

# Onkologi i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

**SARKOM**  
Komplicerade  
sjukdomar med  
förbättrad prognos

De fyra hörnpelarna  
i en forskningsetisk  
ansökan

Vilka gener orsakar  
cancer? Kartläggning  
av tumör genom visar  
vägen

**KLINIKEN I FOKUS**

**Cancer Institute  
Chennai, Indien**

# Neulasta®

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



**AMGEN®**  
Oncology

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

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

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

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



**Neulasta®**  
(pegfilgrastim)

**Optimal protection**



## Hur ser cancervården ut i Europa om tolv år?

På ett möte tidigare i år presenterade professor Gordon McVie från the European institute of oncology i Milano sin vision för onkologin år 2020. Demografiska data visar otvetydigt att vi kommer att ha en stor och ökande äldre population. I ett "stor"-EU med fler än 27 länder kan den delen av populationen vara så stor som 800 miljoner människor. Cancerincidensen är då troligen cirka tre miljoner fall per år! Och gapet mellan de rika och fattiga länderna i Europa när det gäller resurser till vård kommer att öka över tid. Detta blir något för regeringar och myndigheter att fundera över.

McVie tror att vi kommer att få se en fortsatt stark utveckling av nya medicinska teknologier och läkemedel. Vi kan förmodligen se fram emot fler intelligenta screeningprogram för att identifiera dem med högst risk för sjukdom. Genom sofistikerad genetisk profilering kommer pre-maligna tillstånd att upptäckas tidigare och därmed kunna "åtgärdas" innan cancer bryter ut.

I framtiden kommer vi inte bara att kunna förutspå vem som bär på högre risk att drabbas utan också vilken behandling den "riskpatienten" har bäst nytta av. Vi kommer att ha nya mål för läkemedel och intravenös administration kommer att vara i stort borta eller ges under väldigt kort tid.

Han förutspår att vi kommer att ha speciella kliniker för diagnostik och upptäckt av pre-maligna tillstånd medan kirurgi och radiologi utförs på cancercenter. McVie avslutade med att påminna om hur mycket som hänt sedan 1975: då fanns inga mobiltelefoner, inga datorer, ingen DNA-sekvensering, inga fiberendoskop, inga interferoner, ingen PET etc. Det enda vi nog kan säga med säkerhet är att utvecklingen fortsätter och tempot bara ökar.

För att ge lite perspektiv på våra förhållanden i Sverige har vi besökt Cancer Institute i Chennai i Indien där läkare och övrig personal årligen tar emot cirka 100 000 patienter. En sak som Eva Brun från Lund upptäckte under sin tid där var att **ingen** stressar! Jag hoppas att ni tycker att det är lika intressant läsning som jag gjorde.

Med en önskan om en skön sommar!

*Patrik Gustavsson*  
Ansvarig utgivare

# redaktionsråd



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



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



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



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



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



**Sverre Sörenson**  
Överläkare, Docent  
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 inlägga: Artic Silk 115 g  
Papper omslag: Artic Silk 200 g.  
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar  
placeras annonserna slumpvis.  
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,  
134 40 Gustavsberg,  
Telefon 08-570 10 520  
e-mail: ois@pharma-industry.se  
Hemsida: www.onkologiisverige.se

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad



Angiogeneshämning

# Gör första linjen längre



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

**AVASTIN**<sup>®</sup>  
bevacizumab  
Turn down angiogenesis

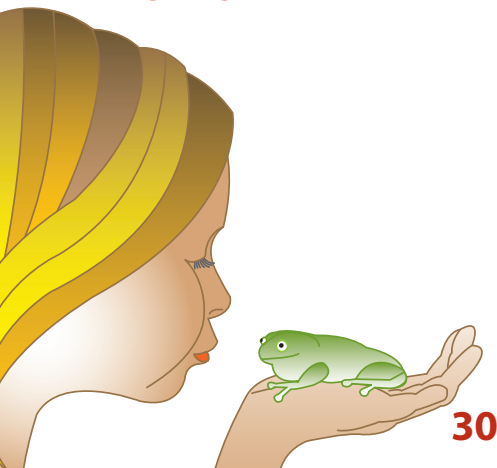
Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab) (L01XC07) B, EF är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2008-02-26.

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

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

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

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



30

14



54

46



34

38



## Forskning

Målriktad terapi i fokus **14**  
*Bertha Brodin*

Målsökare kombineras för  
effektivare behandling **18**  
*Cecilia Nystrand och Anders  
Nystrand*

De fyra hörnpelarna i en  
forskningsetisk ansökan **22**  
*Pierre LaFolie*

Så läser jag en  
etikansökan **28**  
*Pierre LaFolie*

Vilka gener orsakar cancer?  
Kartläggning av tumörge-  
nom visar vägen **38**  
*Tobias Sjöblom*

## Barncancer

35 år i barnonkologins  
tjänst **30**  
*Maja Hök*

## Kongressreferat

Något för forskaren, något  
för kliniken **34**  
*Josefin Fernebro och Mef Nilbert*

Multidisciplinär kongress  
om kolorektal cancer **42**  
*Jörgen Rutegård*

Nordisk bredd på  
onkologidagarna **68**  
*Lotta Lundgren*

Årets Kicki Waller-  
symposium: Kvalitetsdata  
och mammografi **78**  
*Elisabet Lidbrink*

## Sarkom

Komplicerade sjukdomar  
med förbättrad prognos **46**  
*Mikael Eriksson*

## Kliniken i fokus

Cancer Institute Chennai,  
Indien **54**  
*Anna Töörn*

**Ledare** **3**

**Redaktionsråd** **4**

**Notiser & Pressklipp** **8**

**NYTT LÄKEMEDEL!**

**TORISEL** - Första och enda  
(temsirolimus)  
**mTOR hämmaren vid  
avancerad njurcancer\***

Det enda godkända läkemedlet som bevisat förlänger total medianöverlevnad, jämfört med interferon alfa, hos patienter med avancerad njurcancer.<sup>1-2</sup>

Referenser : 1. Hudes et al. NEJM 2007; 356: 2271-2281 2. [www.fass.se](http://www.fass.se)

**REF** Indikationer: \* Första linjens behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. 25 mg/ml koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, se: [www.fass.se](http://www.fass.se).

WYETH AB · Box 1822 · SE-171 24 Solna · 08-470 32 00 · [www.wyeth.se](http://www.wyeth.se)

 **TORISEL**<sup>TM</sup>  
(temsirolimus) injection





Birgitta, Eva och Yvette

### Årets bröstcancervänner

Tre kvinnor som stöttar kvinnor med bröstcancer har utsetts till Årets bröstvänner 2007. inom ett internationellt bröstcancerprojekt som drivs av Roche. Vinnarna är Eva Gillsparr, undersköterska på Universitetssjukhuset i Lund, Yvette Munkeby, en av initiativtagarna till nätverket LevaLivet för yngre kvinnor med bröstcancer i Skåne, och Birgitta Sletteng, sjuksköterska i Sundsvall som själv har bröstcancer och som bistår andra bröstcancersjuka kvinnor genom mötesplatsen cancersamtal.nu.

Allmänheten har nominerat personer som de tycker har utmärkt sig som en riktig vän till den som drabbats av bröstcancer – en bröstvän. (Källa: Roche)

### Nya svenska data för Sutent vid avancerad bröstcancer

I en tidig fas I-studie fick patienter med svår bröstcancer som fått återfall efter tidigare behandling Sutent i kombination med docetaxel. Patienterna fick till att börja med 75 mg docetaxel intravenöst tre gånger i veckan och Sutent 37,5 mg per dag, administrerat under två veckor följt av en veckas uppehåll. Av de 18 patienter som utvärderats i studien svarade 13 på behandlingen. Det var en objektiv, partiell respons enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Hos nio av patienterna krympte tumörernas storlek efter två behandlingscykler. Resultaten presenterades i samband med det 30:e årliga bröstcancersymposiet i San Antonio, USA. (Källa: Pfizer)

### Herceptin före operation kan slå ut tumör

Nya data visar att Herceptin i kombination med cytostatika före operation slår ut tumören fullständigt hos 45,5 procent av kvinnorna med tidig HER2-positiv bröstcancer. Kvinnor vars tumörer inte var HER2-positiva behandlades enbart med cytostatika före operation. Av dessa kvinnor blev endast 20 procent helt tumörfria. Resultatet presenterades på den europeiska bröstcancerkongressen EBCC den 18 april. (Källa: Roche)



### Henrik Bergquist prisas för cancerforskning

Henrik Bergquist som forskar om matstrupscancer vid Sahlgrenska akademien är årets mottagare av Assar Gabrielsons pris. Han får priset för sin forskning om livskvaliteten hos patienter som får palliativ behandling vid matstrupscancer. (Källa: Göteborgs Universitet)

### Årets Cancersjuksköterska finns i Värmland

Den 8 maj utnämndes Siv Andersson till Årets cancersjuksköterska 2008. Hon belönas för sitt engagemang för patienter som har cancer i huvud- eller halsområdet. Hennes enastående förmåga att möta och samtala med patienterna lyfts fram i motiveringen, liksom hennes kompetens i näringslära. Siv Andersson driver en sjuksköterskemottagning vid Centralsjukhuset i Karlstad. Patienterna har ett stort behov av omvårdnad och stöd eftersom tumören och behandlingen påverkar deras förmåga att andas, tala, äta och dricka. (Källa: Riksföreningen för sjuksköterskor i Cancervård)



Kraftfull precision

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

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

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

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

<sup>1</sup> Tasigna produktresumé 2007

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



### Nya femårsdata inom hjärntumörbehandling

Behandling med Temodal (temozolomide) i kombination med strålning förlänger överlevnaden signifikant för patienter med den vanligaste och allvarligaste formen av hjärntumör, glioblastoma multiforme (glioblastom), jämfört med enbart strålning.

– Kombinationsbehandlingen ökar överlevnaden från två procent till tio procent, vilket är en femfaldig ökning, säger Roger Henriksson, ordförande i Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer. Överlevnadsfördelen med kombinationsbehandling kvarstår i minst fem år. (Källa: Schering-Plough)

### Tasigna beviljas subvention

Läkemedelsförmånsnämnden har beslutat att cancerläkemedlet Tasigna ska ingå i läkemedelsförmånen och räknas in i högkostnadsskyddet. Tasigna används för att behandla kronisk myeloisk leukemi. (Källa: LFN)

### Revlimid får begränsad subvention

Läkemedelsförmånsnämnden har beslutat att cancerläkemedlet Revlimid ska ingå i läkemedelsförmånerna för de patienter som inte bör behandlas med Velcade. Revlimid är ett särläkemedel för behandling av multipelt myelom. Läkemedlet innehåller den aktiva substansen lenalidomid, och hämmar tillväxten av cancerceller.

Multipelt myelom behandlas med cytostatika och vid återfall med till exempel läkemedlet Velcade som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna och bedöms vara ett relevant jämförelsealternativ. Behandlingskostnaden med Revlimid är betydligt högre än med Velcade. Den medicinska effekten är dock likartad. LFN, har därför beslutat att Revlimid ska vara ett behandlingsalternativ endast för patienter som inte bör behandlas med Velcade. (Källa: LFN)

### Registreringsansökan för gefitinib

AstraZeneca lämnar in registreringsansökan i Europa av EGFR-hämmaren gefitinib (Iressa) vid avancerad icke-småcellig lungcancer som tidigare har behandlats med platina-baserade cellgifter.

Ansökan bygger på resultat från fas III-studien INTEREST (IRESSA Non-small-cell lung cancer trial evaluating response and survival against taxotere), som visade att patienter med tidigare behandlad avancerad icke-småcellig lungcancer som fick gefitinib hade likvärdig total överlevnad jämfört med patienter som fick intravenös cellgiftsbehandling (docetaxel). Dessutom hade gefitinib en gynnsammare tolerabilitetsprofil än docetaxel, och signifikant fler patienter som fick gefitinib rapporterade förbättrad livskvalitet. (Källa: AstraZeneca)



### Alkohol ökar risk för bröstcancer

Även mindre mängder alkohol ökar risken för den vanligaste typen av bröstcancer hos kvinnor som passerat klimakteriet. Det visar en studie av 184 000 kvinnor vid USA:s nationella cancerinstitut, AACR. Studien är den tredje största undersökningen som visar samband mellan alkohol och bröstcancer hos äldre kvinnor. Kvinnor som dricker ett till två mindre glas alkohol per dag har 32 procent högre risk att utveckla en hormonberoende cancertumör. De som dricker tre drinkar eller mer löper 51 procent förhöjd risk.

Forskarna finner heller inte att det spelar någon större roll vilken slags alkohol kvinnorna dricker. Oavsett typen av alkohol så är risken uppenbar, slår forskningsledaren Jasmine Q Lew, verksam vid universitetet i Chicago, fast. 184 418 kvinnor som passerat klimakteriet ingick i studien. 5 461 av dem fick invasiv bröstcancer. I snitt drack 70 procent av hela undersökningsgruppen alkohol, de flesta lite mindre än en drink per dag. (Källa: SVT Rapport)

### Test före behandling ökar effekten vid tarmcancer

Nu finns den första individanpassade behandlingen mot cancer i tjock- och ändtarmen (kolorektal cancer) tillgänglig för patienter i Sverige. Vectibix (panitumumab) är ett nytt läkemedel som utgör ett viktigt genombrott för en patientgrupp som har begränsade behandlingsalternativ. Genom ett enkelt test kan de patienter som har möjlighet att svara på behandlingen identifieras. Detta ökar möjligheten till god behandlingseffekt och till att reducera onödiga kostnader från verkninglösa behandlingar. (Källa: Amgen)



## 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.<sup>1,2</sup> Genom att sätta in Zometa tidigare i behandlingscykeln kan smärtsamma benbrott undvikas. Det skulle kunna betyda att grabbarna fick ytterligare en tur bland skären.



**ZOMETA**  
zoledronsyra 

*Försvavar skelettet vid benmetastaser*

1. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68 2. www.fass.se. Zometa är receptbelagt (R.) och ingår i förmånssystemet (F). **Indikation:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggmärgskompression, strålning av eller kirurgiska ingrepp i benvävnaden eller tumörinducerad hypercalcemi) hos patienter med avancerade benvävsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hypercalcemi. **Dosering:** Rekommenderad dos 4 mg var 3:e-4:e vecka. Koncentratet ska spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förpackning och pris:** Koncentratet till infusionsvätskan, lösning 4 mg/5 ml 1 x 5 ml injektionsflaska – 2831,50 kronor. För fullständig information se www.fass.se



### EMA-beslut öppnar för skräddarsydd behandling av lungcancer

Lungcancer orsakar flest dödsfall i Sverige av alla cancerformer. Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, har godkänt att användningen av Alimta (pemetrexed) utökas till histologiskt baserad behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) – den vanligaste formen av lungcancer. För första gången kommer nu ett vanligt vävnadsprov att kunna leda fram till ett mer patientspecifikt behandlingsval.

Beslutet baseras på resultaten från världens största lungcancerstudie som presenterades i Korea på World Conference on Lung Cancer i september 2007. (Källa: Lilly)

### Ny organisation för extrastöd till cancerpatienter

Från och med april har den psykosociala mottagningen för cancerpatienter vid Akademiska sjukhuset en ny organisation.

– Tidigare hade vi två parallella organisationer, så att vissa av de patienter och anhöriga som ville ha extra stödsamtal träffade sjuksköterskor och vissa träffade kuratorer. Nu har vi gjort en sammanslagning till en enda psykosocial mottagning som bemannas med kuratorer, säger Gunilla Enblad, verksamhetschef för onkologi vid Akademiska sjukhuset.

– På det här viset räknar vi med att kunna erbjuda lika bra stöd som tidigare, men till en lägre kostnad eftersom vi koncentrerar verksamheten, säger hon. (Källa: Akademiska sjukhuset)

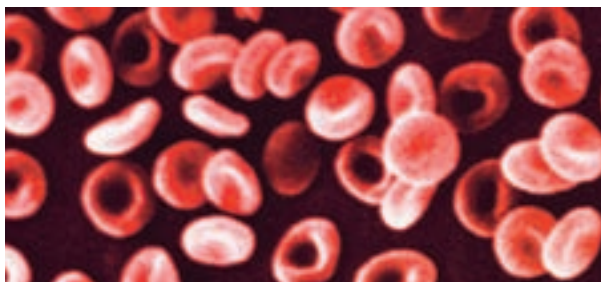


### Cellfusion kan förklara cancerspridning

Dottertumörer eller metastaser är en fruktad komplikation vid cancersjukdomar. Men mekanismen bakom är dåligt känd. Nya forskningsresultat vid Linköpings universitet stöder hypotesen att det handlar om cellfusion – tumörceller som slår sig samman med inflammatoriska celler från immunförsvaret, så kallade makrofager.

– Vid en sådan fusion överförs makrofagens DNA till tumörcellen. Detta leder till att tumörcellen blir rörligare och kan ta sig ut i kroppen och orsaka dottersvulster, säger Joar Svanvik, professor i kirurgi.

I en förberedande studie fann forskargruppen att flera proteiner som normalt endast finns i makrofager också fanns i cancerceller. En undersökning av tumörvävnad från 133 bröstcancerpatienter i Östergötland gav ytterligare stöd för hypotesen. De kvinnor vars tumörer innehållit makrofagprotein fick betydligt fler metastaser och uppvisade också en högre dödlighet än andra. (Källa: Linköpings universitet)



### Viktig pusselbit inom KML-forskning

Patienter som lider av en viss form av blodcancer har sex till tio gånger större benägenhet att bilda ett ämne som kan påverka cellernas delning. Det visar en ny doktorsavhandling i biomedicin från Karlstads universitet. Cecilia Roos har forskat på ett enzym, leukotriene C4 syntas, som bildas i förhöjd nivå hos patienter med blodcancersjukdomen kronisk myeloisk leukemi, KML. Hennes avhandling visar att patienter som lider av denna form av blodcancer har sex till tio gånger större benägenhet att bilda leukotriener som kan påverka cellernas delning. Det behövs mer forskning för att kunna fastställa vad förekomsten av leukotriener har för betydelse för sjukdomen och bildandet av fler celler, säger Cecilia Roos. (Källa: Karlstads universitet)

Gratis  
Cancernyheter  
veckovis!

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

Onkologi i sverige



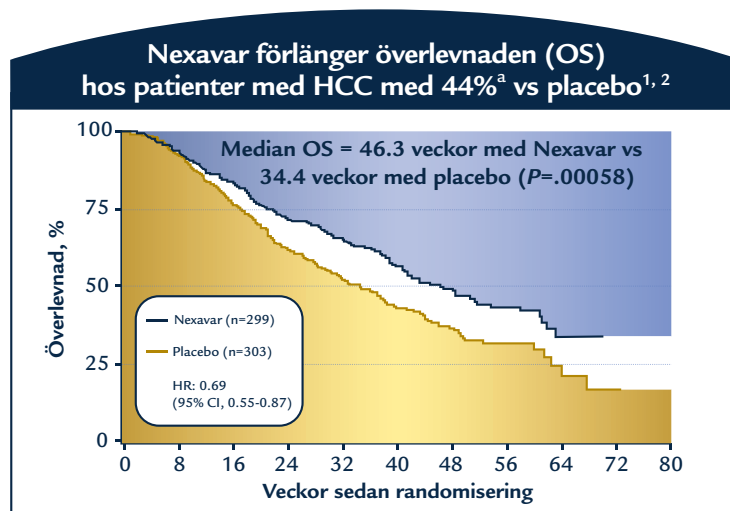
# Ny indikation!

## Hepatocellulärt carcinom (HCC)

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



## Take Life Further



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

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

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

Materialet granskat oktober 2007.

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



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

**Nexavar®**  
(sorafenib) tabletter

More Time for Living



# MÅLRIKTAD TERAPI I FOKUS

Symposiet "Novel Targeted Cancer Therapies: from Cells and Mice to Patients" på Karolinska institutet den 6–7 mars belyste de många och stora framsteg som har gjorts inom cancerforskningen, med tonvikt på målriktad terapi och val av patientgrupper för optimal behandling. Docent **Bertha Brodin**, Cancer Centrum Karolinska, presenterar här några av de forskningsresultat som varit avgörande inom behandlingen av tumörer.

Betydelsen av VEGF för endotelcellers överlevnad och angiogenes är i stort sett accepterad. Det finns också ett ökande intresse för VEGF-oberoende celler (som myeloida celler, CD11b<sup>+</sup> och Gr1<sup>+</sup>) som gynnar tumörvaskularisering och metastasering. En central fråga är vilka faktorer som kontrollerar dessa cellers rekrytering.

Napoleone Ferraras grupp vid Genentech, USA, har identifierat Bv8 som en mitogen som framkallar en mobilisering av hematopoietiska celler och som spelar stor roll i angiogenes som är beroende av myeloida celler i djurmodeller. I början isolerades Bv8 från grodrygg (Bombina variegata). Proteinet har också likheter med ett protein som finns i svart mambas gift.

Antikroppar mot Bv8 framställdes och deras terapeutiska värde utvärderades i en musmodell med bukspottkörtelcancer. Gruppen fann att behandlingen resulterade i en minskning av angiogenesöar. De observerade dessutom en minskning av CD11b<sup>+</sup>-celler. Följaktligen skulle anti-Bv8 kunna användas som tillägg till cytostatika och VEGF-riktade behandlingar (se också artikel sid 18).

## HUR UNDVIKA HYPOXI?

När tumörer blir hypoxiska som resultat av antiangiogenesterapi invaderar några tumörceller andra vävnader för att metastasera. Denna process benämns som metastatisk switch. Kan vi utveckla antiangiogenesmediciner som inte framkallar hypoxi?

Peter Carmeliers grupp (Leuwens universitet, Belgien) arbetar utifrån den hypotesen. Vissa djurarter har redan utvecklat sådana strategier för att överleva i hypoxiska förhållanden. Plattmask och fruktflugor är exempel på ovas-kulariserade ryggradsdjur, men också mammalier överlever i miljöer med låga syrehalter, som grizzlybjörnen under vintervila och kaskelot.

Nyckelmolekyler som reglerar ändringen mellan aerob och anaerob metabolism är syresensorer som PHD1 och PHD2. Förlust av PHD1 i mus tillåter musvävnaden att producera ATP (adeonintrifosfat) till och med i hypoxiska förhållanden.

Är syresensorer därför intressanta målproteiner? För cancerbehandling kan tillämpningen vara att hämma metastasering. Strategin som Carmeliers grupp använder sig av innebär utveckling av en antiangiogenesterapi som inte förorsakar hypoxi.





## ”När tumörer blir hypoxiska som resultat av antiangiogenesterapi invaderar några tumörceller andra vävnader för att metastasera. Denna process benämns som metastatisk switch.”

Robert Kerbel föreslår en strategi för att angripa angiogenes både lokalt och systemiskt, baserat på följande observationer:

Systemiska läkemedel som taxaner (exempelvis paclitaxel), gemcitabin, vinblastin och 5FU framkallar en snabb och akut rekrytering av benmärgsceller (endotela progenitorer) i tumörområdet. Genom att hämma nyvaskularisering med antiangiogenesdroger, som OX14503 eller den monoklonala antikroppen DC101 i kombination med taxaner, har de kunnat förbättra överlevnaden i Lewis lungcancer. De har även funnit att taxaner förorsakar tumörceller att

frisätta SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) för att rekrytera benmärgsceller.

Hypoxi kan framkalla åtskilliga andra tumörögena effekter i tumörceller förutom metastatisk switch. Lorenz Pollingers grupp har visat att hypoxi framkallar förlust av neuronal differentiering och stimulerar stamcellskännetecken i neuroblastomceller. Ett nyckelprotein i denna process är LOX (lysis oxidase).

### MIRNA:ER CANCEROGENA

Micro-RNA (miRNA) är genregulatoriska molekyler och forskningsresultat tyder på att de är involverade i reglering av cellulära processer. Det mänskliga ge-

nomet innehåller ungefär 600 miRNA. Reuven Agamis grupp (Nederländerna) har funnit att flera av dessa, inklusive miR-372 och miR-373, har canceröga egenskaper.

De har funnit att miRNA (miR-373 och miR-520c) stimulerar migration, invasion och metastasbildning, och att det delvis sker genom att CD44, ett cellyteglykoprotein, hämmas av dessa miRNA.

De har dessutom funnit att inhibering av miR-373 med antagomiR-373 i bröstcancer celler (MDA-MB-435) och koloncancer celler (HCT-15) får till följd att migration av dessa celler hämmas mer än 70 procent.

En annan upptäckt från gruppen är att glioblastom tumörer, som innehåller höga halter miR-221 och miR-222, uppvisar betydligt högre halter av dessa i tumörens mitt i jämförelse med tumörperiferin och att detta förekommer i samband med minskat uttryck av tumörsuppressorn p27<sup>Kip1</sup>.

BERTHA BRODIN, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA

## Extravasering av antracyclin kan inträffa när som helst



*Det enda godkända läkemedlet för behandling  
av extravasering av antracyclin*

## Var beredd

### Savene® – Kortfattad förskrivningsinformation (baserad på den engelska produktresumén)

Se produktresumén för en fullständig förskrivningsinformation.

Varje kartong med Savene® innehåller 10 injektionsflaskor med Savene® - pulver (dextrazoxan) (10 x 500 mg i varje) och 3 påsar med Savene® - diluent (3 x 500 ml i varje). **Indikationer:** Behandling av extravasering av antracyclin. **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, 1000 mg/m<sup>2</sup>; dag två, 1000 mg/m<sup>2</sup>; dag tre, 500 mg/m<sup>2</sup>. För patienter med en kroppsyta på mer än 2 m<sup>2</sup> får den enskilda dosen inte överstiga 2000 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 i 25 ml steril vatten. Detta späds sedan ytterligare i Savene® - diluent till infusionsvätska. 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. Dimetylsulfoxid (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 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 leverenzym (ALAT/ASAT) rapporterats. Se produktresumén för ytterligare information. **Pris:** SEK 90,285. Beredningsdatum: April 2008. TopoTarget A/S Fruebjergvej 3, DK-2100 Köpenhamn, Danmark.

**T**vå målsökande cancerläkemedel som redan har fått stor klinisk användning är trastuzumab (Herceptin) och bevacizumab (Avastin). Trastuzumab är numera standardbehandling mot HER2-positiv bröstcancer, en aggressiv form som drabbar cirka en femtedel av alla kvinnor som får bröstcancer. Denna typ av bröstcancer karaktäriseras av en genetisk förändring som leder till att tumörcellerna får ett ökat antal receptorer för tillväxtfaktorn HER2, vilket stimulerar tumörutvecklingen.

Den verksamma substansen i trastuzumab är en monoklonal antikropp som söker upp och oskadliggör tumörceller med ökad mängd HER2-receptorer. Edith Perez m fl har i en stor internationell studie som publicerades för några år sedan visat att risken för återfall hos kvinnor med HER2-positiv bröstcancer minskar med cirka 50 procent om de efter operationen inte bara får cytostatikaterapi utan även tilläggsbehandling med trastuzumab.

#### **DUBBLA MÅLSÖKARE NÄSTA STEG**

– Tilläggsbehandlingen med trastuzumab har kraftigt förbättrat överlevnaden för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer, säger Edith Perez. Trastuzumab kan dock ge en hel del biverkningar, och det kan även uppstå resistens mot läkemedlet. Nästa steg blir därför att komplettera trastuzumab med nya målsökande substanser.

Det finns flera läkemedel som blockerar HER2-receptorer, och som gör det på andra sätt än trastuzumab. Ett sådant läkemedel är lapitinib (Tykerb), som kan tas i tablettform. Den verksamma substansen i lapitinib är en liten molekyl som bland annat blockerar en receptor

## Målsökare kombineras för EFFEKTIVARE BEHANDLING

– Det är naivt att tro att en cancersjukdom ska kunna behandlas effektivt med ett enda målsökande läkemedel. Vi måste inrikta oss på att utveckla slagkraftiga kombinationer av olika riktade läkemedel. Det säger en av världens ledande bröstcancerforskare Edith Perez, professor i hematologi och onkologi och chef för den kliniska cancerforskningsenheten vid Mayokliniken i Jacksonville, Florida. Onkologi i Sverige träffade Edith Perez och angiogenesforskaren Napoleone Ferrara i samband med symposiet "Novel Targeted Cancer Therapies" i Stockholm den 6–7 mars.





som HER2 binder till (ErbB1). Dubbelblockering av HER2 med trastuzumab och lapatinib är enligt vissa studier mer effektivt än enbart behandling med trastuzumab.

– Vi har nu startat en internationell randomiserad behandlingsstudie, ALT-TO, där mer än 8 000 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer ingår, berättar Edith Perez. Kvinnorna är uppdelade i fyra grupper, där basbehandlingen för samtliga är ett antracyklin-baserat cytostatikum plus mitoshämmaren paclitaxel i 12 veckor.



Gulbukig klockgroda (*Bombina variegata*)

– Den första gruppen får dessutom trastuzumab i ett år, den andra lapatinib i ett år och den tredje trastuzumab i 3 månader följt av lapatinib i 7,5 månader. Den fjärde gruppen får både trastuzumab och lapatinib i ett år.

– Förhoppningsvis kan denna studie ge svar på vilken kombinationsbehandling som är att föredra, säger Edith Perez.

Ett annat målsökande läkemedel som numera kan ingå i kombinationsbehandling mot bland annat metastaserad bröstcancer är angiogeneshämmaren bevacizumab (Avastin). Bevacizumab är en monoklonal antikropp mot tillväxtfaktorn VEGF (vascular endothelial growth factor) som har stor betydelse för nybildningen av blodkärl (angiogenes). Behandling med bevacizumab motverkar blodkärlsnybildningen och har därmed en hämmande effekt på tumörers tillväxt.

Napoleone Ferrara arbetar vid det amerikanska forskningsföretaget Genentech. Han är – liksom den nyligen avlidne Judah Folkman – en av pionjärerna inom angiogenesforskningen och en av de forskare som ligger bakom utvecklingen av bevacizumab.



– Vi studerar nu om kombinationen av trastuzumab och lapatinib är effektivare än behandling med läkemedlen var för sig vid HER2-positiv bröstcancer, säger Edith Perez.



– Vi hoppas att hämma av det VEGF-liknande proteinet Bv8 ska kunna bli ett värdefullt kliniskt komplement till angiogeneshämmaren bevacizumab, säger Napoleone Ferrara.



– Bevacizumab är i dag ett etablerat komplement vid behandlingen av framför allt tjocktarms- och ändtarmscancer, berättar Napoleone Ferrara. Det pågår också kliniska studier med bevacizumab mot en rad olika tumörformer, bland annat cancer i äggstockar, bukspottkörtel och prostata.

#### ANTI-BV8 NY ANGIOGENESHÄMMARE

Napoleone Ferrara understryker att blodkärlsnybildning är en mycket komplicerad process där många olika tillväxtfaktorer har betydelse. Trots framgångarna med VEGF-hämmare har det visat sig att en del tumörceller är mindre känsliga eller helt resistenta. Det är därför önskvärt att få fram ytterligare angiogeneshämmare. Hos gulbukig klockgroda (*Bombina variegata*) har man upptäckt ett protein, Bv8, som bland annat har

betydelse för magtarmkanalens motilitet. Bv8-molekylen överensstämmer till cirka 60 procent med VEGF-molekylen.

– VEGF och Bv8 aktiverar två olika men närbesläktade G-proteinkopplade receptorer, säger Napoleone Ferrara. Våra djurexperimentella studier har visat att anti-Bv8-behandling motverkar angiogenes och tumörtillväxt, framför allt i tidiga skeden av tumörutvecklingen. – Dessutom ger anti-Bv8 i kombination med VEGF-hämmare bättre effekt än substanserna var för sig. Vi hoppas därför att anti-Bv8 ska kunna bli ett värdefullt kliniskt komplement i framtiden.

Angiogeneshämning verkar nu också vara en lovande strategi vid behandling av den svåraste formen av hjärntumörer, glioblastom. David Reardon, biträdande professor i pediatrik och kirurgi vid

Duke University i USA, redogjorde i sitt föredrag för sin uppmärksammade fas II-studie med 68 patienter som fått återfall i glioblastom. Studien visade att behandlingsresultaten kraftigt kunde förbättras genom en kombination av topoisomeras I-hämmaren irinotecan och VEGF-hämmaren bevacizumab.

För några år sedan visades att cytostatikaterapi med temozolomid (Temo-dal) i kombination med strålbehandling efter operationen förbättrade överlevnaden vid glioblastom – en cancerform där de terapeutiska möjligheterna tidigare har varit mycket små. Ett liknande genombrott kan nu alltså vara på väg när det gäller behandling med kombinationen irinotecan-bevacizumab vid återfall i denna svåra tumörform.

CECILIA NYSTRAND, SKRIBENT OCH CIVILINGEN I KEMI MED LÄKEMEDELSINRIKTNING



ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH MEDICINSK FRILANSJOURNALIST



## Procren Depot

Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN<sup>®</sup>  
DEPOT  
LEUPRORELIN

### Enkel GnRH-administrering!



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

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

**Abbott**  
A Promise for Life



... forskning





# DE FYRA HÖRNPELARNNA i en forskningsetisk ansökan

Att få godkännande från Etikprövningsnämnden är en förutsättning för alla humanstudier i Sverige. Alla ansökningar är dock inte väl genomtänkta och riskerar att avslås eller avvisas. Doktor **Pierre Lafolie**, vetenskaplig sekreterare vid Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, beskriver fyra hörnstenar i varje forskningsetisk ansökan och reder ut hur forskare och huvudmän bör förbereda sin ansökan.

Med införandet av EU:s kliniska prövningsdirektiv 2001:20 blev kunskaper i forskningsetik obligatoriska i forskarsamhället. Kliniska forskare och medhjälpare måste nu förstå att formulera den forskningsetiska problematiken, och processerna som leder fram till en godkänd ansökan.

Samtidigt måste medlemmar i etikprövningsnämnderna förstå systemen för korrekt handläggning i enlighet med Etikprövningslagen (2003:460) och förordningarna 2003:615, 2003:616 och



2003:617. Bägge parter måste också inse varför det inte finns en tydlig skiljelinje mellan forskningsetik och vetenskapliga frågeställningar.

Så vad är det som måste vägas in i ansökan, och hur kan processen ske så smidigt som möjligt?

#### ETIKKOMMITTÉER

Före den 1 januari 2004 utgick i Sverige varje etikkommitté från den fakultet vid det universitetssjukhus där den verkade. Olika kommittéer kunde komma fram till olika beslut för samma multicenterstudie. I stort sett hade varje land inom EU sitt eget regelverk och olika lång handläggningstid, ibland upp till ett år eller mer. Det är mot denna bakgrund provningsdirektivet ska förstås, liksom kraven på etiknämndernas arbete i ICH-GCP (good clinical practice).

Direktivet förutskickade att etiknämnderna skulle innehålla både läk- män och vetenskapsmän, och förelade strikta tidsgränser för handläggningen av kliniska prövningar, som inte fick överstiga sextio dagar. Flera länder, som Belgien, Nederländerna och Storbritannien, ålade sig själva betydligt kortare tider, ner till femton dagar, vilket kan ses som ett uttryck för konkurrens mellan länderna för att attrahera internationella kliniska prövningar.

I de flesta länder infördes provningsdirektivet enbart för läkemedelsstudier. Sverige valde i stället att införliva provningsdirektivet för all humanforskning genom att skapa Etikprövningslagen.

Till detta fogades ett nytt regelverk för läkemedelsstudier (LVFS 2003:6). Parallellt ändrades Personuppgiftslagen och Biobankslagen skärptes, vilket sammanlagt skapade helt nya förutsättningar där nya regler "regnade ner" över forskarna.

#### PLANERA, REFLEKTERA, UTVÄRDERA

De fyra hörnstenarna i varje forsknings-etisk ansökan utgörs enligt min mening av 1) försökspersonernas säkerhet, 2) den primära hypotesen, 3) beräkning av statistisk styrka och 4) den etiska analysen.

Inom säkerheten utgör informationen för försökspersonerna en viktig del. Denna står i fokus i varje genomgång i en etikprövningsnämnd. Informationen måste vara lätt att förstå, samtidigt som den måste vara tillräckligt detaljerad för

att ge en bra beskrivning av vad försökspersonen kan vänta sig för att kunna ta ställning till eventuellt deltagande.

Att planera, reflektera och utvärdera sin ansökan innan den skickas in ger bra förutsättningar för ett godkännande. Har sökanden aldrig tidigare gjort en ansökan är det en god idé att försöka få tag på en (godkänd) ansökan från en kollega, att lära av.

"Att planera, reflektera och utvärdera sin ansökan innan den skickas in ger bra förutsättningar för ett godkännande."

Ansökningar som inte godkänns faller ofta in i en av två kategorier:

1. Ansökningar där ansökningen gjorts av den yngste medarbetaren/doktoranden på avdelningen med minimal support från ledningen. Ofta "ensamvargar" som vill visa att de kan och gärna gör allting själva.

2. Ansökningar med den kände professorns namn främst men som gjorts av naiva medarbetare utan reell kompetens, "harakiri"-kollegor som var för rädda för att våga fråga den upptagne professorn.

När jag själv värderar en ansökan letar jag alltid efter mina fyra hörnstenar. Ser jag att de är väl täckta slappnar jag av och fokuserar på försökspersonsinformationen. För sökanden kan det kanske hjälpa att föreställa sig att medlemmarna i en etikprövningsnämnd i stor utsträckning tenderar att tänka på samma sätt som sökanden!

#### EN PRIMÄR HYPOTES

De flesta forskarna känner sig nöjda om forskningen innebär att de kan applicera en ny teknik till ett tidigare oprövat terapiområde. Det finns vissa svårigheter med det tänkandet. Det blir som att åka på en fisketur, man slänger in nätet och ser vad man får upp. Får man upp en fisk blir man glad, oavsett vilken fisk det blev. Om man inte har bestämt sig för en hypotes i förväg, till exempel att inga

torskar ska fångas, blir det ju möjligt att dra slutsatser oavsett vilka resultat man får. Andra sätt att skapa sig möjlighet till fri och egen tolkning är att vara vag, eller definiera flera olika variabler gemensamt som en hypotes.

Den primära hypotesen ska helt enkelt vara just en (1) hypotes, i forskningsfronten så som den beskrivits i den vetenskapliga bakgrunden. En primär

hypotes kan ha flera ingående variabler som utgör en så kallad kombinerad "end-point". I så fall måste de ingående variablerna vara logiska i förhållande till den kunskap som finns, till den vetenskapliga bakgrunden som presenterats i ansökan och till den valda hypotesen. De ska också helst vara jämbördiga och ha en egen dokumenterad linjär relation till eventuellt hårda endpoints (som död).

Utan en primär hypotes kan inte försökspopulationens storlek bestämmas. Blir den för stor är det oetiskt att utsetta personer som egentligen inte hade behövt delta för risk, dessutom tar det längre tid att komma fram till resultatet vilket är oetiskt mot de patienter som kanske kan få nytta av behandlingen.

Blir populationen för liten kan inga slutsatser alls dras, och samtliga försökspersoner har utsatts för risk i onödan.

Är man osäker kan man alltid göra en pilotstudie för att utröna den tänkbara skillnaden mellan den nya behandlingen och alternativet. I en sådan studie rapporteras endast deskriptiva data och den uppmätta skillnaden kan användas för att i kommande studier beräkna storleken på populationen som ska undersökas.

#### DEN STATISTISKA STYRKAN

Sökande som inte själva är statistiker är kanske inte alltid så förtjusta i att beräkna statistisk styrka. Men som jag beskrivit ovan är det oetiskt att ta in för få,



eller för många försökspersoner i studien. Att beräkna styrkan är faktiskt inte så svårt. Prova med att svara på följande frågor:

1. Vilken är den minsta skillnad vi vill detektera?
2. Vilka systematiska och slumpmässiga fel kan vi acceptera?
3. Vilken variabilitet är acceptabel?
4. Vilken statistisk styrka vill vi ha?

Med siffrorna på plats är det lätt att beräkna styrkan och numerären. Annars kan man ju alltid fråga en statistiker.

### DEN ETISKA ANALYSEN

Många forskare kan känna sig osäkra inför den etiska analysen – var börjar man?

Det är inte alltid lätt att hitta support för att föra ett samtal kring det egna projektet. Som projektledare i industrin eller yngre medarbetare i ett forskningsteam kanske man också känner sig otränad inför uppgiften.

Ett exempel på ett etiskt problem är frågan om att ta ett blodprov. Är det smärtan i samband med sticket som utgör problemet? Blodprov är ju ändå många gånger klinisk rutin, även om det kan göra ont. Eller är det den information som kan utvinnas ur provet, särskilt om det är en genetisk analys som ska utföras? På vilket sätt kan informationen utgöra ett problem?

Det lättaste sättet att skapa sig ett perspektiv är att problematisera och kanske upprätta ett balanserat styrkort för att utreda frågan. Vad står på spel i detta försök? Vilka har intresse av att forskningen genomförs? Vilka risker och konsekvenser kan förutses, för intressenter som forskarna, sponsorer, fakulteten, nutida och framtida patienter eller försökspersonerna? Vilka krav bör definieras i förväg för att inte göra studien, eller avbryta den om man börjat? All risk och all nytta bör slutligen summeras och jämföras på individnivå och på grupp-nivå.

Är man osäker på arbetsmetoden med balanserat styrkort kan man i stället pröva en SWOT-analys (styrka, svaghet, möjligheter eller hot), ett angreppssätt som många gånger känns mer intuitivt och som kan ge samma analysunderlag.

Slutligen, och kanske viktigast av allt, måste sökanden ange sin egen in-

ställning till de risker som diskuteras. Många försöker här vara objektiva och balanserade, men om inte forskaren är övertygad om att försökets fördelar överväger riskerna och tydligt tar ställning för detta – hur ska då etikprövningsnämndens ledamöter kunna bli övertygade att nyttan överstiger riskerna?

### SÄKERHETSFRÅGOR

Frågan om försökspersonens personliga säkerhet och integritet är utan tvekan den viktigaste aspekten i forskningsetikansökan. Många forskare och företag fokuserar dock en stor del av sin ansökan på resonemang och bevisföring kring förväntade effekter, nya verkningsmekanismer och nyhetsvärdet i den aktuella forskningsfronten. Säkerhetsfrågorna kanske inte direkt glöms bort, men de spelar regelmässigt en mer undanskymd roll. I varje studie där människor medverkar i forskningen måste säkerheten i själva verket ligga i första rummet, och det måste avspglas i ansökan!

Forskarna måste i detalj beskriva hur de planerar att detektera biverkningar, hur dessa rapporteras vidare inom forskningsteamet och vidare till andra forskare, sponsorer och myndigheter. Inte bara biverkningar utan också kumulativ kunskap som erhålls under studiens gång måste kontinuerligt utvärderas för att bedöma om den påverkar den förmodade risk/nytta-balansen.

kan följas i efterhand vid behov. Om forskningen inbegriper förhållanden som ligger utanför etikprövningsnämndens kompetens måste den inhämta yttranden från externa experter inför sitt avgörande.

### FÖRSÖKSPERSONSINFORMATION

En Medline-sökning jag gjorde nyligen på begreppet informat samtycke, "informed consent", gav mer än 31 000 referenser. Uppenbarligen inbegriper denna fråga en hel mängd förhållningssätt, tekniker – och psykologi. Alltifrån rakt-på-sak-modeller med tydliga snuttar av information till mer komplex information med många sidor juridisk text. Särskilt vissa kommersiella sponsorer glömmar lätt bort att dokumentet är avsett att underlätta försökspersonens förståelse av den studie han överväger att medverka i, och inte är till för att skydda sponsorer mot risker under produktutvecklingen.

Allmänt sett ska informationen ge bakgrunden till studien, vad som kommer att ske med försökspersonen, hur lång tid det kommer att ta, om vävnadsprover kommer att tas, hur stor volym det gäller om blodprov ska tas, vidare vad som ska göras med de prover som tagits, hur de kommer att förvaras och vad som ska hända med dem efter studien.

"När jag själv värderar en ansökan letar jag alltid efter mina fyra hörnstenar. Ser jag att de är väl täckta slappnar jag av och fokuserar på försökspersonsinformationen."

Protokollet måste ange vilken träning forskaren och hans team skall ha fått så att de kan leta efter relevanta symtom, vilka dessa symtom kan vara, hur den ansvarige provaren förmodas analysera uppkomna händelser, hur han kategoriserar dessa och vidare hur en sponsor värderar denna information. Händelsekedjan efter varje enskild händelse måste dessutom dokumenteras så att den

I förekommande fall bör det registrerade numret på den biobank där proverna kommer att förvaras anges. Information måste också lämnas om hanteringen av känslig personuppgift, att det inte går att sekretessbelägga forskningsinformation, vilka som eventuellt kan komma att ta del av den känsliga informationen och att forskningspersonen har rätt till ett utdrag årligen. Det är också

lämpligt att ange personuppgiftsansvarig organisation eller dennes ombud, som forskningspersonen vid behov kan vända sig till.

Utöver dessa legala krav tillkommer de naturliga kraven på att tonen i informationen inte får vara hållen på ett bestämmande sätt, att den inleds med en tillfrågan och inte "Du erbjuds...". I min egen etikprövningsnämnd har vi utformat en enkel checklista till stöd för föredraganden. I korthet anger den att informationen ska tydliggöra vad som tillkommer utöver sedvanlig behandling (om det är en patientstudie), att deltagande är frivilligt och kan avbrytas när som helst.

"Frågan om försökspersonens personliga säkerhet och integritet är utan tvekan den viktigaste aspekten i forskningsetikansökan."

Det måste också tydliggöras att det inte finns någon risk att man får en sämre vård om man inte vill delta, utan att man i så fall erhåller sedvanligt vårdprogram. I idealfallet ska forskningspersonen erhålla information i god tid före sitt ställningstagande, så att han kan gå igenom den hemma i lugn och ro med sina anhöriga. I ett möte med forskaren gås studien igenom muntligt med utrymme för frågor och svar innan personen lämnar sitt samtycke, vilket helst bör vara skriftligt.

#### ANONYMT ELLER AVIDENTIFIERAT?

Informationen som föredras skriftligt och muntligt skall vara vital för förståelsen av projektet, det vill säga den måste ges på ett sådant sätt att forskningspersonen kan förväntas förstå den. Syftet med studien måste anges, vilka metoder som kommer att användas och vilka krav dessa ställer på forskningspersonens medverkan.

En vanlig källa till missförstånd är de olika betydelserna av begreppen ano-

nymt respektive avidentifierat. I alltför många ansökningar har jag i ansökan läst att allt material är avidentifierat, medan det i informationen stått att vederbörande har rätt att avbryta och återkalla de prover som samlats in.

Med avidentifierat avses att det inte längre finns någon möjlighet att härleda information eller biologiskt material till en specifik individ, länken är bruten. I sådana fall kan forskaren aldrig gå tillbaka för att hitta individens data eller prover, det vill säga ett löfte om återkallande av data/prov i händelse av att de är avidentifierade är omöjligt att hålla.

Med anonymiserat material finns en kodnyckel som möjliggör koppling mel-

lan prov/data och individen. Hur kodnyckeln förvaras och vilka som har tillgång till den måste beskrivas. Man måste komma ihåg att själva koden skall utformas på ett sådant sätt att den inte i sig kan möjliggöra identifiering, som exempelvis personnumret med bara några bokstäver eller siffror tillagda före och efter numret.

Definitionen är viktig då till exempel forskning i register med avidentifierade data inte kräver granskning av etikprövningsnämnd eller samtycke från de undersökta, under det att samma forskning med anonymiserade data kräver samtycke från de undersökta. Först om forskaren inte avser att hämta in sådant samtycke till forskningen från de undersökta måste ansökan göras till etikprövningsnämnd.

Slutligen bör varje information tydligt ange namn på forskaren och andra som är viktiga medverkande i studien. Deras namn, titel, och telefonnummer (direkt, inte via växel) bör stå längst ner. Ett bra tips är att också utrusta

forskningspersonerna med ett inplastat kort som anger studiens titel, namn på ansvarig provare och dennes telefonnummer. I händelse av höjd risk i studien bör forskaren överväga att införa ett akutsystem som möjliggör kodbrytning dygnet runt i placebokontrollerade studier.

#### SAMTYCKE, HELST SKRIFTLIGT

Tillräcklig tid måste ges försökspersonen för att överväga sitt deltagande. Samtycket bör helst vara skriftligt. Deltagandet måste dokumenteras i journalen, med detaljer om projektet. Samtycket måste kunna dokumenteras ha varit frivilligt och ha skett utan påtryckning. Före samtycket måste provaren ha gått igenom studien i detalj med försökspersonen och gett möjlighet att svara på eventuella frågor.

Projektet som samtycket avser ska anges med namn, datum och versionsnummer på protokoll och information. Journalanteckningen ska bekräfta att försökspersonen förstår vad han gett samtycke till.

Vanligtvis tar samtycket upp försökspersonens frivilliga deltagande till studien. Ofta tillkommer samtycke till behandling av personuppgift, hantering av vävnadsprover (biobank) och vid registreringsstudier också att personal från sponsor eller myndighet får rätt att ta del av journalhandlingarna.

Ofta innefattar formuläret utrymme för försökspersonens signatur, i förekommande fall signatur av nära anhörig. Ibland ser vi också signaturer från vittnen till signerandet. På sitt sätt stärker det samtyckets legala status, men är inte nödvändigt ur ett etikprövningsperspektiv utom möjligen när försökspersonen är medvetlös och inte kan lämna eget samtycke.

Artikeln är ett utdrag ur boken "How to write a successful application" utgiven på Karolinska Institute University Press (<http://www.kiup.se/1100/1100.asp?id=1300>). Ett utdrag från boken har tidigare varit publicerat i Journal of Good Clinical Practice (JGCP October 2006).

PIERRE LAFOLIE, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET, ÖVERLÄKARE, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET  
VETENSKAPLIG SEKRETERARE, REGIONALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN I STOCKHOLM



Diagnos: AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG  
LUNGCANCER

Överlevnad utan Tarceva: CA 4,7 MÅNADER\*

Överlevnad med Tarceva: CA 6,7 MÅNADER\*



## SVART PÅ VITT. DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

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

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

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

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

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

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

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





# Så läser jag en ETIKANSÖKAN

Även om ansökningsblanketten går från A till Ö, gör oftast inte läsningen av ansökan det. Olika etikprövningsmedlemmar läser ansökningarna på sitt eget sätt, det finns ingen universell metod. Men den kritiska granskningen har i sin grund gemensamma element som de flesta använder sig av, vare sig de är föredragande vetenskapliga företrädare eller lekmän i nämnden. Jag beskriver här mitt eget tillvägagångssätt som jag utvecklade under min tid som ordförande i Karolinska sjukhusets etikkommitté under det "gamla" systemet.

## UPPSKATTAR ENKELT SPRÅK

- Först läser jag summeringen av projektet. Är det enkelt att förstå vad forskaren avser göra, är det skrivet på ett sätt som gör texten tillgänglig för lekmännen i nämnden? Många forskare har enligt min erfarenhet svårt att uttrycka sin forskning i enkla ord, kanske av rädsla för att ansökan ska uppfattas som naiv. Personligen uppskattar jag, sannolikt i likhet med de flesta andra i nämnden – särskilt lekmännen, en ansökan som uttrycker sig med enkelt språk och inte med inkopierade rader från vederbörandes senaste ansökan till Vetenskapsrådet. Vetenskapliga ansökningar brukar regelmässigt vara fyllda med avancerad medicinsk jargong – omöjlig för lekmännen i nämnden att förstå. En god idé kan därför vara att låta svärmor läsa ansökan (förutsatt att hon inte är forskare). Om hon förstår vad som menas är sannolikheten stor för att också lekmännen i etikprövningsnämnden kommer att kunna förstå ansökan.

- Efter inledningen läser jag den etiska diskussionen; har forskaren förstått att tydliggöra forskningen ur forskningspersonernas synvinkel, lyckas han problematisera den etiska konflikten och lyfta fram sin mogna och empatiska

sida? Forskaren måste här tydliggöra betydelsen av studien i ljuset av risken för forskningspersonerna. Denna del mynnar ut i en etisk risk/nytta-analys av studien.

- I det tredje steget läser jag resonemanget om antalet individer som behövs för att genomföra studien. Om resonemanget är rimligt och gärna matematiskt korrekt med en diskussion kring den "statistiska styrkan" som underlag är det bra. Även om så inte är fallet, kan ett rimligt resonemang om att ansökan utgör en pilotstudie, med referenser till aktuell litteratur som en grund för det valda antalet forskningspersoner, vara tillräckligt för min acceptans.

Vad som verkligen bör undvikas är att hänvisa till hur många patienter man har tillgängligt på sin egen mottagning. Det antyder vanligen att forskaren inte vet hur många som behövs för att med statistisk styrka kunna styrka sin hypotes och är ingen säker grund för ett godkännande.

## RIMLIG FÖRSÖKSINFORMATION?

- Vid denna punkt brukar jag fortsätta med informationen till forskningspersonen. Först kontrollerar jag att vad som

står här verkligen rimmar med vad som skrivits i ansökan i övrigt (alltför ofta finns det avvikelser). Jag kontrollerar också överensstämmelsen mellan ansökan och informationen till forskningspersonen i förhållande till vad som står i protokollet och CRF (case report forms, ett formulär för registrering av data från en patient), framförallt med hänsyn till samtycket, eventuell ersättning, procedurer i forskningen, beskrivning av risker, data som efterfrågats och så vidare.

- Sedan läser jag om informationen, för att försäkra mig om att den inte är "inbjudande" eller "befallande" utan på ett sakligt sätt tillfrågar vederbörande om denne vill delta. Det är viktigt att den är enkel och rättfram och inte alltför juridisk till sin natur. Orsaken är att den ska utgöra grund för forskningspersonens ställningstagande till medverkan eller inte.

Ett överflöd av detaljer eller fokus på juridiska komponenter kan skymma projektets innehåll och natur och därmed försvåra i stället för att förenkla forskningspersonens ställningstagande till eventuellt deltagande. Om informationen är alltför komplex, förefaller mer styrd av juridik för att skydda företaget hellre än att skydda forskningspersonen eller på det hela taget verkar vara mer ett kontrakt än en information till forskningspersonen, brukar jag begära omskrivningar.

Vissa element i informationen är obligatoriska; bakgrund och skäl för studien, metoderna som ska användas, friheten för forskningspersonen att kunna avstå och ändå ha kvar sin rätt till bästa möjliga behandling, och att kunna avbryta sitt deltagande utan förklaring när som helst.

PIERRE LAFOLIE

### Forskningsetiska regelverk – en kort historik

- Med Helsingforsdeklarationen 1964 föreslog World Medical Association (globala läkarsamfundet) ett antal etiska regler för att reglera klinisk forskning. ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)).
- Denna etikkod baserades på Nürnbergdokumentet som etablerades efter krigsdomstolarna i kölvattnet av andra världskriget ([www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg\\_code.htm](http://www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg_code.htm)).
- 1976 föreslog FN i sin artikel 7 om mänskliga rättigheter att ingen människa ska utsättas för delaktighet i forskning utan att först ha blivit informerad och kunnat lämna sitt samtycke ([www.ohchr.org/english/law/ccpr.htm](http://www.ohchr.org/english/law/ccpr.htm)).
- Världshälsoorganisationen WHO och FN bildade gemensamt CIOMS (Council for international organization of medical sciences). CIOMS föreslog i sin tur ett antal etiska regler för klinisk forskning 1981, i samma riktning som övriga regelverk ([www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_2002.htm)).
- Den mest spridda grundstenen för forskningsetik är Helsingforsdeklarationen.

### Etiska grundvärden vid forskning på människa

- Inte orsaka skada.
- Bibehålla individens autonomi.
- Göra gott.
- Vara rättvis.
- Respektera individens integritet.

### Frågor att ställa sig innan ansökan lämnas in

- Finns det särskild inlämningstid som måste respekteras?
- Hur många kopior måste lämnas in?
- Vad kännetecknar en komplett ansökan?
- Hur och när sker möten under sommartid och vinteruppehåll?
- När behöver ansökan lämnas in med hänsyn till handläggningstid, planerad studiestart, centrals resurser och möjligheter att ta sig an studien och tillgång på forskningspersoner?
- Etikprövningsnämnden kan vanligtvis förutsättas ställa ett antal frågor. När kan dessa beräknas komma och finns det då ansvariga och experter tillgängliga för att besvara frågorna?"

*"Jag är sanslöst"*





## 35 ÅR I BARNONKOLOGINS TJÄNST

# *fascinerad*"

För bara några decennier sedan dog i princip alla barn med diagnosen leukemi. I dag överlever det stora flertalet. Göran Gustafsson är en av läkarna bakom den fantastiska utvecklingen. Han har varit med hela vägen – och än brinner lågan lika starkt. Alldeles nyligen presenterade han och hans kollegor en rapport, den första heltäckande genomgången av den dramatiska utvecklingen av barncancervården i Sverige 1994–2005.

– God dokumentation är det viktigaste instrumentet för att förbättra behandlingen, lära mer och sprida kunskap, säger Göran Gustafsson när vi träffas vid fikabordet utanför hans arbetsrum på Barncancerforskningsenheten, fem trappor upp på Astrid Lindgrens sjukhus.

Om någon har koll så är det Göran Gustafsson. I drygt 20 år ansvarade han för den databas som följer varje nordiskt barn som drabbas av leukemi. Han har också varit djupt involverad i att utveckla de gemensamma nordiska behandlingsprotokollen för barnleukemi. De senaste åren har han inriktat sig på databaser och behandlingsprotokoll för hjärntumörer och andra solida tumörer.

### HANS SISTA STORA GREJ

Han beskriver sig själv som "sanslöst fascinerad" av leukemin, som är så mångfacetterad och där framgångarna inom behandlingen varit så stora. Men nu är det hjärntumörernas tid, säger han. Nu gäller det att hitta sätt att minimera

sjukdomarnas bieffekter, de sena komplikationerna.

– Det här blir min sista stora grej. Det känns oerhört viktigt och engagerar mig djupt.

Han talar entusiastisk om en ny databas där man noggrant kartlägger exakt vilken strålbehandling varje barn får. Målet är att se vilken effekt en viss strålbehandling har, och därmed förbättra behandlingen och minska strålningens skador.

1971 var Göran färdig läkare. Då ansågs barnleukemi fortfarande vara en obotlig sjukdom där återfallen var oundvikliga. Men från USA kom lovande rön. Med nya metoder att förlänga behandlingen kunde allt fler barn klaras ifrån återfall. Detta var ett genombrott.

Tack vare, som Göran säger, "ett successivt knegande", blev resultaten med åren allt bättre. I Norden överlever i dag över 80 procent av dem som drabbas av den vanligaste formen av barnleukemi, ALL.

Till framgångarna hör också de gemensamma nordiska behandlingsprotokollen. Men det var inte helt lätt att få alla med på tåget från början, berättar Göran. En del läkare tyckte inte ens att man skulle satsa behandlingsresurser på barncancer när utsikterna till framgång var så små.

Ett bra argument var Görans avhandling, som presenterades 1982, där han kunde visa att de barn som behandlats utifrån de gemensamma protokollen hade klarat sig bra, mycket bättre än de som behandlats på annat sätt. Så småningom fick barncancervården i Sverige också internationellt erkännande. 2003 visade en studie av behandlingsresultaten i 20 europeiska länder att Norden låg i topp. Norden var "the golden standard" som andra länder kunde sträva efter att uppnå.

### TROR PÅ NYA FRAMSTEG

De senaste åren har behandlingsframgångarna planat ut. Göran Gustafsson har svårt att tro att alla cancersjuka barn kommer att botas inom en överskådlig framtid. Fokus bör i stället ligga på att ge de botade barnen ett bra liv, säger han.

– Och så gäller det att behålla de resultat vi uppnått. Då måste vi värna om de ekonomiska resurserna, och om vår offentliga sjukvård. Den stora anledningen till att vi är lite bättre i Norden är att vi inte tappar några barn. Alla har samma chans.

Men visst tror han på nya framsteg. När det gäller barnleukemi hoppas han på ett vaccin. Då gäller det att först hitta orsaken till sjukdomen. Själv tror han att boven i dramat är ett virus som drabbar barnet i fosterstadiet, i samband med förlösningen och/eller under det första levnadsåret.

”Den stora anledningen till att vi är lite bättre i Norden är att vi inte tappar några barn. Alla har samma chans.”

**En rapport inte bara för kollegorna**

Rapporten "Childhood Cancer Incidence and Survival in Sweden 1984-2005" är den första heltäckande genomgången av den svenska barncancervården. Den bygger på statistik från Svenska barncancerregistret som ända sedan starten 1982 har stöttats ekonomiskt av Barncancerfonden.

Rapporten inleds med en spännande och personlig berättelse om hur barnonkologin i Norden växte fram och utvecklades. Till skillnad från många andra medicinska rapporter är den även skriven på svenska. Tanken är att den inte bara ska kunna läsas av forskare och läkare utan också vara intressant för föräldrar till cancersjuka barn och en intresserad allmänhet.

Läs hela rapporten på [www.barn-cancerfonden.se](http://www.barn-cancerfonden.se)

– Jag är lite besviken på att vi inte löst det här ännu och fått fram ett vaccin. Det hade jag gärna velat vara med om.

Samtidigt är han nöjd och tacksam över den utveckling han har fått uppleva.

– I dag finns 150 småbarn i Norden med en förälder som har blivit botad från barnleukemi. Det finns inga tecken på att dessa barn skulle ha ökad risk att få cancer. Där tycker jag att vi kan känna att vi har lyckats. Det är härligt!



FOTO: BENGT ALM

**GÖRAN GUSTAFSSON**

**Ålder:** Har fyllt 65.

**Familj:** Sambo, barn och barnbarn

**Bor:** I Strevrethen, norr om Uppsala, sommarställe på Öland

**Framtidsplaner:** Arbetar kvar som docent på Karolinska institutet åtminstone fram till i höst, eventuellt längre. Sedan hägrar ett aktivt pensionärs liv och ännu mer tid med barnbarnen.

**Brinner för:** Mycket. Just nu är han särskilt oroad för nedsmutsningen av Östersjön. En del av tiden som pensionär tänker han lägga på miljöarbete, bland annat i föreningen Läkare för Miljö.

**På nattduksbordet:** Svenska Dagbladets korsord (han vann 500 kronor härom veckan), facklitteratur och gärna en bok av Torgny Lindgren.

SKRIBENT: MAJA HÖK

# UPPTÄCK MÖJLIGHETERNA MED SUTENT VID FÖRSTA LINJENS METASTASERANDE NJURCANCER.

M-PRO-07-SUT07.1.05

## EUROPEISKA RIKTLINJER FÖR NJURCANCERBEHANDLING

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

*Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007.*

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

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



## ••• kongressreferat

”Dessutom visade forskarna att cancercellen innehåller helt nya DNA-sekvenser som man inte kan hänföra till kända platser eller gener. Kan cancerceller göra sitt eget DNA?”



*American Association of Cancer Research, 12–16 april 2008*

# NÅGOT FÖR FORSKAREN, NÅGOT FÖR KLINIKERN

På AACR erbjuds många föredrag och parallella sessioner. Man kan därför inte få en heltäckande bild, men väl inspirerande inblickar också i forskningsfält som ligger lite vid sidan av det egna. Såväl grundforskare som kliniker har således behållning av mötet oavsett forskningsfält eller tumörtyp.

Bob Weinberg från Whiteheadinstituttet i Massachusetts höll årets "plenary session" om metastasmekanismer. Weinberg har en imponerande kunskap om forskningsfältet och om de molekylära förändringar som är kopplade till invasion och metastas, men inte ens den bästa grundforskare kan få flera tusen åhörare med sig ner på detaljnivå. Det var fler än vi som tappade intresset och det speglar vikten av att känna sin publik och att kunna koppla basala mekanismer till större sammanhang och kliniskt värde.

Det kunde de flesta andra föreläsare. Bland dem fanns Mike Stratton från Sangerinstitutet i Cambridge. Stratton leder i Storbritannien det samlade genomikinitiativet som med nya kraftfulla tekniker kartlägger cancergenomet. I dag har lika många gener visats muterade som det finns dagar på året. Mutationer är centrala i cancerutveckling och med hjälp av ett stort bibliotek av så kallade bakteriella artificiella kromosomer (BAC) har Strattons forskargrupp visat att minst två procent av vårt genom är muterat i cancerceller.

När man kartlägger förändringarna i detalj framträder en häpnadsväckande



American Association of Cancer Research (AACR) lockade i år 17 000 cancerforskare. Gemensamt för de allra flesta föredrag är tankar på hur fynden skall kunna tas från laboratorium till klinik. Samtidigt är det uppenbart hur stor klyftan är mellan grundforskarna och klinikerna även om båda grupperna hoppas på ny diagnostik och behandling. Läkaren **Josefin Fernebro** och professor **Mef Nilbert**, Onkologiska kliniken, Lund, presenterar här sina intryck från årets AACR i San Diego.

komplexitet, där cancergenomet ter sig som en mosaik. Bitar har brutits loss, klistrats in på nya platser och inverterats. Dessutom visade forskarna att cancercellen innehåller helt nya DNA-sekvenser som man inte kan hänföra till kända platser eller gener. Kan cancerceller göra sitt eget DNA?

En metodologisk workshop behandlade möjligheten att profilera cancergenomet utifrån paraffinbäddad vävnad. Flera nya tekniker finns. Fynden ser delvis lovande och delvis oroande ut. Sammanfattningsvis kan man säga att det går bra att utvinna både DNA och RNA ur paraffinbäddad tumörvävnad, men kvaliteten är direkt beroende av hur vävnaden hanterats och fixerats och hur lång tid den varit i paraffin.

Detta innebär att man kanske inte behöver frysa tumörvävnad från alla kliniska studier för att kunna göra bra tumörbiologisk forskning. Men det innebär absolut att man måste standardisera tiden från operation till formalinfixering (skall minimeras och inte vara mer än 30 min), tiden i formalin (som för bästa resultat skall vara max 16 tim), tiden tumören lagras i paraffinklossen (som inte bör överstiga mer än 5–10 år) och att det material som analyseras skall komma från färsk snitt (helst med direkt analys eftersom 30–60 procent av uttrycket förlorats efter 3 veckor).

Här finns en enorm utmaning inom svensk patologi och inom alla de forskningsprotokoll som kopplas till våra kliniska prövningar.

#### VINST STÅR MOT RISK

En spännande tanke som kom fram i en forskningspresentation var den prognostiska signal som kan identifieras i tumörstroma. Matt van de Rijn från Stanford i Kalifornien använde sig av mesenchymala tumörer för att identifiera en genetisk signatur för stroma. Denna signatur applicerades sedan på stora serier av bröstcancer där man kunde visa att stromasignalen hade prognostiskt värde utöver de i dag använda prognosfaktorerna.

Monica Bertagnolli från Brigham and Womens Hospital i Boston gav en utmärkt och kliniskt relevant uppdatering av kemoprevention vid kolorektalcancer. Vinsterna av att med NSAID/Cox2-hämmare minska risken för kolorektala adenom/cancer måste ju vägas mot riskerna för gastrointestinala biverkningar och kardiovaskulär sjukdom. Efter långtids behandling med NSAID-preparat (10–20 år) kan man visa en 40-procentig reduktion av kolorektal cancer. Samtidigt ökar riskerna cirka tre gånger för såväl gastrointestinal blödning som för hjärtkärlsjukdom. I en nyligen genomförd metaanalys av sex studier var dock riskökningen begränsad till patienter med hög eller moderat risk för hjärtkärlsjukdom, medan man i lågriskgruppen inte kunde påvisa någon ökad risk.

Slutsatsen var att patienterna tydligare behöver indelas i högrisk- och lågriskgrupper avseende såväl kolorektalcancer som risk för allvarliga biverkningar. Många äldre personer med många sjukdomar behandlas redan med ASA och bör fortsätta få sådan behandling, medan man i gruppen med hög

**”Sammanfattningsvis ger AACR både bredd och djup, men framför allt inspiration och idéer.”**

risk för kolorektalcancer och låg risk för biverkningar enligt Bergnatolli kan överväga Cox2-hämning.

I dagarna presenterades också en intressant studie från Frank Meyskens vid Irvine University i Kalifornien. 375 patienter med tidigare adenom randomiserades till en kombinationsbehandling med sulindak och difluorometylornitin (DFMO) versus placebo. Efter 3 år visade den behandlade gruppen en 70-procentig reduktion av antalet adenom och skillnaderna i allvarliga biverkningar var inte signifikant (11 procent i behandlingsgruppen mot 8 procent i placebo-gruppen). Artikeln fokuserar just på högriskgruppen och kanske ligger framtiden inom cancerprevention just i kombinationsbehandling – som i detta fall genom att hämma polyaminsyntes och inflammation.

#### INGET MÅL – INGEN BEHANDLING

Edwin Clark från Bristol-Myers Squibb diskuterade behandlingsprediktiva faktorer och konstaterade att hälften av de läkemedel som under det senaste decenniet registrerats inom området onkologi är kopplade till analys av en behandlingsprediktiv faktor. I de allra flesta fall

gäller det analys av det primära behandlingsmålet, som till exempel HER2 och c-KIT, medan KRAS-analys är det första exemplet på en prediktiv faktor som ligger nedströms i signalkedjan.

Man kan i det sammanhanget konstatera att det ännu inte finns någon molekylär profil som utvecklats och tillämpas för prediktion – till skillnad från prognostik där två genexpressionsprofiler finns kommersiellt tillgängliga vid bröstcancer.

Enligt Edwin Clark utgör biomarkörstudier cirka 15 procent av kostnaden för en klinisk prövning. Att analysera biomarkörer i en klinisk studie är inget mål i sig, utan fokus måste vara att utveckla en analys som påverkar behandlingsvalet.

Konceptet ”inget mål – ingen behandling” breder ut sig, men innebär också ett behov av att fundera över hur och när biomarkörerna skall utvecklas. Skall det vara innan fas III-studier görs? Kommer det i så fall att försena starten av de studier som leder till registrering?

Identifiering av fler behandlingsmål skulle sannolikt leda till att den patientgrupp som är aktuell för en viss behandling minskar, men samtidigt att behandlingstiden förlängs och att nya indikationer tillkommer. Det finns mycket att vinna.

Sammanfattningsvis ger AACR både bredd och djup, men framför allt inspiration och idéer. Innan hemfärd koplade vi dock av några dagar i bergsöknen i västra Kalifornien där kaktusarna blommade i alla färger.



MEF NILBERT OCH JOSEFIN FERNEBRO ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



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



INDIVIDANPASSAD BEHANDLING

Nytt  
läkemedel

INOM KOLOREKTALCANCER

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

## PRODUKTÖVERSIKT

**VECTIBIX®** (panitumumab) R,

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

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

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

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

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

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

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

efter att behandlingen avslutats.

### INTERAKTIONER:

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

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

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

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

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

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

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

**AMGEN**  
Oncology

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

Vilka muterade gener orsakar cancer?

# KARTLÄGGNING AV TUMÖR- GENOM VISAR VÄGEN

Fler gener än förväntat muteras under tumörbildningsprocessen och en tumör kan ha helt andra muterade gener än en annan. Det visar studier av bröst- och kolorektalcancer där merparten av alla gener i tumörcellens genom analyserats med modern DNA-sekvenseringsteknologi. Docent **Tobias Sjöblom**, Uppsala universitet, presenterar ett forskningsområde som kan ge svar på frågan om vilka muterade gener som orsakar cancer, ett område som har stor betydelse för framtidens cancerdiagnostik och cancerbehandling.

Cancersjukdomar orsakas huvudsakligen av mutationer i specifika gener som reglerar celltillväxten. Vissa mutationer kan vara nedärvda, men flertalet förvärvas under utvecklingen från normal cell till cancercell. Tumörceller som får mutationer som höjer överlevnadsvärdet kommer att konkurrera ut andra tumörceller; dessa mutationer kommer därför att fixeras i tumörcellspopulationen genom klonal evolution.

Med konventionell cancergenetik har man kunnat hitta de cancergener som är muterade i en hög andel av tumörfallen, som *TP53* och *KRAS*, men det är troligt att det finns många fler muterade gener som tidigare inte kunnat upptäckas då de endast är muterade i en låg andel av fallen.

Den somatiska cancergenetiken har därför gått från att söka mutationer i enstaka kandidatgener till att på ett mer

förutsättningslöst sätt undersöka större grupper av gener. Gengrupper som innehåller sedan tidigare kända cancergener, som protein- och lipidkinaser och fosfataser, har undersökts i flera vanliga cancerformer<sup>2, 4, 12</sup>.

Värdet av denna typ av studier bevisades med upptäckten av frekventa aktiverande mutationer i *PIK3CA*, som visats vara en onkogen i en tredjedel av fallen av vanliga tumörformer som bröst-



och tjocktarmscancer<sup>8</sup>. Inaktiverande mutationer i tyrosinfosfataser som *PT-PRT*, *PTPRD*, och *PTPRU* har hittats i låg frekvens i kolorektalcancer, liksom potentiellt aktiverande mutationer i tyrosinkinaser<sup>2, 11</sup>.

#### MUTATIONSANALYS AV CANCERGENOM

Från att ha letat efter mutationer i hundratala gener har man nu tagit steget mot att göra mutationsanalyser av samtliga

"Genom att undersöka om de gener som är muterade i metastaser även är muterade i primärtumörer och adenom från samma patienter kan man fastställa när generna muteras under tumörprogressionen."

proteinkodande gener. Dessa studier går i dag till så att man parallellt PCR-amplifierar kodande exoner från tumörceller respektive normala celler från samma patient. Dessa sekvensbestäms sedan med Sanger-sekvensering.

Gener med tumörspecifika mutationer undersöks i en oberoende tumörkohort för att särskilja de gener som driver tumörutvecklingen från gener som har muterats av en slump. Vi har på detta sätt sekvensbestämt 18 192 gener, mer än 80 procent av de gener man i dag känner till, i 11 kolorektalcancermetastaser och i 11 brösttumörer<sup>9, 13</sup>.

Mer än 10 procent av generna hade somatiska mutationer i minst en av de 22 undersökta tumörerna, men efter mutationsanalys av dessa muterade gener i ytterligare 24 tumörer befanns endast 350 gener vara muterade i minst en tumör även i denna valideringskohort. Statistisk analys visade att 280 gener, 140 i vardera bröst- och kolorektalcancer, var muterade i fler tumörfall än man skulle förvänta sig i frånvaro av selektionstryck. Bland de signifikant muterade generna återfanns samtliga kända frekvent muterade cancergener i dessa två sjukdomar, såsom *APC*, *TP53*, *PIK3CA*, *KRAS* och *FBXW7* i kolorektalcancer och *TP53* och *PIK3CA* i bröstcancer. Även tidigare kända lågfrekvent muterade gener identifierades, som komponenter i *TGFB*-signalvägen.

Vissa muterade gener, som *GNAS*, var sedan tidigare kända cancergener i andra tumörsjukdomar eller inblandade i translokationer. Två tredjedelar av de signifikant muterade generna hade dock inte tidigare kopplats till cancer.

Cancerepidemiologiska studier har visat att mortaliteten i många cancerformer är en sjätte ordningens funktion av åldern, vilket har tolkats som att det krävs sex till sju successiva genetiska förändringar för att utveckla en tumör.

Data från våra sekvenseringsstudier kan användas för att direkt testa denna hypotes. Genomsnittstumören hade somatiska mutationer i 80 gener. Femton av dessa 80 gener var muterade i mer än



en tumör i studien, och därför sannolika cancergener. Det indikerar att antalet gener som muteras under tumörprogressionen är mer än dubbelt så många som man tidigare antagit.

Om man använder våra observationer som utgångspunkt för statistiska progressionsmodeller ser man att den genomsnittliga mutationen ger en ökning av överlevnadsvärdet med en procent,

innefattar de frekvent muterade cancer-generna.

#### OLIKA GENER MEN SAMMA FENOTYP

Vanliga solida tumörer är heterogena med avseende på vilka gener som har förvärvat mutationer under tumörbildningsprocessen. Mer än 90 procent av de 280 signifikant muterade generna var muterade i 1–5 procent av tumörfallen.

"Framtida kartläggningar av förvärvade cancermutationer kommer att inkludera analyser av punktmutationer, kopietsförändringar och translokationer i samma tumörmaterial."

vilket räcker för att cellen med mutationen skall ta över som dominerande klon i tumören<sup>3</sup>. Detta tyder på att tumörprogressionen går i många små steg, varav vi i dag endast känner till de steg som

Detta innebär att tumörer från två patienter skiljer sig mycket kraftigt från varandra med avseende på muterade gener, trots att tumörerna härrör ur samma vävnad.

Med utgångspunkt från vår kunskap om vilka gener som hör till specifika signalvägar och processer i cellen kan man undersöka om mångfalden av muterade gener kan reduceras till ett begränsat antal påverkade cellulära processer. Sådana analyser visar att många olika gener i *PIK3CA*-signalvägen kan vara muterade i såväl bröst- som kolorektaltumörer och att mutationer av vilken som helst av dessa gener sannolikt ger upphov till samma fenotyp<sup>13</sup>.

Andra signifikant muterade signalvägar kan påvisas med hjälp av bioinformatiska metoder, och det har uppskattats att 20 cellulära system är inblandade i tumörutveckling<sup>6,11</sup>. Tyvärr släpar kunskapsläget om genprodukters funktion och kontext efter i förhållande till genetiken, och det är därför troligt att det finns många samband mellan muterade gener som inte kan skönjas i dagsläget.

#### Referenser

1. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*. 1954 Mar;8(1):1-12.
2. Bardelli A, Parsons DW, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Saha S, Markowitz S, Willson JK, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Mutational analysis of the tyrosine kinome in colorectal cancers. *Science*. 2003 May 9;300(5621):949.
3. Beerenwinkel N, Antal T, Dingli D, Traulsen A, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Nowak MA. Genetic progression and the waiting time to cancer. *PLoS Comput Biol*. 2007 Nov;3(11):e225.
4. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgleish GL, Hunter C, Bignell G, Davies H, Teague J, Butler A, Stevens C, Edkins S, O'Meara S, Vastrik I, Schmidt EE, Avis T, Barthorpe S, Bhamra G, Buck G, Choudhury B, Clements J, Cole J, Dicks E, Forbes S, Gray K, Halliday K, Harrison R, Hills K, Hinton J, Jenkinson A, Jones D, Menzies A, Mironenko T, Perry J, Raine K, Richardson D, Shepherd R, Small A, Tofts C, Varian J, Webb T, West S, Widaa S, Yates A, Cahill DP, Louis DN, Goldstraw P, Nicholson AG, Brasseur F, Looijenga L, Weber BL, Chiew YE, DeFazio A, Greaves MF, Green AR, Campbell P, Birney E, Easton DF, Chenevix-Trench G, Tan MH, Khoo SK, Teh BT, Yuen ST, Leung SY, Wooster R, Futreal PA, Stratton MR. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007 Mar 8;446(7132):153-8.
5. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, Traulsen A, Nowak MA, Siegel C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Willis J, Markowitz SD. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar 18;105(11):4283-8.
6. Lin J, Gan CM, Zhang X, Jones S, Sjöblom T, Wood LD, Parsons DW, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Parmigiani G, Velculescu VE. A multidimensional analysis of genes mutated in breast and colorectal cancers. *Genome Res*. 2007 Sep;17(9):1304-18.
7. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):233-45.
8. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in human cancers. *Science*. 2004 Apr 23;304(5670):554.
9. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J, Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006 Oct 13;314(5797):268-74.
10. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhana-sekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and *ETS* transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):644-8.
11. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):789-99.
12. Wang Z, Shen D, Parsons DW, Bardelli A, Sager J, Szabo S, Ptak J, Silliman N, Peters BA, van der Heijden MS, Parmigiani G, Yan H, Wang TL, Riggins G, Powell SM, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Mutational analysis of the tyrosine phosphatome in colorectal cancers. *Science*. 2004 May 21;304(5674):1164-6.
13. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Dezzo Z, Ustyanksky V, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Karchin R, Wilson PA, Kaminker JS, Zhang Z, Croshaw R, Willis J, Dawson D, Shipitsin M, Willson JK, Sukumar S, Polyak K, Park BH, Pethiyagoda CL, Pant PV, Ballinger DG, Sparks AB, Hartigan J, Smith DR, Suh E, Papadopoulos N, Buckhaults P, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007 Nov 16;318(5853):1108-13.

Ett centralt mål för cancergenetiken är att identifiera vilka cellulära signalvägar eller funktioner som påverkas av mutationer under tumörutvecklingen och i vilken ordning dessa funktioner påverkas. Det finns ett stort praktiskt värde i att förstå när gener eller signalvägar muteras under tumörprogressionen, då gener som muteras tidigt kan vara användbara för blodprovsbaserad screeningdiagnostik medan de sena mutationerna kan ge inblickar i invasions- och metastaseringsprocesser.

Genom att undersöka om de gener som är muterade i metastaser även är muterade i primärtumörer och adenom från samma patienter kan man fastställa när generna muteras under tumörprogressionen. Tidiga sådana studier, baserade på tio patientfall, visar att 97 procent av mutationerna som identifierats i kolorektalcancermetastaser även återfinns i primärtumörerna<sup>5</sup>. Detta kan tolkas som att metastaseringsförmågan mestadels är en biprodukt av den klonala evolution som leder fram till en invasiv primärtumör.

Man kan även använda mutationerna som en molekylär klocka för att bestämma tidsaspekter i tumörbildningen. Den genomsnittliga tiden mellan uppkomsten av ett sent adenom och evolution till ett sent carcinom var 17 år, och tiden mellan uppkomsten av ett sent carcinom och uppkomsten av en metastas var 2 år.

#### FRAMTIDENS CANCERGENETIK

Nya sekvenseringsmetoder som möjliggör läsning av hela genom till en rimlig kostnad är nu under utveckling. Framtida kartläggningar av förvärvade cancermutationer kommer därför att inkludera analyser av punktmutationer, kopietalsförändringar och translokationer i samma tumörmaterial. Betydelsen av de senare för uppkomsten av solida tumörer är ett relativt outforskat område, eftersom solida tumörer ofta har mycket komplexa karyotyper. Upptäckter av specifika och frekventa translokationer i prostatacancer och lungcancer tyder dock på att de är viktigare än vi tidigare trott<sup>7,10</sup>.

Kartläggningarna kommer även att omfatta icke-kodande regioner av genom, där det kommer att vara betydligt svårare att förutsäga vilka konsekvenser mutationerna har. Det kan dock leda till att helt nya gener och funktionella element av betydelse för tumörutvecklingen identifieras.

Det är troligt att vi om tio år kommer att känna till merparten av de gener som muteras under uppkomsten av de vanligaste cancerformerna. Efter denna kartläggningsfas följer ett ännu mer omfattande arbete för att förstå vilka cellulära funktioner och signalvägar som mutationerna påverkar.

Redan i dag kan vi sluta oss till att det kommer att krävas omfattande funktionella studier av hundratals olika muterade gener för att förstå deras roll i tumörprogressionen. Dessa studier kommer att leda till en djupare förståelse för vilka fenotyper som tumörcellerna har selekterats för. Förhoppningsvis kommer de även att möjliggöra utveckling av effektivare cancerläkemedel.

TOBIAS SJÖBLOM, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET

## Vaginal torrhet!

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

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

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

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

*Replens finns även att köpa receptfritt på apoteket.*



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



CampusPharma

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

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

REPLENS™

Underliv i harmoni – utan hormoner

*European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress,  
Berlin, 24–26 februari 2008*

# Multidisciplinär kongress om kolorektal cancer

European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress i Berlin i februari samlade onkologer, kirurger, radiologer, patologer, genetiker och forskare från hela Europa. Syftet med kongressen, som avlöper vartannat år, är att belysa nuläget och påvisa framsteg när det gäller kolorektal cancer, forskning och klinik integrerat. Även i år fanns ett gott svensk inslag på podium och i salong. Överläkare **Jörgen Rutegård** vid Norrlands Universitetssjukhus ger sina samlade intryck från kongressen.

## FLERA PARALLELLA WORKSHOPAR INLEDDE.

• **Anastomosläckage**, ett viktigt kirurgiskt ämne, togs upp i en av de första föreläsningarna. M den Dulk från Holland presenterade ett enkelt kliniskt scoringsystem som med ganska hög precision kunde påvisa läckage i kolorektala anastomoser. Peter Matthiessen, Örebro, refererade den i Sverige kända Rectodes-studien, där det klart framgår att en avlastande stomi kraftigt reducerar frekvensen av kliniska läckage efter låg främre resektion, och redovisade också färiska data som visar att sena läckage, ofta som fistlar mellan anastomos och vagina, är vanligare än tidigare känt.

Bakre åtkomst vid rektalcancer behandlades. Tillvägagångssättet är känt sedan 1800-talet, men har fått ny aktualitet på senare år som en möjlighet att minimera risken för tumörväxt i resektionsmarginalen (CRM+) och för lo-

kalrecidiv vid abdominoperineal resektion (APR) av rektum. Hittills tycks inte detta tillvägagångssätt, som innebär en vändning av patienten mitt under operationen, ha vunnit allmän acceptans i Europa.

Klaas Havenga, Groningen, Holland, förespråkade bakre åtkomst. I Groningen behandlar man många patienter med lokalt avancerad cancer och även lokalrecidiv. Man går via buken ned till vesikelplanet anterior och till S3-nervrötterna posterolateralt före vändning.

• **Harm Rutter**, Eindhoven, Holland, gör många abdominoperineala resektioner i benstöd, men då med mycket kraftig höftflexion, vilket också ger god insyn. Där inleder de perinealt och är nog med att dela levatorerna långt ut mot bäckenenväggen.. De sparar dock en del av puborektalisslyngan i nervskonande syfte och är nog med att dela muskulatur

och den djupt därom liggande pelvina fascian (Waldeyer) med vasst instrument.

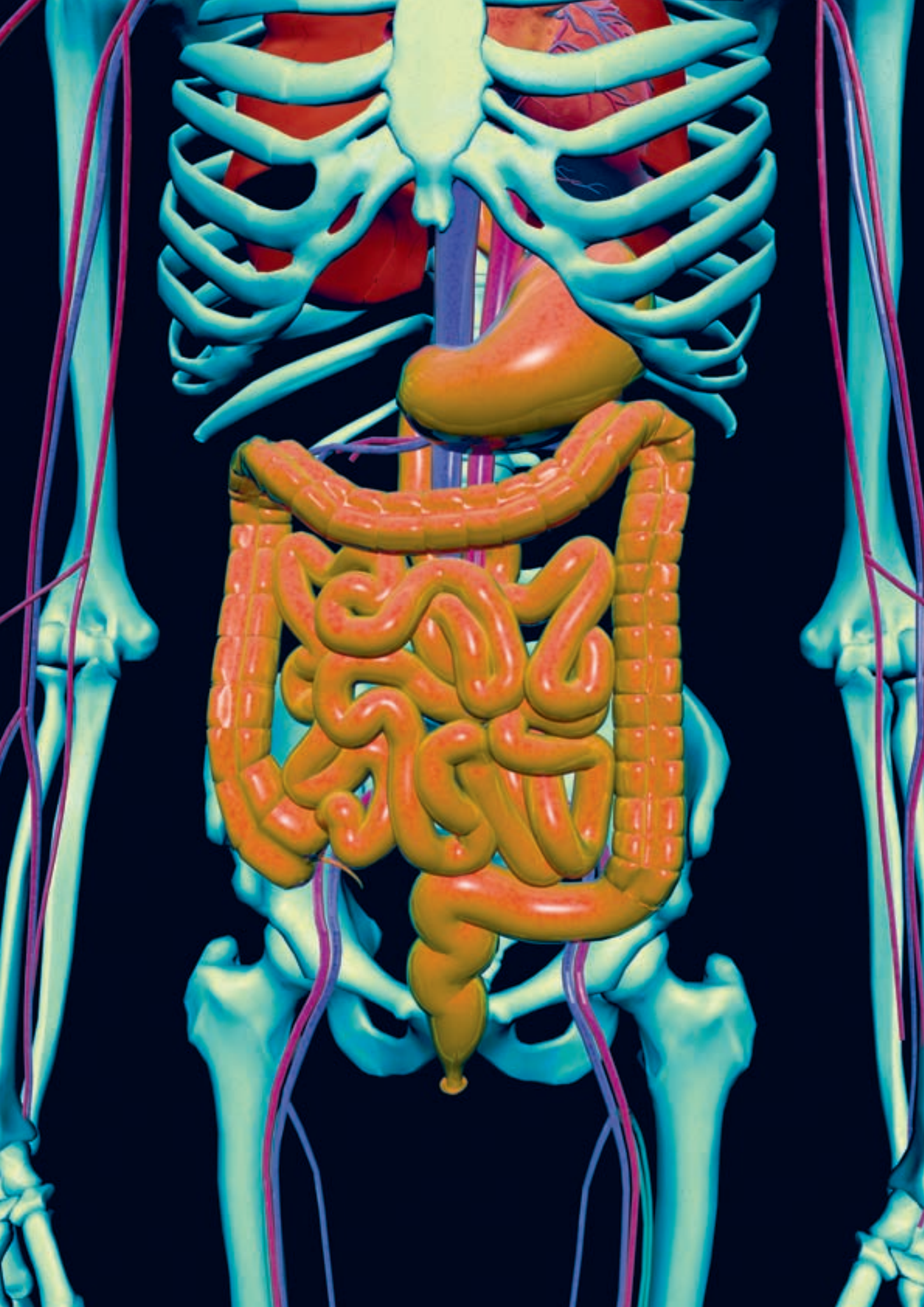
Bland resultaten märktes en del läkningsstörningar och några uretraskador, men få lokalrecidiv.

• **Torbjörn Holm**, Karolinska universitetssjukhuset, redogjorde för rekonstruktion med gluteuslambå av den ofta stora perineala defekten, där det framför allt saknas muskulär bäckenbotten. Lambån kan göras bilateral. 63 patienter har fått dessa lambåer fram till år 2007. Ingen lambå har gått i nekros, men en del infektioner och läkningsstörningar har förekommit.

• **P Nieuwenhuijsen**, Holland, redogjorde för VRAM-flap (vertical rectus abdominis myocutaneous flap), som innebär att en rektusmuskel försörjd av arteria epigastrica inferior, ofta med en vidhängande hudö, förs ner i bäckenet och får bli ny bäckenbotten. Bakre rektus-skidan tas med i de fall då den används för vaginal rekonstruktion. Då måste bukväggssdefekten tätas med ett nät. Metoden kan vara svår om bukväggen är ärrad och ärr på tagstället kan också påverka möjlighet att lägga stomier.

• **Theo Wiggers**, Holland, talade om omentplastik, som är enkelt och användbart om man vill fylla ut lilla bäckenet, eventuellt i kombination med någon av de nämnda lambåerna. Omentet kan skaftas på högra eller vänstra gastroepi-





ploicaartären. En bieffekt kan vara fördröjd postoperativ ventrikeltömning, sannolikt beroende på störd innervation.

- **Werner Hohenberger**, Erlangen, talade om intersfinkterisk dissektion och ultralåg anastomos som alternativ till APR vid låga tumörer hos lämpade patienter som kan föredra en icke optimal funktion framför permanent stomi.

## "Det uppenbara syftet var att föra samman kliniker och forskare till en gemensam kunskapsbas."

### GEMENSAM KUNSKAPSBAS

Kongressen fortsatte sedan med två dagars gemensamma sessioner i stor sal. Det uppenbara syftet var att föra samman kliniker och forskare till en gemensam kunskapsbas. Utredning, behandling och translationell forskning avlöste varandra, liksom mer sammanfattande föredrag och kortare presentationer av färskta resultat.

- **Magnetkameraundersökning, MRI**, togs upp av Gina Brown, Storbritannien. Metoden kan nu med 94 procents noggrannhet förutsäga tumörnegativ kirurgisk marginal. Det har visats att multidisciplinär teamkonferens, där MRI-redovisning är en nödvändig del, sänker risken för positiva marginaler. Extramural venös invasion, visat med MRI, samvarierar med sämre prognos, liksom avancerat T3-stadium jämfört med tidig T3.

Märkning av lymfnoder med järnoxid (USPIO, Sinerem) ökar specificiteten, men knappast sensitiviteten, för maligna noder. Under mötet kom det fram att Sinerem inte skulle godkännas av de europeiska myndigheterna, men att de hoppades på den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. I en poster redovisades också lovande resultat med gadoliniumkontrast för att upptäcka maligna noder.

Kliniskt skulle en noggrann stadielinledning med MRI kunna innebära att

stadierna T1–tidig T3 (mindre än 5 millimeter utanför muscularis propria) och stadierna N0–N1 behandlas med enbart TME-kirurgi. Stadierna avancerad T3 (men med säker marginal mot den mesorektala fascian) och N2 hänförs till preoperativ (kemo-)radioterapi, ofta 5 gånger 5 Gy. Mer avancerad cancer ges multimodal behandling med lång radio-kemoterapi för downstaging med en ny MRI före operation.

Detta är den brittiska linjen från Mercury-studien.

- **5-FDG-positron-emissions-tomografi** inklusive CT (PET-CT) redovisades av Patrick Flamen, Belgien. Vid kolorektal cancer fås ett högt upptag av isotopen, liksom i adenom, abscess och vid divertikulit.

Klassiska indikationer är att diagnostisera recidiv- och metastaser, vid klinisk misstanke eller stigande CEA (carcinoembryonalt antigen) och före kurativt syftande metastaskirurgi. Nu tillkommer värdering av respons på terapi, både för att mäta tid till progress och kanske som tidig utvärdering av om en nyinsatt behandling har någon effekt.

Min reflektion är att undersökningen kommer att öka snabbt och att resurser måste tillskapas.

- **Fekal ockult blod test (FOBT)**, som guaiactest och med immunologisk teknik mot humant hemoglobin (I-FOBT), har studerats i Holland (F Oort) på patienter remitterade för koloskopi. Det senare gav bättre sensitivitet och med ett bättre negativt prediktivt värde vid cancer, men båda testerna var otillräckliga för att finna avancerade adenom, vilket är nog så viktigt om resultaten appliceras i en screeningsituation.

- **Lynch syndrome** (Gabriella Möslein, Berlin) är det nygamla namnet på HN-

PCC (hereditary non polyposis colorectal cancer). Vid Lynch syndrome anses livstidsrisken för kolorektal cancer något lägre än förr; 28–75 procent för män och 24–38 procent för kvinnor. Risken för endometriecancer är 27–71 procent och för ovarialcancer 3–13 procent. Urotelial cancer, ventrikeltumörer och hjärntumörer är också överrepresenterade.

Kontroller bör starta i 25-årsåldern med koloskopiintervall på mellan ett och två år. Progress från adenom till cancer sker snabbt! Typoperationen är kolonresektion men se upp med synkron och metakron ytterligare cancer. Profylaktisk kolektomi kan övervägas vid multipla adenom eller intolerans för endoskopier. Gynekologisk övervakning är nödvändig och hysterektomi efter avslutad familjebildning är en option.

- **CT-kolografi**, som också kallas virtuell koloskopi, ersätter nu i snabb takt vanlig kolonröntgen (A Laghi, Rom). Rengöring är essentiellt, även om "electronic cleansing" är under utveckling. CT har hög säkerhet för cancer och större adenom. Datorassisterad adenomdiagnostik kommer. Undersökningen kan bli högtintressant i screeningprogram. Den kliniska indikationen är framförallt ett skonsamt alternativ till koloskopi.

- **Kemoradioterapi** utan kirurgi vid rektalcancer? Angelita Habr-Gama från Sao Paulo redovisade sin välkända patientserie med så kallad komplett klinisk respons. De relativt goda resultaten i en selekterad patientgrupp med T2-cancer bygger på täta kontroller, biopsier, PET-CT och "salvage surgery" vid recidiv.

Kritiken pekar på att cancerceller återfinns i 40–70 procent av preparaten efter kirurgi vid komplett respons och att 11 procent har involverade lymfknutor.

- **Mikrosatellit-instabil cancer (MSI-H)** (M Kloor, Heidelberg) utgör 10–15 procent av all kolorektal cancer. En mindre del av dessa har en ärftlig germline mutation inom mismatch repair-systemet och ger då Lynch syndrom. Andra har en förvärvad mutation med hypermetyletering. Merparten kolorektala cancertumörer bildas en annan väg med kromosominstabilitet (CIN), är ofta aneuploida och fjärrmetastaserar.



MSI-H utlöser en kraftig immunologisk motreaktion och har en bättre prognos än merparten fall. Man inleder nu i Tyskland en klinisk studie med vaccination med tumorspecifika antigener vid MSI-H. Testning av MSI kan snart vara en klinisk åtgärd, då mycket talar för att MSI-H-tumörer är okänsliga för cytostatikaregimer med 5-FU.

- **MTHFR-genen** påverkar folatmetabolismen. Kristoffer Derwinger från Göteborg redovisade resultat som påvisar sämre prognos vid vissa polymorfismer i denna gen, sannolikt kopplat till nedsatt känslighet och tolerabilitet för 5-FU-baserad adjuvant behandling.

- **Resektion för levermetastaser:** B. Nordlinger, Frankrike, berättade om en nyligen avslutad EORTC-studie som visar att progressionsfri överlevnad förbättras om kemoterapi (FOLFOX), ges

före och efter kirurgi, randomiserat mot enbart kirurgi. Slutsatsen är att det kan bli en ny standard.

- **Synkrona levermetastaser** vid kolorektal cancer. Hans De Wilt, Rotterdam, Holland, talade för möjligheten att behandla levermetastaser före primärtumören, särskilt vid rektalcancer, då rektalcancerkirurgi är krävande för patienten, behäftat med komplikationer och kan fördröja den livsviktiga leverbehandlingen.

Vid icke kurabla levermetastaser behöver en del patienter inte opereras alls, då kemoterapi ger tillräcklig lindring återstående livslängd. Stentning av primärtumören kan här vara värdefullt.

- **Bland posterbudskapen** lade jag märke till att transmural venös invasion i rektalcancer predikterar lokalrecidiv och att mikrometastaser vid koloncancer ofta förebygger senare generalisering.

- **En bulgarisk grupp** hade utfört anatomiska dissektionsstudier av området framför rektum och identifierat både en rektalfascia och den peritoneoperineala (Denonvillier's) fascia. Man ansåg att vid anteriora tumörer skulle dissektionen utföras framför den senare fascian, dock med en viss ökad risk för skador på autonoma nerver.

Sammanfattningsvis var kongressen värdefull och den multidisciplinära och integrativa ansatsen berikande. Vi räknar med ett nytt liknande möte om två år.

JÖRGEN RUTEGÅRD, UNIVERSITETSLEKTOR, ÖVERLÄKARE,  
ENHETEN FÖR KIRURGI, KIRURGISKA KLINIKEN, UMEÅ UNIVERSITET/NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS



# multiferon®

human leukocyte interferon-alpha

Six  $\alpha$ -subtypes in play

- Sex interferon  $\alpha$ -subtyper:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 8$ ,  $\alpha 10$ ,  $\alpha 14$ ,  $\alpha 21$ <sup>1</sup>
- Potential för synergier mellan flera subtyper<sup>2,3</sup>
- Låg risk för resistensutveckling<sup>3,4</sup>
- Nu som förfylld spruta med reducerad nåldiameter och specialslipning för optimal hudpenetration och minskad smärta

Multiferon® humant leukocyt interferon-alfa.

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

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

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



SWEDISH ORPHAN  
INTERNATIONAL

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



**”Vid blotta misstanken om sarkom bör patienten remitteras till ett sarkomcenter, helst utan föregående biopsi.”**

Sarkom är sällsynta tumörsjukdomar i skelett eller mjukdelar, som ofta kräver stora resurser och en lång behandlingstid. Prognosen för många typer av sarkom har förbättrats och de flesta sarkompatienter kan idag botas. Till detta bidrar en förbättrad diagnostik, modern cytostatikabehandling, utvecklade kirurgiska metoder och inte minst en strukturerad handläggning vid högspecialiserade sarkomcenter, skriver överläkare **Mikael Eriksson**, Universitetssjukhuset i Lund.

# SARKOM

## – komplicerade sjukdomar med förbättrad prognos

**S**arkom (av grekiskans sarx = kött, oma = svulst) är samlingsnamnet för maligna tumörer som utgår från skelett eller mjukdelar (fettväv, muskler, bindväv, nerver, kärl etc). Trots att dessa vävnader svarar för huvuddelen av kroppsvikten är sarkom mycket ovanliga. De utgör bara en knapp procent av alla maligna tumörer med cirka 350 nya fall per år. En tredjedel av dessa är skelettsarkom, resten kallas med en gemensam beteckning mjukdelssarkom (soft tissue sarcoma). Emellertid kräver varje enskilt fall av sarkom, framför allt skelettsarkomen, mycket stora resurser såväl medicinskt som kirurgiskt och behandlingen tar ofta lång tid i anspråk.

Sällsyntheten, den komplicerade behandlingen och det stora behovet av multidisciplinärt samarbete medför att behandlingen av sarkom är koncentrerad till sarkomcenter, i princip ett per sjukvårdsregion i Sverige. Ofta är differentaldiagnosen svår mot de mycket vanliga benigna mjukdels- och skelettumörerna, och ibland även mot andra typer av malign sjukdom. Vid blotta misstanken om sarkom bör patienten remitteras till ett sarkomcenter, helst utan föregående biopsi.

Generellt gäller för nästan alla typer av sarkom att hematogen metastasering är vanlig, framför allt till lungorna, medan lymfogen spridning är sällsynt. För alla typer av sarkom gäller också att en hög andel har mikrometastaser vid diagnos trots att påvisbar spridning bara föreligger hos knappt 10 procent.

Detta medför stor risk för senare overt metastasering, i synnerhet om endast lokal behandling (kirurgi med eller utan radioterapi) har givits. Därför var dödligheten tidigare hög trots att amputation vanligen tillgreps för både mjukdels- och skelettsarkom. För osteosarkom och Ewings sarkom var dödligheten närmare 90 procent.

Tack vare modern cytostatikabehandling har prognosen nu kraftigt förbättrats framför allt för skelettsarkomen, och idag kan de flesta sarkompatienter botas. Detta måste räknas som en av den medicinska onkologins verkligt stora framgångar.

Samtidigt har utvecklingen av den ortopediska tumörkirurgin utvecklats påtagligt så att amputation nästan alltid kan ersättas av extremitetsbevarande kirurgi med hjälp av nya rekonstruktionsmöjligheter med bland annat endoprote-

ser och olika typer av skelettransplantat.

En förutsättning för detta är den möjlighet till noggrann bestämning av lokal tumörutbredning som nu finns med framför allt MR-undersökning.

### MJUKDELSSARKOM

Det finns omkring 50 olika histopatologiska typer av mjukdelssarkom, de flesta är mycket ovanliga. Incidensen i Sverige är cirka 30 nya fall per miljoner invånare och år. Något fler män än kvinnor insjuknar, och incidensen är stigande med åldern, så att hälften av patienterna är över 60 år.

Rhabdomyosarkom förekommer nästan bara hos barn, men övriga mjukdelssarkom är mycket ovanliga i denna åldersgrupp. Omkring hälften av mjukdelssarkomen sitter i nedre extremiteterna medan övriga fördelar sig mellan övre extremiteter, bålvägg, ÖNH-området, buken och uterus.

**Etiologi** Mjukdelssarkomens etiologi är i de flesta fall okänd. Vissa djursarkom tycks ha viral etiologi. Redan för snart 100 år sedan kunde den amerikanske patologen Peyton Rous visa



att ett cellfritt extrakt från ett hönssarkom kunde överföra tumören till kycklingar, en upptäckt som belönades med nobelpris mer än 50 år senare. Man har numera visat att det så kallade Rous sarkomvirus 1 innehåller src-onkogenen. Huruvida virus har någon roll i humana sarkom är okänt.

En del ärftliga syndrom är förknippade med en ökad risk för sarkom. Li-Fraumenisyndromet beror på en medfödd mutation i tumorsuppressorgen p53 och visar sig som familjärt uppträdande av tumörer, bland annat mjukdelssarkom, leukemi, hjärntumörer och bröstcancer, framför allt hos barn och unga vuxna.

till sarkom i den strålbehandlade vävnaden. Angiosarkom kan uppstå i extremiteter som varit ödematösa i många år, till exempel i armen efter strålbehandling av bröstcancer, så kallat Stewart-Treves syndrom. Upp emot 0,2 procent av de bröstcancerpatienter som erhållit strålbehandling utvecklar sarkom enligt olika studier.

**Morfologi** Mjukdelstumörer klassificeras efter den typ av vävnad tumören liknar mikroskopiskt. För typdiagnos måste ofta sedvanliga histopatologiska färgningar kompletteras med immunhistokemi och ibland med elektronmikroskopi. Molekylärgenetisk undersökning används också i ökande omfattning

eftersom modern undersökningsteknik inte kunnat bekräfta ett fibröst-histiocytärt ursprung. Denna entitet var dessutom tämligen heterogen, och dessa tumörer klassificeras nu vanligen som högmalignt liposarkom, leiomyosarkom eller högmalignt pleomorft sarkom. För en del av dessa (och andra) tumörer används ibland endast den deskriptiva termen "spolcelligt sarkom", en beteckning som inte återfinns i WHO:s klassifikation av mjukdelstumörer och närmast får ses som en "slaskgrupp".

Sällsynta varianter är bland annat angiosarkom, epitelioidcellssarkom, klarcellssarkom och alveolärt mjukdelssarkom. En i flera avseenden speciell typ av

**"Tack vare modern cytostatikabehandling har prognosen nu kraftigt förbättras, och idag kan de flesta sarkompatienter botas."**

Werners respektive Gardners syndrom är andra ovanligare exempel. Neurofibromatos (von Recklinghausens sjukdom) utmärks bland annat av så kallade café au lait-fläckar och multipla fibrom i huden, men det är också vanligt med multipla neurofibrom, som hos cirka 10 procent av patienterna kan gå över i sarkom av typen MPNST (se nedan).

Godartade mjukdelstumörer brukar för övrigt aldrig övergå i sarkom. Även GIST (se nedan) tycks vara överrepresenterad vid neurofibromatos.

Exponering för herbicider (fenoxysyror) och träkonserveringsmedel (klorfenoler) har i svenska undersökningar visats ge ökad risk för sarkomutveckling och dessa fynd har bekräftats i en del andra undersökningar. Även dioxiner, en oönskad biprodukt vid förbränning, har indikerats som riskfaktor för mjukdelssarkom.

Angiosarkom i levern kan orsakas av toriumdioxid, ett radioaktivt  $\alpha$ -strålande ämne som förr användes diagnostiskt (Thorotrast). Exponering för vinylklorid kan också leda till leverangiosarkom. Behandlingsutlöst immunsuppression (kemoterapi) liksom aids ökar risken för Kaposi sarkom.

Strålexponering, oftast i form av radioterapi vid till exempel bröstcancer, kan efter flera års latenstid ge upphov

eftersom vissa sarkomtyper har specifika kromosomavvikelser. En sådan omfattande undersökning kan endast ske på speciallaboratorier.

Den mikroskopiska undersökningen av ett opererat mjukdelssarkom syftar också till att fastställa om tumören är radikalt, marginellt eller intralesionellt avlägsnad, en viktig information för beslut om den fortsatta behandlingen.

Diagnostiken omfattar vid sarkom också malignitetsgradering (för de flesta sarkomtyper) baserad på graden av vävnadsdifferentiering, växtsätt, kärnatypi, mitoser och förekomst av nekros. Malignitetsgraden uttrycks i Skandinavien i en fyrgradig skala, där grad I och II är lågmaligna sarkom, med mycket liten risk för metastasering, medan grad III och IV, vilka utgör cirka 80 procent, är högmaligna.

Ett annat vanligt förekommande system internationellt använder en tregradig skala.

De vanligaste typerna av mjukdelssarkom är liposarkom, leiomyosarkom, synovialt sarkom (vars histogenes är oklar, men som inte härstammar från synovia), malign perifer nervskidatumör (MPNST) och, hos barn, rhabdomyosarkom.

Den tidigare vanligaste beteckningen malignt fibröst histiocytom (MFH) har nu lämnats av de flesta sarkompatologer

sarkom benämns gastrointestinal stromacellstumör (GIST) – se nedan.

För diagnostik utförs vanligen nålbiopsi; ibland räcker finål för cytologi, ofta krävs även mellannål för histologisk bedömning. Öppen incisionsbiopsi undviks om möjligt, bland annat för att sådan medför risk för tumorspridning.

**Klinik och symptom** Mjukdelssarkom ger vanligen inte någon smärta eller allmänpåverkan och kan bli stora innan de upptäcks. Det kan i synnerhet gälla retroperitoneala sarkom, men även sarkom i extremiteterna blir ofta upptäckta tio centimeter i diameter innan de upptäcks.

Mindre än en procent av alla mjukdelstumörer är maligna, och det är både svårt och viktigt att hitta mjukdelssarkomet bland alla godartade tumörer. Eftersom behandlingen av patienten med ett mjukdelssarkom, liksom prognosen, bevisligen blir bättre om tumören är orörd när patienten kommer till sarkomcentret, bör många patienter med sannolikt benigna tumörer också remitteras. En tumörregel är att alla ytliga mjukdelstumörer som är mer än fem centimeter, liksom alla djupt belägna tumörer oavsett storlek, skall skickas med tumören orörd.

Patienten har vanligen få eller inga symptom utöver upptäckten av en van-



## Ny indikation för Alimta® vid 1:a linjens behandling av icke-småcellig lungcancer\*

Det är nu möjligt att selektera de patienter, som svarar bäst på behandling<sup>1</sup>.

Alimta + cisplatin ger till den godkända patientgruppen **signifikant längre överlevnad** än Gemzar + cisplatin (Diagram 1)<sup>1</sup>.

Förlängd överlevnad ses också om man enskilt analyserar grupperna **adenocarcinom** och **storcellig cancer** (Diagram 2)<sup>1</sup>.

**Längre överlevnad med Alimta** kombineras med **färre biverkningar**<sup>1</sup>.

### LÄNGRE ÖVERLEVAD<sup>1</sup>

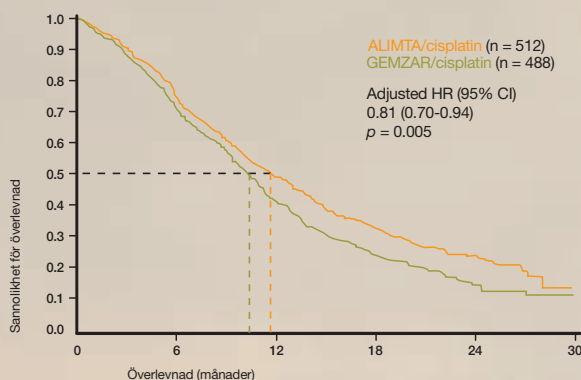


Diagram 1: adenocarcinom och storcellig cancer<sup>2</sup>

Medianöverlevnad: **11.8 ALIMTA/cisplatin** vs **10.4 GEMZAR/cisplatin**

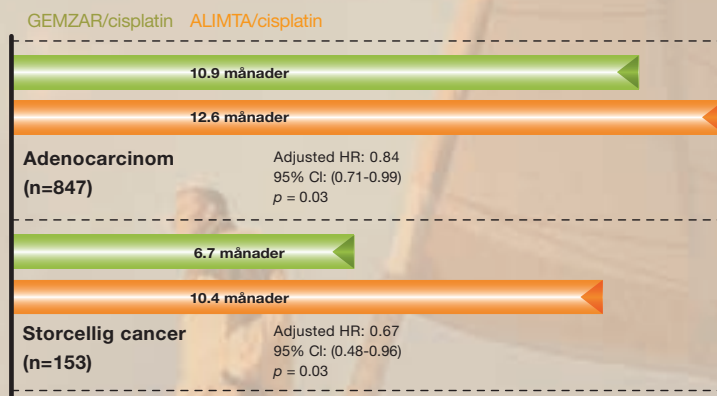


Diagram 2: Medianöverlevnad (Diagram utarbetat av Eli Lilly)<sup>2</sup>

### FÄRRE BIVERKNINGAR<sup>1</sup>

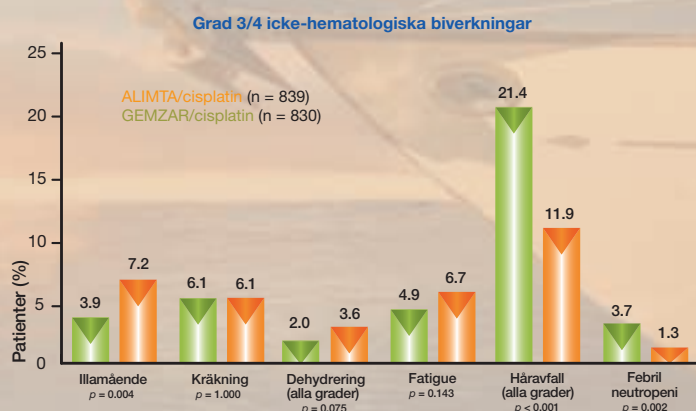
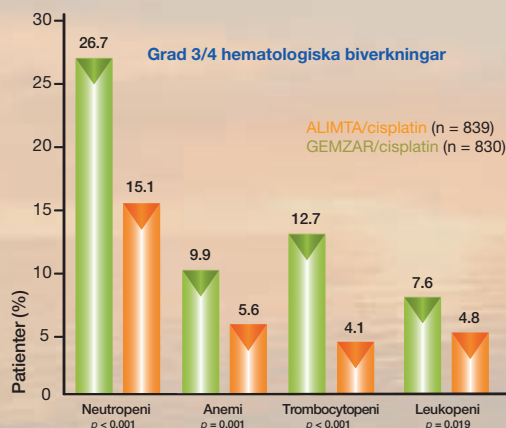


Diagram 3 & 4: Biverkningar (Diagrammen är utarbetade av Eli Lilly)<sup>2</sup>

Note: Diagrammen visar endast biverkningar som rapporterats hos över 3% av patienterna<sup>2</sup>.  
Det sågs ingen klinisk relevant skillnad i säkerhetsprofilen för Alimta + Cisplatin i de histologiska undergrupperna<sup>1</sup>.

\* ALIMTA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen.

Referenser:  
1. SPC Alimta  
2. Scagliotti GV et al., JCO (accepted for publication), 2008

ligtvis oöm knuta. Smärtor förekommer ganska sällan, funktionsbortfall är ovanligt och blodprover normala. Blödning eller nekros i tumören med följande tryckstegring kan emellertid ibland leda till värk. Sarkom i buken kan bli stora innan de ger symptom med diffus buksmärta och svullnad. Hydronefros, subileus eller andra tryckrelaterade symptom kan också uppstå.

Mjukdelssarkom metastaserar nästan enbart hematogent, och lungorna är den överlägset vanligaste lokalen. Lymfkörtelmetastasering förekommer vid rhabdomyosarkom men är för övrigt mycket ovanlig. Metastaser kan vid sjukdomsdebuten påvisas hos endast cirka 10 procent av patienterna, men uppstår hos mer än en tredjedel senare i förloppet.

**Behandling** Den viktigaste behandlingen av lokaliserat mjukdelssarkom är kirurgi, där målet är radikalt avlägsnande av primärtumören. Sarkomens ofta infiltrativa växtsätt ställer särskilda krav på kirurgin, som måste sikta på ordentliga marginaler, såväl vid sarkom i extremiteter och bålvägg som vid till exempel retroperitoneala sarkom. Vid kirurgi som inte blivit radikal, eller om resektionsmarginalen är snäv, ges ofta postoperativ strålbehandling, vilket visats minska risken för lokalrecidiv till cirka 10–15 procent. Strålning kan också användas vid inoperabla primära mjukdelssarkom eller lokalrecidiv.

De flesta mjukdelssarkom är måttligt känsliga för cytostatikabehandling; vissa typer är mer känsliga, som rhabdomyosarkom och synoviala sarkom, andra dåligt känsliga, som MPNST och fibrosarkom. Eftersom metastasering är ett frekvent problem efter kirurgi av högmaligna sarkom, har ett flertal studier undersökt värdet av adjuvant cytostatikbehandling med doxorubicin (med eller utan tillägg av ifosfamid) vid sarkom i extremiteter och bålvägg.

I många studier ger sådan behandling en förlängning av den metastasfria överlevnaden, medan effekten på total överlevnad är mer tveksam. I Sverige och Norge testas för närvarande värdet av sådan behandling i en klinisk studie i regi av Skandinaviska sarkomgruppen (SSG), varvid patienter med biologiska riskfaktorer för recidiv (kärlinväxt, nekros, stor tumör, infiltrativ växtsätt i periferin) inkluderas.

Cytostatika prövas också ofta vid metastaserande sjukdom, där man i vissa fall kan uppnå kuration, oftast i kombination med kirurgi av lungmetastaser, men där den eventuella effekten oftast är av palliativ och ganska kortvarig natur.

Flera olika cytostatika, framför allt doxorubicin och ifosfamid, men även etoposid, dakarbazin (DTIC), cisplatin, vinkristin, gemcitabin och docetaxel har visat sig kunna vara verksamma vid behandling av mjukdelssarkom hos vuxna. Ett nytt cytostatikum, trabectedin, har med viss framgång prövats vid framför allt lipo- och leiomyosarkom som sviktat på den traditionella förstahandsbehandlingen; doxorubicin och ifosfamid.

I olika kliniska studier testas nu nya typer av målriktad cancerterapi också vid mjukdelssarkom, till exempel tyrosinkinashämmare och hämmare av histondeacetylaser, men resultaten är ännu ovissa (se emellertid GIST nedan).

**Prognos** Femårsöverlevnaden för mjukdelssarkom i större patientmaterial är cirka 60 procent. Stora högmaligna sarkom eller sarkom med andra riskfaktorer, som kärlinväxt, drabbas emellertid i stor utsträckning av letal metastasering, vanligen inom ett par år efter primärkirurgin. Detta gäller också många större retroperitoneala sarkom.

#### GASTROINTESTINALA STROMACELLS-TUMÖRER (GIST)

GIST är ovanliga och utgör cirka en procent av alla maligna tumörer i gastrointestinalkanalen, men det är den vanligaste sarkomtypen i denna region. Den årliga incidensen är beräknad till 10–15 fall per miljoner invånare, men av dessa är endast cirka fem högmaligna baserat på de prediktiva faktorerna tumörstorlek och mitosantal.

Senare tids insikter i den molekylära patogenesen har relativt nyligen definierat GIST som en distinkt patologisk-klinisk entitet. Receptortyrosinkinaset KIT uttrycks i cirka 95 procent av fallen (några uttrycker i stället PDGF), och aktiverande mutationer i KIT-genen ligger bakom de flesta fallen av sjukdomen. Mutationsanalys kan påvisa olika specifika mutationer av prognostisk och terapeutisk betydelse. KIT fungerar idag som såväl diagnostisk markör som terapeutiskt mål.

GIST är vanligast i magsäcken (cirka 50 procent) följt av tunntarmen. Mindre vanligt förekommer GIST också kolorektalt, i esophagus, i mesenteriet eller ibland retroperitonealt. Metastasering sker nästan alltid inom buken, till exempel till lever eller oment. Palpabel resistens i buken, diffus värk, tarmlödning eller obstruktion är vanliga debutsymptom.

Den enda kända kurativa behandlingen av GIST är radikal kirurgi, men även efter sådan recidiverar/metastaserar mer än 50 procent av de tumörer som uppfyller så kallade högriskskriterier inom fem år. Vissa tumörer är så stora redan vid diagnos så att radikal kirurgi är tekniskt omöjlig, i synnerhet om man önskar bevara normal organfunktion.

GIST förefaller helt resistent mot sedvanlig cytostatikabehandling och tycks också vara mindre känslig för radioterapi. Nyligen introducerad behandling med tyrosinkinashämmare har emellertid medfört dramatisk effekt även vid metastaserande eller inoperabel sjukdom (den sistnämnda kan ibland bli operabel efter förbehandling). Således har ungefär 85 procent av alla patienter klinisk nytta av behandling med imatinib, den första registrerade tyrosinkinashämmaren. Imatinib hämmar såväl KIT som PDGF och median responsduration överstiger två år. För närvarande undersöks i flera stora studier, däribland en i Norden och Tyskland, värdet av adjuvant imatinib efter operation av högrisk GIST. Vidare undersöks värdet av ett flertal nya och kommande tyrosinkinashämmare med potentiell effekt vid GIST, varav en, sunitinib, som nu finns tillgänglig, hjälper för en del imatinib-resistenta patienter.

#### SKELETTSARKOM

Skelettsarkom är mindre vanliga än mjukdelssarkom och förekommer i tre huvudsakliga typer; osteosarkom, Ewings sarkom och kondrosarkom. Patientens ålder, tumörens lokalisering och röntgenologiska utseende ger viktiga ledtrådar till diagnosen. Den histopatologiska diagnosen kan vara svår, med bland annat vissa i princip benigna tumörer som differentialdiagnos, såsom aneurysmala bencystor och jättecellstumörer. Specialundersökningar med immunhistokemi

och molekulärgenetik kan behövas för att nå rätt diagnos.

### OSTEOSARKOM

Omkring 30 nya fall av osteosarkom diagnostiseras i Sverige per år. De flesta är barn och ungdomar med viss övervikt för pojkar, och 2/3 av alla fall är mellan 10 och 20 år gamla. Drygt 50 procent av tumörerna uppstår i femur- eller tibia-metafyserna kring knäleden, och den därefter vanligaste lokalen är proximala humerus. Osteosarkom kan emellertid förekomma i allt skelett.

**Etiologi** Barn med retinoblastom löper starkt ökad risk att utveckla osteosarkom, och inaktivering av tumorsuppressorgen Rb1 (retinoblastomgen 1) återfinns hos många fall av spontana osteosarkom. Osteosarkom kan någon gång uppstå efter strålbehandling och en överrisk föreligger även hos patienter med Pagets sjukdom i skelettet. För övrigt är etiologin okänd.

**Morfologi** Osteosarkom definieras som en malign skelettumör i vilken tumörcellerna bildar osteoid eller ben. Högmaligna eller så kallade klassiska osteosarkom utgår från mörghålan, växer destruerande genom benet och ofta ut i kringliggande mjukdelar. Vanligen förekommer en blandning av destruktiv växt och bennybildning, och i mikroskopet finner man påtaglig cellatypi, flerkärniga tumörceller, hög mitosfrekvens och osteoid- eller benbildning.

**Klinik och symptom** Ansträngningskorrelerad smärta och ibland också nattlig värk är i de flesta fall debutsymtomet vid osteosarkom. Ibland har patienten också kunnat märka en ömmande svullnad men funktionen är vanligen normal och patienten känner sig för övrigt helt frisk.

Frånsett att alkaliska fosfataser i serum kan vara för höga är blodproverna oftast normala. Vid undersökning finner man i typfallet en hård, ömmande upptrivning motsvarande tumörens infiltration ut i mjukdelarna. Trots detta föreligger i många fall tyvärr en diagnosfördröjning på veckor till månader för att man misstänker posttraumatiska eller inflammatoriska tillstånd och därför avvaktar med röntgenundersökning.

Vid några veckors envisa smärtor skall vanlig slätröntgen utföras, en undersökning som avslöjar ett osteosarkom.

På röntgenbilden ses osteolytiska och sklerotiska förändringar samt reaktiv och neoplastisk benvävnad. MR kan visa den vanligt förekommande infiltrationen i kringliggande mjukdelar. För att utesluta metastaser i de vanligaste organen bör CT (lungorna) och helkroppsscintigrafi (skelettet) utföras.

**Behandling** Såväl radikalt avlägsnande av primärtumören som intensiv cytostatikabehandling är normalt en förutsättning för bot. Initialt ges neoadjuvant kemoterapi (induktionskemoterapi) och först därefter opereras primärtumören bort. På tumörpreparatet bedöms kemoterapiens effekt histologiskt från ingen, liten eller måttlig effekt ("dålig respons") till total tumörnekros ("god respons"), vilket är en viktig prognostisk parameter.

Den förbättrade kartläggningen av tumörens utbredning med hjälp av CT och framför allt MR, den effektiva preoperativa cytostatikabehandlingen och de utvecklade ortopediska rekonstruktionsmöjligheterna har möjliggjort extremitetsbevarande kirurgi i de allra flesta fall.

Låramputation var tidigare standardåtgärd vid osteosarkom kring knäet, men behöver nu endast tillgripas för cirka 10 procent av patienterna. Även lungmetastaser kan ofta avlägsnas kirurgiskt med goda resultat om de är enstaka, såväl i de fall där sådana funnits från början som i en del fall med senare lungmetastaser.

De cytostatika som så dramatiskt förbättrat prognosen, genom att slå ut de mikrometastaser som föreligger hos den stora majoriteten av patienter, är framför allt metotrexat i högdos, doxorubicin och cisplatin, men även ifosfamid och etoposid kan vara aktiva vid osteosarkom. Vissa resultat talar för att även interferon skulle kunna användas.

För närvarande deltar Skandinaviska sarkomgruppen, SSG, tillsammans med tre andra större internationella studiegrupper i ett randomiserat studieprotokoll för patienter upp till 40 år (EURAMOS-1). Inom ramen för detta behandlas nu de flesta svenska patienter primärt med neoadjuvant kombinationskemoterapi med högdos metotrexat, cisplatin och doxorubicin följt av kirurgiskt avlägsnande av primärtumören.

Patienter med god histologisk tumörrespons enligt ovan randomiseras mellan en längre tids fortsatt adjuvant behandling med samma tre preparat och samma terapi, med tillägg av två års interferonbehandling därefter. Patienter med dålig tumörrespons randomiseras mellan oförändrad behandling och en intensifierad behandling där också etoposid och ifosfamid ingår. Hela cytostatikabehandlingen tar omkring 10 månader.

De sällsynta patienter som är över 40 år behandlas i stället i ett annat liknande europeiskt samarbetsprojekt (EUROBOSS) där doxorubicin, cisplatin och ifosfamid ges neoadjuvant och högdos metotrexat endast ges postoperativt till patienter med dålig histologisk tumörrespons.

Osteosarkom är endast måttligt känsliga för strålbehandling. Det används bara i inoperabla fall och som palliation vid metastaserande sjukdom.

**Prognos** Osteosarkompatienter som enbart behandlats med kirurgi har en dålig prognos, med 15-procents femårsöverlevnad. Förklaringen är att 85 procent av patienterna har metastaser (oftast mikrometastaser i lungorna) redan då primärtumören diagnostiseras, även om de oftast inte kan påvisas initialt. Med införande av adjuvant (postoperativ) och neoadjuvant (preoperativ) kombinationskemoterapi har prognosen drastiskt förbättrats med en femårsöverlevnad på 60–80 procent.

### EWINGS SARKOM

Ewings sarkom (vanligen uttalat "ewingsarkom") uppträder hos omkring 15 nya fall per år i Sverige. Relationen mellan män och kvinnor är liksom för osteosarkom cirka 1,5:1, och majoriteten är mellan 5 och 25 år. Tumören uppstår vanligen i de långa rörbenen men ofta också i bäcken, kotor, skulderblad, revben eller nyckelben. Två tredjedelar av alla fall är lokaliserade i nedre extremiteterna eller i bäckenet. Ewings sarkom kan ibland också förekomma extraskelettalt. Etiologin är okänd, frånsett att en del strålinducerade fall beskrivits.

**Morfologi** Den amerikanske patologen James Ewing beskrev 1912 en småcellig malign skelettumör som härstamade från neuroektodermal vävnad. Besläktad med denna är så kallad primitiv neuroektodermal tumör (PNET). Histo-



logiskt utmärks dessa tumörer vanligen av täta grupper av två relativt homogena typer av tumörceller: större relativt cytoplasmarika och mindre med sparsam cytoplasma och mörka oregelbundna kärnor. Denna tvåcellspopulation avslöjar ofta diagnosen, inte minst i cytologiskt material.

Flertalet Ewings sarkom, liksom PNET, har en specifik kromosomaberration, vanligast en translokation mellan kromosomerna 11 och 22, t(11;22), vilken är ett viktigt diagnostiskt tecken som skiljer Ewings sarkom från övriga småcelliga maligna tumörer.

**Klinik och symtom** Ansträngningskorrelerade smärtor är oftast debutsymtomet. Inte sällan kan dessa vara intermittenta och då bidra till diagnosfördröjning, som i många fall av Ewings sarkom är mycket lång.

Tumören har då den diagnostiseras ofta vuxit igenom skelettet och uppfattas som en ömmande svullnad på djupet. Tumörer i bäcken och ryggrad kan bli särskilt stora innan de kan palperas, och kan ge neurologisk påverkan med pareser och sensibilitetsstörningar.

Särskilt barn med sjukdomen kan ibland ha allmänpåverkan med trötthet, feber, anemi och viktnedgång. Provtagning kan avslöja SR-stegring, leukocytos och LD-stegring. Skelettröntgen ger vanligen klar misstanke om diagnosen.

**Behandling** Innan det fanns effektiva cytostatika för Ewings sarkom överlevde mycket få patienter. Ibland gavs bara palliativ strålbehandling mot primärtumören. Idag behandlas patienterna med intensiv neoadjuvant kemoterapi omedelbart efter att diagnosen har ställts. Terapin omfattar en rad olika preparat, till exempel ifosfamid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, cisplatin, aktinomycin-D och melfalan.

Primärtumören krymper då oftast kraftigt, varefter patienten opereras, oftast extremitetsbevarande på samma sätt som för osteosarkom. För Ewings sarkom i bäcken eller ryggrad, där kirurgisk radikalitet kan vara svår att uppnå, kombineras eller ersätts ofta kirurgi framgångsrikt med lokal strålbehandling.

Ewings sarkom är mer strålkänslig än övriga sarkom och radioterapi ges även vid marginell operation. Den ges oftast

sekventiellt med cytostatika. Även vid denna tumör styrs den postoperativa cytostatikabehandlingen av tumörrespons.

För närvarande behandlas de flesta patienter i Skandinavien enligt studieprotokoll som har tagits fram i samarbete mellan skandinaviska (SSG) och italienska sarkomgrupperna. Vid god tumörrespons fortsätter samma behandling adjuvant postoperativt. Vid dålig respons ingår högdosbehandling med stamcellsåtergivning (autolog stamcellstransplantation) i den fortsatta behandlingen. Patienter med initiala metastaser har betydligt sämre prognos och behandlas enligt ett annat protokoll där högdosbehandling ingår till alla, och dessutom, efter operation av såväl primärtumör som metastaser, även adjuvant radioterapi av lungorna.

**Prognos** Alla Ewings sarkom räknas som högmaligna. Innan det fanns effektiva cytostatika för Ewings sarkom var prognosen mycket dålig och färre än 10 procent överlevde. Med kombinationsterapi överlever nu omkring två tredjedelar av patienterna.

#### KONDROSARKOM

Kondrosarkom är den näst vanligaste primära maligna tumörtyper i skelettet efter osteosarkom med ungefär 20 nya fall per år i Sverige. Hälften av alla fall ses hos patienter som är äldre än 40 år. Huvuddelen av tumörerna är belägna proximalt i extremiteterna eller i bäckenskelettet. Primära kondrosarkom utgör två tredjedelar av tumörerna och uppstår i normalt skelett medan sekundära kondrosarkom, som vanligen är lågmaligna, utvecklas i en benign brosktumör. Etiologin är okänd.

**Morfologi** Kondrosarkom har en varierande histologisk bild. Tumören utgår från benvävnaden, och tumörcellerna har förmåga att bilda brosk men inte osteoid eller ben. Sällsynta varianter av den primära typen är juxtakortikalt kondrosarkom, mesenkymalt kondrosarkom, klarcellskondrosarkom och dedifferentierat kondrosarkom.

Den histopatologiska diagnosen och malignitetsgraderingen av kondrosarkom är ofta svår, och benigna brosktumörer är viktiga differentialdiagnoser.

**Klinik och symtom** Värk är debutsymtomet vid primära intraossösa ofta högmaligna kondrosarkom, som inte har någon palpabel mjukdelskomponent. Sekundära lågmaligna kondrosarkom kan däremot debutera med en stor mjukdelskomponent utan smärta. Kondrosarkom i bäckenet ger ofta rygg- och lårmärtor och kan då misstolkas som ischias. Patienterna är inte allmänpåverkade och rutinproven är normala. Diagnosen fördröjs ofta flera månader på grund av misstanke om artros eller andra godartade diagnoser. Vanlig röntgenundersökning är vanligen diagnostisk.

**Behandling** Radikal kirurgi är alltid huvudbehandling för patienter med kondrosarkom. Tumören är måttligt strålkänslig, och lokal strålbehandling ges som komplement i de fall där man inte kan avlägsna hela primärtumören. I regel är kondrosarkom resistent mot kemoterapi som emellertid kan ha viss effekt och därför ofta bör provas vid mesenkymala eller dedifferentierade kondrosarkom. De lågmaligna kondrosarkomen, som växer inuti rörbenen utan att infiltrera omgivningen, har obetydlig metastasrisk och kan behandlas med mindre omfattande operation, till exempel urskrapning och cementering. De högmaligna kondrosarkomen växer däremot infiltrativt i omgivningen och kräver stora kirurgiska marginaler för att inte lokalrecidivera.

**Prognos** Totalt ses en femårsöverlevnad på 70–80 procent för hela gruppen, men man ser en hel del sena recidiv och metastaser också efter fem år. Histologisk malignitetsgrad är en viktig prognostisk faktor: metastaseringsrisken är 75 procent för högmaligna tumörer, men mycket liten för lågmaligna tumörer.

#### SAMMANFATTNING

Sarkom är sällsynta sjukdomar som kräver specialiserad diagnostik och ofta komplicerad multimodal handläggning. Prognosen för många typer av sarkom har förbättrats avsevärt, men de goda resultaten är starkt avhängiga en tidig diagnos och därefter strukturerad handläggning vid ett högspecialiserat sarkomcenter.



# Retacrit™ är ett nytt erythropoietin läkemedel

## – Hospiras första biosimilar



**retacrit**  
epoetin zeta

Retacrit är ett rekombinant humant erythropoietin läkemedel.

### Sortiment

Retacrit 1000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 2000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 3000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 4000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 5000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 6000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 8000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 10000 IE/1,0 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 20000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, (finns tillgänglig fr. o m. aug 2008), Retacrit 30000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, (finns tillgänglig fr. o m. aug 2008), Retacrit 40000 IE/1,0 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

### Indikationer

- Behandling av anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och pediatrika patienter i hemodialys samt vuxna patienter i peritoneal dialys.
- Behandling av svår anemi av renalt ursprung åtföljt av kliniska symptom hos vuxna patienter med njurinsufficiens som ännu ej påbörjat dialys.
- Behandling av anemi och reducering av transfusionsbehovet hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för solida tumörer, malignt lymfom eller multipelt myelom och som bedöms löpa risk för behov av transfusion utifrån allmäntillståndet (t.ex. hjärt-/kärlstatus eller anemitillstånd före kemoterapiens början).
- Retacrit kan användas för att öka uttaget av eget (autologt) blod hos patienter vid förbehandling inför donation. Sådan användning måste vägas mot den rapporterade risken för tromboembolier. Behandling bör endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobin (Hb) 10-13g/dl [6,2-8,1 mmol/l], utan järnbrist) och då blodsparande åtgärder ej finns tillgängliga eller anses otillräckliga inför planerad större elektiv kirurgi som bedöms kräva stor mängd blod (4 eller fler enheter blod för kvinnor och 5 eller fler enheter för män).

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







## CANCER INSTITUTE I CHENNAI, INDIEN

# “Stämningen är lugn, nästan meditativ”

Trots att klockan bara är tio är solen brännhett. Den fuktiga luften har mist sin morgonfräschör för flera timmar sedan. Utanför Cancer Institute i Chennai står Panimalar, en indisk medelålders man, tillsammans med andra sittande, liggande, väntande och ätande indier. Ovanför deras huvuden klänger apor i höga träd som ger lite tacksam skugga.

– Jag väntar på min fru, hon ska få svar på sina prover i dag. Jag tror hon har cancer, säger Panimalar.

På frågan om han är orolig skakar han på huvudet.

– Nej, jag miste nästan hela min familj i tsunamin, det blir som det blir. Ingen idé att oroa sig.

Panimalar är en typisk ”manlig anhörig”, något som alla patienter som kommer till Cancer Institute måste ha. Läkarna pratar inte med patienterna direkt utan med den manlige anhörige.

Mitt i röran, bland alla människor, matbyttor och sophögar kommer Eva Brun, lundaonkolog som snart varit på kliniken i Chennai i tre månader. Chennai (tidigare Madras) ligger i delstaten Tamil Nadu i södra Indien och är landets fjärde största stad. Att vistelsen har satt spår hos henne syns. I sin indiska tunika och sandaler börjar hon entusiastiskt visa oss runt.

Medan vi går genom en stor sal där människor tålmodigt väntar på strålbehandling berättar hon att patienterna sorteras in i olika betalningskategorier. Från A till F. En kategori A-patient kan betala nästan hela behandlingskosten, en F-patient får den gratis och där emellan får man betala efter förmåga.

Sjukhuset har till och med sitt eget bankkontor där betalningarna sker. Tidigare täckte avgiften från A-patienterna kostnaden för två gratispatienter, men allt eftersom medicinkostnaderna ökat är det inte längre tillräckligt.

På den medicinska onkologiavdelningen ges all cytostatikabehandling, delvis polikliniskt men mestadels inneliggande. De behandlar lymfom, leukemier, sarkom och lungcancer, men även metastaserad rektalcancer, ger neoadjuvant behandling av bröstcancer och konkomittant cytostatika vid strålbehandling av ÖNH-cancer och cervixcancer.

Behandlingen vid AML har man dock bedömt som så lite framgångsrik att man inte längre erbjuder den gratis. I de fallen får patienten själv betala en kostnad på cirka 800 000 rupier (120 000 kronor), något som enstaka patienter med försäkring kan klara. På de statliga sjukhusen finns troligen inte behandlingen att tillgå, det beror på tillgången på cytostatika och understödjande läkemedel.

– Det är tunga besked att ge till AML-patienter, säger Eva Brun och tillägger att palliativ cytostatikabehandling ges mycket sällan.



Eva Brun

### Cancer Institute, Chennai

- Cancer Institute grundades 1954 av Indiens första kvinnliga läkare Dr. Muthulakshmi Reddy, vars unga syster dog i rektalcancer 1923. Under många år betraktades cancer som en obotlig sjukdom i Indien men när Dr. Muthulakshmi Reddy insåg att det fanns bot beslöt hon sig för att viga sitt liv åt detta.

- Än i dag är hennes son Dr. S Krishnamurthi, nu 91 år gammal, verksam som rådgivare på sjukhuset.

- En annan huvudperson är den kvinnliga läkaren, Dr. Shanta, som byggt upp hela verksamheten som den är i dag och som har belönats med flera utmärkelser för sitt arbete. Verksamheten bedrivs genom donationer, bidrag, patientavgifter och ett visst statligt bidrag.

- Varje år kommer ungefär 9 500 patienter med en cancerdiagnos till Cancer Institute. Cirka 20 procent av alla patienter behandlas gratis. Totalt tar de emot 150 000 patienter per år, inkluderat pågående behandlingar och uppföljningar.

- Cancerincidensen i Chennai är drygt 90 på 100 000 invånare, vilket är något högre än genomsnittet i Indien. Det finns 20 cancerregister underställda NCRP (national cancer registry program), och ett antal självständiga register som på Cancer Institute. Registren beräknas bara täcka omkring fyra procent av landet.

- På landsbygden dominerar cervixcancer och huvud-halscancer men urbant dominerar bröstcancer bland kvinnor. Ventrikelcancer är vanligt och allra vanligast på landsbygden. Urbant sjunker förekomsten både av den och av cervixcancer.



Dr. Selvaluxmy

Dr. Satish



### ETT LÅGAVLÖNAT SLIT

En av de tre överläkare som arbetar på strålbehandlingsavdelningen är doktor Selvaluxmy. Hon tar emot ett hundratal patienter, tre dagar i veckan, och ser inte arbetet på kliniken som ett jobb. Det är hennes liv, på gott och ont.

– Ja, inte är man här för lönen, ler hon.

Hon har jobbat på kliniken i 22 år och är ofta bakjour på söndagarna. Hon tjänar 7 500 kronor i månaden, på det dras 30 procent i skatt. Nej, ingen av läkarna på Cancer Institute är där för pengarna. Men ST-läkaren Satish som precis avslutat rondan för ett sjuttiofem kvinnliga patienter säger att han trivs på jobbet, trots den dåliga lönen.

“Med löner på cirka 1 000 kronor i månaden för en ST-läkare och omkring 6 000 kronor för en överläkare är Cancer Institute inte en speciellt attraktiv arbetsgivare för karriärsugna läkare.”

– De här människorna skulle aldrig kunna få vård om inte Cancer Institute fanns. Det är en stor tillfredsställelse att få arbeta här, berättar han medan en nyfiken skara kvinnliga patienter samlas kring honom.

– Men de låga lönerna och otacksamma arbetsförhållandena är ett problem, säger Eva Brun.

På kliniken råder en akut brist på seniora läkare. På strålbehandlingsavdelningen finns i nuläget tre, och på respektive medicinonkologiska avdelningen och kirurgavdelningen ungefär två vardera.

Ett flertal ST-läkare arbetar på sjukhuset för att få sin specialistkompetens men faran är stor att de lämnar kliniken för mer attraktiva och höglönlade jobb när de är färdiga. Med tanke på den enorma utveckling Indien just nu befinner sig i ökar lönerna i landet med rekordfart och kliniken får allt svårare att hänga med.

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

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

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



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

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

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



... kliniken i fokus



Sal 1

Journalarkivet





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

# Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen  
vad gäller:

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

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



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

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

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



## ... kliniken i fokus

De har problem med att få läkare, strålbehandlingstekniker och sjuksköterskor som håller måttet. Med löner på cirka 1 000 kronor i månaden för en ST-läkare och omkring 6 000 kronor för en överläkare är Cancer Institute inte en speciellt attraktiv arbetsgivare för kariärsugna läkare.

Doktor Selvaluxmy menar att det krävs en hängivenhet och ett kall för att trivas med arbetet på institutet men hon tror att den yngre läkargenerationen styrs av andra ideal. Och på de privata klinikerna kan de tjäna det tredubbla.

### SNABBT BESLUT TROTS FARHÅGOR

När Eva Bruns chef hemma i Lund, överläkare Carsten Rose, frågade henne för knappt ett år sedan om hon hade lust att

åka till Indien i INCTR:s regi (se fakturata) för att undersöka om och i så fall hur ett samarbete mellan Chennai och Lund, skulle kunna fungera, tvekade hon inte en sekund, även om hon hade en del farhågor;

– Innan jag åkte föreställde jag mig det värsta, berättar hon. Att sjukhuset skulle vara fullt med blödande, lidande människor. Jag såg mig själv stående i ett illaluktande kaos.

De farhågorna besannades inte. Många patienter är det förvisso, men något kaos går det inte att tala om. Stämningen är lugn, nästan meditativ i vissa av de stora salarna där patienterna ligger, på sängar, på bastmattor och på betonggolvet. Sängarna räcker inte till alla. Lokalerna är slitna och fuktskadorna på

Shemala



### International Network for Cancer Treatment and Research

- INCTR är en Brysselbaserad organisation som syftar till att stödja och utveckla onkologi i utvecklingsländer. Har ett flertal pågående program i olika länder och ett mångårigt samarbete med Cancer Institute i Chennai.

### Chennai (Madras)

- Chennai ligger i delstaten Tamil Nadu i södra Indien och hette Madras fram till 1996. Det lokala språket är tamil men de flesta talar också engelska. Med sina drygt sju miljoner invånare är det Indiens fjärde största stad.





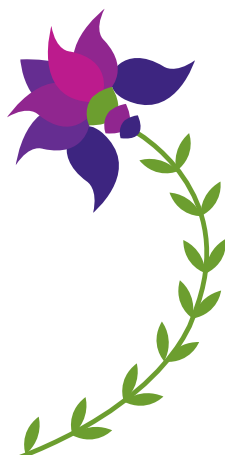
Patienter i väntan på behandling

väggarna markanta men luften känns frisk och allt verkar förhållandevis rent.

Ordning och reda är det också, intygar Eva Brun, när hon raskt och hemamt tar trappan upp till journalarkivet. Hyllmeter efter hyllmeter fyllda av tusentals slitna buntar, till synes huller om buller, fyllda till bredden med sladdriga papper och små lappar som gör sitt bästa för att smita ut ur de nötta springorna.

– De första dagarna här kunde jag inte förstå varför det var fullt av små tygpåsar med ris i alla undersökningsrum. Sedan förstod jag. De stora takfläkterna gör att hela innehållet flyger ut när läkarna öppnar journalmapparna. Sjuksköterskorna syr små riskuddar för att hålla papperena på plats, förklarar hon.

“Många har rest i dagar för att komma till sjukhuset, som anses vara ett av Indiens allra bästa när det gäller cancervård”



Hon berättar att hon alltid fått det hon har bett om från journalarkivet, ganska snabbt dessutom. Så någon typ av ordning råder, uppenbarligen.

Och det blir många journaler att hålla ordning på. Cancer Institute har totalt 450 sängplatser och tar årligen emot cirka 100 000 patienter. Alla som kommer till den öppna mottagningen får träffa en doktor, även utan remiss. En dag promenerade en glad man i keps in på den tungt belastade medicinska onkologimottagningen. Han berättade att han var pensionär och numera hade gott om tid att grubbla och nu var han lite nyfiken på om han möjligen hade cancer, med tanke på att han hade rökt två paket cigaretter dagligen i fyrtio år och





Donation



Siddharth är Indiens första accelerator för strålbehandling, av inhemsk modell.

kände sig lite raspig i halsen. Han fick en ÖNH-undersökning, en lungröntgen och en klinisk undersökning och gick sedan nöjt hem igen.

På väg därifrån möter vi Panimalar igen, nu i sällskap med frun Shemala. Hon är vacker i sin färggranna sari och bär sin journal och alla dokument i en stor plastpåse, precis som alla andra patienter. Något besked har de inte fått ännu och Panimalar pekar missnöjt på hennes smala kropp.

– Se, så mager hon blivit. Nej, det är inte bra. Hon var väldigt vacker förut, med lite mer hull på kroppen.

Vi passerar igenom långa korridorer, där korsdragen skänker en skön svalka.

Det luktar mat när vi passerar ett litet rum där en kö har bildats. Det är tid för lunch och Eva Brun berättar att flera av patienterna faktiskt går upp i vikt under vistelsen på sjukhuset. Att många aldrig haft det så bra som där, när det gäller mat och omvårdnad.

Många har rest i dagar för att komma till sjukhuset, som anses vara ett av Indiens allra bästa när det gäller cancervård, trots det något påvra intrycket. Är man väl här blir man omhändertagen. Strax bredvid en av salarna finns en enklare typ av patienthotell, kallat Dharma-sala, som består av ett rum för kvinnor och ett för män. Där får långväga patienter, som behöver stanna i Chennai

för behandling och inte har möjlighet att lösa boendefrågan under tiden, både bo och äta gratis, allt donerat av en filantropisk organisation.

#### GÅVA FRÅN REGERINGEN

Genom åren har sjukhuset klarat sig med hjälp av gåvor och donationer. Den senaste gåvan kommer från landets regering och är Indiens första accelerator för strålbehandling, av inhemsk modell. Överst på apparaten står en stor namnskylt: Siddharth heter den och det finns bara två av dess slag i hela Indien.

Sjukhusets fysiker bidrar med inmätning av den. Det är regeringens egen IT-avdelning som tillverkat den och något



Donation

### Den medicinska verksamheten

- Cancer Institute är indelat i medicinsk, kirurgisk och radioterapeutisk onkologi.
- Röntgenavdelningen har ultraljud, mammografi och två CT-apparater utöver konventionell röntgen.
- MR-undersökningar utförs på ett närliggande sjukhus.
- På nuklearmedicinavdelningen finns två gammakameror där thyreoidea och skelettundersökningar genomförs.
- Laboratoriet har cytologi- och patologiavdelning med ett spektrum av immunhistokemiska markörer, mikrobiologi, elektromikroskopi,

immunologi, klinisk genetik, molekylärbiologi med pcr och annan molekylär diagnostik, cancerregister samt hereditärt register med viss patientverksamhet.

- Rutinmässigt fås receptorstatus på bröstcancer och vid behov ErbB2-status, och man har just startat FISH-teknik på molekylärbiologiska labbet.
- Institutet har en rökavvänjnings-klinik som bemannas av en psykolog.
- Det finns också en patientförening för kvinnor som genomgått bröstcancerbehandling.
- På strålbehandlingsavdelningen finns två koboltapparater, en si-

mulator och två acceleratorer. En ny simulator med cone beam-CT, och två linjäracceleratorer är under inköp eller installation. Varje apparat behandlar ett hundratal patienter dagligen.

- Sex radiofysiker är anställda varav en är på nuklearmedicinavdelningen där också en läkare finns. Ett tjugotal radiofysiker utbildas per år, men tyvärr går de flesta av dem till mer välbetalda arbeten efter färdig utbildning.
- Bristen på seniorläkare är tydlig, totalt finns sju anställda.
- Sammanlagt arbetar ett femtiotal läkare på sjukhuset och 27 ST-läkare är under utbildning, spridda på de olika avdelningarna.





Patienter på barnavdelningen



Lekrum donerat av Montessoriskolan

### Behandlingsformer

- Den dominerande behandlingsmodaliteten är radioterapi ensamt eller i kombination med andra behandlingar. Nästan all huvud-halscancer behandlas primärt med radioterapi eller konkomittant kemo-radioterapi.
- Larynx och hypofarynx stadium T4 och ibland även stadium T3 opereras primärt.
- I princip alla kvinnor med bröstcancer, med tumörer större än tre centimeter erhåller neoadjuvant kemoterapi och vid god respons ges enbart radioterapi efter detta.
- Operationsverksamheten är stor; lungcancer-, distal esofaguscancer-, ventrikel-, kolorektal- och urinblåsecancer opereras ofta primärt. Postoperativ strålbehandling ges sällan.
- Andelen bröstcancerfall bland premenopausala kvinnor är större än i Sverige medan andelen östrogen/progesteronpositiv bröstcancer är lägre.
- Till GI-cancer och urinblåsecancer ges sällan strålbehandling.

pris att jämföra med de välkända fabriken är ännu inte känt och inte heller hur väl den kommer att stå sig i konkurrensen med mer väletablerade fabriker. Målet är att utveckla och sälja den till ungefär en tredjedel av det pris de kommersiella acceleratorerna har. Just nu, i den första etappen, mäter man in för 6 MV fotoner. Eva Brun suckar lite över att den känns lite gammalmodig när hon lämnar rummet och de två fysikerna.

Vad har hon då kommit fram till under sin sina tre månader här? Blir det något svenskt-indiskt samarbete i framtiden?

– Det tror och hoppas jag, svarar hon snabbt. Men det är inte självklart att svenska läkare ska åka ner hit och behandla patienter. De kulturella skillnaderna är för stora för det. Jag tror varken patient eller läkare skulle känna sig riktigt bekväma.

Det skulle dessutom bara innebära en kortsiktig hjälp för institutet. En temporär lättnad av arbetsbördan men som inte skulle lösa några problem på sikt. Eva Brun tror att det är mer realistiskt att fokusera samarbetet på utbildning och forskning.

– Ja, tänk att här finns den senaste tekniken, IMRT till exempel, men – och här ser hon en smula uppgiven ut – den används inte, för ingen har någonsin tid att sätta sig in i och utveckla dosplaneringen.

– Här ger de fortfarande 2D-planerad strålbehandling, för det behärskar de och då går det snabbare. Den tröskeln skulle vi kunna hjälpa dem att komma över. Det finns ett stort behov av utbildning.

Det skulle dessutom vara oerhört värdefullt för de svenska läkarna att kunna se ett så stort antal patienter och genomföra kliniska studier i samarbete med Cancer Institute, också med tanke på de välutrustade laboratorierna som finns.

### GRATIS VÄRD TILL BARNEN

Utanför barnavdelningen som har 22 sängplatser och 22 öppenvårdplatser, deklarerar en plakett att den invigdes av Indira Gandhi 1960. Förutom ett trettio-tal sjuka barn finns här faktiskt också saker att glädja sig åt. För sex månader sedan donerade Montessoriskolan i Chennai ett lekrum med två montessorilärare och en barnsköterska som bemannar rummet varje dag mellan klockan två och fem.

Rummet, som är ett ombyggt laboratorium, är fint och till bredden fyllt av färgglada, pedagogiska leksaker och läromedel av senaste snitt. Sjuksköterskan C N Janaki som jobbat på kliniken sedan 1964 förklarar att bara barn under fem år får lov att ha mamma eller pappa med sig när de ligger inne för behandling. Är man äldre än fem får man klara sig själv. Det känns – härdande. Den





Matsal

vanligaste tumörsjukdomen hos indiska barn är ALL och hit till Chennai kommer barn från hela delstaten och alla behandlas gratis.

För Eva Brun, som är specialist på huvud-halscancer har Indien varit särskilt intressant. Landet toppar statistiken när det gäller munhålecancer på grund det utbredda tobakstuggandet. I södra sjukvårdsregionen hemma i Sverige upptäcks ungefär sex nya fall av huvud-halscancer i veckan, men till Cancer Institute kommer tio till femton nya fall dagligen.

Och cancer i Indien har stora socioekonomiska kopplingar. Till exempel drabbas unga, fattiga och utbildade kvinnor oftare av cervixcancer än mer välbeställda och huvud-halscancer ses oftare hos lågutbildade, fattiga män. Bröstcancer följer samma trend som i övriga världen. Här är det de välutbildade kvinnorna i storstäderna, som äter p-pil-

ler och som väljer bort barnafödande, som drabbas mest. Intressant är att premenopausal bröstcancer och receptornegativa tumörer är betydligt vanligare här än i Sverige.

– Four o'clock Madam, here! Don't forget!

En indisk man vinkar och ropar till den svenska, blonda doktorn. Eva Brun svarar att hon lovar vara på plats klockan 16.

– Det är sjukhusets chaufför som kör mig till och från jobbet varje dag. Han vill alltid åka klockan 16, men det tycker jag är lite tidigt, så jag försöker förhålla det så mycket jag kan, förklarar hon.

Och det blir en påminnelse om att det nog är dags att låta henne återgå till viktigare sysslor. Man kan ju fråga sig om kollegorna i Lund kan förvänta sig en annorlunda doktor Brun nu, efter Indienäventyret?

– Jag vet inte det, säger Eva Brun. Det jag skulle vilja ta med mig hem är indiernas lugn och förmåga att verkligen aldrig stressa upp sig. Jag får väl passa mig så att inte kollegorna där hemma tycker att jag går omkring och såsar, skrattar hon.

Det är svårt att föreställa sig något såsande med Eva Brun, men man kan ju hoppas att hon behåller de vackra, indiska pärlarmbanden på handleden och att den klädsamma solbrännan dröjer kvar ett tag efter att hon lämnat äventyret Indien bakom sig.





Droppställning



Behandlingsrum

## Denna symbol står för effektivitet



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

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

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



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

**OxyContin®**  
oxikodon

# ONKOLOGI DAGARNA

KARLSTAD 12-14 MARS 2008



Sola i Karlstad, servitrisen som alltid sken.

## NORDISK BREDD PÅ ONKOLOGIDAGARNA

Till sola i Karlstad hälsades deltagarna välkomna från hela Sverige för att under årets Onkologidagar, 12 till 14 mars, träffas och få ta del av ett innehållsrikt program med nordisk anknytning. Mötet fokuserade på senbiverkningar av strålbehandling, kommande utveckling av ST-utbildningen och vad som händer med den nationella cancerplanen. Mötet arrangeras av Svensk onkologisk förening. Föreningens vetenskapliga sekreterare **Lotta Lundgren** refererar mötet.

Årets ansvariga arrangörer Mats Ahlberg och Jörgen Hansen samt Claes Ginman och Karin Ullberg, de två sistnämnda ansvariga för ST-utbildningen,

alla från onkologikliniken i Karlstad, hade på ett förtjänstfullt sätt satt upp ett intressant program och organiserat dessa dagar till allas belåtenhet. Knappt

300 personer inklusive representanter från läkemedelsindustrin deltog.

Mötets fokus var bland annat inställt på senbiverkningar av strålbehandling, kommande utveckling av ST-utbildningen och vad som händer med den nationella cancerplanen. Det blev ett riktigt nordiskt möte med samtliga hedersföreläsare från våra grannländer. Vid diskussionen om den nationella cancerplanen belystes också hur långt utvecklingen har kommit i Danmark.

Onkologidagarna föregicks av ett välbesökt satellitsymposium, sponsrat av Merck och GlaxoSmithKline, med före-



läsningar av Arne Östman och Linda Coate om senaste nytt vid EGFR- och HER2-riktad behandling.

#### UROTELIAL CANCER INLEDDE

Efter öppnandet av onkologidagarna hölls Acta Oncologica-föreläsningen av Hans von der Maase, Rikshospitalet i Köpenhamn. Han talade om utvecklingen av behandlingen av avancerad urotelial cancer över åren, om möjligheterna, i form av nya prognostiska test, och om svårigheterna, då det ännu inte finns några målriktade mediciner i bruk.

Cisplatin får anses som en hörnsten i behandlingsarsenalen. Singelpreparat ger responser med mellan 15–29 procent, medan kombinationsbehandling ökar responserna till 50 procent. MVAC (metotrexat/vinblastin/doxorubicin/cisplatin) har länge betraktats som standardbehandling och fem kliniska studier har visat på 24 procent kompletta responser med en medianöverlevnad på 14 månader. Nästa generations läkemedel med taxaner och gemcitabin har prövats i olika studier, med framgång för gemcitabin men inte för taxanerna.

År 1999 visade von der Maase att kombinationen gemcitabin och cisplatin (GC) gav 42 procent respons, med 18 procent komplett respons och en medianöverlevnad på 12,5 månader. En fas III-studie på 405 patienter randomiserades mellan GC och MVAC på lokalt avancerad eller metastaserad urinblåscancer.

Femårsuppföljningen visade att de båda behandlingsregimerna är likvärdiga både för total överlevnad (14 månader för GC respektive 15,2 månader för MVAC) och progressionsfri överlevnad (7,7 månader för GC respektive 8,3 månader för MVAC) samtidigt som toxiciteten var lägre för GC-regimen med färre neutropena infektioner och mucositi. Resultatet har blivit att GC-regimen används alltmer över världen.

Man konstaterade att negativa prognostiska faktorer för båda regimerna var högt ALP, förekomst av viscerabla metastaser, dålig performance status och multipla metastaslokaler. Man fann att femårsöverlevnaden var 6,8 procent för patienter med viscerabla metastaser jämfört med 20,9 procent för patienter utan. För patienter som uppnår kompletta responser efter cytostatikabehandling eller

en kombination av cytostatika och kirurgi ökade femårsöverlevnaden till 44 procent.

Genanalyser av patienter som behandlats med cisplatin visar att överlevnaden korrelerar starkt med uttrycket av två proteiner, emmprin och survivin, där ett högt uttryck ger sämre överlevnad oavsett förekomst av viscerabla metastaser<sup>2</sup>.

#### FELBEHANDLING MED SENEFFEKTER

Efter en kort paus med möjlighet att ta del av de bidragande 29 utställarnas material fortsatte dagen med föreläsningar om seneffekter av cancerbehandling. Först ut var Sten Friberg och Bengt-Inge Rudén, båda tidigare verksamma på Karolinska universitetssjukhuset. De fick år

pekade att osäkerheten i precisionen när man gav behandlingen med ett fält riktat mot axillen med dåtidens apparater bidrog till mycket höga doser motsvarande 130–140 procent. Dagens teknik, utrustning och precision medger helt andra möjligheter att undvika komplikationer.

För rektalcancer tillämpas i dag hypofraktionering med 5 gånger 5 Gy preoperativt och det studeras nu i en randomiserad studie (Stockholm 100). Ingela Turesson fortsatte med att rapportera från de två engelska studier på mer än 4 000 patienter med postoperativ strålbehandling av bröstcancer (START The UK Standardisation of Breast Radiotherapy – A and B) som nu i mars-april publicerats i Lancet.

**”I debatten fanns det önskemål från ST-läkarkollektivet att få möjlighet att ta del av all den kunskap som våra seniora läkare bär på och att få ”tanka” ur all denna kunskap.”**

2004 i uppdrag av LÖF (Landstingens ömsesidiga försäkringsbolag) att utreda de skador som 200 kvinnor ådragit sig i samband med hypofraktionerad postoperativ strålbehandling av bröstcancer mellan åren 1962 och 1980.

Sammanlagt 30 miljoner kronor delades ut till dessa kvinnor som ersättning. Inledningsvis gavs en exposé över hypofraktionering under 1900-talet. För och nackdelar beskrevs och är publicerade i en översiktsartikel<sup>3</sup>. Alltför få behandlingsapparater och bristande möjlighet att behandla fler patienter var några av orsaker till att hypofraktioneringen gavs. Hypofraktionering definierades som en stråldos på över 2 Gy per fraktion och en totaldos som översteg 53 Gy. De vanligaste skadorna var plexuspares, neurogen smärta, ödem, multipla frakturer, hjärtbiverkningar och ”frozen shoulder”.

Biverkningarna uppträdde mycket sent, ibland efter mer än 25 år, vilket försvårat utredningen av patienternas symtom. Ingela Turesson, Uppsala, på-

Båda studierna randomiserar mellan standardbehandling 50 Gy på 25 fraktioner över 5 veckor och hypofraktionering, antingen 40 Gy med 2,67 Gy per fraktion över 3 veckor (START B) eller 39 respektive 41,6 Gy på 3 respektive 3,2 Gy per fraktion över 5 veckor (START A) till kvinnor med lågrisk bröstcancer. För båda studierna visade hypofraktionering lika liten risk (cirka 3 procent) för lokalt recidiv som vid standardbehandling, efter fem respektive sex års uppföljning. Biverkningarna uppfattades som lindrigare av de patienter som erhöll hypofraktionering. Det blir spännande att se om dessa resultat står sig vid längre uppföljningar och om detta får implikationer på dagens rutiner.

Mötets representant från Finland var Carl Blomqvist, Helsingfors och Uppsala, som gav en beskrivning av risken för stroke efter strålbehandling av bröstcancer. Framför allt är risken som störst vid bestrålning av lymfkörtlar i fossa supraclavicularis och parasternalt. En kohortstudie på 26 000 kvinnor med





Carlstad Conference Center

bröstcancer<sup>4</sup> visade på en överrisk på 12 procent för ischemisk stroke, speciellt vid högre dagsdoser. En möjlig förklaring kan vara att det finns en ökad risk för förträngning av halspulsådern, som vid bestrålning av H&N-cancer.

Risken för kardiovaskulär sjukdom är 3–5 gånger större efter mantelbestrålning av Hodgkinpatienter och den kumulativa incidensen stiger med åren. Vid sen uppföljning är hjärtsjukdom en vanlig dödsorsak hos denna patientgrupp.

Beatrice Malmer, Umeå, inledde med ett engagerande patientfall. Hon är med i Svenska Hodgkingruppen och leder en prospektiv studie (SHIP) där man försöker identifiera de patienter som löper risk för att drabbas av kardiovaskulära komplikationer. Med stöd av Ulf Näs-lund, kardiolog i Umeå och ansvarig för Västerbottensprojektet, har man genomfört en pilotstudie med enkäter. Tanken är att kunna utforma riktlinjer för prevention, intervention och uppföljning hos de patienter som befinner sig i riskgruppen.

Detta är ett bra exempel på när klinisk forskning leder till implementering

i det dagliga kliniska arbetet. Tillsammans med sin doktorand Anne Andersson<sup>5</sup> har Beatrice Malmer i en retrospektiv studie funnit att personer som behandlats för Hodgkins sjukdom i ung ålder och som har cancer i släkten löper en särskilt ökad risk för sekundära maligniteter. I studien fann man också många personer med kardiovaskulära sjukdomar.

Johanna Skoogh, Göteborg, avslutade första dagen med att tala om kognitiv påverkan efter behandling av testikelcancer. De studier på kognitiv påverkan som är utförda är små men tyder på en viss påverkan framför allt hos bröstcancerpatienter. Svårigheterna har varit att hitta tillförlitliga tester. Även här är syftet att utforma uppföljningsprogram för att kunna ge stöd åt de personer som drabbas.

Hon har påbörjat en studie på män som behandlats för testikelcancer, antingen med enbart kirurgi eller kirurgi och cytotatikabehandling. En enkät har skickats ut till drygt 1 200 personer med icke seminomatös cancer. De preliminära resultaten visar att fler cytotatikabehandlingar (fler än fem) ger en ökad

risk för nedsatt språklig förmåga och koncentrationssvårigheter. Dessutom ökade risken för neurotoxicitet. Ytterligare analyser kvarstår.

#### NATIONELLT ST-RÅD INRÄTTAT

Andra dagen inleddes med ett symposium om ST-utbildningen för onkologer. Nya målbeskrivningar är utformade och på remiss. De ska uppfylla de krav och förväntningar som i dag ställs på våra ST-läkare. Gunilla Enblad, Uppsala och Lena Appelgren, Borås, har gjort en enkät bland onkologiklinikerna och det visade sig att det skiljer sig mycket mellan klinikerna vad beträffar utbildning och hur de följer upp den.

Anna Sundberg, jurist på Socialstyrelsen, gav information om de riktlinjer som kommer att gälla. Ett nationellt råd (ST-rådet) har inrättats. Socialstyrelsen ska se till att de nya målbeskrivningarna kommer ut och ska stödja sjukvårdshuvudmännen i att följa dessa. Man ska främja utbildningen av handledarna och följa upp kvaliteten i ST-utbildningen.

Det kommer att bli krav på tillgång till studierektorer och utbildning av handledarna. Dessutom kommer det att

bli krav på extern granskning. SPUR (Sveriges läkarförbunds och Svenska läkarsällskapets stiftelse för utbildningskvalitet) ska regelbundet utföra inspektioner på alla kliniker. En SPUR-samordnare ska utses i SOF och denna ska se till att inspektionerna utförs. I dag har den egna kliniken haft möjlighet att begära en inspektion. Det kommer också att krävas en utförligare dokumentation av vad ST-läkaren kan och ansökan om specialistkompetens kommer att prövas av både Socialstyrelsen och externa bedömare.

Caroline Lundgren, Stockholm, talade om gynekologisk onkologi, som numera är en grenspecialitet inom onkologin. Man ser problem med att rekrytera nya läkare i framtiden, bland annat befärar man att färre läkare ska utbilda sig till gynonkologer. Sju års utbildning krävs för en gynonkolog och det finns ett krav på att man får samma lön efter fem års utbildning som övriga onkologer för att inte tappa i attraktivitet. Tidigare rekryterades många från gynekologin.

Marianne Ryberg, SOF:s representant i UEMS (european union of medical specialists), tog upp de europeiska riktlinjer som gäller för specialistutbildning. I den europeiska målbeskrivningen finns redan en loggbok utformad av EBR (european board of radiotherapy), som kan läsas på ([www2.estro.be/be/estro/euralog](http://www2.estro.be/be/estro/euralog)). Nu pågår en revision av loggboken som ska vara klar 2009.

Slutligen redovisade Ursula Falkmer, Jönköping, statistik över de 17 onkologiklinikerna i landet. Det finns i dag cirka 270 specialister och cirka 106 ST-läkare, även om detta är osäkra uppgifter eftersom man inte uppdaterat informationen och inte tagit hänsyn till deltidstjänstgöringar. I debatten som följde fanns det önskemål från ST-läkarkollektivet och Carina Modeus, ny ST-läkarrepresentant i SOF:s styrelse, att få möjlighet att ta del av all den kunskap som våra seniora läkare bär på och att få "tanka" ur all denna kunskap. Konsekvenserna blir att det krävs ökade resurser. Sammanfattningsvis har vi i dag en mycket aktiv

och kunskapstörstande ST-läkargrupp och det blir en utmaning i framtiden att klara av de nya målbeskrivningarna.

#### **CANCER MED OKÄND PRIMÄRTUMÖR**

Margareta Randén, Stockholm, höll en givande State of the Art-föreläsning om CUP (cancer med okänd primärtumör). Detta är en patientgrupp som ofta har långa utredningstider och som handläggs på många olika sätt. Det känns bra att se hur man byggt upp en särskild verksamhet för dessa patienter.

På Södersjukhuset finns nu en mottagningsverksamhet med två läkare ansvariga, Margareta Randén och Peter Gunvén. Incidensen är 1 500 fall per år och de utgör 5–10 procent av alla cancerdiagnoser. Ökande incidens för båda könen, speciellt hos äldre. Etiologin är okänd, endast ett fåtal obduceras och hos en fjärdedel av alla som obduceras förblir primärtumören okänd.

Flertalet tumörer är aneuploida och upp till en fjärdedel uttrycker HER-2neu. Det föreligger abnormiteter i kro-

Klarälven rinner förbi







I utställningen

mosom 1 och 12, vilket kan ha betydelse för om man ska ge cisplatinbehandling eller inte. Oftast drabbas yngre män, med kort tids insjuknande, och tumören är oftast lokaliserad nedom diafragma hos 75 procent av patienterna. CUP debuterar med frakturer eller medullapåverkan och hos 15 procent föreligger hjärnmetastaser.

Utredningen bör bedrivas snabbt med målet att leda till behandlingsbara diagnoser. Sedvanliga röntgenundersökningar, skopier och tumörmarkörer bör utföras. Primärtumör i bröstet är ovanligt. 50–60 procent av tumörerna är adenocarcinom och man bör vara frikostig med eftergranskning av PAD (patolog anatomisk diagnostik).

De primärtumörer som upptäcks kommer oftast från lunga eller GI-kanalen. Metastaskirurgi kan löna sig och den cytostatikaregim som rekommenderas är cisplatin 60 mg/kvadratmeter i kombination med docetaxel 75 mg/kvadratmeter i en treveckors cykel. Medianöverlevnaden är 9–12 månader och 15 procent av patienterna lever efter ett år.

Lågt Hb och albumin, högt LD, flera

metastaslokaler, viscerabla och CNS-metastaser försämrar prognosen. Enligt Margareta Randén bör utredningen vara genomförd inom en vecka. Ett nationellt nätverk behöver bildas så att ett nationellt vårdprogram kan utföras.

Nästa nordiska föreläsare var Marie Overgaard från Århus i Danmark som höll Elis Bervenföreläsningen och gav oss en fin inblick i 30 års erfarenhet från DBCG (danish breast cancer cooperative group). DBCG har genomfört många protokoll för utveckling av strålbehandling vid bröstcancer.

I DBCG-77 studerades simultan radioterapi med cytostatika. Man fann då en ökad fibrosutveckling som kunde korreleras till de stråldoser som gavs (hypofraktionering). Efter denna studie återgick man till lägre dos per fraktion. Alsner et al har kunnat korrelera vissa genprofiler med fibrosutvecklingen<sup>6</sup>.

I DBCG-82 randomiserade man patienter till strålbehandling (RT) eller ingen strålbehandling efter cytostatikabehandling. Tillägget av strålbehandling ökade både överlevnaden och minskade lokalrecidivfrekvensen.

En aktuell fråga är hur viktigt det är att strålbehandla mot regionala lymfkörtelstationer när man bara har 1–3 lymfkörtlar med cancerväxt. I det danska materialet har man bättre överlevnad hos de patienter med upp till tre lymfkörtelmetastaser som fått strålbehandling. Nu pågår två studier, SUPREMO (Europa) och MA20 (Kanada), som kommer att ge svar på detta.

Man har också funnit bättre överlevnad med postoperativ strålbehandling till mastektomerade patienter med god prognos<sup>7</sup>. I ett nytt danskt protokoll studeras nu hypofraktioneringens roll. Lågriskpatienter med små tumörer utan lymfkörtelmetastaser randomiseras till 50 Gy på 25 fraktioner under 5 veckor jämfört med 40 Gy på 15 fraktioner under 3 veckor. Strålrelaterad morbiditet, lokalrecidivfrekvens och primär morbiditet ska studeras.

Man kommer att genomföra ett protokoll med intraoperativ strålbehandling 21 Gy på 1 fraktion gentemot 40 Gy på 15 fraktioner under 3 veckor för äldre patienter med liten risk för recidiv.





# Förläng nyttan av endokrin terapi

## Faslodex –

- endokrin verkningsmekanism – det första rena antiöstrogenet<sup>1</sup>
- för patienter som progredierar på endokrin behandling
- injektion en gång per månad garanterar god compliance

Faslodex är ett rent antiöstrogen som nedreglerar östrogenreceptorn. Faslodex har god effekt när tamoxifen inte längre är verksamt. Kvinnan erbjuds en behandling som tolereras väl<sup>2</sup>. Faslodex kan således förlänga nyttan av endokrin behandling vid avancerad bröstcancer.

## Flera goda skäl att använda Faslodex

- Kvinnor som progredierar på tamoxifen ges möjlighet att få en effektiv endokrin behandling<sup>2</sup>.
- Kvinnor som tidigare behandlats med endokrin behandling ges ytterligare en möjlighet till respons.
- Vid tumörer som är känsliga för låga nivåer av östrogen
  - Faslodex har ingen östrogenagonistisk effekt.

**FASLODEX**<sup>®</sup>  
fulvestrant

– förläng nyttan av endokrin terapi

Referens: 1. Jordan V C et al. The Breast 2003;12:432-41. 2. Robertson J et al. Cancer 2003;98:229-38. **Faslodex<sup>®</sup> Rx (EF) (fulvestrant) SPC 2006-10-20.** Antiöstrogen, ATC-kod L02BA03. 250mg/5 ml injektionsvätska, lösning. **Indikation:** Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. **Försiktighet** bör iaktas vid användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, samt till patienter med känd blödningsrubbnings eller trombocytopeni eller patienter som använder antikoagulantia (p g a administreringsättet). **Kontraindicerat** vid svår leverfunktionsnedsättning.

**För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, pris och dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se)**

AstraZeneca Sverige AB. Terapiområde onkologi. 151 85 Södertälje. Telefon 08-553 260 00

#### MODERN STRÅLBEHANDLINGSTEKNIK

Pehr Lind, verksamhetschef på Onkologikliniken Sörmland i Eskilstuna, gav en State of the Art-föreläsning om ventrikelcancer. Drygt 900 patienter insjuknar varje år och det har skett en minskning av distala och ökning av proximala cancer. Etiologin är förknippad med vårt levnadssätt: frukt och fibrer minskar risken medan alkohol, rökning, salt och animaliskt fett ökar risken.

Radikal kirurgi med extensiv lymfkörtelutrymning förordas. I en asiatisk studie<sup>8</sup> har man påvisat en överlevnadsvinst med adjuvant cytostatika (oral fluoropyrimidin), något som inte har kunnat visats i västerländska studier.

Radiokemoterapi, postoperativt eller perioperativt, ger överlevnadsvinst. Nu pågår i Sverige en studie, CRITICS, där man studerar preoperativ cytostatika och därefter postoperativt randomisering till kemoradioterapi, alternativt enbart cytostatika.

Vid palliativ behandling rekommenderas i dag EOX (epirubicin, oxaliplatin och capecitabin) som ger upp till 50 procent responser. Tillägget av bevacizumab studeras i några fas II-studier och tycks ge en additiv effekt. Svensk förening för övre abdominell kirurgi, SFÖ-AK, har ett kvalitetsregister och en modul för registrering av onkologiska behandlingar är på gång.

I samarbete med Svensk förening för radiofysik hölls ett par föreläsningar om moderna strålbehandlingstekniker. Karl Axel Johansson från Göteborg redogjorde för fördelar och problem med hypofraktionering. Vid stereotaktisk behandling av lungtumörer kunde man konstatera att en större volym än två kubikcentimeter mot revbenen var kritisk för revbensfrakturer. Hypofraktionerad ultraljudsstyrd brachyterapi mot prostata ger mindre urinvägsbesvär.

Lena Wittgren, Malmö, visade hur man kan ge strålbehandling med högre precision mot vänstersidiga bröst med hjälp av gatingteknik, för att skydda hjärtat. Den nya metoden registrerar andningen via en infraröd kamera som följer patientens andning. När kroppen befinner sig i rätt läge ges en signal och strålningen sker. Tekniken är uppsatt på Rikshospitalet i Köpenhamn och doser till riskorganen (hjärta och lunga) minskade betydligt med den metoden<sup>9</sup>.

Andrej Tomaszewics, Lund, demonstrerade hur man verifierar strålbehandlingarna via IGRT (image guided radiotherapy), då man får möjlighet att visualisera tumören och dess rörelser under strålbehandlingstillfället. Detta ger ytterligare möjligheter till precision och korrektion av strålfälten. Vid kortare behandling (mindre än tio behandlingar) utförs det endast vid den första fraktioneringen, medan det vid fler behandlingar ges från den första till de tre första fraktionerna.

Christina Vallhagen från Uppsala, gav en uppdatering av hur långt vi har kommit med protonbehandlingarna i Sverige. Under 2007 behandlades 101 patienter, där prostataboostbestrålning dominerade förutom behandling av meningiom, chordom, hjärntumörer och AVM. Man har nu tillgång till behandlingsapparaten varje vecka. Det medger möjligheter till längre behandlingstider. Även barn behandlas och det är förbluffande att se hur väl de kan medverka. År 2011 ska den nya Skandionkliniken tas i bruk.

Slutligen gav Hans Olov Rosenbrand, Onkologikliniken Karlstad, en inblick i strålbehandlingsverksamheten på en länsklínik och visade att även IMRT kunde utföras.

Kvällen avrundades sedan med en trevlig bankett på Nöjesfabriken.

#### SISTA DAGENS FÖRELÄSNINGAR

Sista dagen inleddes med den sista nordiska föreläsaren, Olbjörn Klepp från Trondheim och Ålesund i Norge, som gav Jan Waldenströmsföreläsningen om "testikelkreft". Tillsammans med Eva Cavallin Ståhl har han byggt upp Swenoteca, med patienter från Sverige och Norge, ett framgångsrikt samarbete som är grunden för de goda resultat vi ser inom testikelcancerbehandlingen. I Norge ser man en stigande incidens. Ärftlighet och miljöfaktorer är viktiga etiologiska faktorer.

Moderns exposition för miljögifter under graviditeten spelar roll. Hörnstenar i behandlingen är cisplatin, bättre kirurgi och bättre diagnostik för dator-tomografi (CT), magnetröntgen (MR) och markörer. För "good" och "intermediate" risk är tioårsöverlevnaden mer än 95 procent, medan "poor" risk har 60 procents överlevnad.

Vid uppföljningen har antalet CT-undersökningar minskats. Dagens spiral-CT ger en hög stråldos med risk för sekundära maligniteter och därför rekommenderades MR-undersökningar. Man har också konstaterat att sen mortalitet förekommer till följd av den strålbehandling som gavs både mot mediastinum och buk.

För tumörstadium I rekommenderas i dag 1–2 BEP-kurer (bleomycin, etoposid, cisplatin) till vasc-positiva medan vasc-negativa kontrolleras eller erbjuds en BEP-kur. Den kumulativa recidivrisken är 8 procent på 10 år. Norge har lite högre risk än Sverige, eftersom färre norrmän har velat ha adjuvant cytostatika. Detta är det bästa resultatet för stadium I som har publicerats i världen. Numera ges ingen adjuvant strålbehandling till seminom utan de erbjuds en kur med carboplatin.

Sofie Fosså i Oslo undersöker senefekter efter 10 år och har bland annat funnit att patienterna lider av högre grad av fatigue. Fertiliteten är sänkt men 71 procent har fått barn, de flesta via naturlig befruktning.

#### DEN NATIONELLA CANCERSTRATEGIN

Mötet avslutades med en paneldebatt om den nationella cancerstrategin. I panelen satt Kenneth Johansson, ordförande för riksdagens socialutskott, Kerstin Wigzell, regeringens utredare av den nationella cancerstrategin, Carsten Rose, Onkologikliniken, Lund, sakkunnig, Jan Adolfsson, Onkologiskt centrum, Stockholm, Ursula Tengelin, Cancerfondens generalsekreterare och Jens Overgaard, professor i experimentell onkologi, Århus.

Först ut var Kenneth Johansson som poängterade att patientens behov ska styra resurserna och patientens ställning stärkas. Problemen med regionala skillnader, bristande tillgänglighet och resurser bejakades. Regeringen stöttar en nationell cancerstrategi och han påpekade att WHO 2005 uppmanat alla länder att upprätta en cancerplan.

Kerstin Wigzell rapporterade att ett förslag om den nationella cancerstrategins framtid ska vara färdig januari 2009. Uppdraget är att ge en analys av förväntad utveckling, incidens/prevalens, åtgärder för att minska dessa och säkerställa en god cancervård, nu och i fram-

# GENOM- BROT!

**5-ÅRSDATA VISAR:  
KOMBINATIONSBEHANDLING  
MED TEMODAL® GER 5 GÅNGER  
HÖGRE CHANS TILL  
ÖVERLEVNAD**



Nu finns nya data\* som visar att Temodal +  
radioterapi ger 9,8% överlevnad efter 5 år,  
jämfört med 1,9% med enbart RT.  
Läs mer på [www.temodal.se](http://www.temodal.se)

\*Mirimanoff PCNSM4 2008



Schering-Plough AB

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

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

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

**Temodal®**  
temozolomid  
kapslar 





Middag

tiden. Man ska identifiera de mest angelägna åtgärderna och föreslå mål och ansvar för genomförande och uppföljning. Hon poängterade att det endast rörde sig om en strategi och inte en konkret handlingsplan.

Carsten Rose gav professionens syn på åtgärder. Viktiga områden är screening (stor nationell variation i tillgång till mammografi i dag), tillgång till imaging (PET-CT nödvändig för att säkra utredning inom viss tid), utbildning av onkologiska kirurger och uppgradering av strålbehandlingens utveckling. Vi behöver också utforma en gemensam struktur för införandet av nya medicinska behandlingar, göra satsningar på rehabilitering och palliativ vård och säkra tillgången till biobanksmaterial. Två till tre "comprehensive cancer centers" föreslogs och sist men inte minst är det viktigt att stärka patientinflytandet.

Jan Adolfsson visade att antalet personer som insjuknar i cancer och lever med sjukdomen kommer att öka betydligt framöver. I dag insjuknar ca 46 000 personer per år, 2030 förväntas detta öka

till 70 000 per år. Ökningen beror främst på ändrad befolkningspyramid med fler äldre. Prevalensen ökar mångfalt, från 375 000 i dag till 700 000 år 2030. Preventionen är det viktigaste sättet att påverka och att fortfarande så många röker är ett misslyckande.

Ursula Tengelin ser cancerfondens viktigaste uppgift som opinionsbildande. Hon betonar vikten av att vården förblir kunskapsstyrd och inte ekonomiskt styrd. Man måste se nya terapier som en möjlighet.

Jens Overgaard slutligen visade hur man med en "National kraefftplan" år 2002 hade kunnat förbättra cancervården i Danmark. Han betonade dock att utgångsläget hade varit mycket sämre än i Sverige. I Danmark har Sundhetsstyrelsen utformat speciella paket för snabb utredning – cancer är en akut sjukdom. Han skulle gärna se mer nordiskt samarbete och hänvisade till det amerikanska National Cancer Institute, NCI. Varför inte bilda ett Nordiskt cancerinstitut!

## Referenser

1. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8. Long-term survival results of a randomised trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with metothrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer, von der Maase H et al
2. Clin Cancer res. 2007 Aug 1;13 (15 Pt 1):4407-14. Emmprin and survivin predict response and survival following cisplatin-containing chemotherapy in patients with advanced bladder cancer. Als AB, von der Maase H et al
3. Nowotwory 2007, Vol 57, 4, 359-369. Rise and fall of hypofractionation in clinical radiotherapy in the 20th century. Friberg, S. Ruden, B-I.
4. Eur J Cancer 2005 Feb;41(3):423-9. Increased incidence of stroke in women with breast cancer. Nilsson G, Blomqvist C et al
5. Br J Cancer. 2008 Mar 11;98(5):1001-5. Family history of cancer as a risk factor for second malignancies after Hodgkin's lymphoma. Andersson A, Malmer B et al
6. Radiother Oncol. 2007 Jun;83(3): 261-6. Differential gene expression before and after ionizing radiation of subcutaneous fibrosarcoma identifies breast cancer patients resistant to radiation-induced fibrosis. Alsner J, Overgaard J et al
7. J Clin Oncol. 2008 Mar 20;26(9):1419-26 Estrogen receptor, progesteron receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group Kyndi M. Overgaard M et al
8. N Engl J Med. 2007 Nov 1;357(18):1810-20 Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. Sakamoto S et al
9. Radiotherapy Oncol 2005 Sep ; 76(3) 311-8. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. Korreman et al.



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

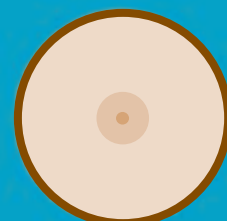
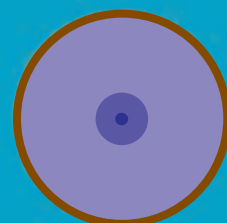
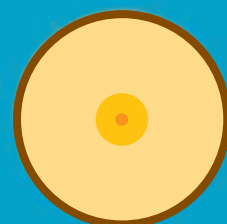
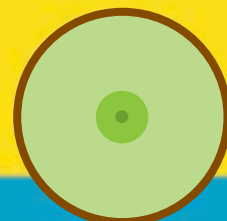
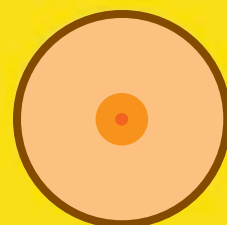
**Beredningsform, förpackningar och pris (AUP):** Herceptin 150 mg. Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab. 1 injektionsflaska å 6357 kr.

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

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

Årets Kicki Waller-symposium

# KVALITETSDATA OCH MAMMOGRAFI PÅ ÅREMÖTET



Diskussionens vågor gick höga på Kicki Waller-mötet som samlat bröstkirurger och bröstoncologer från hela landet i Åre den 15–17 april. Ämnena spände från en enkät bland de onkologiska klinikerna, som avslöjade stora skillnader mellan klinikerna, till alternativa metoder till mammografi – med bättre resultat. Överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset rapporterar från mötet.



Värdet var det bästa tänkbara vid årets Kicki Waller-möte. Sol och rikligt med snö gav deltagarna möjlighet att utnyttja tiden kring lunchpausen till skidåkning, både på längden och på tvären. All övrig tid gick åt till att lyssna på en rad stimulerande föreläsningar. Mötet skulle inte kunna ske om det inte fanns generösa sponsorer. ICA Björnänge, Åre bageri och familjerna som äger husen där vi sov (Björnvillan, Bergvillan och Fresk) sponsrar mötet. Pfizer och Roche hjälper också till.

Detta unika möte syftar till att förbättra vården för bröstcancerpatienter. Det bygger på att deltagarna – bröstkirurger och bröstonkologer från hela landet – aktivt deltar hela tiden. Diskussionens vågor gick höga.

#### STORA SKILLNADER ÖVER LANDET

Ann Christine Källström, bröstkirurg från Helsingborgs lasarett, inledde med att redogöra för kvalitetsdata och Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2007. Det finns skillnader i landet: femårsöverlevnaden är olika i länen och kostnaderna för cancerläkemedel skiljer sig påtagligt. 150 000 kronor per 1 000 invånare i Halland motsvaras till exempel av 280 000 i Uppsala (Apoteken AB).

Ann Christine Källström visade resultat av den enkät hon låtit göra bland bröstkirurger. 57 sjukhus ingick och hon fick svar från 54 av dessa. Eftersom vissa sjukhus är sammanslagna till enheter blev det 43 enheter av 45 som svarade.

Frågorna hon ställde var:

- Hur många bröstcancer opereras per år?
- Hur många kirurger är engagerade?
- Kan omedelbar rekonstruktion erbjudas?
- Kan reduktionsplastik göras?

Svaren hon fick var:

- I Norrland opererades 622 kvinnor på 8 enheter av 23 kirurger.
- I Svealand (utom Stockholm) opererades 1 432 kvinnor på 12 enheter av 34 kirurger.
- I Stockholm/Gotland 1 527 operationer på 5 enheter av 19 kirurger.
- I Västra Götaland 1 134 operationer på 6 enheter av 26 kirurger.
- I Östra Götaland 827 operationer på 6 enheter av 19 kirurger.
- I Skåne 1 420 operationer på 8 enheter av 33 kirurger.

Siffrorna väckte mycket diskussion, drygt hälften av de opererande sjukhusen har mer än 150 nya bröstcancerfall per år men det finns ställen där man bara opererar 20 patienter per år.

60 procent av de opererande enheterna kunde erbjuda direktrekonstruktion.

Chatarina Eriksen, bröstkirurg från Karolinska universitetssjukhuset, Solna, pratade om direktrekonstruktion. 61 sådana utfördes på Karolinska år 2006. Chatarina efterlyste gemensamma riktlinjer inom det multidisciplinära teamet för vilka som skall opereras med direktrekonstruktion. En litteraturgenomgång gav svar på flera viktiga frågor:

Direktrekonstruktion försenar inte upptäckt av lokalt recidiv och försenar inte start av adjuvant behandling. Detta gäller inlägg av implantat, men om diep-lambåoperation utförs blir den adjuvanta behandlingen försenad.

Strålbehandling efter direktrekonstruktion ökar risken för kapselkontraktur avsevärt (14–51 procent). Kapselkontraktur åtgärdas relativt lätt med byte av protes. Chatarina redogjorde för sitt pågående projekt, en fall-kontrollstudie med 400 rekonstruerade patienter.

Mötet diskuterade livligt fördelar och nackdelar med direktrekonstruktion. Man kan inte säga att det finns riktigt

klara riktlinjer för denna operation och än så länge hanterar man frågan mycket olika i landet.

Anita Ringberg, plastikkirurg från Malmö, redogjorde för en enkät på rekonstruktioner som utförts 2004–2006. Totalt 2 256 operationer fördelade sig på 1 393 implantat (62 procent), 194 Göteborgslambåer (9 procent), 228 LD-lambåer (10 procent) och 441 tram- eller diep-lambåer (20 procent) (se tabell 1).

Det var också intressant att se den ökning av rekonstruktioner som skett, fördelat på fyra tidsperioder. Antalet direktrekonstruktioner i Malmö har ökat från i genomsnitt 70 per år under åren 1990–1994 till i snitt 237 under åren 2004–2006. Motsvarande ökning för antalet senrekonstruktioner var från 360 per år till 515. Totalt ökade antalet rekonstruktioner från 430 per år till 752 (se tabell 2)

Anita sammanfattade med att det finns en stor osäkerhet i siffrorna. Ett måste för att få större säkerhet är att man använder standardiserade operationskoder. Det ska gå att se om bilateral kirurgi gjorts; man skall kunna urskilja om korrigering operationer utförts; och det är önskvärt med INCA-registrering av bröstonkologisk plastikkirurgi.

#### KICKI WALLER MEMORIAL LECTURE

Årebon Kicki Waller, i vars namn symposiet hålls varje år, fick bröstcancer när hon var 40 år och hon avled i sjukdomen 1989. Hon var enäggstvilling och var bärare av BRCA 1-mutationen. Hennes enäggssystem har genomgått profylaktiska bröstoperationer och mår bra än i dag. Släkt och vänner samlade ihop pengar för bröstcancerforskning och tog kontakt med Jörgen Nordenström, kirurgkliniken, Huddinge universitetssjukhus. På så sätt initierades dessa möten som fick namnet Kicki Waller-symposiet.

**TABELL 1. REKONSTRUKTIONSTYPER  
2004–2006**

|                | Antal | Procent |
|----------------|-------|---------|
| Implantat      | 1 393 | 62      |
| Göteborgslambå | 194   | 9       |
| LD             | 228   | 10      |
| TRAM/DIEP      | 441   | 20      |
| Totalt         | 2 256 |         |

Varje år hålls en Kicki Waller memorial lecture och i år hölls den av Yvonne Brandberg, psykolog och professor på Karolinska universitetssjukhuset i Solna. Hon redde ut begreppen kring kognitiv funktionsnedsättning vid cytostatikabehandling och redogjorde för vad som är känt i frågan. Det finns ett antal hypoteser, bland annat att cytostatika skulle förstöra blodkärl i hjärnan, oxidativ damage, eller förorsaka inflammation via cytokiner och på så sätt skada centrum för kognitiva funktioner.

Yvonne gick noggrant igenom litteraturen på området, en rad små studier. Svårigheterna är stora för forskningen och det finns metodologiska problem: de små studierna; bara två av dem longitudinella; patientselektionen; inadekvata kontrollgrupper; oenhetliga kontrollgrupper; variation mellan mätning och behandling; flera studier inte kontrollerade för hormonbehandling; och subjektiva funktioner inte mätta i flera studier.

Sammanfattningsvis visade ändå studierna på att de kvinnor som fått adjuvant cytostatika får en kognitiv funktionsnedsättning på det verbala och visuella minnet. Uppmärksamhet och psykomotorisk funktion är det som påverkas mest. Fler, större och bättre studier behöver göras i syfte att bekräfta hur cy-

tostatika påverkar och det behövs studier om hur hormonell bröstcancerbehandling påverkar kognitiv förmåga.

Det behövs också studier för att skilja på subjektiv och objektiv nedsättning av kognitiv förmåga, och sist men inte minst behöver vi göra interventionsstudier för att se om det finns möjlighet att minska risken för denna typ av funktionsnedsättning. Träning av kropp och själ?

Irma Fredriksson, kirurg från Karolinska universitetssjukhuset i Solna, redogjorde för bröstcancerbehandling av äldre kvinnor. Sverige har bäst femårsöverlevnadssiffror i Europa (86 procent) om man ser till hela gruppen bröstcancerkvinnor.

Om man gör en subgruppsanalys avseende ålder hamnar Sverige först på sjunde plats för kvinnor äldre än 75 år, 72 procent av de äldre bröstcancerkvinnorna lever efter fem år. Äldre kvinnors överlevnad i bröstcancer orsakas av två faktorer, de har mer avancerade stadier och får en sämre onkologisk behandling.

En viktig faktor i sammanhanget är att mammografiscreeningen upphör vid 69 års ålder i de flesta landsting. Äldre kvinnor får också mindre potent onkologisk behandling. Att man undanhåller en äldre kvinna intensiv taxanbehandling är dock inte svårt att förstå. Risken för allvarlig toxicitet hos äldre är påtaglig, så lösningen ligger inte bara i att ge samma behandling för de äldre som för de yngre.

Irma rekommenderade läsning av nyutkommen artikel i JCO, maj 2007, "Bouchardy et al Older female cancer patients, importance, causes and consequences of undertreatment."

#### MAMMOGRAFIN ÄR HOTAD

Andra dagen handlade om screeningmammografi. Ett stort hot vilar över

verksamheten. Mammografiläkarna och sjuksköterskorna blir allt färre och möjligheterna att diagnostisera bröstcancer i flera åldersgrupper med alltmer sofistikerade metoder ökar. Beräkningar visar att bröstcancerdödligheten signifikant minskar med 45 procent hos dem som går på de screeningundersökningar de kallas till (data Jan Frisell).

Sven Törnberg, onkolog på Onkologiskt centrum, Stockholm, redogjorde för kvalitetsdata från screening. Två tredjedelar av all bröstcancer upptäcks med screening.

Karin Leifland, radiolog från Capio, St Görans sjukhus, trollband publiken med sina avancerade bilder på hur man kan diagnostisera bröstcancer med andra metoder än mammografi. Kontrastförstärkt ultraljud, CUES, är en sådan metod, där man bedömer blodgenomströmningen i tumören. Metoden kan troligen betydligt bättre bedöma behandlingseffekt efter förbehandling med cytostatika eller RFA (preferential radiofrequency ablation).

Om MRI (magnetkamera) används för diagnostik upptäcks 18,75 procent ytterligare cancer in situ/invasiva cancerförändringar jämfört med mammografi och ultraljud och fyra procent tidigare upptäckta cancerförändringar hittas i det kontralaterala bröstet. Utredningen av en patient som genomgått MRI blir mer omfattande och kirurgi av benigna förändringar ökar med mer än 8 procent.

Status för mammografiscreeningen i Sverige hösten 2007 var följande:

- 25 procent av klinikerna dubbelgranskar inte mammografibilderna – dvs två radiologer skall titta på alla bilder
- 70 procent av klinikerna klarar inte att hålla intervallen – patienterna skall kallas med bestämda intervall; två år för kvinnor över 54 år och 18 månader för de under 54 år, men intervallen blir längre.
- Klinikerna ligger 2–6 månader efter med kallelserna, enstaka mer än 12 månader.
- Flera landsting kallar bara 50–69-åringar trots att patienter i åldersgruppen 40–74 år också skall kallas.
- I snitt undersöker avdelningarna 18 000 kvinnor per år – de borde

**TABELL 2. NATIONELLA BRÖSTREKONSTRUKTIONSENKÄTER (MALMÖ)**

| Tidsperiod | Direktrekonstruktioner/år | Senrekonstruktioner/år | Totalt/år antal |
|------------|---------------------------|------------------------|-----------------|
| 1990–1994  | 70                        | 360                    | 430             |
| 1998–2001  | 122                       | 385                    | 307             |
| 2001–2003  | 174                       | 485                    | 659             |
| 2004–2006  | 237                       | 515                    | 752             |





## Campto vid avancerad kolorektalcancer.

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

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

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

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



kalla 30 000 kvinnor per år för att hinna med allt.

Peter Aspelin, radiolog från Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, numera dekanus på Karolinska institutet, pratade om framtiden och det var inte så upplyftande. Stora problem väntar inom disciplinen radiologi. Behovet av objektivisering av sjukdom ökar markant och imaging kommer att användas allt mer för behandling och uppföljning av behandling.

Problemet för bröstdiagnostiken är den stora diskrepans som råder mellan tillgång och efterfrågan på radiologer. Antalet radiologer har inte ökat de senaste åren jämfört med till exempel kardiologerna som ökat med 60 procent. Det är dessutom en stor konkurrens inom radiologin, där bröstdiagnostiken ofta drar det kortaste strået. Peter tror på "styckmord" på radiologin det vill säga att radiologin delas in efter organ. Framtiden får utvisa om han får rätt!

Kenneth Willman, onkolog från Örebro, talade om vilka som verkligen har nytta av adjuvant cytostatikabehandling. Han presenterade en avhandling i ämnet för ett år sedan. Att det skett en successiv förbättring av bröstcancerprognosen med kemoterapi för yngre kvinnor är odiskutabelt. Var åldersgränsen går för att en kvinna skall ha verklig nytta är dock okänt.

En svensk 80-årig kvinna har i median nio år kvar att leva och en 85-åring har fem år. En pigg 80-åring med ER-negativ körtelpositiv bröstcancer kan förväntas ha nytta av kemoterapi, förutsatt att hon inte får för stora och allvarliga biverkningar av behandlingen. Gränsdragningen är svår och för det mesta undviker man att ge taxaner till denna kategori kvinnor.

Kenneth avslutade med en förhoppning om att vi i framtiden bättre skall kunna förutsäga vem som har verklig nytta av en viss drog. Man vet att topo II-alfa predikterar för känslighet för antracyklin, men ännu är det inget som används kliniskt på samma sätt som hormonreceptorer används för att bestämma om hormonell behandling skall ges.

Proliferation mäts i tumörer men även patienter med lågproliferativa tu-



I Åre dominerar nybyggnationer, men det finns vackra gamla hus som detta. På bilden även Thomas Hatschek, Torbjörn Alme och Fredrik Wärnberg.

mörer kan ha nytta av kemoterapi, varför det inte är en optimal test för att bestämma om kemoterapi skall ges. In vitro-tester av cytostatikakänslighet har ingett förhoppning men metoderna är dåliga - om det ej fungerar i provrör fungerar det ej på riktigt.

Genexpressionsbestämning är ett bra prognostiskt instrument men det duger inte som prediktivt test.

Carsten Rose, verksamhetschef vid Onkologiska kliniken i Lund, spekulerade lite dystert över framtiden: Patienterna kräver mer, tekniken går framåt med stormsteg och nya droger väller in över marknaden. Sjukvården baseras på ekonomi i stället för på kunskap. Glädjen med att vara doktor minskar. Hur skall det bli i framtiden, ingen vet men hotfulla moln finns onekligen på den onkologiska himlen!

Carsten betonade preventionens betydelse, bröstcancerincidensen skulle minska om kroppsvikten gick ner, om kvinnorna tränade mer och minskade alkoholkonsumtionen. Onkologer borde ägna mer tid åt hälsoarbete av denna typ.

#### DUCTAL CANCER IN SITU

Lars Holmberg, kirurg och numera epidemiolog i Cambridge, inledde ett symposium om ductal cancer in situ. Han beskrev de viktigaste randomiserade studierna: NSABP 17, EORTC 10853, UK CCCR och den svenska SWE DCIS. Alla har jämfört operation med och utan radioterapi. Slutsatsen av samtliga studier är att strålbehandling signifikant skyddar både mot DCIS-recidiv och invasiva recidiv.

Lars slutsatser blev:

- Radioterapi har en starkt skyddande effekt mot recidiv av DCIS på samma

nivå som det skyddar mot invasiva cancerrecidiv.

- Strålbehandling har ingen skyddande effekt mot fjärrmetastaser.
- Samtliga studier visade överrisk för cancer i det kontralaterala bröstet.
- Det går inte att identifiera grupper som inte skall ha strålbehandling.
- Strålbehandling har inte lika god effekt på yngre patienter som på äldre.

Anita Ringberg, plastikkirurg från Malmö, redogjorde för histopatologiska riskfaktorer vid DCIS.

I SWE DCIS innebar hög nukleär grad och nekros högre risk för återfall. Radioterapi hade bättre effekt vid avsaknad av nekros. Anita rekommenderade mastektomi om fria marginaler inte kan uppnås och vid tumörer som är större än två centimeter. Tillägg av tamoxifen till DCIS-opererade kvinnor visade ingen nytta i den engelska studien UK CCCR men i NSABP 17 reducerades risken för återfall med 30 procent.

Irma Fredriksson, kirurg från Karolinska universitetssjukhuset, Solna, talade bland annat om sentinel node-operationens plats vid DCIS. Positiva körtlar påvisas i 1–2 procent av fallen. Irma rekommenderade att man skall överväga sentinel node hos yngre patienter, större tumörer, palpabla tumörer och vid hög nukleär grad.

Fredrik Wärnberg, kirurg från Uppsala, var den siste talaren i DCIS-raden. Den som en gång haft en DCIS har en 4,5 gångers förhöjd risk att få en invasiv cancer i samma bröst. Vilka får invasiva recidiv? Det pågår en undersökning av 254 tumörer från SWE DCIS med microarray-analys, så framtiden får utvisa om man bättre kan förutsäga risken för recidiv av invasiv cancer.



Startdos  
100 mg  
En gång om dagen

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

I was  
resistant or intolerant

I am  
starting with SPRYCEL®  
100 mg once daily

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

SPRYCEL®  
dasatinib

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

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

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

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

(november 2007)

<sup>1</sup> Produktresumé november 2007



Bristol-Myers Squibb

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

Hycamtin finns nu även som oral beredning



## Oralt Hycamtin är lika effektivt som intravenöst för patienter med recidiverande småcellig lungcancer – men enklare.<sup>1)</sup>

1) Eckardt et al JCO 2007;25:2086-2092

**Hycamtin (topotecan) L01XX17 Rx, F, är ett cytostatikum.**

**Indikationer:** Hycamtin som monoterapi är indicerat för behandling av:

- Patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapivikt med förstahandsval eller annan efterföljande terapi.
- Patienter med recidiverande småcellig lungcancer för vilkas ytterligare behandling med förstahandsval inte anses lämpligt.

Hycamtin i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling eller för patienter i sjukdomsstadium IVB.

**Förpackning:** Hycamtin 4 mg injektionsflaskor finns tillgänglig i kartonger med 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor

Hycamtin finns tillgänglig för patienter med indikationen småcellig lungcancer som kapslar med styrkorna 0,25 mg eller 1 mg i kartonger om 10 kapslar.

**Dosering:** Intravenösbehandling: 1,5mg/m<sup>2</sup>/dygn dag 1-5 var tredje vecka som singelbehandling vid recidiverande ovarialcancer och småcellig lungcancer. 0,75mg/m<sup>2</sup>/dygn dag 1-3 var tredje vecka i kombination med cisplatin vid behandling av metastaserande cervixcancer.

Oralbehandling: 2,3 mg/m<sup>2</sup>/dygn dag 1-5 var tredje vecka som singelbehandling vid recidiverande småcellig lungcancer.

**Varningar och försiktighet:** Hycamtin kan orsaka allvarlig myelosuppression. Fullständig räkning av blodkropparna skall göras regelbundet.

För fullständig information om varningar, försiktighet, aktuella priser se [www.fass.se](http://www.fass.se)  
Produktresumén senast uppdaterad 080318



GlaxoSmithKline  
Oncology

GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 SOLNA  
Telefon 08-638 93 00. Telefax 08-638 94 69  
[www.glaxosmithkline.se](http://www.glaxosmithkline.se)  
[produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)

**HYCAMTIN**  
Topotecan

Med tanke på livskvalitét