlinjer för palliativ vård.

- Huvudmännens politiker i både
kommuner och landsting behöver ställa
högre krav på de beslutsunderlag som

ligger till grund för resursfördelningen
mellan den palliativa cancer vården och
insatsfaktorerna i övrig cancer vård.

CANCERVÅRDENS KOSTNADER OCH ETISKA DILEMMAN

Cancervårdens kostnader ökar stadigt.
Den största och snabbaste ökningen står
de nya läkemedlen för. Läkemedelskost-
naderna för cancerbehandling var cirka
2,1 miljarder kronor 2006 och har ökat
med cirka 325 procent sedan år 2000.
Det är en mycket stark ökning.

Socialstyrelsen bedömer dock att den
kostnadsökning som finns inom cancer-
vården också till stora delar återfinns
inom andra stora diagnosområden. Des-
sa specialiteter har haft eller står inför en
snabb verksamhets- och kostnadsutveck-
ling, till exempel hjärtsjukvården res-
pektive reumatologin.

Cancervårdens läkemedel utgör
främst tilläggsbehandling. En del läke-
medel är mer innovativa, men merparten
är marginellt bättre än tidigare alterna-
tiv. Tröskeln för att använda ett margi-
nellt bättre läkemedel, men till betyd-
ligt högre kostnader har varit relativt
låg. Det kan förstås mot bakgrund av
cancersjukdomens allvarliga karaktär
och läkarnas starka önskan att kunna
göra något för patienten.

De kurativa effekterna har dock ofta
varit väsentligt lägre än de förhoppning-
ar som knutits till nya läkemedel. Det
betyder inte att läkemedelsbehandling
inom cancer vården inte skulle vara kost-
nadseffektiv, utan pekar snarare på svå-
righeterna att ge rätt läkemedel på rätt
indikation. Generellt sett är ett läkeme-
del endast kostnadseffektivt när det
"träffar rätt".

Resurserna till vården följer den eko-
nomiska utvecklingen och att förvänta
sig att nya mycket stora resurser skulle
tillföras cancer vården är inte realistiskt.
För att bättre värdera nya teknologier
och möta de ökade kostnaderna måste
huvudmännen använda en rad olika stra-
tegr:

- Kritiskt granska effekter av nya
dyra cancerläkemedel samt övriga nya
teknologier och ta ställning till indika-
tioner och målgrupper. Förutom stödet

från nationella myndigheter, använda
befintliga regionala strukturer och fo-
rum till exempel ROC och dess natio-
nella förlängning i VINK, regionala
vårdprogramsgupper och tillskapa nya
funktioner som ett HTA-centrum eller
motsvarande.

- Effektivisering av vårdprocesser och
bättre nivåstrukturer.

- Större flexibilitet i kompetensut-
nyttjande av sjukhusens specialister.

- Systematiska och öppna priorite-
ringar.

Ovanstående punkter gäller oavsett fi-
nansieringssystem och huvudmanna-
skap. Det finns därför starka skäl att hos
huvudmännen utveckla procedurer och
gemensamma forum för att klara de
ofrånkomliga prioriteringarna. Här måste
alla viktiga aktörer finnas med: poli-
tiker, chefer och de olika professionerna
och kanske även patienter och leverantö-
rer.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer
stödjer såväl huvudmännens arbete med
vårdprogram och vårdstruktur som kra-
ven på kostnadseffektivitet och priorite-
ringar. Det är viktigt att även de regio-
nala vårdprogram, som i dag ligger ut-
anför de nationella riktlinjernas diagno-
ser, också förmår att väga olika insatsers
effekter och kostnader mot varandra och
utifrån detta definiera lämpliga vårdpro-
cesser och vårdinsatser.

Det är alldeles uppenbart att cancer-
sjukdomen skrämmer och att cancer vår-
den berör många människor. Detta gör
att begreppet prioritering har haft svårt
att få fäste. Det måste dock fastslås att
även utifrån ett patientperspektiv finns
det stora risker om mycket dyra behand-
lingar med relativt blygsam effekt ac-
cepteras i rutinsjukvården. Detta riske-
rar att i längden drabba mer effektiva
delar av vården och därmed gå ut över
andra patienter, både de med och utan
cancer. Det kan handla om strålningsska-
pacitet, faktiska vårdplatser eller perso-
nalresurser. Varje patient ska ges en god
och kunskapsbaserad vård och omvård-
nad. I detta skiljer sig inte etiska över-
väganden från evidensbaserad medicin.

SAMMANSTÄLLT AV PATRIK GUSTAVSSON ONKOLOGI I SVERIGE



Till patienter med KML eller Ph+ ALL

I was

resistant or intolerant

I am

turning to SPRYCEL®

SPRYCEL®
dasatinib

SPRYCEL® Indikation¹

För behandling av vuxna med KML i kronisk, accelererad eller blastfas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib.

Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Ph+ ALL och KML i lymfoid blastfas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

SPRYCEL® (dasatinib) filmdragerade tabletter innehållande 20 mg, 50 mg respektive 70 mg dasatinib. ATC-kod: L01XE06.

För fullständig indikationstext och övrig produkt- och förskrivningsinfo, se www.fass.se

¹ Produktresumé november 2006



Bristol-Myers Squibb

Box 15200, 167 15 Bromma www.bms.se



Effektiv behandling mot skelettrelaterade händelser vid bröstcancer och skelettmetastaser. Tabletten ger frihet från sjukhusbesök. Intravenöst tar det nu bara 15 minuter*!

Oavsett om du ger din patient tabletter eller intravenös behandling så är effekten det viktigaste. Bondronat minskar den relativa risken för att få skelettrelaterade händelser signifikant med 38 % (tablett) respektive 40 % (IV), $p=0,003$ jämfört med placebo. Skelettrelaterade händelser inkluderade frakturer, strålbehandling eller kirurgiska ingrepp vid fraktur eller hotande fraktur hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.¹

Dessutom: Bondronat påverkar inte njurfunktionen i samma utsträckning som andra intravenösa bisfosfonater. Detta innebär att du inte behöver dosjustera för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance lika med eller högre än 30 ml/min.¹

*Infusionstid för patienter med CLkr < 50 ml/minut är en timme.

Referenser: 1. Produktresumé Bondronat.

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. Vid behandling av tumörinducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser (gäller endast intravenös behandling) är i de flesta fall doserna 2-4 mg tillräckliga. För mer information se fass.se

Bondronat[®]
ibandronate
Keep life in motion[®]