

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

ADMIRANDA
LEVIVM SPECTACVL
RERVVM

FORSKNING

Terapeutiska innovationer
i kampen mot cancer

KONGRESSREFERAT

Onkologidagarna i Kalmar

Nordiska vårmötet
Hematologi

Norrbottens cancerkirurgi på
Sunderby Sjukhus

Neulasta®

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare än dagligt
G-CSF enligt klinisk
praxis
–med EN injektion per
kemoterapicykel¹



 **Neulasta®**
(pegfilgrastim)

Skyddar patienter,
optimerar kemoterapi

Neulasta® (pegfilgrastim) R_x Indikationer: 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 (Amgen 23 oktober, 2009) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.tlv.se

¹ von Minckwitz G, et al. *Ann Oncol.* 2008;19:292-298

 **Vectibix®**
(panitumumab)

Den första och enda 100% humana monoklonala antikroppen för behandling av metastaserad kolorektalcancer hos patienter med vildtyp KRAS*

Målstyrd effekt
100% Human monoklonal antikropp
Eftersom
Varje dag är värdefull



* **Vectibix® (panitumumab) R_x Indikation:** 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. Datum för översyn av produktresumén: 04/2009. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se



Allt mellan forskning och vård i livets slutskede

I detta nummer har vi lyckats fånga in hela det redaktionella spektrum vi försöker täcka i tidningen. Artiklarna spänner från ett referat från konferensen New Frontiers in Cancer Research and Therapy till en kurs i smärtlindring i livets slutskede. Dessutom har vi ett par genomgångar av randomiserade studier och referat från Onkologidagarna i Kalmar och det Nordiska vårmötet inom hematologi.

Vi har lyckats få en förhandstitt på en intressant utställning på Prins Eugens Waldemarsudde och besökt landets nordligaste cancerklinik på Sunderby sjukhus. Där ger de cancer-vård till befolkningen på en fjärdedel av Sveriges yta.

Jag hoppas att alla ni som får tidningen i er hand hittar något intressant att läsa.

För att ytterligare förstärka vårt oberoende har vi från detta nummer bett våra skribenter att där det är tillämpligt redovisa eventuella "conflict of interests", det vill säga potentiella bindningar och jäv. Vi gör detta för att du som läsare själv på ett tydligt sätt ska kunna värdera det som skrivs, med vetskap om eventuella kopplingar till industrin eller andra intressen hos skribenterna.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
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 Sörensen
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8400 exemplar



Förläng nyttan med endokrin terapi.

NYA FASLODEX 500 mg – ÖKAD EFFEKT



- **Faslodex 500 mg minskar progressionrisken med 20%.¹**
Genomsnittlig TTP 6,5 månader med Faslodex 500 mg jämfört med 5,5 månader med 250 mg (HR 0,80 [95% CI:0,68,0,94] p=0.006).
- **Faslodex 500 mg ökar PFS.²** Efter 1 år var andelen progressionsfria patienter 34% med 500 mg, jämfört med 25% med 250 mg.

Ref: 1. www.fass.se 2. Di Leo A et al. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Abstract 25.

FASLODEX® (fulvestrant) B, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. 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. För övrig information se www.fass.se.

56



20



30



14



80



66



Läkekonst

Läkekonsten i historiska bilder 14
Tomas Jansson

Palliativ vård

Viktigt att personalen kan samtala om döden 20
Annika Cederholm och Anna Åström

Kliniken i fokus

Norrbottens cancerkirurgi på Sunderby Sjukhus: Ett litet sammansvetsat gäng 30
Ann-Katrin Öhman

Medicinsk historia

Radioterapi: Samarbete mellan kliniker och radiofysiker bakom framgång 38
Bo Littbrand

Forskning

NFCRT: Terapeutiska innovationer i kampen mot cancer 46
Bertrand Joseph, Katja W Panaretakis, Markus Dagnell och Theocharis Panaretakis

Pankreascancer

Randomiserade studier vid exokrin pankreascancer. En sammanställning från PubMed 56
Åke Andrén Sandberg

Pankreascancer del 1: Kirurgi 60
Åke Andrén Sandberg

Pankreascancer del 2: Medicin 66
Åke Andrén Sandberg

Levercancer

Stockholms levervecka – en plattform också för GI onkologi 74
Lars Lundell

Kongressreferat

Onkologidagarna: Tre stimulerande dagar i Kalmar 80
Elisabet Lidbrink och Mikael Johansson

Hematologi

Nordiska vårmötet: Askmolnet hängde hotfullt över hematologerna 90
Honar Cherif

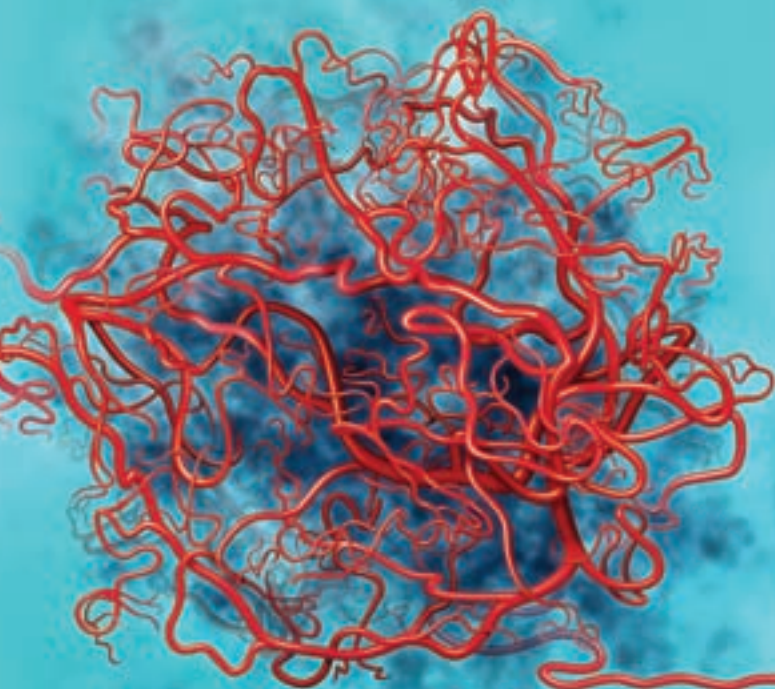
Ledare

Notiser

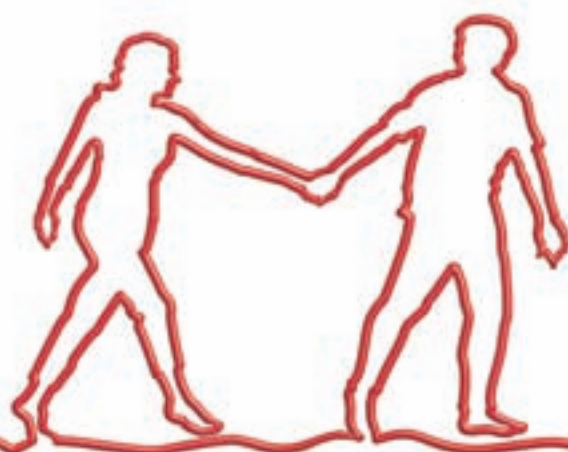
Utbildning/Stipendier:

HER2 – State of the Art 94
Amgen ATOM 95
Roche GI Ronden 96
Roche Lungcancerstipendium 97
BRO Forskarstipendium 98

Ta kontroll över angiogenesen



NYHET!
Kontraindikationen "obehandlade
CNS-metastaser" är nu borttagen



Låt livet ta plats

Specifik VEGF-hämning med Avastin

Godkänt som kombinationsbehandling
i första linjen vid metastaserad: kolorektalcancer,
lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:
Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.
Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller docetaxel.

Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a.

Icke småcellig lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi,
undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Dosering: 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation.

Beredningsform och förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska,
lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml.

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårsläkning, hypertension,
proteinuri, tromboemboli, blödning.

Kontraindikation: Graviditet.

För pris och mer information: www.fass.se.

Produktesumé uppdaterad 2009-07-23. (L01XC07, R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

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

LÄKEMEDEL	BEHANDLING (MEDIAN MÅNADER)	PFS (MEDIAN MÅNADER)	OS PATIENTER	ANTAL
Sutent (Motzer N Eng J Med 2007, J Clin Oncol 2009)	Sunitinib versus Interferon- α	11 versus 5 P<0,001 (PEP)	26,4 versus 21,8 P=0,05	750
Nexavar (Escudier N Eng J Med 2007, J Clin Oncol 2009)	Sorafenib versus placebo (cytokin-refraktära)	5,5 versus 2,8 P<0,01 (PEP)	17,8 versus 15,2 P=0,15	903
Avastin (Rini J Clin Oncol 2008, ASCO 2009)	Bevacizumab + Interferon- α versus Interferon- α	8,5 versus 5,2 P<0,0001	18,3 versus 17,4 P=0,069 (PEP)	732
Avastin (Escudier, Lancet 2007, ASCO 2009)	Bevacizumab + Interferon- α versus Interferon- α	10,2 versus 5,4 P<0,0001	23,3 versus 21,3 P=0,129 (PEP)	649
Votrient (godkänt i USA) (Sternberg J Clin Oncol 2010)	Pazopanib versus placebo (naiv och cytokin- refraktära)	9,2 versus 4,2 P<0,0001 (PEP)		435
Afinitor (Motzer et al Lancet 2008)	Everolimus versus placebo TKI-refraktära	4,0 versus 1,9 <0,0001 (PEP)		410

Tillägg och rättelse i förra numret

Vi missade att skriva att fotograf Hans Runesson tog bilderna från reportaget på onkologkliniken i Kalmar. I artikeln av Ulrika Harmenberg blev fel tabell publicerad på sid 20. Ovanstående tabell är den rätta.

Nya livskvalitetsdata för Iressa

Bättre livskvalitet och färre symtom. Det är resultatet av behandling med Iressa för patienter med icke småcellig lungcancer och mutation i EGFR jämfört med cellgiftsbehandling. Nya data från IPASS-studien presenterades vid IASLC-ESMO i Genève. Studien har tidigare visat bättre progressionsfri överlevnad vid behandling med gefitinib jämfört med cellgifter för patienter med icke småcellig lungcancer och mutation i EGFR.

De nya analyserna visar att signifikant fler patienter med EGFR-mutation som behandlades med gefitinib upplevde förbättrad livskvalitet jämfört med dem som fick standardbehandling. 70 procent av gefitinibpatienterna fick sin livskvalitet förbättrad jämfört med 45 procent av dem som fick cellgifter (p<0,001). Dessutom fick signifikant fler en förbättring av lungcancersymtomen bland dem som fick Iressa, 76 procent jämfört med 54 procent (p<0,001). Effekten kom oftast snabbt, mediantiden till förbättring av båda måtten var åtta dagar. (Källa: AstraZeneca)



Följer patienter med leukemi läkarens råd?

Professor Hans Wadenvik vid Sahlgrenska universitetssjukhuset har tagit initiativ till djupintervjuer av patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) som får läkemedelsbehandling. Projektet ska ge ökad förståelse för vilka bakomliggande faktorer som påverkar patienternas följsamhet till behandling. Projektet omfattar patienter i Västra Götalandsregionen som behandlas med Glivec.

– Följsamhet är en frågeställning som förtjänar större uppmärksamhet, säger Hans Wadenvik. Som läkare är vi dåliga på att identifiera och förutsäga detta problem. (Källa: Novartis)

RETHINKING NET TREATMENT

I dag dör 50 procent av patienterna med Neuroendokrina tumörer (NET) inom 5 år från diagnos.^{1, 2, 3} Vi vet att de flesta neuroendokrina tumörerna är maligna och kräver cancerbehandling.^{1, 4} Vi vet också att Sandostatin LAR (oktreotid) ger en effektiv och långsiktig kontroll på tumorsymtomen.^{5, 6, 7} Det är vad 10 års erfarenhet och 600 studier har lärt oss.^{2, 8} Men vi nöjer oss inte med det, varje år nydiagnostiseras 500 patienter bara i Norden och det är den starkaste drivkraften för vår forskning inom NET.^{9, 10} Det är dags att tänka om.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Symtomatisk behandling av carcinoider och VIP-producerande tumörer. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-1 och kliniska symtom. **Förpackning, pris och förmåner:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. Sandostatin LAR 10 mg, 7 742 kr, 20 mg 10 267 kr, 30 mg 12 792 kr. Produktresumén uppdaterad 2009-01-29. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Yao et al. J Clin Oncol (2008) 26:3063-3072. 2. Modlin et al. Lancet Oncol (2008) 9: 61-72. 3. Hauso et al. Cancer (2008) 113:2655-64. 4. Welin et al. Eur J Endocrinol (2004) 151(1):107-12. 5. Arnold R et al. Gut.1996;38:430-438. 6. PubMed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov. Accessed January 17, 2008. 7. Plöckinger U et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:553-576. 8. Rubin et al. J Clin Oncol 1999;17:600-606. 9. Ringborg et al. (Eds.). (2008). Onkologi. (Second edition). Liber. ISBN 978-91-47-08401-2. Swedish. 10. Hansen CP, Knigge U. Ugeskr Laeger (2008) 170(24):2145-8. Danish.



STYRKA VIA STARKA DATA



Ola Brodin får SLUSG-stipendiet för betydande insatser inom lungcancer

SLUSG-priset 2010 för betydande insatser inom lungcancer tilldelas docent Ola Brodin, överläkare verksam vid Onkologiska kliniken, Södersjukhuset och Karolinska universitetssjukhuset. Ola Brodin har i många år varit en drivande kraft inom lungcancer i Sverige. Hans insatser inom såväl klinisk forskning som opinionsbildning präglas av kunskap, nyfikenhet och inspiration.

Priset som instiftats av AstraZeneca och Svenska lungcancerstudiegruppen, SLUSG, delas i år ut för andra gången. Syftet är att uppmärksamma och ge erkännande åt personer som gör extraordinära insatser inom ett av våra svåraste sjukdomsområden. Stipendiesumman är 50 000 kronor.

Ola Brodin var med och startade Svenska planeringsgruppen för lungcancer och var även dess ordförande. Genom åren har han handlett flera doktorander och drivit ett antal kliniska studier. Dessutom startade Ola Brodin Svenska lungcancerstudiegruppens insamlingsstiftelse och är också en av initiativtagarna till patientföreningen Stödet.

Av motiveringen till SLUSG-priset 2010 framgår att:

"Ola Brodin har genomfört alla dessa uppgifter på ett enastående sätt. Hans gedigna kunskaper om lungcancersjukdomens olika aspekter har tillsammans med hans nyfikenhet och inspirerande sätt varit mycket värdefulla." (Källa: AstraZeneca)

Arzerra godkänd för KLL

EU-kommissionen har utfärdat marknadsföringstillstånd för Arzerra (ofatumumab) för patienter med KLL som inte svarat på standardbehandling med fludarabin och alemtuzumab. (Källa: GSK)

Vantas godkänd för prostatacancer

Läkemedelsverket har godkänt Vantas (histrelinacetat) för behandling av avancerad prostatacancer. Det är den första LHRH-agonisten som endast behöver administreras en gång per år. (Källa: Orion)



Fredrik Persson tilldelas Assar Gabrielssons pris 2010

Han får priset för sin avhandling som handlar om genetiska förändringar i tumörer. Speciellt har han studerat förändringar som är kopplade till onkogener och tumörsuppressorgener, där påverkan på dessa gener i en cell kan leda till att

cellen börjar växa och dela sig på ett obegränsat sätt som skiljer sig från en normal cell. Dessa gener kan på sikt bli potentiella måltavlor för cancerbehandling.

– Fredrik Perssons forskning är spännande och viktig och kan få stor betydelse för kunskapen om hur cancersjukdomar uppkommer och hur de kan behandlas, säger professor Eva Forssell-Aronsson, verkställande ledamot i Assar Gabrielssons fond.

– Vi studerade en typ av cancergener som är nya gener som uppkommer i tumörer genom att delar av två andra gener smälter samman efter en kromosomförändring, säger läkaren och medicine doktorn Fredrik Persson på Lundberglaboratoriet för cancerforskning på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Ny markör för resistens vid leukemi?

Malin Prenkert har studerat leukemi och dess resistens mot cellgifter. För att få effekt ska så mycket cellgift som möjligt komma in i kärnan på de sjuka cellerna. Problemet är att det finns resistent celler som utnyttjar en mängd olika skyddsmekanismer, t ex pumpar i cellmembranet eller enzym som bryter ner cellgiftet. Om de cellerna överlever och ger ett återfall i sjukdomen så finns ingen behandling kvar att ge och patienten dör.

– Jag har sett närmare på hur cellgifter tas upp i cellerna och hur några av de mekanismer som cellerna använder för att skydda sig påverkas när de exponeras för giftet. Vi jämförde två olika cellgifter för att se hur höga koncentrationer som krävdes för att ta död på cellerna. Då såg vi att oberoende av vilken dos och vilket cellgift som gavs krävdes samma koncentration i cellkärnan för att få samma effekt. Det kan även ha betydelse i vilken ordning man ger cytostatika.

– Dessutom har jag försökt hitta en metod för individuell behandling av akut leukemi, men det behövs betydligt mer utvecklingsarbete innan den går att tillämpa. Till hennes fynd hör också en eventuell ny markör för resistens, ett protein CRIM1 som finns i större mängd i resistent celler.

Malin Prenkert lägger fram avhandlingen 61; On mechanisms of drug resistance in acute myeloid leukemia 61; fredag den 4 juni. (Källa: Örebro Universitet)



För patienter med skelettmetastaser
VARDAGEN ÄR VÄRDEFULL
BEHANDLA med **ZOMETA**

*Skelettkomplikationer kan försämra
livskvaliteten och förkorta överlevnaden,
ge därför dina patienter en skyddande
behandling för skelettet*

Indikationer: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hypercalcemi) hos patienter emd avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hypercalcemi. **Kontraindikationer:** Graviditet och amning. Kliniskt betydelsefull överkänslighet mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller ingående hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** Vid behandling för att förebygga skelettrelaterade händelser bör kontroll ske med avseende på serumkreatinin och kreatininclearance före behandlingsstart och serumkreatinin bör kontrolleras fortlöpande före varje behandling. Dosen bör reduceras vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion och Zometa rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Patienter som behandlas för att förebygga skelettrelaterade händelser bör ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg och 400 IE av vitamin D. Försiktighet skall iakttas när Zometa används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter, huvudsak cancerpatienter som erhållit behandling med bisfosfonater, inklusive Zometa. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3:e-4:e vecka, koncentratet ska ytterligare spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förmån, förpackning:** Rx, F. ATC-kod: M05BA08. För fullständig information se www.fass.se. Baserad på SPC daterad 2010-01-25.



Novartis Sverige AB | Box 1150 | 183 11 | TÄBY
Tel 08-732 32 00 | Fax 08-732 32 01 | www.novartis.se

ZOMETA
zoledronic acid 

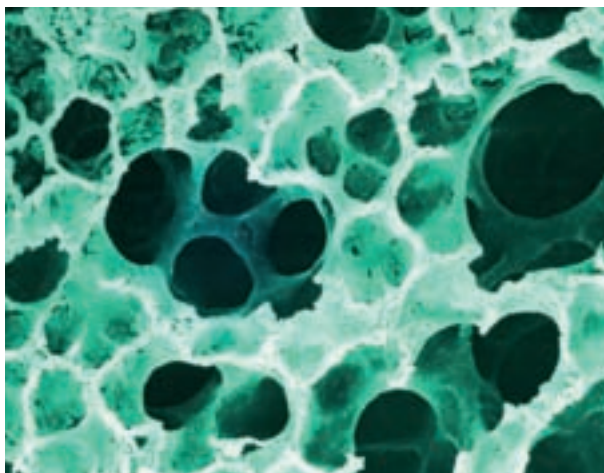
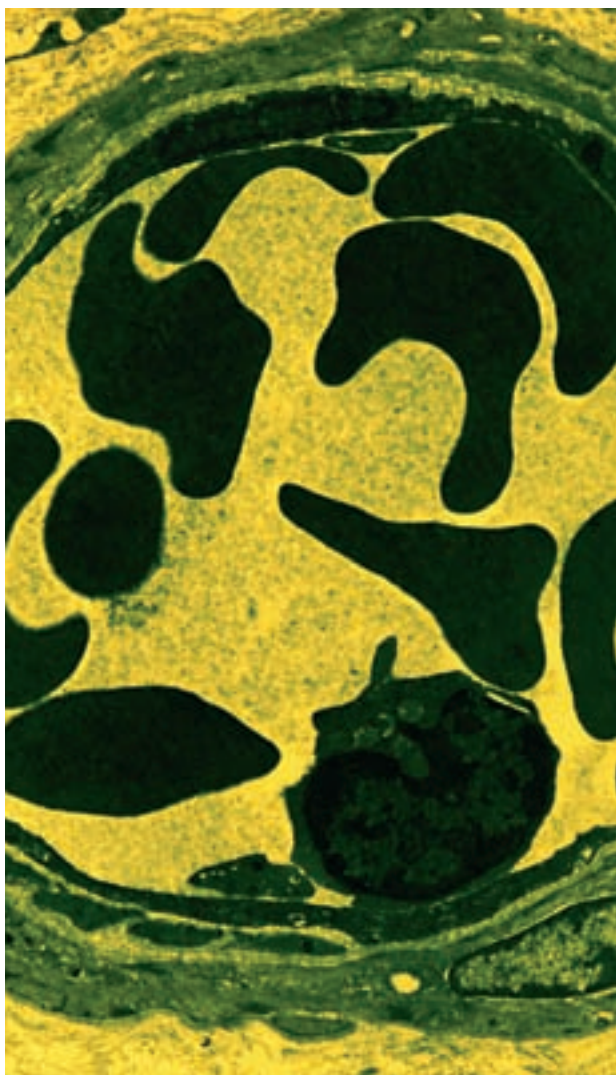
På jakt efter förändringar vid blodcancer

De stegvisa förändringar som leder till cancer i blodceller granskas och kartläggs i den avhandling som Sofie Degerman försvarade vid Umeå universitet den 21 maj. Det finns flera former av blodcancer, gemensamt för dem alla är en oreglerad tillväxt av de vita blodkropparna.

I avhandlingen granskas de förändringar som sker när en normal blodcell utvecklas till cancercell. Målet är att hitta nya möjligheter till behandling och diagnos. Cancer uppstår efter ett antal förändringar i cellens inbyggda kontrollsystem som normalt ska begränsa dess livslängd och stoppa tillväxten om något är fel.

Avhandlingen visar hur en typ av odlade blodceller, lymfocyter, efter en tid genomgår spontana förändringar som ger dem en obegränsad förmåga att dela sig, det vill säga får "evigt liv". Att detta sker är mycket ovanligt och kan till exempel liknas vid processen när leukemi utvecklas hos människa. Att cancercellen skaffar sig "evigt liv" kallas immortalisering.

Genom att lymfocyterna analyserades vid upprepade tillfällen under odlingen påvisades flera steg med betydelse för cellernas fortsatta tillväxt, till exempel tydliga förändringar i uttryck av gener som är betydelsefulla för cellernas förmåga att växa och för igenkänning av och reparation av skador på arvsmassan. (Källa: Umeå Universitet)



Nytt behandlingsalternativ för lungcancer godkänt

Patienter med avancerad lungcancer har fått ett nytt behandlingsalternativ godkänt i EU. Tarceva har fått godkänt för underhållsbehandling. Godkännandet gäller patienter med avancerad icke småcellig lungcancer vars sjukdom är oförändrad efter initial cytostatikabehandling.

I Sverige rör det sig om cirka 700 patienter varje år som kan vara aktuella för behandling. Godkännandet bygger på resultat från en fas III-studie, SATURN. Studien visade att när Tarceva ges som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi fördröjdes sjukdomens spridning och den totala överlevnaden ökade med 39 procent, motsvarande 2,3 månader i medianöverlevnad, jämfört med placebo. (Källa: Roche)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

Anmäl dig till vårt
nyhetsbrev du med på
www.onkologiisverige.se

 **Onkologi** i sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



Trots att det har skett flera stora medicinska framsteg när det gäller behandlingen av cancer finns det fortfarande mycket kvar att göra när det gäller förbättringen av diagnostisering och behandling. Vår forskning och produktutveckling är inriktad på att identifiera nya terapier samt kartlägga viktiga cellmekanismer och härigenom få en bättre förståelse för varför cancer uppstår.

Vi är som företag dedikerade när det gäller att så snabbt som möjligt få fram framtidens individanpassade cancerbehandlingar för att kunna rädda liv och undvika onödigt lidande.

Våra ledord är *passion*, *innovation* och *engagemang*, och vår vision är att cancer ska vara en kronisk eller botbar sjukdom.

Vår forskningspipeline är inriktad på nya, specialiserade behandlingsområden. Därför värderar vi löpande alla nya och pågående projekt med potential att förbättra behandlingen av de som drabbas av cancer.

På Bayer anser vi att läkemedel ska vara effektiva, säkra och tillgängliga för alla patienter. Vi arbetar inte bara för att läkemedel ska nå ut på marknaden, utan även för att de ska hamna hos dem som bäst behöver behandlingen.

Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

Bayer AB, Box 606 SE-169 26 Solna. Tel: +46 8-580 223 00,
Fax +46 8-580 223 01. www.bayerscheringpharma.se

Läkekonsten i historiska bilder

Missa inte sommarens stora och unika utställning **Läke Konst på Prins Eugens Waldemarsudde**. Utställningen visar hundratals originalbilder och reproduktioner ur medicinska böcker under fem århundraden från Hagströmerbiblioteket.

Tyngdpunkten ligger på bilderna, deras konstnärer och trycktekniker. Givetvis finns också mängder med illustrerade böcker att beskåda. Överläkare **Tomas Jansson** har besökt utställningskommissarien Ove Hagelin och ställt några frågor.

Hagströmerbiblioteket grundades 1997 av Svenska läkaresällskapet och Karolinska institutet tillsammans. Biblioteket är uppkallat efter en av stiftarna av Svenska läkaresällskapet tillika Karolinska institutets förste inspektör (rektor), Anders Johan Hagströmer (1753–1830). I slutet på 1980-talet ville Svenska läkaresällskapet inventera sina äldre boksamlingar, som sedan länge hade förvarats i husets källare. Den internationellt kände experten på äldre medicinska och naturvetenskapliga böcker, antikvariatbokhandlaren Ove Hagelin konsulterades och vad han då upptäckte överträffade alla förväntningar.

Inventeringen resulterade i två rikt illustrerade och kommenterade kataloger på engelska över de mest sällsynta och värdefulla böckerna i Svenska läkaresällskapets boksamling, *Rare and Important Medical Books in the Library of the Swedish Society of Medicine* (1989) och *The Byrth of Mankynde othervyse named The Womans Booke. Embryology, Obstetrics, Gynecology* (1990). Dessa kataloger rönt stort intresse bland boksamlare, bibliotekarier med ansvar för historiska sam-

lingar och medicinshistoriker i hela världen. Intresset började gry också i Sverige och Ove Hagelin fick uppdraget att sammanställa en katalog över det äldre bokbeståndet i Karolinska institutets bibliotek, *Rare and Important Medical Books in the Library of the Karolinska Institute* (1992).

”I dag finns över 30 000 katalogiserade böcker på Hagströmerbiblioteket.”

Den märkliga anhopningen av äldre böcker i dessa båda bibliotek har inte förvärvats systematisk av biblioteken genom århundradena, utan består till större delen av donationer och arv från läkare och vetenskapsmän, som aktivt samlat på äldre böcker. Hela Collegium Medicum's bibliotek, som 1816 överlämnade sina böcker till det nybildade Karolinska institutet, finns till exempel inom Hagströmerbibliotekets väggar. Abraham Bäck, Linnè's närmaste vän och förgrundsgestalt inom svensk medi-

cin på 1700-talet, lämnade hela sitt arkiv till Karolinska institutet, vilket än i dag är en ovärderlig skatt för att följa utvecklingen under 1700-talet.

I dag finns över 30 000 katalogiserade böcker på Hagströmerbiblioteket. Förutom de nämnda samlingarna från Svenska läkaresällskapet och Karolinska

institutet finns det depositioner från Apotekarsocieteten, Svenska tandläkaresällskapet, med flera samt arkivsamlingar från framstående svenska vetenskapsmän. Dessutom finns en stor samling porträtt, i olika konstnärliga tekniker, och fotografier över bemärkta personer inom medicin och naturvetenskap.

BILDEN I LÄKEKONSTENS TJÄNST

Karolinska institutet firar i år sitt 200-årsjubileum. Med anledning av jubileet arrangeras en stor utställning, Läke



Konst, på Prins Eugens Waldemarsudde från den 8 maj till den 29 augusti. Det blir den största utåtriktade manifestationen under jubileumsåret. Utställningen ska visa hur de mest framstående konstnärerna genom sekler engagerats för att tydliggöra innehållet i de vetenskapliga skrifterna. Urvalet lägger alltså tyngdpunkten på konstnärerna, bilderna och deras olika trycktekniker (träsnitt, kopparstick, mezzotint, litografier och avslutningsvis fotografier, från de allra tidigaste fram till Lennart Nilssons världsberömda mikroskopifotografier av människokroppens minsta beståndsdelar). Kort sagt hur bilden har tjänat läkekonsten genom seklerna.

OiS har besökt Hagströmerbiblioteket och fått en pratstund med förstandaren och medicine hedersdoktor Ove Hagelin för att få en liten förhandsglimt från den kommande utställningen.

Hur ska man kunna välja ut böcker ur Hagströmerbibliotekets samlingar för en så här stor utställning?

– Det svåraste är att välja bilder som sticker ut, eftersom vi har så rika samlingar. Men om vi börjar med omslaget till utställningskatalogen, som för övrigt kommer att innehålla 133 färgbilder från 139 utställningsobjekt, så kommer den från en bok som har allt man kan önska sig!

– Författaren är Georg Bartisch som utan formell skolutbildning så småningom blev en av dåtida Europas skickligaste ögonläkare. *Ophthalmodouleia* utkom 1583 i Dresden och det lär vara första gången som facktermen för ögonläkekonst (oftalmologi) används. Bokens 88 helsides träsnitt, som är utsökt vackert färglagda för hand, föreställer personer med ögonsjukdomar, iförda vackra kläder och håruppsättningar – en verklig modekatalog från renässanstidens Tyskland!

– Omslagsbilden på utställningskatalogen föreställer ett vindögt barn med så kallad skelhuva. Bokbandet är utfört av en av Tysklands då mest kända bokbindare, Jacob Krause. Det finns också en lång intressant ägarhistoria, men det räcker kanske här om vi säger att det är ett svensk krigsbyte från slottet i Prag, just i slutet på 30-åriga kriget.

– Många av de vackra böckerna har också spelat en viktig roll i vetenskaps-



historien, som till exempel Andreas Vesalius *Fabrica* från 1543, ett revolutionerande verk som lade grunden för den moderna anatomin. Vesalius dissekerade själv kropparna, vilket helt bröt med den medeltida traditionen, då man mest studerade de antika skrifterna, framförallt Galenos, som bara dissekerat hundar och apor.

– Fabrica är med sina vackra träsnitt utförda av Titians elever ett av de stora mästerverken i boktryckarkonstens historia.

Blir det andra anatomiböcker på utställningen?

– Ja, flera verkliga rariteter, och jag vill i det sammanhanget lyfta fram noshörningen Clara! Hon kom från Indien till Europa och turnerade i nästan två decennier innan hon dog i London. – Anatomiprofessorn Albinus ville ge ut den dittills finaste anatomiboken och engagerade därför den skicklige tecknaren och gravören Jan Wandelaar. På två planscher har han använt Clara som bakgrund till sina stora (68 x 49 cm) bilder



– Tack själv, och jag hoppas att jag har kunnat väcka intresse inte bara för utställningen på Prins Eugens Waldemarsudde, utan att flera förstår hur spännande det kan vara med gamla böcker, svarar Ove Hagelin!

– Vi har bildat föreningen Hagströmerbibliotekets vänner, som erbjuder spännande kulturprogram, och jag hoppas att många läsare av Onkologi i Sverige vill bli medlemmar!



HAGSTRÖMERBIBLIOTEKETS VÄNNER

Du får rabatter på böcker från Hagströmerbibliotekets skriftserie, du får delta på visningar av unika böcker och du får inbjudningar till spännande kulturaktiviteter!

Medlemsavgift: 300:-/år

Plusgironummer: 52 51 84-8



Rekommenderad lindring vid långvarig smärta såsom smärta vid cancer*

- Stor prisskillnad – kostnaden för Dolcontin® är lägre än för Oxycontin®.²
- Dolcontin är välundersökt vid nedsatt njurfunktion och beträffande metabolitackumulering.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.²

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat) Rx. Ingår i läkemedelsförmånen, se www.fass.se.

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

Förpackningar och styrkor: Dolcontin depottabletter (12-timmarseffekt) blister 5, 10, 30, 60, 100 mg (49 × 1 st, 25 st, 100 st) och 200 mg (90 st). Dolcontin depotgranulat till oral suspension (12-timmars effekt) dospåse 20, 30, 60, 100 mg (30 st). Dolcontin Unotard (24-timmarseffekt) blister 30, 60, 90, 150 och 200 mg (28 st). Senaste översynen av informationen 2008-10-20. För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, www.pfizer.se.

Beroendeframkallande medel.

✧ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
Narkotiskt analgetikum

✧ Rx
N02A A01

* Dolcontin finns med på 18 av 21 rekommendationslistor.

Referenser 1. Dean, M, Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients, Journal of Pain and Symptom Management. 2. www.fass.se, www.tlv.se, april 2010. Priserna är baserade på genomsnittsdos DDD (definierad dygnsdos enligt WHO). Oxycontin DDD-dos beräknat på 10 mg* 7,5, vilket ger 35,87 kr/dag; Dolcontin beräknat på 10 mg* 10 ger 12,80 kr/dag.

Viktigt att personalen KAN SAMTALA OM DÖDEN

Personalen har en avgörande uppgift att fylla genom att stödja patienter och anhöriga i att kunna samtala om döden och döendet. Det samtalet tar sin början redan i att låta patienten få återberätta sina minnen, att avge en så kallad "livsberättelse". Detta var en av många erfarenheter de båda sjuksköterskorna **Annika Cederholm** och **Anna Åström** fick med sig från en utbildningsdag om symtomlindring vid livets slutskede på Ersta konferens i våras.

En tidig vårdag i mitten av april tar vi tåget från Strängnäs till Stockholm. Vi har fått inbjudan av Betaniastiftelsen, Stockholms Sjukhem och Sapiencia utvecklingscenter för vård och omsorg att delta i en utbildning i "Symtomlindring vid livets slut" på Ersta konferens och hotell, i fin miljö med en fantastisk utsikt över Stockholms innerstad.

Vi är två sjuksköterskor som arbetar med avancerad sjukvård i hemmet på ASIH i Strängnäs, en kommun med omkring 33 000 invånare. Vi arbetar i ett multidisciplinärt team med sjuksköterskor, läkare, kurator, arbetsterapeut och sjukgymnast. Vi erbjuder medicinsk hemsjukvård för patienter i ett palliativt skede i sin sjukdom, med målet att ge våra patienter och anhöriga trygghet, kontinuitet och tillgänglighet dygnet runt.

Kursansvarig för utbildningsdagen var Ulla Burman som hälsade oss varmt välkomna till seminariet. Hon har stor erfarenhet av att utbilda personal inom palliativ vård. Sedan drygt tio år tillbaka driver hon utbildningsföretaget Sapiencia utvecklingscenter och hon har varit med om att utbilda mer än 11 000 personer i grunderna i palliativ vård.

Vi var drygt 70 förväntansfulla deltagare som hade samlats denna vårdag.

Åhörarna var mestadels sjuksköterskor, men även några undersköterskor, läkare och några arbetsterapeuter och sjukgymnaster hade kommit. Vi kom från olika delar av landet med geografisk spridning från Dalarna, Västmanland, Stockholm och Gotland.



Ulla Burman



MÄNNISKAN SÖKER MENING

Dagen började med att Ingrid Underskog, onkologläkare sedan tio år tillbaka som just nu arbetar på Roslagens ASIH, inledde med att belysa vikten av den palliativa personalens människosyn. Människan är en meningssökande varelse som vet att hon ska dö och som var och en handskas med detta på sitt eget sätt, menar hon. Det är viktigt för varje människa att fundera över vad som ger livet mening.

Ingrid Underskog uppmanar oss som personal inom palliativ vård att själva fundera över vad som ger livet mening och över vår egen död. Det är en förutsättning för att våga och kunna möta döende och anhöriga i deras livssituation. Personalens egen rädsla att tala om döden kan påverka den sjukas möjlighet till optimal livskvalitet, anser hon.

"Kan vi helt förstå vad döden innebär?" frågar Ingrid, och svarar att nej det kan vi nog inte, inte helt. Hon menar att det är bra om vi som personal vågar använda ordet död. Människor förstår vad



Ingrid Underskog

"Människor förstår vad 'att dö' är, men 'att gå bort', 'gå hädan', 'somna in' är mer luddiga begrepp som kan tolkas olika av olika människor."

det är, men att gå bort, gå hädan, somna in är mer luddiga begrepp som kan tolkas olika av olika människor.

Reaktioner från åhörarna var att det är för kraftfullt att använda ordet död. Ingrid föreslår då att vi kan ge ett "varningsskott" först. Med det menar hon att vi kan använda försiktigare ord och begrepp som sedan i samtalet leder oss fram till döden. Hon ger oss exempel på hur starkt ordet död är som begrepp. Hon berättar om ett barn, en pojke på fem år som får besked om att mormor är död. Det första pojken säger är "Vem sköt mormor?". Vi har alla olika associationer till ord och begrepp.

Ingrid Underskog låter oss ta del av Alice Rinell-Hermansons forskningsresultat (Institutionen för socialmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala, 1990) där det framkom att hälften av alla närstående inom palliativ vård inte kände

till den dödes inställning till sin egen död.

Vi som personal har en stor uppgift att fylla genom att stödja patienter och anhöriga att kunna samtala kring dessa svåra frågor. Vår erfarenhet är att patienter och anhöriga som kan samtala med varandra får en bättre möjlighet till avslut både genom samtal och handlingar.

HOPPETS BETYDELSE

Ingrid Underskog betonar vikten av att ge patienten möjlighet att på ett meningsfullt och personligt sätt få återberätta minnen och händelser som ett sätt att presentera sig själv och sitt liv, en så kallad livsberättelse. Det är viktigt att varje individ får ge sin "egen" berättelse. Livsberättelsen kan innehålla bland annat tankar, känslor, skuld och hopp. Det finns ett behov av utbildning i samtalsmetodik för oss inom den palliativa vår-

den för att kunna vara ett stöd i att driva ett samtal framåt.

Vårt förhållningssätt mot patienterna skall vara att vi behandlar varje enskild patient som en unik människa, med rätten att kunna tacka nej till olika behandlingar, fortsätter Ingrid Underskog. Hon beskriver hoppets betydelse för människan och betonar att det även gäller för dem som är döende. Även om vi förlorar mycket kan man ställa in sig på nya omständigheter och finna meningen i livet. "Dum spiro, spero" är latin för "Så länge jag andas, hoppas jag".

Som personal har vi en viktig uppgift i att stödja patienter i deras hopp. Förutsättningar för hoppet är att alla är verklighetsförankrade i den situation patienten befinner sig i just nu. Genom teamets erfarenhet och kunskap kan personalen ge stöd så att tankar kring patientens hopp lyfts fram på ett naturligt sätt. Om vi är trygga ger det även lindring till patienter och anhöriga, menar Ingrid Underskog. Hoppet, som patienter beskriver det, kan vara att få leva så normalt som möjligt, att ha bra relationer till sig själv och andra viktiga människor, berättar hon.

Det är viktigt att bygga vården kring de positiva resurser som finns hos patienter och anhöriga. Ingrid Underskog påtalar vikten av att de får använda sina egna inneboende resurser och att inte vi som personal gör "för mycket". Hon talar om att personal inom palliativ vård ibland kan vara "hjälpnödiga", som hon uttrycker det. I vår ambition att göra gott gör vi för mycket och tar över i stället för att uppmuntra till de egna resurserna. Hon menar att patienter och anhöriga mår bra av att vara delaktiga i vården, såväl praktiskt som vid beslut om olika medicinska behandlingar.

EN AVANCERAD VÅRDFORM

Ingrid Underskog fortsatte förmiddagen med att prata om "Aktiv symtomlindrande behandling", vilket hon anser är kärnan i palliativ vård. Hon blir upprörd när patienter får information om att nu finns det "bara" palliativ vård kvar att erbjuda. "Vad då, bara palliativ vård?", undrar Ingrid som anser att det är en avancerad vårdform som syftar till att ge patienten den bästa tänkbara livskvalitet utifrån den enskildes behov.





Aktiv symtomlindring beskriver hon som en strukturerad process i fyra steg: *Analys* – ta reda på patientens symtom oberoende av diagnos. *Information* – kring symtom, till exempel finna orsaken till symtomet. *Behandling/åtgärd* och till sist *Utvärdering*.

Ingrid Underskog poängterade vikten av att vi som arbetar inom palliativ vård "måste tro på patienten". Så länge patienten och de anhöriga inte vet orsaken till de symtom som uppstår förstoras de ofta, därför är det av stor vikt med symtomlindring. En döende patient som inte är symtomlindrad är ofta orolig och otrygg, då gör livet ont. "Att existera gör ont", som Ingrid uttryckte det. De vanligaste symtomen är trötthet, smärta, aptitlöshet och andnöd.

Ingrid Underskog presenterade olika typer av smärta – nociceptiv, neuropa-

tisk, psykogen. I vården av patienter med smärta är det viktigt att göra smärtanalys. Där ska tidsmässiga förhållanden, lokalisering och karaktär ingå: När? Var? Hur?

Det är också viktigt att ta reda på vad smärtan innebär för patienten. Det kan för vissa upplevas som ett straff, hot eller ha religiösa perspektiv. Kunskap om patientens individuella behov och erfarenhet av smärta behöver inhämtas.

Vad gäller smärtbehandling är det viktigt att inte utgå ifrån att all smärta kan elimineras. Enligt Ingrid kan cirka 90 procent av smärtan symtomlindras, viss smärta går inte att få bort helt.

Därefter går Ingrid Underskog igenom olika läkemedel för smärtlindring, dess verkan, biverkningar och olika administreringssätt. Hon anser inte att det spelar någon roll om man ger intravenö-

sa eller subkutana injektioner utan det viktiga är att den som ger injektionen har kunskap och erfarenhet kring det. Hon anser dock att stolpiller inte bör ges i ett sent palliativt skede, då det kan ge obehag för patienten.

Hon tar också upp att vissa patienter kan känna tveksamhet inför att börja med opioider "för tidigt" i sjukdomsförloppet, av rädsla för att bli beroende. Ingrid menar dock att risken för missbruk hos patienter är liten. Hon berättar om vikten av att behandla smärta, för om patienten har obehandlad smärta under längre tid kan den vara svår att bryta.

Anhöriga påverkas också om patienten har smärta. "Det är outhärdligt att se en sjuk anhörig ha ont", säger Ingrid Underskog. "Och då är känslomässigt stöd ovärderligt".

Under föreläsningen berördes många olika symtom och behandlingsmetoder, det var intressant och intensivt och tiden gick väldigt fort. Åhörarna var aktiva och passade på att ställa frågor som Ingrid snabbt och professionellt besvarade.

STANDARDISERAD VÅRDPLAN

Efter lunch tog Marie-Louise Ekeström vid, sjuksköterska med lång erfarenhet av palliativ vård på bland annat Långbroparks palliativa enhet. Nu arbetar hon på Stockholms sjukhem, där hon är projektledare. Hon gav oss information om fördelarna med att använda en standardiserad vårdplan för de döendes sista dygn.

Hon berättade om LCP (Liverpool care pathway), som är en kunskapsbaserad kvalitetsutveckling med vetenskaplig grund. Den är utarbetad i England i syfte att kvalitetssäkra vården och att sprida kunskap om palliativ vård även till akutsjukvården. I dag finns LCP i cirka 20 länder runt om i världen. Den finns på ett 80-tal olika enheter i Sverige.

LCP har 18 tydliga mål som är viktiga för patienter som bedömts vara döende och i livets slutfas. Målen delas upp i tre faser: Initial bedömning, där man tar ställning till om patienten är döende och hur den fortsatta vården ska fortlöpa. Därefter kommer fasen med kontinuerliga bedömningar, där olika symtom bedöms var fjärde eller tolfte timma. Och avslutningsvis finns den tredje fasen som innefattar omhändertagandet efter dödsfallet. Medelvårdtiden med

ABSTRAL® – FÖR GENOMBROTSSMÄRTA* VID CANCER



Abstral® fentanyl matchar
genombrottssmärtans profil
och verkar inom 10 minuter.^{1,2-4,7-8,10}
Dessutom är Abstral® enkelt
och bekvämt att använda.^{1,5,6}



*Genombrottssmärta slår till snabbt, har en intensiv smärtepp och klingar oftast av inom 30 minuter. 1.Davies A (ed.) Cancer-related Breakthrough Pain, Oxford University Press, 2006. 2.Coluzzi PH, Am J Hosp Palliat Care 1998; 15: 13-22. 3.Zepetella G. J Pain Symptom Manage 2008; 35(5): 563-567. 4.McMenamin E, Farrar JT. Expert Rev Neurotherapeutics 2002; 2(5): 625-629. 5.Weinberg DS et al. Clin Pharmacol Ther 1988; 44: 335-342. 6.Zepetella G. Palliat Med 2001; 15: 323-328. 7.Läkemedelsverket, Produktresumé Abstral Sublingual tablet, 2008-02-29, senaste översyn 2009-09-02. 8.Data on file Study SuF-002. 9.Lennernäs B et al. Br J Clin Pharmacol 2005; 59(2): 249-253. 10.R Rauck, A Bartkowiak Curr Med Research & Opinion Vol.25, No 12, 2009; 2877-2885 **Abstral® Förlängd förskrivningsinformation. Produktbeskrivning:** Abstral® (resorbiblet, sublingual) 100, 200, 300, 400, 600 och 800 mikrogram fentanyl. **N02AB03. Indikationer:** Behandling av genombrottssmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta. **Dosering:** Abstral® skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral® sublinguala resorbibletter skall administreras direkt under tunga, i den djupaste delen och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas. Den optimala dosen av Abstral bestäms genom en upptitrering, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dositeringsfasen. Initialt bör en Abstral® dos på 100 mikrogram användas och därefter titreras upp efter behov. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls. Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dositeringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Abstral® är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken

för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar. Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättning av MAO-hämmare. Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år. **Varningar och försiktighet:** Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Abstral innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig för ett barn och att tabletterna därför alltid måste förvaras utom syn och räckhåll för barn. Innan behandling med Abstral® påbörjas är det viktigt att den behandlingen med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats. Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom fentanyl. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral®. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Abstral® hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral® skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemi hypotension, munslår eller mukos. **Interaktioner:** Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinerivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande

medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturer, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda. Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral®. **Graviditet:** Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt. Fentanyl bör ej användas under värbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placentan och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet. **Amning:** Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn. **Trafik:** Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsighet eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral®. **Biverkningar:** De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral®. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar. **Förpackningar:** Resorbiblet, sublingual 100 mikrogram, 10 st och 30 st i blister, Resorbiblet, sublingual 200 mikrogram, 10 st och 30 st i blister, Resorbiblet, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister, Resorbiblet, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister, Resorbiblet, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister, Resorbiblet, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister. **För ytterligare information se: www.fass.se**, Datum för sammanställning: oktober 2009



”Vår erfarenhet är att patienter och anhöriga som kan samtala med varandra får en bättre möjlighet till avslut både genom samtal och handlingar.”

LCP är 48 timmar och om patienten förbättras kan man göra uppehåll från LCP och återgå till annan vårdplan, berättar Marie-Louise Ekeström.

Vid all vård av svårt sjuka är det viktigt att kunna identifiera när patienten endast har några dagar kvar i livet, betonar hon. Bedömning av patientens allmäntillstånd görs och ställningstagande till om försämringen beror på sjukdomens progrediering eller om det beror på en behandlingsbar infektion eller annat tillstånd som kan behandlas. Om tillståndet inte går att behandla eller förbättra har man ett brytpunktssamtal med patient och anhöriga.

Informationen som då ges gör det möjligt för patient och anhöriga att kunna förbereda sig inför det annalkande

slutet. Döendet är en process där det i 80 procent av fallen sker långsamt, enligt Marie-Louise Ekeström. Palliativ vård innebär att inte förlänga eller förkorta livet, men genom god symtomkontroll ge möjlighet till en god livskvalitet, vilket i sig gör att patienterna lever sitt liv längre, berättar hon.

SYMTOMLINDRING

Dagen avslutades med att Ingrid Underskog och Marie-Louise Ekeström gemensamt pratade om symtomlindring de sista dygnet i livet. Palliativ sedering (behandling med lugnande eller sövande verkan) är enligt Ingrid Underskog inte så vanligt. Ofta kan det vara så att vetenskapen om att möjligheten finns räcker för att patienter och anhöriga ska känna

sig trygga. Detta höll många av åhörarna med om utifrån egna erfarenheter.

Många passade sedan på att ställa frågor och diskutera tankar och funderingar med föreläsarna kring de många olika områden som berörts under dagen. Vi kan se underlag till ytterligare utbildningstillfällen där fördjupning i samtalsmetodik, bemötande och i att kunna ge svåra besked på ett bra sätt bör belysas. Vi på ASIH i Strängnäs jobbar mycket med att utveckla vår kommunikativa förmåga vilket kräver ett aktivt löpande engagemang, både individuellt och i teamet.

Ingrid Underskogs framtidsvision är att patienter med andra diagnoser än cancer i större utsträckning ska erbjudas inskrivning i palliativ vård. Hon önskar att palliativ vård ska bli en egen specialitet så att unga läkare blir intresserade av denna vårdform och vill satsa på den.

Vi sjuksköterskor inom palliativ vård efterlyser också en vidareutbildning som leder till specialistsjuksköterskeexamen. Marie-Louise Ekeström arbetar aktivt med att få till en diplomering av sjuk-

VARFÖR SKALL JAG VÄLJA FRAGMIN FÖR ATT BEHANDLA OCH FÖREBYGGA VENÖS TROMBOEMBOLISM, VTE?

Indikationsområden*



-  1. BEHANDLING AV DVT OCH LE
-  2. CANCER
-  3. KIRURGI OCH ORTOPEDI
-  4. IMMOBILISERADE PATIENTER
-  5. INSTABIL KRANSKÄRLSSJUKDOM
-  6. HEMODIALYS OCH HEMOFILTRATION

 **Fragmin – drygt 20 år av erfarenhet, säkerhet och effekt**

 **Fragmin – en välbeprövad trygghet**



sköterskor inom palliativ vård genom SFPO (Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad), något som redan finns för läkare.

Avslutningsvis önskar både Marie-Louise och Ingrid att det ska finnas tillräckligt med bemanning och resurser för att kunna bedriva en god palliativ vård i framtiden över hela landet!

Utifrån de förväntningar vi hade inför utbildningsdagen känner vi oss nöjda. Vi har fått bekräftelse på mycket av det vi gör i vårt dagliga arbete och har även fått nya infallsvinklar. Vi åker hem trötta men uppfyllda och med förhoppning om att kunna förmedla det vi har lärt till våra kollegor.

Om författarna

Annika Cederholm har lång erfarenhet som sjuksköterska inom palliativ vård och en utbildning på magisternivå i palliativ vård.

Anna Åström har lång erfarenhet som sjuksköterska inom kardiologi och är även vidareutbildad till distriktssköterska. Båda är aktiva inom föreningen SFPO, Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad, en sektion inom svensk sjuksköterskeförening.

ANNIKA CEDERHOLM, LEG SJUKSKÖTERSKA, SAMORDNANDE SJUKSKÖTERSKA, ASIH, STRÄNGNÄS VÅRDCENTRAL, ANNIKA.CEDERHOLM@DLL.SE



ANNA ÅSTRÖM, LEG DISTRIKTSSKÖTERSKA, ASIH, STRÄNGNÄS VÅRDCENTRAL, ANNA.ASTROM@DLL.SE





ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX prolong survival in 1st line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad juli 2009.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsytta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

SEON0011001

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

MERCK
SERONO



Katalin Fekete, Anette Gustavsson, Angelica Pannes, Pal Bordas, Anna Nilsson och Nils-Olof Bengtsson

NORRBOTTENS CANCERKIRURGI PÅ SUNDERBY SJUKHUS

Ett litet sammansvetsat gäng

En dag i veckan kommer onkolog Nils-Olof Bengtsson från Umeå till Sunderby sjukhus. Under en fullspäckad arbetsdag träffar han patienter och är med på tre ronder. Han har sista ordet om behandlingen av cancerpatienterna. Men sjukhusets erfarna kirurger har också lärt sig att jobba självständigt.

– Annars skulle det inte fungera, säger Michael Dahlberg, länschef för kirurgkliniken.



Mitt på en åker mellan Boden och Luleå ligger Sunderby sjukhus. Ett stort glas-tak syns vid horisonten när man kör på motorvägen vid byn Sunderbyn.

Sjukhuset invigdes av drottning Silvia hösten 1999 och ersatte då lasaretten i Boden och Luleå. Kompromisslösningen som på den tiden var så omdebatterad har numera blivit accepterad i Norrbotten.

Tidigare opererades cancerpatienter i Piteå, Kalix, Gällivare och Kiruna och rutinerna kunde variera mellan sjukhusen. Utvecklingen har gått mot att allt

mer av vården har centraliserats till Sunderbyn. Hit kommer patienter från hela länet.

Utanför huvudentrén är det alltid folk i rörelse. Många bussar och taxibilar stannar till. Det finns gott om parkeringsplatser. Inne i sjukhuset är miljön fridfull. Glastaket släpper in mycket ljus och det finns ett porlande vattenfall som skapar en lugn stämning vid entrén. Där finns också en restaurang, en kiosk och ett apotek. Två inglasade huvudgator i varsin riktning leder till de olika klini-

kerna. Allt känns nytt och fräscht och det är lätt att hitta.

OPERATION GÅR FORT

På plan 5 i ett litet rum på kirurgmottagningen sitter bröstsjuksköterskan Anette Gustavsson och pratar i telefon. Hon är en viktig person för verksamheten på mottagningen. Vården av bröstcancerpatienter skulle inte fungera utan henne. Det är hon som skickar ut kallelser, ringer om återbesök, bokar in operationer och håller i logistiken i de bröst-ronder som hålls både före och efter en operation.

– Jag samordnar mammografin, patologen, kirurgen och onkologen så att allt flyter på. Dessutom håller jag kontakten med patienterna. Jag ringer alltid till dem dagen efter operation och frågar hur de mår eftersom de allra flesta kan åka hem samma dag som de har opererats. Kvinnorna kan också ringa mig när de vill, säger hon.

Varje år genomgår cirka 25 000 kvinnor mellan 40 och 74 år screeningundersökningar i Norrbotten. De utförs till största delen i två rosa vagnar som flyttas runt mellan städerna. En trafikerar sträckan vid kusten, medan den andra åker runt i inlandet. I Luleå sker undersökningarna på Stadsvikens vårdcentral.

Mammografimottagningen på Sunderby sjukhus tar emot cirka 2 000 kvinnor varje år som kommer antingen från screeningundersökningarna, remitteras från vårdcentraler eller som söker själva direkt till mottagningen.

Om de måste opereras går det fort. Patienter från Boden och Luleå kallas inom en vecka till kirurgmottagningen. De som kommer från andra delar av länet får träffa en kirurg samma dag som de besöker mammografin.

Inom två veckor efter första besöket får de komma tillbaka för operation. Alla bröstcanceroperationer sker på Sunderby sjukhus, om inte hela bröstet ska tas bort och det ska göras en direktrekonstruktion, då skickas patienterna till Umeå.

– Vi är snabba i Norrbotten. Det beror nog på att all cancerkirurgi är centraliserad till Sunderbyn och att vi är några få läkare som arbetar med patienterna. Mammografiläkaren gör klar patienten med mammografi, eventuell ultraljudsundersökning och vävnadsprover eller cellprover. På större sjukhus kan det bli väntetider mellan varje moment, det har vi inte här, säger Angelica Panes, överläkare vid kirurgkliniken.

FLYGANDE ONKOLOG

De korta väntetiderna bekräftas av statistiken. Norrbotten har kortast ledtid från vårdplan till operation av de fyra nordligaste länen. Det är också få patienter som opereras om. Norrbotten är det enda av de fyra länen som ligger på målvärdet 10 procent när det gäller andelen omopererade bröstcancerpatienter, de andra ligger över. Riksgenomsnittet är strax under 20 procent.

– Vi är ett litet sammansvetsat gäng. Flera av oss har jobbat tillsammans i 20 år. Först i Luleå och sedan i Sunderbyn. Vi känner varandra väl och har inget re-virtänkande utan hjälps åt med patienterna, berättar mammografiläkare Pal Bordas.

Trots alla fördelar med cancervården i Norrbotten finns det ingen onkolog på plats.

Nils-Olof Bengtsson, onkolog från Norrlands universitetssjukhus i Umeå, kommer upp en gång i veckan till Sunderby sjukhus. Den här dagen har han tagit flyget klockan 7.50 från Umeå och ska flyga hem klockan 18.00. Det blir en intensiv arbetsdag.

På förmiddagen träffar han patienter. Han får ta hand om de mer komplicerade fallen som exempelvis gravida kvinnor som får bröstcancer, återfallspatienter och sådana som ingår i cancerstudier.

”Norrbotten har kortast ledtid från vårdplan till operation av de fyra nordligaste länen.”







På eftermiddagen är han med på tre ronder. Först är det bröst rond. Nils-Olof Bengtsson, Angelica Pannes och Anette Gustavsson går ner till mammografi-mottagningen där Pal Bordas väntar på dem. Med på den multidisciplinära ronden finns också patolog Katalin Fekete och underläkare Anna Nilsson. I dag ska de gå igenom åtta nyupptäckta fall av bröstcancer och lika många postoperativa fall och bestämma om behandling.

Liksom flera andra i teamet har Nils-Olof Bengtsson lång erfarenhet av att ge svåra besked till bröstcancerpatienter. Genom åren har han insett att det är bäst att vara ärlig och gå rakt på sak samtidigt som han har mycket hopp att ge kvinnorna.

– Tidigare var bröstcancer lika med operation. Nu är det en mängd olika behandlingar som står till buds – hormoner, cellgifter, strålning och kirurgi – och det gäller att utifrån varje enskilt fall bestämma hur mycket av varje man ska ta till, säger Nils-Olof Bengtsson.

VIKTIGT ATT BERÖRAS

Anette Gustavsson har lärt sig att inte ge för mycket information på en gång utan försöka se var kvinnorna befinner sig i processen. En del kan inte ta till sig allt på en gång.

– Det är också viktigt att de får visa känslor och gråta om de vill. Jag brukar försöka diskutera ordet cancer som många har svårt för eftersom de likställer det med döden. Men det behöver ju inte alls vara så.

Angelica Pannes tycker att det är viktigt att som läkare behålla sin förmåga att känna empati med patienterna.

– Samtidigt som man måste hålla en viss distans för att orka med det här jobbet, tror jag att det är viktigt att beröras av patienterna.

Cancerpatienterna utgör den största delen av verksamheten på kirurgmottagningen på Sunderby sjukhus. Varje år sker drygt 200 operationer av bröstcancer, 120 av tjocktarms- eller ändtarmscancer och 25 av strup- eller magsäckscancer. De som lider av cancer i bukspottskörtlarna eller i levern remitteras däremot till Umeå.

För tillfället är det bara Angelica Pannes och en annan kirurg som utför bröstcanceroperationerna på Sunderby sjukhus.

– Vi behöver egentligen vara fyra kirurger. Men jag tycker att det är positivt att vara på ett mindre sjukhus eftersom jag också får göra andra typer av operationer, säger hon.

Det har varit en medveten strategi av Sunderby sjukhus att låta kirurgerna även göra andra ingrepp.

– Det är svårt att rekrytera folk enbart för bröstcanceroperationer. De flesta vill göra andra saker också, säger Michael Dahlberg, länschef för kirurgkliniken.

Han tycker att samarbetet med Norrlands universitetssjukhus fungerar bra, men han skulle önska att det fanns en onkolog på plats.

– Det går inte heller att ta hjälp av telemedicin och ha videokonferenser med Norrlands universitetssjukhus som exempelvis hematologen på Sunderbyn gör. Vi har för många patienter för att det skulle fungera, säger Michael Dahlberg.

HEKTISKA DAGAR

Det blir väldigt hektiska dagar när Nils-Olof Bengtsson kommer upp. Direkt efter bröst rond fortsätter han till övre gastrointestinalronden på röntgenmottagningen och en timme senare är det dags för nedre gastrointestinalronden med kirurger, patolog och röntgenläkare.





Anette Gustavsson

Michael Dahlberg får bråttom att hinna vara med på den sista ronden eftersom han opererar kolorektalpatienter.

– Den enda fördelen med att ta in en onkolog en dag i veckan är att vi kirurger tvingas hålla oss uppdaterade och därigenom blir några slags halvonkologer. Om vi inte kunde fatta självständiga beslut skulle inte verksamheten fungera, säger han.

Fyra sjuksköterskor tar hand om cellgiftsbehandlingarna på sjukhuset. Däremot sker ingen strålbehandling på Sunderbyn utan patienterna måste åka till Umeå. Under fem veckor genomgår de 25 behandlingar där. För en del patienter innebär det att de måste åka 70 mil.

– Det är jobbigt för patienterna. Men det var ett beslut som togs när sjukhuset byggdes att vi inte skulle ha någon strålbehandling här. Däremot tycker jag att det är bra att cancerkirurgin har centra-

liserats till Sunderbyn. Det bor så få människor i Norrbotten att vi måste operera alla cancerpatienter här för att utveckla vår kompetens, menar Michael Dahlberg.

Det är en utmaning att ge vård till en befolkning på bara 200 000 personer utspridda på en yta som utgör en fjärdedel av Sverige. Samtidigt verkar alla överens om att Sunderbyn har blivit ett nav för hela länet. Några få läkare och sjuksköterskor har specialiserat sig på de cancerpatienter som finns. Beslutsvägarna är korta. Nils-Olof Bengtsson känner sina kollegor i Norrbotten väl och har ett bra samarbete med dem.

– Det blir inte samma hierarki och revirtänkande som på de större sjukhusen. Allt blir väldigt personligt på ett sådant här litet ställe. Det märker patienterna, säger han.



Bodil Sundbom och Petra Lundberg

”Det är en utmaning att ge vård till en befolkning på bara 200 000 personer utspridda på en yta som utgör en fjärdedel av Sverige.”



Michael Dahlberg



Pal Bordas

RADIOTERAPINS HISTORIA

Samarbete mellan kliniker och radiofysiker bakom framgång

Radioterapin i Sverige har haft en framstående position, redan från upptäckten av röntgenstrålen. Därefter har även mycket av dagens teknik inom strålbehandling utvecklats i Sverige. En viktig grund för den här framgången är det goda samarbetet mellan kliniker och radiofysiker. Här tecknar professor emeritus **Bo Littbrand** radioterapins historia, från Röntgens upptäckt fram till Skandionkliniken i Uppsala.

Röntgenstrålen upptäcktes i november 1895 av Wilhelm von Röntgen och den första röntgenbilden av hans hustrus hand blev legendarisk. Upptäckten spred sig i ilfart internationellt och 1901 erhöll von Röntgen det första nobelpriset i fysik. Att man insåg de diagnostiska möjligheterna var helt naturligt, men att man så snabbt även såg det som en terapeutisk metod vid cancer var förvånansvärt. Redan den 28 januari 1896 remitterade den amerikanske läkaren E H Ludlam en patient med bröstcancer till sin kollega R Grubbé för behandling med dessa "x-rays".

I Sverige insåg man direkt strålningens möjligheter och vid Stenbecks Röntgeninstitut i Gamla Stan i Stockholm kunde den första patienten med cancer botas år 1899. Det var en 49-årig kvinna med en hudcancer på näsan. 30 år senare presenterades hon vid en internationell radiologisk kongress i Stockholm, frisk och fri från sin tumör. Behandlingen utfördes av Thor Stenbeck med assistans av Gösta Forssell och Georgh Liljenroth.





W C Röntgen och omslaget till hans vetenskapliga skrift.





Fru Röntgens hand.

FÖRSTA SVENSKA KLINIKEN

Gösta Forssell utvecklade och organiserade radiologin i Sverige. Han insåg att diagnostisk och terapeutisk radiologi skulle separeras till två olika specialiteter och att den senare var en klinisk specialitet. Mot den bakgrunden utrustades en lägenhet på Scheelegatan 10 på Kungsholmen i Stockholm för strålbehandling inklusive vårdplatser.

Tillgången på vårdplatser var en av grunderna för den framgångsrika utvecklingen av radioterapi i Sverige. Verksamheten expanderade snabbt och man behövde större lokaler. På Fjällgatan 23 på Södermalm blev en fastighet ledig när skolan Schartau behövde större lokaler och där kunde Gösta Forssell och Einar Bergh 1910 inviga en klinik som döptes till Radiumhemmet.

Namnet motiverades med att man använde radium som behandling och att cancersjuka skulle känna sig lika trygga som hemma. Elis Berven blev dess chef 1912 och när man delade upp det i allmän respektive gynekologisk radioterapi

blev James Heyman 1914 chef för det senare. Verksamheten bedrevs där i nära 30 år varefter den flyttades till Karolinska sjukhuset.

Konung Gustaf V och drottning Viktoria bad Gösta Forssell att komma och informera dem om Radiumhemmets verksamhet. De hade i Holland fått höra om dess berömmelse. Konungen överraskade Forssell med en förfrågan om han kunde göra något för verksamheten. Forssell föreslog då att alla patienter skulle få åka tåg utan betalning till och från Stockholm för behandling och uppföljning. 1918 trädde detta i kraft.

Därmed fick man unika möjligheter att kontrollera behandlingseffekterna för både överlevnad och eventuella biverkningar på lång sikt. Det gav den svenska forskningen i radioterapi stora framgångar och en ledande position internationellt.

Gustaf V:s intresse för cancervården manifesterades även i samband med hans 70-årsdag 1928. Svenska folket gjorde då en insamling för att fira hans födelsedag



Thor Stenbeck undersöker patient tillsammans med assistenter.



Sveriges första patient med botad cancer, en 49-årig kvinna med en hudcancer på näsan, behandlades vid Stenbecks Röntgeninstitut i Gamla Stan i Stockholm 1899. 30 år senare var hon ännu frisk och fri från sin tumör (höger bild). Behandlingen utfördes av Thor Stenbeck med assistans av Gösta Forssell och Georgh Liljenroth.

och detta blev grunden för att utveckla fyra cancerkliniker i Sverige med beteckningen Konung Gustaf V:s Jubileumsklinik. Förutom Radiumhemmet är dessa kliniker belägna i Lund, Göteborg och Umeå.

TEKNIKEN UTVECKLADES

Fram till 50-talet gavs den externa strålbehandlingen främst med röntgenapparater. Vid den tidpunkten startade utvecklingen av apparater med högre energier, i första hand koboltapparater. Det gav möjligheter att fördela strålningen i djupare partier i kroppen och skona de ytliga delarna, som exempelvis huden. Nästa steg var linjäracceleratorn och betatronen.

Betatronen var en uppfinning av den norske fysikern Rolf Widerö. Med betatronen kunde man behandla patienterna med både fotoner och elektroner. Det senare användes främst vid ytlig behandling, till exempel bröstkorgsväggen efter att man tagit bort bröstet vid bröstcan-

cer. Widerös insats hade mycket väl varit värt ett nobelpris.

I Sverige har det skett flera teknikutvecklingar. På KTH konstruerades mikrotroten och racetrackmikrotroten för behandling med fotoner och elektroner med stor precision. I racetrackmikrotroten ingick även en så kallad bladkollimator. Bladkollimatoren används för att precisera strålfältens utbredning och var en annan viktig svensk innovation.

Strålkniven uppfanns av Lars Leksell, som var professor i neurokirurgi på Karolinska sjukhuset fram till sin pension 1974. Denna apparat bestod av ett knippe med koboltkällor riktade mot ett mål i hjärnan. Med denna teknik kunde man med stor precision behandla missbildningar och tumörer med minimal effekt på den normala hjärnsubstansen. Strålkniven har fått en stor internationell spridning.

Ett annat sätt att precisera strålningen är att använda sig av protoner. Erfarenheter av denna strålterapi har i Sve-

”Namnet Radiumhemmet motiverades med att man använde radium som behandling och att cancersjuka skulle känna sig lika trygga som hemma.”



Gösta Forsell insåg att radiologin även var en klinisk specialitet och utrustade därför en lägenhet på Scheelelegatan 10 på Kungsholmen i Stockholm för strålbehandling inklusive vårdplatser. Här bedrevs verksamhet mellan 1906 och 1910. Bilden tagen 2007



1910 flyttade kliniken från Scheelelegatan till Fjällgatan 23 på Söder i Stockholm, och döptes till Radiumhemmet. Trettio år senare flyttade man in i de nuvarande lokalerna på dåvarande Karolinska sjukhuset. Bilden tagen 2007.

rige byggts upp i Uppsala sedan 1960-talet. Utvecklingen har hämmats av de stora kostnaderna för utrustningen. Landstingen vid universitetssjukhusen har nu gått samman så att en gemensam anläggning, Skandionkliniken, skall byggas upp i Uppsala. Den har en beräknad kapacitet att ta emot alla cancerpatienter i Sverige som behöver denna teknik, samtidigt som forskning skall bedrivas vid kliniken. Endast ett fåtal center i världen har dessa behandlingsmöjligheter vilket innebär att kliniken kommer att få stor internationell uppmärksamhet.

HYPERFRAKTIONERING

Kunskaper inom tumörbiologin och radiobiologin har också förbättrat radioterapien på olika sätt. Redan på 20-talet visste man att syret ökade stråleffekten 2–3 gånger. Att detta hade betydelse för tumörbehandling upptäckte man dock först på 50-talet då engelsmännen L H Gray och R H Thomlinson fann att blodkärlen var bristfälligt utväxta i cervixvävnad och att det därmed uppstod en syrebrist. Att avdöda dessa syrefattiga och därmed mer strålresistenta cancer-celler blev en utmaning inom den radiobiologiska forskningen.

I László Révész forskargrupp vid Karolinska institutet fann man att syrets effekt var dosberoende och inte lika påtaglig vid låga stråldoser. Det var grunden till kliniska studier med så kallad hyperfraktionerad strålbehandling, vil-

”Kunskaper inom tumörbiologin och radiobiologin har också förbättrat radioterapien på olika sätt.”

ket innebär att 2–3 behandlingar med låga stråldoser ges varje dag.

Den första randomiserade kliniska studien med hyperfraktionering startades på Radiumhemmet 1971 och gjordes på patienter med urinblåsecancer under ledning av Folke Edsmyr och undertecknad. Det gav en bättre tumörkontroll och överlevnad jämfört med den dåvarande konventionella strålbehandlingen. Hyperfraktionerad strålbehandling har sedan i flera internationella studier visat klara vinster till exempel inom huvudhalsområdet.

Ett annat problem man funnit inom den tumörbiologiska forskningen är att de överlevande tumörcellerna under strålbehandlingens gång kan ha en snabb tillväxt. Ett sätt att angripa detta problem skulle kunna vara att korta den totala behandlingstiden genom så kallad accelererad strålbehandling. Vid den ges behandling två gånger per dag med ungefär samma stråldos som vid en konventionell behandling.

För att utvärdera denna behandlingsmetod har en stor randomiserad studie under Björn Zackrissons ledning genomförts på patienter med cancer i hu-

vud-halsområdet. Denna studie har kunnat genomföras tack vare ett fördömligt samarbete med alla stora cancerkliniker i Sverige. Studien är avslutad och under uppföljning.

UTVECKLING AV STRÅLFORMLER

Vid strålbehandling ger man i allmänhet den totala behandlingen under flera veckor. Detta för att normalvävnaden skall kunna läka vissa strålskador och därmed tolereras men att samtidigt cancertumören avlägsnas. En viktig fråga blir då hur stor den optimala dosen per dag respektive den totala tumördosen är. Ett pionjärbete inom detta område utfördes av Magnus Strandqvist, först på Radiumhemmet i Stockholm, senare på Jubileumskliniken i Göteborg. Han visade sambandet mellan dos per fraktion och totaldos för bot av hudtumörer och effekt på den normala hudvävnaden. Det blev till en viktig grund när man började utveckla olika formler för att få ett biologiskt mått på strålningens tumöreffekt och effekten på normalvävnaden. Under 70- och 80-talet användes i Sverige mest J Kirks CRE-formel (cumulative radiation effect).



EN LJUSARE
FRAMTID FÖR
PATIENTER
MED KLL



Med MabThera plus cytostatika ses för första gången förlängd överlevnad vid KLL

MabThera plus fludarabin och cyklofosfamid i första linjen förlänger överlevnaden signifikant ($p=0.021$) jämfört med bara cytostatika och patienterna lever i genomsnitt 20 månader längre utan återfall.

Ref CLL8: Hallek *et al.* *Blood* 2009 114: Abstrakt 535

MabThera (rituximab) Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2009-08-21

Indikationer: Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom vilka är kemoterapieresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. Behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med cytostatika. Underhållsbehandling av patienter med relapserande/refraktära follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling med kemoterapi med eller utan MabThera. Behandling i kombination med kemoterapi av patienter med tidigare obehandlad och relapserad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. För läkare med medicinska frågor 020-76 24 32.

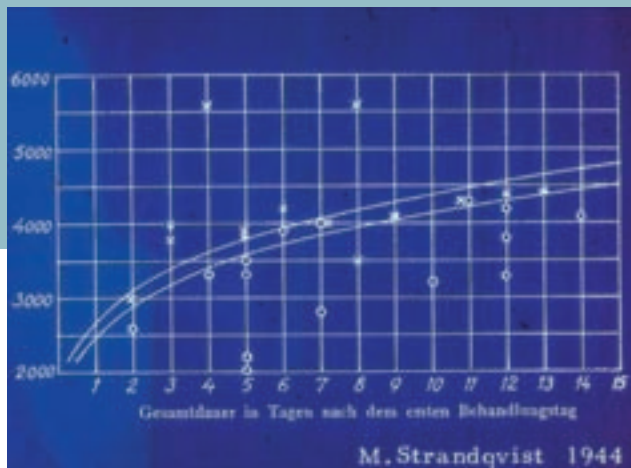


MABTHERA[®]
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES





Professor Anders Brahme, Karolinska institutet, vid racetrackmikrotronen. I behandlingshuvudet ser man även bladkollimatoren.



Från Strandqvists avhandling. Här visar professor Magnus Strandqvist hur den totala stråldosen måste öka för att bota cancertumören när behandlingsdagarna blir fler (den undre linjen). Den övre linjen visar den dos som ger biverkningar och som man ska underskrida.

En stor arbetsinsats gjordes av Gustav Notter och Ingela Turesson vid Jubileumskliniken i Göteborg för att visa formelns styrka och svagheter. Den formel som nu är mest i bruk har benämningen "linear/quadratic equation", där konstanterna α och β skiljer sig mellan olika tumörer och olika normalvävnader.

Analys av kliniska material med denna formel tyder på att den optimala stråldosen vid den dagliga behandlingen kan vara mycket olika för olika cancer typer. Speciellt avvikande skulle prostatacancer kunna vara där en stråldos på 6 Gray per behandling skulle kunna vara mer optimal än 2 Gray som nu är praxis. Anders Widmark vid onkologikliniken i Umeå har med den bakgrunden startat en randomiserad klinisk studie där de två behandlingsprinciperna jämförs vid strålbehandling av prostatacancer.

En viktig frågeställning inom cancerbehandling har varit om kirurgi ska kombineras med strålbehandling. Här har viktiga insatser gjorts inom svensk onkologi. Under ledning av Andre de Schrywer och senare Arne Wallgren utförde man i Stockholm under 60- och 70-talet en stor studie där man visade den positiva betydelsen av att kombinera strålbehandling med kirurgi vid behandling av bröstcancer.

Vid onkologikliniken i Uppsala startades en klinisk studie på patienter med

cancer i ändtarmen. Bengt Glimelius och hans medarbetare kunde visa de kliniska fördelarna med att kombinera strålbehandling med kirurgi. Båda dessa studier har väckt stor internationell uppmärksamhet. Detta är även exempel på det utomordentligt goda samarbete som alltid rått mellan onkologer och kirurger i Sverige och som varit till stort gagn för våra cancerpatienter.

MED DATORERNAS HJÄLP

Datorisering inom radioterapi har gett stora framsteg. Vid planering av strålbehandling för den enskilda patienten är det av största vikt att strålningen endast omfattar tumören med dess utbredning och att samtidigt den normala vävnaden skonas i största möjliga mån.

Datortomografin (skiktröntgen) ger information både om utbredningen av olika organ och tumörer, liksom om strålningens genomträngningsförmåga i kroppen. Det har skapat ett underlag så att varje patient får en individuellt datoriserad planering av sin strålbehandling. För att uppnå detta riktas strålningen från olika håll och sammanvägs med hjälp av datorerna.

Ett nytt sätt att angripa problemet har varit att utgå från tumörområdet och därefter låta datorerna beskriva den optimala strålfördelningen. Benämningen av denna teknik är "Intensity Modu-

lated Radiotherapy" IMRT. Detta är ett komplicerat sätt att arbeta med datorerna och fordrar stor datorkraft. Utvecklingen av den här tekniken har främst utförts av Anders Brahme vid Karolinska institutet.

Med denna metod kan man ytterligare begränsa strålningen till tumörområdet och skona den omgivande normalvävnaden. Särskilt för behandling inom huvud-halsområdet har det visat sig vara mycket effektivt. Denna nya teknik används allt mer i Sverige och den har fått en internationell spridning.

Radioterapi i Sverige hade som ovan framgår redan i dess start en framstående position. Det utomordentligt goda samarbetet mellan kliniker och radiofysiker har varit en viktig grund för den fortsatta lyckosamma utvecklingen.

Det är också glädjande att kunna konstatera att svenska forskningsbidrag är internationellt uppmärksammade och har ett mycket bra renommé. Samarbetet mellan de svenska onkologiska klinikererna, som manifesterats i flera gemensamma kliniska studier, och utbyggnaden för protonterapi gör att man kan se framtiden med stor tillförsikt och optimism.

BO LITTBRAND, PROFESSOR EMERITUS, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGS-VETENSKAP, UMEÅ UNIVERSITET, BO.LITTBRAND@ONKOLOGI.UMU.SE

KAMPEN MOT MUTANTERNA SUBVENTIONERAS



IRESSA (gefitinib) ingår nu i högkostnadsskyddet.

I sitt beslut skriver TLV att IRESSA sammantaget framstår som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ i och med en bättre eller likvärdig effekt än andra behandlingsalternativ och bidrar till höjd livskvalitet för patienter med EGFRm+ NSCLC.

Läs hela beslutet på www.tlv.se.

IRESSA (gefitinib). Rx, EF, Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: IRESSA är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de kan indirekt leda till dehydrering. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-30. För mer information och aktuella priser se www.fass.se

IRESSA[™]
gefitinib

AstraZeneca 

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00

NEW FRONTIERS IN CANCER RESEARCH AND THERAPY,
NOBEL FORUM, 11-12 MARS 2010

Terapeutiska innovationer i kampen mot cancer

Det var ett brett program som presenterades på konferensen "Frontiers in cancer research and therapy" på Karolinska institutet i mars. Arrangörerna ser konferensen som en årligen återkommande möjlighet att utbyta nya, spännande idéer mellan grundforskning och translationell forskning, med målet att öppna nya gränser inom cancerforskning och cancerterapi. **Bertrand Joseph, Katja W Panaretakis, Markus Dagnell och Theocharis Panaretakis** rapporterar här de mest spännande nyheterna från årets konferens.

Den årliga konferensen "Frontiers in cancer research and therapy" på avdelningen för onkologi/patologi vid Karolinska institutet attraherade ett stort antal deltagare, inte enbart från avdelningen, utan även från övriga Karolinska institutet. Det var ett mycket dynamiskt möte med enastående presentationer om både grundforskning och translationell forskning mot ett brett spektrum av maligniteter.

Chefen för organisationskommittén, **Arne Östman**, hälsade välkommen till konferensen och uttryckte sin förhoppning om att denna konferens ska kunna fungera som en plattform för nya, spännande idéer för att öppna nya gränser inom cancerforskning och -terapi. Han hoppades också att detta möte ska komma att utgöra en gemensam grund för forskare och kliniker att rapportera sina resultat och börja nya och givande samarbeten som kommer att leda till nya behandlingar av cancer.

TUMÖR BIOLOGI

- Det vetenskapliga programmet inleds med **Oriol Casanovas** från Catalan Institute of Oncology, Spanien, som redogjorde för tumörcellers anpassning till antiangiogena behandlingar. Angiogeneshämmare som riktar sig mot VEGF-signalvägen har visat sig vara effektiva i prekliniska cancermodeller och flera angiogeneshämmare har validerats terapeutiskt i kliniska prövningar.

Även om antitumöreffekter och bättre överlevnad hos patienten ofta är uppenbara i dessa studier brukar tumörtillväxten successivt komma tillbaka. Detta återspeglar flera bakomliggande mekanismer för anpassning till antiangiogena behandlingar. Casanovas laboratorium har observerat att angiogeneshämmare riktade mot VEGF-signalvägen uppvisar positiva antitumöreffekter, men att de samtidigt framkallar tumöranpassning och progression till stadier av ökad malignitet, ökad spridningsförmåga i omgivande vävnad och, i vissa fall, en ökning av lymf- och fjärrmetastaser till levern. Denna insikt motiverar framtida kliniska studier för att utveckla varaktiga antiangiogena behandlingar.

Invasivitet och metastaser utgör kännetecken för cancer, för vilka mekanismerna fortfarande är under utredning. Multifotonmikroskopi (MPM) har blivit den viktigaste metoden för att undersöka cellstruktur och funktion i vävnader och organ, inklusive invasion och progression av cancerlesioner.

- **Peter Friedl** från Nijmegen centrum för molekylär biovetenskap, Holland, har genom att använda en ny metod av IR-MPM vid våglängder över 1 080 nanometer (som ger bättre djupvävnadsmikroskopi i ett ortotopiskt fibrosarkomxenograft), kunnat visa djupa kollektiva invasiva trådar som består av flera hundra sammanhängande celler.

Dessa flercelliga enheter sprids och rör sig samtidigt med hastigheter på upp till 200 mikrometer per dag längs befintliga blodkärl, men inte längs tumör-inducerade neokärl, och förökar sig på det sättet; ett koncept som Friedl kallar "kollektiv invasiv tillväxt". Genom att påverka överlevnadsfrämjande integriner påverkades både primär tillväxt, överlevnad och ökat motstånd mot experimentell terapi. Följden blev att integrinmedierade signaler, som exempelvis mikromiljörelaterade bestämningsfaktorer för svaret på en behandling, försvann. Sammanfattningsvis identifierar intravital (in vivo) djuptumörsavbildning med IR-MPM tumörkärlsgränssnittet som en prefererad nisch för invasiv tillväxt, radioresistens och förbättrad preklinisk cancerbehandling.

Hypoxia, det tillstånd av låg syrespänning som finns i alla solida tumörer större än en kvadratcentimeter på grund av otillräcklig blodtillförsel, är kliniskt förknippat med metastaser och dåliga patientresultat, även om de bakomliggande processerna fortfarande är oklara.

- **Amato Giaccia** från Stanford University, USA, visade att ökningen av det extracellulära matrixproteinet lysyloxidas (LOX) korrelerar med metastatisk sjukdom och är nödvändig för hypoxi-inducerad metastasering. Enzymatiskt aktivt utsöndrat LOX som påverkar kollagenfibrer utanför cellen ökar integrinaktiviteten, vilket resulterar i cellrörelse.



Deltagare Pavel Pisa (tv) i diskussion med organisatör Arne Östman

I matrix efterlämnas ett spår som skapar en länk genom vilken andra celler kan röra sig, vilket ger en "motorväg till metastasering". Giaccia drog slutsatsen att en antikroppsbasead hämning av LOX är en attraktiv mekanism för att kontrollera alla stadier av metastaser.

- **Lorenz Poellinger** från Karolinska institutet diskuterade ytterligare mekanismerna bakom hypoxi-inducerad tumörcellsdifferentiering, som tillåter cancerceller att överleva i svåra förhållanden med låg syresättning och näringstillgång. Mus ES-celler utsattes för olika kombinationer av hypoxi och/eller aktiv Notch-signalering. Förändringarna i transkriptomet kunde delas in i olika kategorier, vilket återspeglade olika typer av hypoxi och Notch-signaleringsintegration. Poellinger föreslog att identifiering av gener som regleras av hypoxi och Notch-signalering kan ge en molekylär plattform för att bättre förstå skärningspunkten mellan de två signaleringskaskader i normal utveckling och cancer och därmed ge nya mål för cancerbehandling.

- Cancerframkallande cellers betydelse i glioblastomets tumörprogression och terapisvar diskuterades av **Rosella Galli** från Stem Cell Research Institute, Italien. Hon visade att olika subpopulationer av glioblastoma multiformeceller

(GBM), framrenade från GBM-patienter och från cancerstamcellinjer (CSC-linjer) baserat på uttrycket av EGFR, är molekylärt distinkta och potentiellt karcinogena.

EGFR-uttryckande tumörinducerande celler (TICs) uppvisar anmärkningsvärt nog den mest malignt funktionella och molekylära fenotypen. Därmed främjas eller hämmas tumörbildning av modulering av EGFR-uttrycket genom påkopplande respektive avkopplande strategier i CSC-linjer. Detta öppnar en möjlighet för nya terapeutiskt relevanta scenarier, eftersom närvaron av funktionellt heterogena delpopulationer av TIC inom samma tumör kan påverka det kliniska svaret på behandlingen.

Rosella Galli föreslår att en kombinationsbehandling är nödvändig mot både de EGFR-uttryckande celler som svarar på tyrosinkinashämmare (TKIs) och de resterande EGFR-negativa tumörsubpopulationerna som inte svarar på TKI, genom att utveckla regimer specifikt riktade mot båda dessa kvarvarande subpopulationer.

CANCERGENETIK

- **Andrew Futreal** från Sanger Institute, Storbritannien, har arbetat med identifiering av gener som ökar mottagligheten för bröst- och äggstockscancer och karakterisering av somatiska gene-

tiska förändringar i bröstcancer och gynekologiska maligniteter. Han presenterade sitt laboratoriums syn på identifiering av somatiska mutationer i mänsklig cancer via storskaliga genomiska metoder och tillämpningen av molekulärgenetik för att kunna klarlägga terapeutiska mål i cancer. Han pratade också om den somatiska genterapins potentiella roll i patientstratifiering till konventionella cancerterapi, liksom om identifieringen av mutationer i Cancer Genome Project.

Cancer Genome Project har börjat använda sig av sekvensering av stora exoner som en metod för att identifiera cancer-gener i olika tumörtyper, som exempelvis BRAF-mutationer i melanom, kolorektal cancer och andra cancerformer; ERBB2-mutationer i icke småcellig lungcancer; varianter av KRAS-mutationer i kolorektal cancer; FBXW7- och PTEN-mutationer i akut lymfatisk T-cellsleukemi.

- **Jussi Taipale** från Karolinska institutet använder "genome-wide screens" och systembiologi för att samla information om signalvägar som styr celltillväxt och cancer. Forskargruppen studerar molekylära mekanismer bakom cancerutveckling inklusive uttrycket av gener. Ett särskilt fokus läggs på den signalväg som regleras av hedgehogprotein.

Viktiga frågor som ska besvaras är varför det krävs ett så stort antal gener för en cancerutveckling respektive varför olika typer av gener är muterade vid olika former av cancer. Gemensamt för de flesta cancerformer är en avvikande cell-signalering, men den skiljer sig mellan olika cancerformer. De molekylära mekanismerna bakom tjocktarmscancer är exempelvis inte desamma som vid hudcancer.

- Det blir allt tydligare att epigenomet påverkar uttrycket av genomet i tre dimensioner inom den nukleära arkitekturen. Genetiska och epigenetiska mekanismer interagerar exempelvis vid en cancerutveckling. **Rolf Ohlssons** grupp vid Karolinska institutet har utvecklat nya tekniker för att undersöka dessa förhållanden med sekvenseringsanalys med hög genomströmning.

Denna strategi tillåter bedömningen av faktorer som upprättandet av långväga interaktion mellan kromatinfibrer i samma kromosom eller mellan kromo-

En regim som inkluderar

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

**Bevisad prevention av
cytostatikainducerat
illamående och kräkningar**

Låt EMEND bli en del av antiemetisk regim
Börja tidigt, ge EMEND dag 1 i behandlingscykel 1

Nu med utökad och samstämmig evidens med flera medelemetogena cytostatikaregimer för behandling av flera olika tumörtyper som:
bröst • kolorektal • lung • ovarial



20% (ARR)*

**Förbättring av cytostatikainducerat
illamående och kräkningar jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid cisplatinbaserad
cytostatikaregim¹**

Se studiedesign A

*Primärt effektmått: "Complete respons (ingen kräkning, ingen tilläggsterapi) 68% EMEND (n=520) jämfört med 48% kontroll (n=523) p<0,001



14% (ARR)**

**Förbättrad kontroll av emesis jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid medelemetogen
cytostatikaregim²**

Se studiedesign B

**Primärt effektmått: Emesis 76% EMEND (n=425) jämfört med 62% kontroll (n=406) p<0,01

Studiedesign A (Warr et al, 2005): I 2 multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, jämfördes en regim med EMEND (aprepitant) med en regim med 5HT₃-receptorantagonist (aktiv kontroll) hos 1043 cisplatin-naiva patienter som fick en cytostatikaregim som inkluderade ≥ 70 mg/m² (medeldos 80 mg/m²). Data som presenteras är ett kombinerat resultat för dessa två studier. **Studiedosering:** Regimen med EMEND inkluderade aprepitant (125 mg P.O), ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (12 mg P.O) dag 1; EMEND (aprepitant (80 mg P.O) dag 2 och 3; och en engångsdos dagligen av dexametason (8 mg P.O) dag 2-4. Den aktiva kontrollregimen inkluderade ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (20 mg P.O) dag 1; och dexametason (8 mg P.O) två gånger dagligen dag 2-4. Primärt effektmått: "Complete Respons" (ingen emesis eller tilläggsterapi) under 5 dagar.¹

Studiedesign B (Rapoport et al, 2009): Data från en fas 3, randomiserad, könsstratifierad, dubbelblind studie som utvärderade patienter med fastställd malignitet naiva till medelemetogen cytostatika eller högemetogen cytostatika som var ordinerade att få en singeldos av regim med ≥ 1 medelemetogen cytostatika. **Studiedosering:** Gruppen som behandlades med EMEND: Dag 1 - EMEND 125 mg, ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 12 mg; Dag 2 och 3 - EMEND 80 mg en gång dagligen. Kontrollgruppen: Dag 1 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 20 mg; Dag 2 och 3 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen. Primärt effektmått: Ingen kräkning under 120 timmar efter cytostatikabehandlingen.²

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg.

Indikation: Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. EMEND ges som en del av kombinationsterapi.

Dosering: EMEND ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT₃-receptorantagonist. Den rekommenderade doseringen av EMEND är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt dagligen Dag 2 och 3.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytochrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND.

Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

1. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278-85.

2. Rapoport BL et al. [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck Sharp & Dohme Corp., ett dotterbolag till Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA.
MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA, 08-626 14 00.

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)



Talare Peter Friedl (tv) i diskussion med Lars Holmgren, en av organisatörerna.

somer. Gruppen har upptäckt att kromosomerna bildar nätverk som styr arvs-massans funktion och som kan rubbas epigenetiskt, via en nedärvd extragenetisk information från cell till cell.

Tekniken används också för att utforska det epigenetiska cancerursprunget hos människor, för att utröna om alla humana cancerformer har epigenetiska skador i stamcellerna. Det övergripande syftet med Rolf Ohlssons forskning är att bryta ny mark i förståelsen av den tredje dimensionen av epigenomet med avseende på cancer.

- Cancerföreningen i Stockholm firar i år hundraårsjubileum. **Ulrik Ringborg** från Karolinska universitetssjukhuset representerade Cancerföreningen och gav en mycket intressant rekapitulering av händelserna som ledde till bildandet av föreningen och av dess aktiviteter under dessa 100 år.

Cancerföreningen bildades 1910 för att administrera pengar som samlats in för att grunda Radiumhemmet – då en privatklinik för strålbehandling av cancerpatienter. Jubileumsfonden bildades 1928 av medel som samlats in bland svenska folket som en gåva till konung Gustaf V:s 70-årsdag. De insamlade medlen användes dels till att bygga fyra så kallade Jubileumskliniker för cancer-

patienter i Lund, Göteborg, Umeå och det nuvarande Radiumhemmet, dels som grundplåt i en fond för cancerforskning.

Fonderna har, i enlighet med sina stadgar, samma syfte – att stödja den patientnära cancerforskningen i Sverige.

LÄKEMEDELSUTVECKLING OCH MÅLRIKTAD TERAPI

En av de viktigaste mekanismer genom vilken läkemedel fungerar mot cancer är genom att inducera dödlig skada på cancerceller. Cancerceller har utarbetat ett antal mekanismer för att undvika såväl initierandet som genomförandet av celledöd, som till exempel överuttryck av antiapoptotiska medlemmar av Bcl-2-familjen. **John Reed** från Sanford-Burnham Medical Research Institute, USA, presenterade de senaste genombrotten inom cancerbehandling som syftar till att neutralisera Bcl-2.

Efter det framgångsrika införandet av ABT737, en Bcl-2/xL-antagonist, har flera sådana molekyler genererats för att riktas mot flera av Bcl-2-familjens antiapoptotiska proteiner. Dessutom har läkemedel skapats som kan konvertera antiapoptotiska Bcl-2-medlemmar till proapoptotiska ämnen.

Reed drog slutsatsen att det finns en hel del hopp för dessa ämnen och att ett

antal kliniska studier har inletts för att utvärdera deras terapeutiska effekter.

- En alternativ strategi för att övervinna cancercells celldödsresistens är att aktivera döds-receptorer som är närvarande men vilande i cancercellerna. **Avi Ashkenazi** från Genentech presenterade sådana terapeutiska strategier med monoklonala antikroppar riktade mot den mänskliga DR5-receptorn.

Dessa antikroppar framkallar tumörcellapoptos in vitro, visar potent antitumöreffekt i musmodeller och är just nu i klinisk prövning, men deras verkningsmekanism in vivo är inte helt klarlagd. Fc-medierad interaktion med FcγRs på leukocyter förstärkte apoptosaktivering genom DR5-agonisten MAb drozitumab, som inducerade celledöd i tumörcellerna. Både drozitumab och anti-CD20 MAb rituximab utövar FcγR-beroende antitumöraktivitet.

Dock kräver rituximabs effekt aktiverande FcγRs, medan drozitumab var lika effektivt både tillsammans med aktiverande och hämmande FcγRs. Detta indikerar att den proapoptotiska DR5-signalering är beroende av FcγRs i stället för ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Dessa fynd ger ny insikt om verkningsmekanismen för DR5-agonist monoklonala antikroppar och



Wyeth

- är nu en del av Pfizer

TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer^{1,2}

Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.²

Referens: 1. Hudes et al. NEJM 2007;356:2271-2281 2. www.fass.se

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

TORISEL är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Mantelcellslymfom

TORISEL är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom [MCL] .

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se www.fass.se.

Senaste översyn av produktresumé: 2010-01-25

Wyeth AB, Box 1822, 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00. www.pfizer.com

 **TORISEL**[®]
(temsirolimus) injection

M10025TOR.SV



Talarna Lorenz Poellinger (tv) och Amato Giaccia (th)

tyder på att starkare FcgR-bindning kan öka deras effektivitet.

- Hedgehog-signaler, som är en viktig reglerare av embryonal utveckling, kontrollerar celldelning och/eller bestämningen av cellens öde. Med identifieringen av hedgehog-receptorn PTCH1 som en tumörsuppressorgen som ligger bakom den humana basalcellscancer NBCCS (nevroid basal cell carcinoma syndrome), var hedgehog-signalvägen fast förknippad med cancer. **Rune Toftgård** från Karolinska institutet presenterade deras senaste upptäckter om Hedgehog-signaleringskaskader, och de paralleller som kan dras från hedgehog-signaler i hudens stamceller under hårsäcksbildning och som kan bidra till utveckling av cancer.

- Tumörsuppressorproteinet p53 är en transkriptionsfaktor som har en viktig roll i bevakningen av cellen som svar på olika stress-signaler, genom induktion av cellcykelstopp, apoptos eller senescens. Inaktivering av p53-funktionen har en avgörande roll i tumörutvecklingen. Tp53-inaktivering av tumörer sker via två generella mekanismer: i) inaktivering av p53-funktion med punktmutationer i p53 självt eller ii) genom det partiella upphävandet av signalvägar eller effektmolekyler som reglerar p53-aktivitet.

En serie genetiska modeller har dock visat att återställandet av p53-aktivitet i etablerade tumörceller är ett ovanligt effektivt ingripande. **David Lane** från ASTAR och Karolinska institutet, presenterade sina ansträngningar för att återaktivera vildtyp p53 i cancerformer där MDM2 är överuttryckt genom att introducera nutlin som skulle kunna tränga undan p53 från MDM2.

- **Sonia Lain** från Karolinska institutet gav ytterligare insikter om möjliga strategier för att reaktivera p53. Hennes grupp har försökt hitta och optimera små molekyler som verktyg för grundforskning och för potentiell användning i klinik. Hittills har de screenat över 34 000 molekyler och identifierat och optimerat två av dem, som visat antitumöraktivitet i djurmodeller.

Verkningsmekanismen för dessa molekyler har också klarlagts, vilket nu gör det möjligt att genomföra strukturella biologiska studier för vidare optimering. En av dessa substanser är tenovin 6, en hämmare av proteindeacetylaseraktivitet hos klass III-histondeacetylaser (eller sir-tuins) och är därför en modulator av epigenetiska händelser.

Denna hämmare kan användas för att förbättra säkerheten vid behandling av patienter med tumörer som har kvar en vildtyp p53 eller alternativt skydda nor-

mal vävnad hos patienter med tumör som redovisar defekt i p53.

- **Keith T Flaherty** från Massachusetts General Hospital Cancer Center, USA, presenterade sina senaste framsteg för behandling av melanom. Han angav att behandling vid avancerat melanom har gått långsamt framåt under de senaste tre decennierna.

Kartläggningen av KIT-mutationer i en liten andel melanompatienter år 2005, gav en omedelbar möjlighet att utvärdera betydelsen av KIT som ett terapeutiskt mål i melanom utifrån validerade KIT-hämmare. Identifieringen av BRAF-mutationer år 2002 var den händelse som vände uppmärksamheten mot melanomfältet inom det här fältet. Sju år gick mellan identifiering av BRAF-mutationer och validering av detta mål i melanompatienter med en potent och specifik BRAF-hämmare, PLX4032.

I en tidig fas av den kliniska prövningen med melanompatienter med BRAF-mutationer, observerades positivt svar i de allra flesta patienter och PET-skanning visade metabola förändringar så tidigt som två veckor in i behandlingen. Keith Flaherty drog slutsatsen att KIT- och BRAF-riktade behandlingar ger ett nytt paradig för anpassning av behandling till somatiska genetiska förändringar som identifierats innan behandlingen inleds.

Ytterligare genetiska upptäckter kan utgöra en grund för kombinationer av riktade behandlingar.

TIDIG UPPTÄCKT, MOTTAGLIGHET OCH PREVENTION

- Under den andra mötesdagen byttes fokus från behandling till förebyggande åtgärder. Möjliga strategier för att cancer antingen kan förhindras eller upptäckas tidigt diskuterades. **Anthony Howell** från University of Manchester, Storbritannien, gav en lysande presentation om faktorer som kan associeras med bröstcancer, faktorer som kost, motion, rökning och miljö. Han presenterade sina senaste fakta som korrelerade fettreduktion med en minskad risk att utveckla bröstcancer.

- **Henrik Grönbergs** forskargrupp vid Karolinska institutet fokuserar på de genetiska faktorerna bakom prostatacancer. Med hjälp av stora, populationsbaserade studier finns i Sverige en unik

möjlighet att dels hitta ärftliga faktorer, dels identifiera män med en hög risk att drabbas av prostatacancer och hos dessa försöka förebygga sjukdomen. Särskilt rapporterade han försök att använda SNPs (single nucleotide polymorphisms) som markörer för en tidig prognos för om den enskilde riskerar att utveckla prostatacancer.

- **Per Hall** från Karolinska institutet presenterade data från deras nystartade KaroMam-studie. Syftet med denna studie är att förstå vilka faktorer som påverkar risken att insjukna i bröstcancer. I framtiden kan vi förhoppningsvis bedöma den individuella risken att insjukna i bröstcancer. Detta leder i sin tur till att man kan anpassa mammografiscreeningen för varje kvinna.

- Kolorektal cancer är en vanlig sjukdom där den övergripande prognosen fortfarande är dålig. Cancer i tarmen utvecklas alltid över premaligna lesioner, polyper, som är möjliga att upptäcka och ta bort och därmed minska risken för cancer. Även om kolorektal cancer är vanligt sker insjuknandet ofta vid hög ålder, varvid det har varit svårt att bevisa nyttan av allmän screening. I Sverige inleddes först nyligen en klinisk prövning som erbjuder FOBT (fekalt ockult blodtest) för alla individer över 60. **Annika Lindblom** från Karolinska institutet presenterade sina nya studier för att förebygga kolorektal cancer. Under de senaste åren har "genome wide association studies" (GWAS) utförts för att studera cancer och andra komplexa sjukdomar. För kolorektal cancer har tio vanliga SNPs definierats som påverkar risken för kolorektal cancer med ett OR mindre än två.

Dessa SNPs förklarar väldigt lite av den överhängande släktrisken och kan ännu inte användas för individualiserad riskprofilering. Data från föreningens studier av dessa SNPs tyder på att det fortfarande finns mer måttliga riskgener för att förklara släktskapets bidrag till kolorektal cancer.

Den önskade slutpunkten för många medicineringar är tumörcelldöd och **Caroline Dives** forskargrupp vid University of Manchester, Storbritannien, har inriktat sin forskning på serologiska biomarkörer för apoptos och nekros. Ett stort antal kliniska studier på konventionella och nya cancerbehandling pågår. En

analys med de monoklonala antikropparna M65 och M30 apoptosense upptäcker intakt och caspase-kluvet cytoke-
ratin 18 (CK18) och har föreslagits som serologiska biomarkörer för celldöd.

Studier med plasmaprover tagna från friska kontrollpersoner och patienter med småcellig lungcancer (SCLC) under den första omgången av kemoterapi med platina analyserades med hjälp av M65 och M30 apoptosense.

Oberoende av alla kända kliniska och biokemiska prognostiska drag var förhöjt M65 kopplat till en dålig överlevnadsprognos. M30- och M65-signaler ökade under de första åtta dagarna av behandlingen och minskade sedan till värden som närmar sig dem som sågs hos friska kontrollpersoner. Serologiska biomarkörer för celldöd integreras nu i både akademiska och läkemedelsindustriella prövningar som farmakodynamiska biomarkörer för att påskynda ny läkemedelsutveckling.

- I den andra delen av sin presentation redogjorde **Caroline Dive** för studier på cirkulerande tumörceller. Genom att använda Veridex cell search system är det möjligt att räkna och utvärdera cirkulerande tumörceller och man kan förutsäga sjukdomsåterfall. Dessutom kan tillräckligt rena cellpopulationers biologi ge information om optimala strategier för läkemedelsbehandling om de kan isoleras.

IMMUNTERAPI

- **Olivera Finn** från University of Pittsburgh, USA, redogjorde för sin grupps arbete, vilket definierar skillnaden mellan kroppsegna molekyler som tolereras av immunsystemet och onormala former av de kroppsegna molekyler som är tumörassocierade antigener och som uppfattas som främmande av immunsystemet och därmed inte omfattas av tolerans eller autoimmunitet.

Dessa onormala kroppsegna molekyler är kandidater till att fungera som antigener i säkra och effektiva cancertvacciner.

Olivera Finns grupp har tidigare rapporterat om två tumörantigen, MUC1 och cyclin B1 (CB1), och specifika skillnader mellan deras uttryck i normala celler och tumörceller. De har visat att dessa skillnader är avgörande för deras immunogenicitet och att i transgena

djurmodeller, där de uttrycks som kroppsegna antigener, induceras immunsvaret mot deras tumörformer som skyddar mot tumörutveckling.

MUC1 har också testats i flera fas I/II-studier runt om i världen, och ger liknande resultat som de som uppnås med terapeutiska vacciner baserade på andra tumörantigen. Från en stor fall-kontrollstudie av äggstockscancer, kunde de visa att immunsvaret mot MUC1 som utvecklats tidigt i livet kan minska livslång cancerisk utan tecken på autoimmunitet.

Angående CB1, presenterade hon ytterligare bevis för dess avvikande uttryck i tidiga premaligna lesioner hos människor och i spontana djurmodeller.

- **Patrick A Baeuerle** från Micromet Inc, Tyskland, presenterade nya läkemedel mot cancer baserat på T cell-engagerande antikroppar. Bispecifika antikroppar kan länka tumörceller med annars inaktiva polyklonala T-celler för induktion av en omdirigerad lysering av tumörceller som är beroende av målantigen på cellytan.

Ett exempel är blinatumomab, en CD19/-CD3-bispecifik BiTE-antikropp (Bi-specific T-cell engagers) för behandling av humana B-cellmaligniteter. MT110 är en ny BiTE-antikropp som känner igen EpCAM (CD326), som uttrycks på en mängd humana adenokarcinom, cancerinitierande celler eller stamceller. MT110 är i en fas I-studie med patienter med gastrointestinal cancer och lungcancer. En mus EpCAM/CD3-specifik version av denna BiTE-antikropp, som kallas muS110, har visat ett robust terapeutiskt fönster hos möss utan att orsaka skador på EpCAM-uttryckande normalt epitel.

- Naturliga mördarceller (NK-celler) är medfödda lymfocyter som inte kan döda MHC klass I-positiva tumörer. **Andreas Lundqvist** från Karolinska institutet, visade att autologa tumörer, trots höga MHC klass I-uttryck, blir känsliga för NK-cellmedierad lysering genom förbehandling med proteasomhämmaren bortezomib.

Andreas Lundqvist har visat att möss med tumören har en ökad överlevnad vid behandling med bortezomib och NK-cellsinfusion. Baserat på dessa data, inleddes en klinisk fas I-studie i

oktober 2008. För närvarande har inga allvarliga biverkningar relaterade

till adoptiv överföring av ett stort antal NK-celler observerats.

Preliminära provningsresultat har gett tidiga kliniska belägg för antitumöraktivitet när bortezomib kombineras med adoptivt överförda autologa NK-celler.

TUMÖRVIROLOGI

• Nyligen i USA, Storbritannien, Nederländerna, Finland, och Sverige har förekomsten av orofaryngeal cancer ökat och ackumulerade rapporter visar att humant papillomavirus (HPV) är vanlig i orofaryngeal cancer, där tonsill- och tungbascancer dominerar.

Tina Dalianis från Karolinska institutet och andra har nu visat att patienter med HPV-positiva svalgumörer har bättre prognos än de med HPV-negativa tumörer och att dessa tumörer har olika biologiska egenskaper. Dessutom har hennes grupp nyligen visat att hos både tonsill- och tungbascancer har en parallell ökning av andelen HPV-positiva tumörer och incidensen av orofaryngeal cancer.

Tina Dalianis postulerade att den rapporterade ökningen i förekomst av orofaryngeal cancer i Sverige och i USA och vissa nordeuropeiska länder beror på en ny HPV-epidemi och att individualiserad behandling och förebyggande vaccination för denna sjukdom bör diskuteras.

• Den senaste uppdateringen om övervakning av HPV-vaccinationsprogram lades fram av **Joakim Dillner** från Karolinska institutet. Att skapa en

bra infrastruktur för biobanker och se till att denna resurs i högre utsträckning utnyttjas för forskning har länge varit ett av Joakim Dillners huvudmål.

• Livmoderhalscancer är den näst vanligaste cancerformen bland kvinnor i hela världen. Den orsakas av ihållande infektion av onkogen humant papillomavirus (HPV). De flesta kvinnor kommer att ha blivit smittade under sin livstid men endast en minoritet utvecklar livmoderhalsmaligniteter. Det finns en genetisk predisposition för sjukdomen och den relativa risken för förstagradssläktingar (föräldrar, syskon, barn) att drabbas är tvåfaldig, vilket är att jämföra med bröst-, prostata- och tjocktarmscancer.

Emma Ivansson från Uppsala universitet presenterade sina slutsatser om påverkan av genetisk polymorfism i gener hos immunförsvaret. Resultaten bekräftar att genetisk variation i HLA klass II DQB1, liksom i flera andra gener, påverkar risken för livmoderhalscancer hos svenska kvinnor. Fynden ger information om vägar för cervikal tumörutveckling och kan kasta ljus över viralt inducerad cancer.

Emma Ivansson drog slutsatsen att genetisk predisposition modifierar immunsvaret mot naturlig HPV-infektion, men det är osannolikt att den påverkar den immunitet som uppnås genom vaccination eftersom de inblandade mekanismerna är helt olika.

• **Xavier Bosch** från Catalan Institute of Oncology, Spanien, presenterade den senaste utvecklingen av globala förebyggande insatser mot livmoderhals-

cancer och de förväntade effekterna av HPV-vacciner. De nuvarande vaccinerna mot HPV 16 och HPV 18 erbjuder tidigare obehandlade kvinnor fullt skydd mot de HPV-typer som orsakar uppskattningsvis 70 procent av fallen av livmoderhalscancer och en något lägre andel skydd mot dess prekursor.

När korsskyddsinverkan väl har beskrivits ingående och geografiska variationer av HPV-typer i livmoderhalscancer är mer kända, kommer dessa beräkningar troligtvis öka fallen i vissa områden till kanske 75–80 procent. HPV 16 och 18 står för en större andel av livmoderhalscancer adenokarcinom, i intervallet 80–85 procent. Bosch sammanfattade att i de situationer där screening redan är utvecklad och rimligt effektiv kommer nuvarande screeningsprotokoll att fortsätta en tid på grund av begränsningarna hos de befintliga HPV-vaccinerna, både i deras brist på terapeutisk effekt och i begränsat antal HPV-typer (vilket innebär att cirka 25–30 procent av fallen av livmoderhalscancer orsakas av andra HPV-typer än 16 eller 18).

Men i populationer utan lämplig screening verkar HPV-vaccin till rimliga priser vara det enda realistiska alternativet. Om polyvalent vaccin (inklusive några för 5 till 8 HPV-typer) skulle leda till utvidgat skydd mot mer än 90 procent positiva av de onkogena HPV-typerna, så borde enbart vaccination vara svaret för både utvecklingsländer och industriländer.

BERTRAND JOSEPH, PH D, DOCENT, CELL OCH MOLEKYLÄRBIOLOGI, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, BERTRAND.JOSEPH@KI.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

KATJA W. PANARETAKIS, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

MARKUS DAGNELL, PH D STUDENT, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, MARKUS.DAGNELL@KI.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

THEOCHARIS PANARETAKIS, PH D, DOCENT, EXPERIMENTELL ONKOLOGI, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, THEOCHARIS.PANARETAKIS@KI.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

AROMASIN[®]

exemestan tabletter



Statistiskt signifikant överlevnadsfördel vid adjuvant behandling med Aromasin hos postmenopausala kvinnor med positivt eller okänt ER-status¹

- Statistiskt signifikant minskad risk för metastatiskt recidiv och kontralateral bröstcancer¹
- Aromatashämmare som adjuvant behandling rekommenderas av internationella riktlinjer²
- Effekt utan att göra avkall på livskvaliteten³

Switch for Life

Referenser

1) Coombes et al. Lancet 2007; 369: 559-70

2) St Paul de Vence; St Gallen 2007

3) Fallowfield et al. J Co 2006; 24: 910-17

Aromasin (exemestan) 25 mg tablett. **Indikation:** Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer.

Förpackningar: Tablett 25 mg. 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324.50 kr; 100 styck blister, 3994.50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se> 1349-Pfizer-01-2010-9679



Randomiserade studier vid exokrin pankreascancer

– EN SAMMANSTÄLLNING FRÅN PUBMED

Varje kliniskt arbetande läkare har skyldighet att hålla sig informerad inför alla tänkbara frågeställningar inom sitt behandlingsområde. Som en hjälp för onkologer med specialitet pankreascancer har överläkare **Åke Andrén-Sandberg**, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, här gjort en sammanställning av de publicerade randomiserade studier han funnit i PubMed fram till den 31 jan 2009. Ett personligt urval refereras i två artiklar, en kirurgisk och en medicinsk.

Sackett och medarbetare fastslog att "the practice of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research". Det innebär att varje kliniskt arbetande läkare inför sitt möte med patienten har en skyldighet att skaffa den relevanta information som möjliggör att nå bästa möjliga behandlingsresultat med minsta möjliga risk till minsta kostnad. I den kliniska, medicinska beslutshierarkin anses metaanalyser som är baserade på flera randomiserade studier av god kvalitet ha det högsta vetenskapliga bevisvärdet. Därefter kommer randomiserade studier med likartade resultat och sedan enstaka randomiserade där man kan dra robusta slutsatser.

Värdet av varje randomiserad studie är naturligtvis beroende på kvaliteten: om frågeställningen är kliniskt relevant och stringent formulerad, om metoden är adekvat (inkluderar tillräckligt antal

patienter så att man kan dra statistiskt säkerställda slutsatser), om slutledningarna är logiska, hur resultaten kan relateras till andra studier, etc. Innan man godtar undersökarnas slutledningar måste man således studera hur de kommit fram till dem. När detta sedan är gjort kan man sammanställa studier och använda dem till att:

- få en översikt av vad som studerats inom ett avgränsat forskningsfält,
- få en förståelse för hur den medicinska kunskapen utvecklas,
- inrätta ett eget register över randomiserade studier av värde för den kliniska handläggningen och inför undervisning inom området,
- planlägga fortsatt forskning inom området (använda de metoder som varit bra och undvika det som varit dåligt),
- från en akademisk synvinkel definiera vad vi vet och vad vi inte vet.

” Det är viktigt att man inte likställer god forskning med randomiserade studier och avvisar all annan forskning.”

Det är viktigt att man inte likställer god forskning med randomiserade studier och avvisar all annan forskning. Avsaknad av bevis är inte ett bevis för motsatsen. Begreppet ”evidensbaserad medicin” betyder verkligen att man skall basera sitt kliniska handlande på bästa möjliga bevisning, vilket i vissa fall kan vara empiri av erfarna kolleger (”evidence based medicine”), retrospektiva studier eller fallbeskrivningar.

Viktigt är emellertid att man genom att studera den vetenskapliga litteraturen kan klarlägga inte bara vad man vet

utan också vad man inte vet. Detta är betydelsefullt inte minst när man planlägger fortsatt utveckling och forskning.

Den vetenskapliga litteraturen är svåröverskådligt stor, också på begränsade medicinska områden som klinisk pankreatologi, och det är inte möjligt att vara uppdaterad om man inte är fokuserad och kontinuerligt anstränger sig.

Sammanställningen är ett försök att göra den kliniska pankreatologen uppdaterad. Från början var avsikten i första hand att se till att undertecknad själv

var uppdaterad, men vid närmare eftertanke kan det också hjälpa andra kliniska pankreatologer att veta och förstå vad som händer på området.

Men det är fortfarande en personlig översikt, vilket innebär att undertecknad själv står för urvalet bland de 287 fullständiga redovisningar funna i PubMed med sökorden MeSH (medical subheadings) pancreatic cancer och randomized controlled trial (se tabell).

Sammanställningen är uppdelad i två delar: en kirurgisk och en medicinsk (det vill säga cytostatika, nutrition och smärtbehandling).

Referenser

1. Davidoff F, Haynes B, Sakett D, Smith R. Evidence based medicine. Br Med J1995; 310: 1085-6.

PUBLICERADE RANDOMISERADE STUDIER EXOKRIN PANKREASCANCER (PUBMED)

OMRÅDE	TOTALT ANTAL STUDIER	ANTAL STUDIER DELOMRÅDEN
Fysiologi	1	
Fysiologi		1
Diagnostik	15	
Endoskopiskt ultraljus (EUS)		5
Datortomografi (CT)		6
Magnetkamera (MR)		1
ERCP		2
Borstcytologi		1
Endoskopisk stentning	22	
Hållbarhet och kostnader		14
Antibiotika och ursodeoxycholsyra		4
Profylaktiska stentar efter endoskopisk ampullär kirurgi		1
Endoskopi eller kirurgi vid ikterus		3
Kirurgi	61	
Profylaxi vid komplikationer		2
Preoperativ gallvägsstentning		2
Standard Whipple eller pylorussparande pankreatoduodenektomi		8
Radikalt syftande kirurgi		17
Postoperativ blödning		1
Palliativ kirurgi		9
Ultraljudsdissektion		1
Kirurgi eller cytostatika		1
Oktreotid och somatostatin		12
Anestesilogiska tekniker		2
Postoperativ tillförsel av albumin		1
Postpankreatektomifistlar		1
Nutrition efter pankreaskirurgi		1
Postoperativ psykoterapi		2
Lågmolekylärt heparin		1

Cytostatika	158	
Kirurgi eller cytostatika		1
Adjuvant behandling		21
Neoadjuvant behandling		1
Gemcitabin ensamt vid avancerad cancer		3
Gemcitabin jämfört med andra cytostatika		11
Gemcitabin med och utan kombinationer vid avancerad cancer		31
5-fluorouracil med och utan kombinationer vid avancerad cancer		34
Epirubicin med och utan kombinationer vid avancerad cancer		2
Irinotekan		1
Glufosfamid		2
Könshormoner		6
Immunologiskt verkande medicin		6
Diverse substanser		9
Strålning med och utan farmaka		8
IORT		5
Radioaktivt fosfor		1
Brachyterapi		1
Erytropoietin		1
Regional cytostatika		4
Livskvalitet		4
Biverkningar		2
Övriga aspekter		3
Översiktlig metaanalys		1
 Smärtlindring	 9	
Neurolytisk coeliacusblockad		7
Övrigt		2
 Nutrition	 21	
Pankreasenzymer		2
N-3 fettsyror		2
Litiumgamolenat		1
Postoperativ nutrition		14
Nutrition under strålning		1
Talidomid		1
 Totalt antal studier	 287	

Tabell. Klassificering av publicerade randomiserade studier funna i PubMed fram till den 31 december 2009 avseende exokrin pankreascancer.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR, GASTROCENTRUM KIRURGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE





Pankreascancer

DEL 1: KIRURGI

Här följer ett personligt urval randomiserade studier som rör pankreascancer med kirurgisk inriktning funna i PubMed fram till den 31 jan 2009. Urvalet gjort av överläkare Åke Andrén-Sandberg.

Preoperativ gallvägsstentning

En stor andel av patienterna med extirpabel pankreascancer har ikterus, och om det då av logistiska skäl inte är möjligt att operera utan fördröjning har man rekommenderat gallvägsstentning för att förbättra leverfunktionen. I randomiserade studier kan man nu påvisa att preoperativ stentning möjligen ökar den postoperativa infektionsfrekvensen med några få procent, men det finns inga indicier för att den vare sig förhindrar eller bidrar till andra typer av komplikationer^{2,3}.

Standard Whipple gentemot pylorussparande pankreatoduodenektomi

Potentiellt resekbabel cancer i pankreas-huvudet kan behandlas antingen med en klassisk resektion (vilket är långt ifrån hur A O Whipple utförde operationen,

"standard Whipple", eller med en pylorussparande (perserving) pankreatoduodenektomi (PPPD). Det finns sammanlagt nio randomiserade studier som undersöker detta problem⁴⁻¹⁶. Sammantaget är dessa studier mycket övertygande: det finns inga kliniskt signifikanta skillnader mellan metoderna. Sannolikheten att någon väsentlig skillnad skulle avslöjas i någon ny, större studie är näst intill obefintlig, och eventuella nya forskningsstudier bör inrikta sig på andra frågor.

Det finns också en metaanalys publicerad med 32 jämförande studier 1986-2005 som innefattar 2 822 patienter (1 335 standard Whipple och 1 487 PPPD), i vilken också ingick fem randomiserade kontrollerade studier med 421 patienter (215 standard Whipple och 206 PPPD). Signifikant förkortad operationstid (41 min) och färre blodtransfu-

sioner (-0,9 enheter) sågs i PPPD-gruppen. Däremot förelåg inga skillnader avseende postoperativa komplikationer – inklusive läckage från pankreasanastomosen eller fistlar från pankreasresten eller gallvägarna – vid jämförelse mellan grupperna¹³.

I en annan metaanalys användes sex randomiserade studier med totalt 574 patienter. I en poolad analys, var PPPD 72 minuter snabbare, och 0,66 enheter blod transfunderades. Alla andra undersökta variabler var insignifikanta avseende skillnader¹⁴. Ytterligare två metaanalyser^{15,16} visade samma sak. Också metaanalyserna är således övertygande: det finns inga kliniskt avgörande skillnader mellan metoderna.

Operationsteknik vid pankreatojejunostomi

Läckage från den pankreatointeriska anastomosen kvarstår som den i särklass viktigaste faktorn för morbiditet och mortalitet efter pankreatoduodenektomi och bidrar dessutom till förlängd vård på sjukhus och därmed ökade kostnader. Vanligen redovisas läckage efter konventionell pankreatojejunostomi i mellan 10 och 30 procent av antalet operationer.

I en kinesisk prospektiv, icke-randomiserad studie har tidigare redovisats resultat från en ny "binding pancreatico-



jejunostomy"-teknik med en läckagefrekvens på noll procent. Efter en randomiserad studie av 227 konsekutiva patienter kunde man dra slutsatsen att en "binding pancreaticojejunostomy" efter pankreatoduodenektomi signifikant minskade risken för postoperativa komplikationer genom att pankreatojejunostomiläckagen minimerades. Detta ledde också till signifikant minskade vårdtider.

Resultaten är övertygande men måste ses i ljuset av att de publicerats av den grupp som först beskrev tekniken. Det är inte självklart att andra kirurger kommer att få lika bra resultat med den nya metoden, som de inte är familjära med. Det kan också påpekas att den postoperativa mortaliteten är ovanligt hög i kontrollgruppen jämfört med föregångscenter på 2000-talet – ju högre morbiditet och mortalitet som redovisas i en kontrollgrupp, desto lättare är det att få bättre resultat. Men "the binding anastomosis according to Peng" är faktiskt det mest spännande som hänt inom pankreaskirurgi på länge¹⁷.

Totalt 120 patienter som genomgick pankreatoduodenektomi med ända-tillsida-pankreatojejunäl anastomos (end-to-side-anastomosis) randomiserades till antingen en intern stent genom anastomosens för att dränera pankreasgången (n=60) eller ingen stent (n=60). Gång-till-mukosa-anastomos utfördes i varje fall. Slutsatsen blev att en extern stent genom den pankreatoenterala anastomosens reducerade risken för läckage av pankreassaft efter pankreatoduodenektomi¹⁸.

I ytterligare en studie jämfördes resultaten av en pankreatojejunostomi med en extern stent med en med en intern stent. Slutsatsen där blev att en pankreatojejunostomi med en intern stent var

det bästa alternativet efter pankreatoduodenektomi, vilket gav en acceptabel morbiditet utan mortalitet¹⁹.

Det finns således underlag i dag för att hävda att en pankreatojejunostomi efter pankreatoduodenektomi skall stent, och om ytterligare studier skall göras bör de vara inriktade på att klarlägga om det bara är vissa subgrupper som drar nytta av tekniken.

Pankreatogastrostomi eller pankreatojejunostomi?

Resultaten av pankreatogastrostomi har jämförts med resultaten av pankreatojejunostomi efter pankreatoduodenektomi i tre randomiserade studier²⁰⁻²². I alla de tre väl genomförda studierna föredrog slutligen författarna pankreatogastrostomi före pankreatojejunostomi, vilket är resultat som knappast har uppmärksamats av pankreaskirurgerna. Kanske kan detta bero på att kirurgerna trots allt är tveksamma om resultaten eller att de känner sig trygga i att deras "vanliga" pankreatojejunostomier är det de kan och att de trots allt har en acceptabel morbiditet?

I en sammanlagd metaanalys av 16 artiklar och i en metaanalys av de tre randomiserade kontrollerade studierna visades dock inga signifikanta skillnader mellan pankreatojejunostomi och pankreatogastrostomi avseende postoperativa komplikationer, pankreasfistlar, intraabdominella vätskeansamlingar och mortalitet. Å andra sidan visades vid analys av de 13 icke randomiserade studierna signifikanta resultat som favoriserade pankreatogastrostomier. Alla observationsstudierna rapporterade således att det var bättre med anastomos till ventrikeln, trots att det var svårt att finna någon substans för slutsatsen.

Sammanfattningsvis kan de divergerande synpunkterna tas som ett exempel på "publication bias", vilket i detta sammanhang betyder att endast de som är intresserade av att föra fram den ena av operationstyperna anstränger sig för att få sina data publicerade – de har något nytt att komma med. Den kirurg som studerar de båda operationsmetoderna men finner att de är lika bra har avsevärt svårare också att få detta publicerat överhuvudtaget²³.

UTVIDGAD LYMFADENEKTOMI

I tre randomiserade studier har peri- och postoperativ morbiditet, livskvalitet och långtidsöverlevnad efter pankreatoduodenektomi (PD), med eller utan utvidgad lymfadenektomi, hos patienter med resekel pankreascancer jämförts²⁴⁻²⁶. Alla tre studierna visar entydigt att den mer omfattande lymfadenektomin inte



medför några fördelar för patienterna. Resultaten är så tydliga att man inte kan rekommendera några ytterligare studier såvida inte några nya faktorer tillkommer, till exempel en kraftfull behandling mot metastasering till de regionala lymfkörtlarna.

I en metaanalys av 16 jämförande studier som totalt inkluderade 1 909 patienter (865 PD och 1 044 med utvidgad PD), varvid också ingick de tre randomiserade kontrollerade studierna med 454 patienter (226 PD och 228 med utvid-

gad PD). Knivtiden, det vill säga själva operationstiden, var signifikant längre i gruppen där man gjorde den utvidgade lymfkörtelutrymningen (49 min) och det förelåg en trend mot färre positiva resektionskanter (odds ratio, OR; 1,78).

Frekvensen perioperativa komplikationer var lika i de båda grupperna förutom att det tar längre tid att få normal ventrikeltömning, "delayed gastric emptying" (OR; 0,59) i gruppen där man gjort större kirurgi. Den perioperativa

kirurgi i synnerhet, har av tradition haft en generös inställning till postoperativ drän – en tradition som gradvis tycks luckras upp. Denna ändring styrks av en randomiserad prospektiv studie som visade att inlagda drän inte minskade morbiditet eller mortalitet (men ökade heller inte infektionsfrekvensen statistiskt) efter pankreasresektion. Artikelns data visade också att närvaron av drän inte minskade behovet av interventionell radiologi eller behovet av laparotomier

Avseende frågan om endoskopisk eller öppen gallvägsavlastning vid icke-resekel pankreascancer har emellertid kirurgerna i Sverige redan "röstat med fötterna": endoskopisk avlastning är rutinmetoden om det inte behövs laparotomi av andra skäl.

Att ändra på detta generella ställningstagande är möjligt endast om någon ny undersökning skulle kunna påvisa någon stor skillnad – en sådan skillnad finns inte i dag, men kan möjligen tänkas om farmakologisk behandling leder till bättre långtidsbehandling också i icke-resekel fall.

"Läckage från den pankreatointeriska anastomosens kvarstår som den i särklass viktigaste faktorn för morbiditet och mortalitet efter pankreatoduodenektomi."

mortaliteten (OR; 1,48) och långtidsöverlevnaden (HR; 0,77) visade en inte statistiskt signifikant tendens för bättre utfall för dem som opererats med den utvidgade metoden²⁷.

Ligatur av den kvarvarande pankreasgången

Jämfört med att sy en pankreatojejunal anastomos, kan stängning av pankreasgången utan anastomos visas ge ungefär samma resultat efter pankreatoduodenektomi. I en randomiserad studie fanns det dock en tendens till lägre morbiditet och kortare vårdtider om man gjorde en anastomos²⁸. Emellertid är metoden att blint sluta pankreasgången i dag övergiven, inte minst beroende på den höga frekvensen postoperativ diabetes direkt efter operationen och därefter progressivt ökande.

Limning av kvarvarande pankreasgång

Det har framförts tanken att man skulle kunna minska risken för postoperativ pankreasläckage genom att limma pankreasgången i den kvarvarande pankreas. Tre randomiserade studier visar emellertid att limningen inte minskar risken för postoperativa komplikationer, men att frekvensen behandlingskrävande diabetes ökar signifikant. Metoden kan därför inte rekommenderas²⁹.

Postoperativa drän

Kirurger i allmänhet, och pankreaski-

på grund av abdominell sepsis³⁰. Detta är en viktig studie, som de flesta pankreaskirurger fortfarande har haft svårt att ta till sig för rutinfallen. Tills vidare kan man fastslå att om det inte finns speciell indikation skall man inte lägga drän efter en peroperativt komplikationsfri pankreatektomi.

Kirurgisk eller endoskopisk stentning efter laparoskopi

Laparoskopi och laparoskopiskt ultraljud utfördes i 297 konsekutiva patienter med cancer i eller kring pankreashuvudet, planerade för radikal kirurgi efter ingående röntgenologisk stadiindelning. Patienter med histologiskt verifierade icke-resekel tumörer randomiserades efter laparoskopi till en fortsättning med antingen öppen gallvägsavlastning eller endoskopisk stentning.

Slutsatsen efter resultatredovisningen är viktig men kan diskuteras; beroende på den begränsade risken att missa metastatisk sjukdom som skulle leda till att man ändrade sig från laparotomi till endoskopisk stentning (och de begränsade vinsterna av öppen gallvägsavlastning gentemot endoskopisk) ville man inte rekommendera laparoskopisk stadiindelning mer än i undantagsfall³¹.

Enligt en metaanalys av tre studier behövdes fler behandlingstillfällen om man stentade endoskopiskt än om man gallvägsavlastade öppet. Däremot var 30-dagarsmortaliteten inte signifikant olika i de båda behandlingsgrupperna³¹.

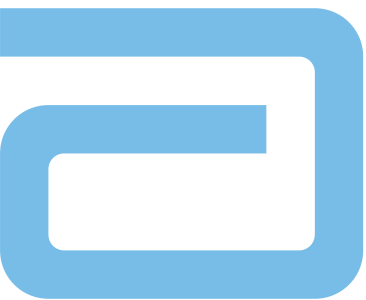
Retrokolisk eller antekolisk gastroenterostomi?

Tidigare retrospektiva studier har visat en lägre incidens av försenad magsäckstömning efter antekolisk duodenojejunostomi. I en liten randomiserad studie minskade antekolisk rekonstruktion med duodenojejunostomi vid pylorus-sparande pankreatoduodenektomi postoperativ morbiditet och vårdtidslängd genom att färre patienter fick försenad magsäckstömning³². Således bör i normalfallen alltid anastomoserna mellan magsäcksrest eller duodenum och tarmen alltid anläggas antekoliskt.

Det finns också en randomiserad studie där man prövat antekolisk, antiperistaltisk gastrojejunostomi gentemot en isoperistaltisk. Man fann emellertid inga skillnader avseende incidensen av postoperativa komplikationer, relaparotomifrekvens, tid tills patienterna kunde äta fast föda, sena gastrointestinala blödningar, vårdtidslängd, mortalitet och långtidsöverlevnad. Däremot tog det signifikant längre tid att göra den antiperistaltiska operationen och det tog kanske något längre tid innan magsäcksmotiliteten normaliserades³³.

Profylaktisk gastrojejunostomi

Ungefär 25 procent av patienterna med periampullär cancer som genomgår explorativ laparotomi med planen att man skall genomföra en radikal pankreatoduodenektomi befinnes ha en icke-resekel sjukdom. De flesta av dessa patienter kommer att få en bilioenterisk bypass. Däremot har kirurgerna inte nått konsensus angående huruvida man samtidigt skall göra en profylaktisk gastrojejunostomi.



Procren Depot[®] (leuprorelin) – även som 6-månaders depot

- När 25 patienter insjuknar i prostatacancer varje dag.¹
 - När 2 300 män dör årligen av sjukdomen.¹
- ...då spelar möjligheten till behandling en stor roll.



SWE/70/31/Mar2009

Procren Depot finns nu som 1-, 3- och 6-månaders depot vilket ger dig möjlighet att förskriva det som passar din patient bäst. Den hormonella behandlingen verkar på samma sätt som tidigare och sprutan är förfylld. Att nålen dessutom är tunn kanske inte spelar någon roll för dig som läkare, men det känns bättre för patienten.²

PROCREN[®]
DEPOT PDS
30 mg LEUPRORELIN ACETATE
6 MONTHS

 **Abbott**
A Promise for Life

Referenser: 1. cancerfonden.se. 2. G Williams et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2003;6:187-189.

Procren Depot (leuprorelin) L02AE02. Indikation: prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. Dosering: den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. Förpackning: Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta alla med 23 G nål. Kontraindikationer: överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. Receptbelagt läkemedel. Senaste översyn av produktresumén 2008-04-10. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se. **Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna. Tel: 08-546 567 00.**

Såväl prospektiva randomiserade studier som andra prospektiva studier har visat att om man gör en endoskopisk gallvägsstentning men inget mer får man i 10-20 procent av fallen så småningom också obstruktion av födens väg genom duodenum ("late gastric outlet obstruction"). I en studie visades att en profylaktisk retrokolisk gastrojejunostomi i samband med laparotomi för att ställa diagnosen inte ökade incidensen av postoperativa komplikationer eller förlängde vårdtiden. Enligt författarna rekommenderades därför en profylaktisk gastrojejunostomi rutinmässigt om en patient med icke-resekabel pankreascancer genomgår en laparotomi³⁴.

Sammanlagt finns det i dag tre randomiserade studier publicerade i ämnet³⁴⁻³⁶ och alla tre rekommenderar profylaktisk gastrojejunostomi om patienter med icke-resekabel pankreascancer av någon anledning skall genomgå laparotomi.

Postoperativ oktreotid eller somatostatatin

I ett stort antal studier har man utvärderat värdet av peri- och postoperativ tillförsel av somatostatinanalogen oktreotid för att förhindra postoperativa komplikationer (i första hand pankreasläckage och fistlar) för patienter som genomgår pankreaskirurgi med någon form av anastomos mellan pankreas och mag-tarmkanal³⁷⁻⁴⁶.

Trots att det gjorts så många och så stora studier (tio är publicerade i PubMed) är emellertid helhetsbilden fortfarande långt ifrån tydlig. Det finns tveklöst studier som entydigt talar för att oktreotid minskar komplikationsfrekvensen, men de senaste studierna har inte kunnat säkerställa denna skillnad. Från en teoretisk synvinkel kan det hävdas att ju sämre kirurgin är rent tekniskt, desto större sannolikhet är det att oktreotid är av betydelse – men det skulle å andra sidan betyda att om nu kirurgin gradvis utförs allt bättre så blir det svårare att påvisa att oktreotid är till nytta.

I de metaanalyser som publicerats⁴⁷⁻⁴⁹ kan man dra slutsatsen att om oktreotid förhindrar i storleksordningen var tionde pankreasläckage efter pankreasresektion är tillförseln kostnadseffektiv. Samtidigt påpekas att detta gäller även om inte be-

handlingen påverkar mortaliteten. Sammantaget är det rimligt att på vetenskaplig grund hävda att man bör använda oktreotid i de fall man har hög risk för läckage, det vill säga som pankreasresten är mjuk (föga fibrotisk) eller anastomosen varit besvärlig av andra skäl.

KIRURGI ELLER CYTOSTATIKA?

I en liten randomiserad multicenterstudie visades bättre långtidsöverlevnad efter kirurgi än cellgiftsbehandling. Man hade randomiserat pankreascancerpatienter med genomväxt till pankreas yta ("pankreaskapsel", vilken ur strikt histologisk synvinkel inte finns) men utan överväxt på de stora kärlen och utan metastaser till antingen kirurgisk resektion eller radiokemoterapi (5-fluorouracil 200 mg/kvadratmeter/dag och 5040 Gy radioterapi). Den kirurgiska gruppen hade längre långtidsöverlevnad motsvarande cirka 12 månader och treårsöverlevnaden var 20 procentenheter högre.

Detta är naturligtvis en speciell grupp med generellt dålig prognos, men om man får bättre resultat av kirurgi än av cytostatika kan handlingsättet sannolikt vara generaliserbart även till andra näraliggande patientgrupper⁵⁰. Detta stämmer dessutom förhållandevis väl med vad pankreaskirurger empiriskt kommit fram till.

Så länge morbiditet och mortalitet kan hållas låga kommer radikalt syftande pankreasresektion alltid att vara ett alternativ som är lätt att försvara också ur etisk synvinkel eftersom de flesta patienter vill ta de chanser som erbjuds. Det kräver dock en god resultatredovisning av de opererande kirurgerna för att man skall godkänna en sådan rutin, och i förlängningen är en centralisering av denna högspecialiserade vård nödvändig.

Referenser 1-10 (övriga referenser finns på www.onkologiisverige.se)

1. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. Br Med J 1995; 310: 1085-6.

2. Velanovich V, Kheibek T, Khan M. Relation ship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. JOP 2009; 10: 24-9.

3. Saleh MM, Nørregaard P, Jørgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. Gastrointest Endosc 2002; 56: 529-34.

4. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1601-4.

5. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Ann Surg 2004; 240: 738-45.

6. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. Br J Surg 2005; 92: 547-56.

7. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1601-4.

8. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Coleman J, Sauter PK, Abrams RA, Hruban RH, Yeo CJ. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. J Gastrointest Surg 2003; 7: 1-9.

9. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study. Swiss Surg 2000; 6: 275-82 (in German).

10. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. J Gastrointest Surg 2000; 4: 443-52.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Vetenskapligt samarbete med Solvay Pharma avseende pankreasenzympreparat



Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

- Opioid-receptoragonist¹
- NMDA-receptorantagonist^{2,4}
- Hämmar återupptag av serotonin (5HT) och noradrenalin (NA)^{3,4}

Lägre frekvens av obstipation och sedering än övriga starka opioider⁵.

Metadon Recip (metadon). ATC: N07BC02 Indikation: Svåra smärttillstånd. Ingår i förmånssystemet. Receptbelagt. För övrig information, var god se www.fass.se. Förpackningar, Metadon Recip. VNR: 129809 Injektion Metadon Recip 10 mg/ml 10 x 1 ml. VNR: 138826 Tablett Metadon Recip 10 mg 25 st. VNR: 527853 Tablett Metadon Recip 10 mg 100 st. Datum för översyn av produktresumé: 2009-11-27.

Referenser: **1)** Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2005: 547-590. **2)** Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187 (3): 165-8, 1995. **3)** Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (3): 1263-70, 1995. **4)** Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003; 1:216-220. **5)** FASS. www.fass.se



Pankreascancer

DEL 2: MEDICIN

Adjuvantbehandling

The European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) har samlat flertalet av de ledande kirurgerna till adjuvantstudier avseende exokrin pankreascancer. Den första studien utvärderade effekten av 5-fluorouracil med eller utan strålning¹⁻⁵. Det är intressant att notera att man kunde påvisa en positiv korrelation mellan R0-operationer (makroskopisk och mikroskopisk radikalitet) och förlängd överlevnad, men också att R1 (makroskopisk men inte mikroskopisk radikalitet) var korrelerat till lymfkörtelmetastasering, det vill säga att man inte lyckades få fria marginaler vid operationen. Ur materialet kan också verifieras att pylorussparande operationer inte är mindre radikala ur onkologisk synvinkel än de operationer där man också tagit bort halva magsäcken.

ESPAC (som nu kommit fram till ESPAC 4 där gemcitabins effekt med eller utan capecitabin studeras) har givit en hel rad klara svar. Viktigast är kanske att man visat att adjuvantbehandling efter radikalt syftande kirurgi vid pankreascancer nästan fördubblar återstående livslängd för patienterna, och att det finns starka indicier för att upp till var fjärde patient blir långtidsbotad. Däremot har inte strålning visats vara av värde, kanske den till och med kan vara skadlig.

Här följer ett personligt urval randomiserade studier som rör pankreascancer med medicinsk inriktning (verkan av cytostatika, smärtlindring och nutrition) funna i PubMed fram till den 31 jan 2009. Urvalet gjort av överläkare Åke Andrén-Sandberg.

Dessutom har man lyckats med att få kirurger i stora delar av Europa (och numera även utom Europa) att delta i denna typ av studie så att man får statistiskt säkerställda resultat – för vilket krävs många patienter. Tidigare har kirurger och onkologer arbetat parallellt när det gäller pankreascancer, men nu tycks det som om ESPAC givit en grund för ett mycket tätt samarbete.

Gemcitabin som ensam adjuvantsubstans har använts i tre andra randomiserade multicenterstudier i fas III, med respektive 119⁶, 368⁷ och 221 patienter⁸. Gemcitabin kan då visas vara användbar som adjuvant terapi efter resecerad pankreascancer, men det kan samtidigt fastslås att ensamt gemcitabin inte är tillräckligt bra.

Det samma gäller för kombinationen AMF (5-fluorouracil, doxorubicin och mitomycin C)⁹. Det föreligger resultat från tre studier rörande långtidsöverlevnad efter adjuvant radioterapi och 5-fluorouracil gentemot observation enbart efter kirurgi. Det finns bara en tendens till bättre resultat i behandlingsarmen, och det är möjligt att om man hade inkluderat fler patienter hade slutsatserna blivit annorlunda.

Emellertid publicerades den första positiva studien redan 1985, och förutom ESPAC 1 har inte några nya studier med 5-fluorouracil påbörjats på senare år. Detta kan kanske tolkas som att de skillnader som kan förväntas av pålästa kliniska forskare av att ge 5-fluorouracil med eller utan andra farmaka i adjuvant-



SEATTLE 1 A

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

TAKE TWICE

RF EXP

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

100

100

15.750

15.750

5

5

syfte inte är tillräckligt bra för att utgöra grund för nya studier. Det finns också en trend till att 5-fluorouracil snarast har givit sämre studieresultat under senare år än tidigare^{13,14}.

Kombinationerna 5-fluorouracil och cisplatin¹⁵ respektive 5-fluorouracil och mitomycin C¹⁶ har inte visats vara bättre än exempelvis gemcitabin ensamt som adjuvant efter pankreatektomi.

Lokoregional kemoimmunterapi testades i adjuvantsituationen på 128 patienter med pankreascancer i stadium III där en grupp fick adjuvant cytostatika via en artärkateter i arteria mesenterica superior. Det förelåg en statistisk skillnad efter de två och tre första åren varför studien avbröts av etiska skäl¹⁷. På samma sätt drar författarna efter en studie av 120 konsekutiva patienter slutsatsen att adjuvant behandling gav en förlängd överlevnad och färre nya levermetastaser, vilket kan vara förklaringen till överlevnadsförbättringen¹⁸.

De båda studierna är rimligt stora, och båda visar positiv effekt av intraarteriell behandling. I en metaanalys var 482 patienter allokerade till en cytostatikagrupp och 469 till en kontrollgrupp. Resultaten visade att i cytostatikagruppen var medianöverlevnadstiden tre månader längre än i kontrollgruppen, vilket var en signifikant skillnad. Skillnaden avseende femårsöverlevnaden var endast tre procent, vilket däremot inte var en signifikant skillnad rent statistiskt¹⁹.

Neoadjuvantbehandling

I en randomiserad fas II-studie jämfördes gemcitabinbaserad neoadjuvant kemoterapi på 50 patienter med potentiellt resekbala pankreascancer. Tjugosju patienter (54 procent) genomgick slutligen resektion, nio (38 procent) i gemcitabinarmen och arton (70 procent) i kombinationsarmen, utan någon ökning av de kirurgiska komplikationerna. Vid tiden för publiceringen hade 34 patienter (68 procent) dött. Överlevnadsandelen vid 12 månader var 42 procent i gemcitabingruppen mot 62 procent i kombinationsgruppen²⁰.

Gemcitabin vid avancerad pankreascancer

Det finns två randomiserade studier med nedslående resultat efter behandling

med enbart gemcitabin vid pankreascancer^{21,22}. Emellertid har man visat – på en vetenskapligt elegant grund – att en fixerad dos av gemcitabin över 150 minuter ökade medianöverlevnaden från fem till åtta månader. Ettårsöverlevnaden var 9 procent vid en standardbehandling med gemcitabin gentemot 29 procent med en fixerad dos, och tvåårsöverlevnaden var 2 respektive 9 procent. Detta innebär att om man baserar sina studier på farmakokinetik kan giftiga cytostatika användas på ett smartare sätt²³.

”ESPAC har givit en hel rad klara svar. Viktigast är kanske att man visat att adjuvantbehandling efter radikalt syftande kirurgi vid pankreascancer nästan fördubblar återstående livslängd för patienterna.”

Gemcitabin jämfört med andra cytostatika

I två randomiserade studier har det visats gå bättre för patienter som får gemcitabin än för dem som får 5-fluorouracil vid avancerad pankreascancer. Gemcitabin tycks vara bättre både vad avser effekt och minskad risk för biverkningar^{24,25}. Om man ger dessa cytostatika tillsammans med strålning gäller samma sak^{26,27}.

I tre randomiserade studier finns det inga indikationer på att metalloproteininhibitorn marimastat är bättre än gemcitabin, men biverkningarna är signifikant fler²⁸⁻³⁰. På samma sätt kan man inte visa att 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin, karboplatin (FLEC) är bättre än gemcitabin ensamt^{31,32}. Detsamma gäller för antifolatinhibitorn tymidylatsyntas³³ och imatinib³⁴.

Gemcitabin med och utan kombinationer vid avancerad sjukdom

Det finns inget som talar för att kombinationen gemcitabin och 5-fluorouracil är av värde för patienter med avancerad pankreascancer jämfört med bara gemcitabin^{35,36}. På samma sätt finns det inte någon indikation på att kombinationen gemcitabin och capecitabin ger bättre resultat än gemcitabin enbart vid pan-

kreascancer. Om det finns några skillnader att påvisa i större eller mer förfinade studier är de sannolikt mycket små³⁷⁻⁴⁰.

I de två största studierna (av fyra) av kombinationen cisplatin och gemcitabin fann man en liten resultatförbättring jämfört med gemcitabin enbart⁴¹⁻⁴⁴, men på bekostnad av så svåra biverkningar att en metaanalys inte rekommenderade kombinationen⁴⁵. Kombinationen gemcitabin och oxaliplatin ökade också progressionsfri överlevnad jämfört med enbart gemcitabin, men kombinationen är signifikant mer toxisk⁴⁶⁻⁴⁸.

Kombinationen gemcitabin och docetaxel kan inte rekommenderas⁴⁹. Två randomiserade studier av gemcitabin och irinotekan talar för att kombinationen kan vara av värde – eller åtminstone att resultaten är så lovande att de kan vara grund för fortsatta studier^{50,51}. Kombinationen gemcitabin och uracil/tegafur kan inte rekommenderas⁵², precis som cetuximab⁵³ och en kombination av fyra mediciner med akronymen PEGF⁵⁴. Tillägg av bevacizumab till gemcitabin/erlotinib var på samma sätt utan värde (men dyrt)⁵⁵ just som VEGF-receptorerna 1, 2 och 3 (vascular endothelial growth factor)⁵⁶ och andra antiangiogena farmaka⁵⁷.

Tillägget av infliximab till gemcitabin gav ingen positiv effekt⁵⁸. Avseende gemcitabin och HER1/EGFR förelåg en signifikant skillnad till kombinationens fördel ur statistisk synvinkel men skillnaden var kliniskt mindre betydelsefull. Exempelvis redovisas en ökning av långtidsöverlevnaden med 0,3 månader, det vill säga cirka en och en halv vecka. Denna positiva skillnad skall dessutom vägas mot biverkningar och en kraftigt ökad kostnad⁵⁹.

Tillägget av farnesyltransferas⁶⁰ eller pemetrexed⁶¹ till gemcitabin visades inte vara av värde precis som topomeras⁶², en proteasom⁶³, och en histondeacetylasi-



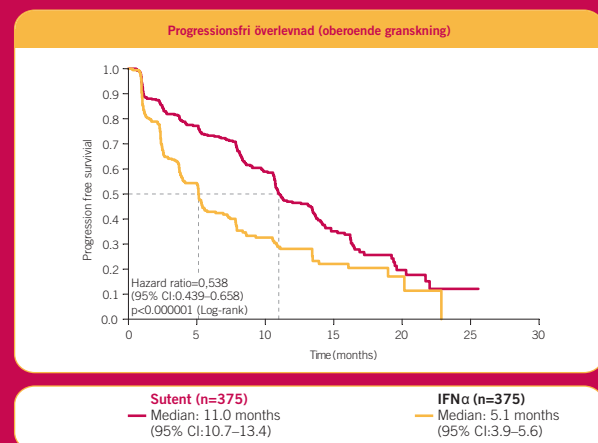
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

Sutent® är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramsguppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos¹

Studiedesign²:

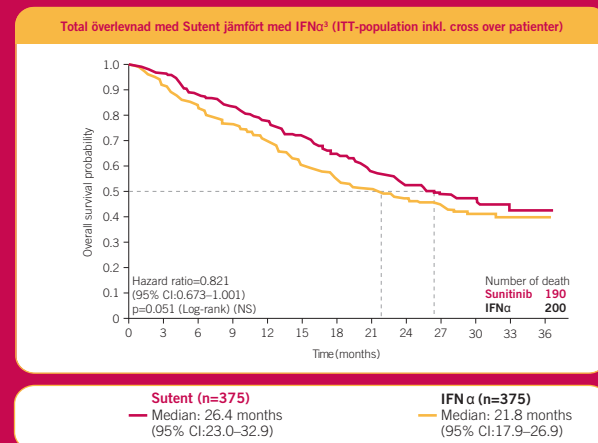
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och vidare: 9 ME. (n. 750)
- Behandlingssvar bedömt av en oberoende central granskningskommitté

Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



- Sutent ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med interferon alfa vid metastatisk klarcellig njurcancer hos patienter som är obehandlade och med god/intermediär prognos (11 månader, mot 5 månader för interferon alfa p<0.001).¹
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FKS1, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN α gruppen (p<0.001).²

Sekundär endpoint: total överlevnad



- Överlevnadsanalysen inkluderar patienter som randomiserades till IFN α och som efter progredierande sjukdom bytte till Sutent enligt studieprotokollets anvisningar.³
- Patienter som fick Sutent i första linjen hade en median total överlevnad på 26,4 månader.³

Referenser: 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU's riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).
Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. 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: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st.
 För mer information se www.fass.se. November 2007.



hibitor⁶⁴, liksom en leukotriene B4-receptorantagonist⁶⁵.

Det finns inte färre än sju välstrukturerade metaanalyser av olika kombinationer med gemcitabin publicerade⁶⁶⁻⁷². Tillsammans visar dessa att gemcitabin fortfarande är "guldstandard" för palliativ behandling av avancerad pankreascancer, men att kombinationer av gemcitabin kanske kan komma att ge ännu bättre effekt. Det understryks emellertid att skillnaderna mellan kombinationer å ena sidan och gemcitabin ensamt å den andra har varit begränsade och alltid till priset av ökad kostnad och toxicitet.

"Så gott som alla studier av strålning plus 5-fluorouracil är i dag tämligen gamla och deras resultat bör ifrågasättas eftersom strålning under de senaste åren förbättrats betydligt."

5-fluorouracil enbart eller i kombinationer för avancerad sjukdom

Kombinationen 5-fluorouracil och oxaliplatin förefaller vara något bättre än 5-fluorouracil enbart⁷³ medan kombinationen 5-fluorouracil och cisplatin inte ökar överlevnadstiden jämfört med 5-fluorouracil som singelmedel⁷⁴⁻⁷⁶. Inte heller kombinationen 5-fluorouracil, cisplatin och interferon förlänger överlevnadstiden jämfört med 5-fluorouracil enbart⁷⁷. Kombinationen 5-fluorouracil och ifosfamid⁷⁸, 5-fluorouracil och CCNU⁷⁹, respektive 5-fluorouracil och mitomycin C^{80,81} ökar

inte heller överlevnaden jämfört med 5-fluorouracil enbart.

Det finns sju studier av FAM (5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C)⁸²⁻⁸⁸ vid icke-resekel pankreascancer publicerade och det står klart att de sammantagna data inte talar för att man kan rekommendera den förhållandevis toxiska kombination. Kombinationen 5-fluorouracil och etoposid visade en positiv effekt, men eftersom studien publicerades 1995 och sedan dess inte haft några efterföljare skall man kanske ändå vara något skeptisk till resultaten⁸⁹. Streptozotocin i kombination med 5-fluorouracil förlängde inte överlevnaden jämfört med 5-fluorouracil enbart i tillräcklig grad för att väga upp den ökade toxiciteten och kostnaden^{90,91}.

I två relativt små studier av kombinationen 5-fluorouracil, streptozotocin och mitomycin C förelåg "lovande" resultat, men inte heller dessa har följts upp av nya studier^{92,93}. "The Mallinson regimen" (5-fluorouracil, cyklofosfamid, metotrexat och vinkristin) visades stort intresse och stora förhoppningar 1980 och 1990, men har sedan dess blivit bortglömt (förutom i böcker om pankreascancerhistoria)^{94,95}. FOLFOX (5-fluorouracil, leukovorin och irinotekan eller oxaliplatin) har på senare tid aktualiserats också för

cellgifter gentemot att ge 5-fluorouracil som enkelpreparat¹⁰³.

Påverkan av könsbormoner

Under 80-talet fanns förhoppningar om att man genom att manipulera könshormonerna skulle kunna influera tillväxten av pankreascancer. Emellertid visade randomiserade studier att flutamid^{104,105}, tamoxifen¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, och luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)¹⁰⁹ inte kunde uppfylla förhoppningarna.

Substanser med immunologiska förtecken

En studie med interferon alfa¹¹⁰, två studier med interleukin-2^{111,112} och kombinationer¹¹³ visade att dessa medel kan ge en omedelbar immunologisk reaktion hos patienter med avancerad pankreascancer. Man kan dock inte visa att det finns någon korrelation mellan det immunologiska svaret och det kliniska förloppet, och det kan inte visas vare sig fördelar eller nackdel om dessa substanser kombineras med cytostatika. Taurolidin och povidonjod har huvudsakligen används för intraabdominellt lavage i Tyskland men förefaller inte ha tillräcklig effekt vid pankreascancer¹¹⁴.

Strålning med och utan farmaka

Efter ett flertal¹¹⁵⁻¹²² väl genomförda – men ganska små – studier under nästan tre decennier har värdet av strålning med eller utan cytostatika inte kunnat visas. Om det föreligger större chanser till effekt med modern strålningsteknik är oklart.

Hittills har det inte kunnat visas att IORT (intraoperativ radioterapi) i tre studier¹²³⁻¹²⁵ ökar överlevnaden vid pankreascancer, men det finns indikationer på att man kan nå en bättre lokal kontroll. Tills det finns bättre adjuvant eller palliativ cytostatika (för levermetastaser) tillgängliga kan man dock i dag inte rekommendera metoden¹²⁶.

Intraoperativt placerad brachyterapi (vanligen radioaktivt jod) kombinerat med cytostatika har i en randomiserad studie visats kunna stoppa tillväxten, minska smärtan och ge bättre livskvalitet vid avancerad pankreascancer¹²⁷. Resultaten av studien är således mycket intressanta, men har trots det inte fått mycket positiv respons utanför Kina,

pankreascancer, men i den studie som gjorts var framgången begränsad⁹⁶.

Så gott som alla studier av strålning plus 5-fluorouracil är i dag tämligen gamla och deras resultat bör ifrågasättas eftersom strålning under de senaste åren förbättrats betydligt. Det förefaller emellertid klart att så som strålbehandling tidigare genomförts tillsammans med 5-fluorouracil har terapin inga positiva effekter vid avancerad pankreascancer⁹⁷⁻¹⁰².

I en metaanalys drogs slutsatsen att det inte finns några fördelar med att ge 5-fluorouracil kombinerat med andra

NU ÄR DET SVART PÅ VITT

*Tarceva direkt efter avslutad cytostatikabehandling
till patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer
med stabil sjukdom förlänger livet.*

DRAW UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA SÄKERSTÄLLER ATT
PATIENTER MED DÅLIG PROGNOSEN INTE MISSAR CHANSEN TILL YTTERLIGARE
BEHANDLING EFTER FÖRSTA LINJENS KEMOTERAPI. ^{1-3,6,8}

CHECK UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA FÖRDRÖJER SJUKDOMS-
FÖRLOPPET OCH FÖRLÄNGER ÖVERLEVNADEN ^{5,6}

CHECKMATE UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA GÖR STÖRST NYTTA
FÖR PATIENTER MED STABIL SJUKDOM EFTER FÖRSTA LINJENS KEMOTERAPI ⁵⁻⁷

 **Tarceva**[®]
erlotinib

References: 1. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:233-241. 2. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550. 3. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1335-1343. 4. Mok TSK, Ramalingam SS. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer: a new treatment paradigm [published online ahead of print August 5, 2009]. *Cancer.* doi:10.1002/cncr.24563. 5. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, et al; on behalf of the SATURN Investigators. Overall survival analyses from the SATURN phase III placebo-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Presented at: European Cancer Organisation (ECCO) 15-34th European Society for Medical Oncology (ESMO) Multidisciplinary Congress; September 20-24, 2009; Berlin, Germany. Abstract 22LBA. 6. Draft Tarceva[®] (erlotinib) summary of product characteristics, F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2009. 7. Data on file, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374:1432-1440.

Tarceva[®] (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).

Produktresumé uppdaterad maj 2010. **Indikationer:** Icke-småcellig lungcancer: Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer dels som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cyklar standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi och dels till patienter som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsför del eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. **Pankreascancer:** Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandlas med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. **För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se.**

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



där studien utfördes. Förhoppningsvis återkommer forskningsgruppen med utvidgade studier, och förhoppningsvis kommer andra center att göra likartade studier.

Regional kemoterapi

Det finns klar bevisning för positiv effekt av intraarteriell cytostatika vid pankreascancer¹²⁸⁻¹³¹. Emellertid är effekterna inte särskilt stora och behandlingarna är både tekniskt krångliga och dyra att utföra. Trots att metoden nu har diskuterats i mer än 20 år har den inte gjort något riktigt genombrott, och det är därför inte sannolikt att den kommer att återupptas om inte metoden drastiskt förenklas eller resultaten blir betydligt mer överlägsna.

Andra farmaka med cytotoxiska effekter

Epirubicin^{132,133}, irinotekan¹³⁴ och glufosfamid^{135,136} har hittills haft liten effekt vid försök att behandla pankreascancer. Därutöver finns det en rad andra – mindre välkända – substanser som prövats i randomiserade studier, men som inte visat sig effektiva.

"När man läser den vetenskapliga litteraturen om behandling av exokrin pankreascancer är det imponerande hur många goda randomiserade kontrollerade studier som har gjorts."

Övergripande metaanalys av cytostatika och strålning i kombination

På uppdrag av the French National Thesaurus of Gastrointestinal Cancer (TNCD) gjordes en systematisk genomgång av resultaten av alla publicerade randomiserade studier i Medline (från 1980 till 2008). Sammanlagt fann man då 19 studier: två metaanalyser, 11 randomiserade studier, 5 icke-randomiserade studier och en randomiserad studie som bara publicerats i abstraktform.

Slutsatsen drogs att konkomitant strålning och cytostatika jämfört med enbart strålning ökade överlevnadstiden men var mer toxisk. I jämförelse med bara cytostatika var kombinationen dock inte överlägsen avseende överlevnad och

ökade toxiciteten påtagligt. Det finns i dag data som talar för att man endast skall ge strålning direkt mot tumören och med en totaldos av 50-60 Gy samt tillsammans med 5-fluorouracil.

De studier som gjorts av strålningssensitiserare visar att 5-fluorouracil fortfarande är referenssubstans, och att gemcitabin möjligen kan vara lika bra, men att det inte finns bevis för det. Slutligen, följdordningen av strålning och cytostatika är betydelsefull, i en studie har visats att cytostatika skall ges innan strålning. Man drog således slutsatsen att kombinationen strålning och cytostatika för lokalt avancerad pankreascancer bara är baserad på ett fåtal randomiserade studier men att den bevisning som finns är tillräcklig för rekommendation av behandlingen¹³⁷.

Smärtbehandling

Man har utvärderat smärtbehandlingen, bieffekter och effekt på livskvalitet av neurolytisk blockad av plexus coeliacus i sex randomiserade studier¹³⁸⁻¹⁴³. Dessa studier plus två metaanalyser visar att för patienter med icke-resekabel pankreascancer ger plexusblockad^{144,145} en för-

bättrad smärtkontroll, och reducerar behovet av morfinanalgetika och därmed också problemen med förstoppning gentemot "vanlig" smärtbehandling. Dock måste insatsen balanseras mot de övriga positiva effekterna som morfin faktiskt har, och det är således inte kliniskt klart att plexusblockad är bättre i den kliniska situationen med avseende på livskvalitet – trots plexusblockadens dokumenterat överlägsna smärtlindrande effekt.

Intraoperativ splanchnikektomi med alkohol reducerar och förebygger smärta signifikant hos patienter med icke-resekabel pankreascancer¹⁴⁶.

Intrapleuralt lidokain förbättrar också signifikant smärtlindringen vid pankreascancer¹⁴⁷.

Nutrition

Tillförsel av betakaroten eller alfatocopherol har ingen statistiskt signifikant effekt på incidensen av pankreaskarcinom eller, vid tillförsel i samband med diagnosen, livslängden¹⁴⁸. Pancreasenzymterapi och -supplementering kan däremot förebygga en del av den bekymmersamma viktsförlusten vid avancerad pankreascancer¹⁴⁹.

N-3 fettsyror ("fiskoljor"), särskilt eikosapentaensyra, har egenskaper som motverkar cancerkakexi.

Studier av detta visar att det finns ett dos-respons-förhållande men det krävs relativt stora kvantiteter fettsyror och enbart om fettsyror kombineras med tillräckligt med energi och protein. När detta uppfyllts kan man emellertid få effekt både på minskad viktsförlust och minskad förlust av fettfri vikt samt förbättrad livskvalitet^{150,151}.

Det har också visats att oral tillförsel eller lågdoserat intravenöst litiumgamolenat ledde till överlevnadstid motsvarande annan (positiv) behandling av pankreascancer, men dessutom fanns förbättrad överlevnad i den grupp som fick intravenös behandling i låg dos. Patienter som fick gamolenat i hög dos fick inte obetydliga biverkningar¹⁵².

Det finns i dag sju randomiserade studier om "immunonutrition"¹⁵³⁻¹⁵⁹ vid avancerad pankreascancer publicerade, men resultaten ser inte helt robusta ut. Visserligen kan man påvisa positiva effekter av denna speciella typ av näringstillförsel, men det är oklart om detta kan översättas i förlängd överlevnad eller ökad livskvalitet.

Fortfarande råder oklarheter om värdet av enteral nutrition. I en studie visades positiva effekter efter pankreatektomi¹⁶⁰, medan i en annan randomiserad kontrollerad studie av total enteral nutrition gentemot total parenteral nutrition efter stor övre bukkirurgi den enterala tillförseln bara var bättre ur ekonomisk synvinkel. Tvärtemot vad som tidigare hävdats, påverkade inte enteral nutrition tarmbarriärens funktion postoperativt¹⁶¹. En studie om cyklisk enteral näringstillförsel är intellektuellt mycket intressant¹⁶², men om det har någon verklig betydelse i kliniken är ännu oklart.

Tillförsel av glutamin hade dessvärre ingen signifikant positiv effekt tillsam-



mans med parenteral näring med avseende på eventuella komplikationer efter pankreatoduodenektomi för periampullära tumörer⁶³.

Man har också prövat tillväxthormon med eller utan insulin för att förbättra proteinkinetiken hos patienter med cancer. Efter total parenteral nutrition vid pankreaskirurgi var emellertid behandlingen av tveksamt värde teoretiskt, och någon säker klinisk effekt kunde inte skönjas¹⁶⁴.

Man kan också dra slutsatsen att tidig enteral nutrition med tillblandning av probiotika (lactobacillus och fibrer) minskar frekvensen bakteriella infektioner och behovet av antibiotikaterapi efter PPPD (pankreatoduodenektomi)¹⁶⁵.

Slutanmärkningar

När man läser den vetenskapliga litteraturen om behandling av exokrin pankreas-cancer är det imponerande hur många goda randomiserade kontrollerade studier som har gjorts. Å andra sidan kan man också fastslå att det även är lätt att se att mycket återstår att göra. Fortsatta tuffa insatser måste göras av pankreatologerna också i fortsättningen.

Referenser 1-10 (övriga referenser finns på www.onkologiisverige.se)

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85.

2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Buckels J, Deakin M, Adab FA, Sutton R, Imrie C, Ihse I, Tihanyi T, Olah A, Pedrazzoli S, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234: 758-68.

3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 1200-10.

4. Bassi C, Stocken DD, Olah A, Friess H, Buckels J, Hickey H, Dervenis C, Dunn JA, Deakin M, Carter R, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC). Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg* 2005; 22: 353-63.

5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, Moore M, Padbury R, Doi R, Smith D, Büchler MW. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009; 100: 246-50.

6. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 908-15.

7. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77.

8. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, Haddock MG, Schaefer P, Willett CG, Rich TA. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019-26.

9. Bakkevold KE, Arnesjö B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater – results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29: 698-703.

10. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and peripapillary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-82.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Vetenskapligt samarbete med Solvay Pharma avseende pankreasenzympreparat



STOCKHOLMS LEVERVECKA – en plattform också för GI ONKOLOGI!

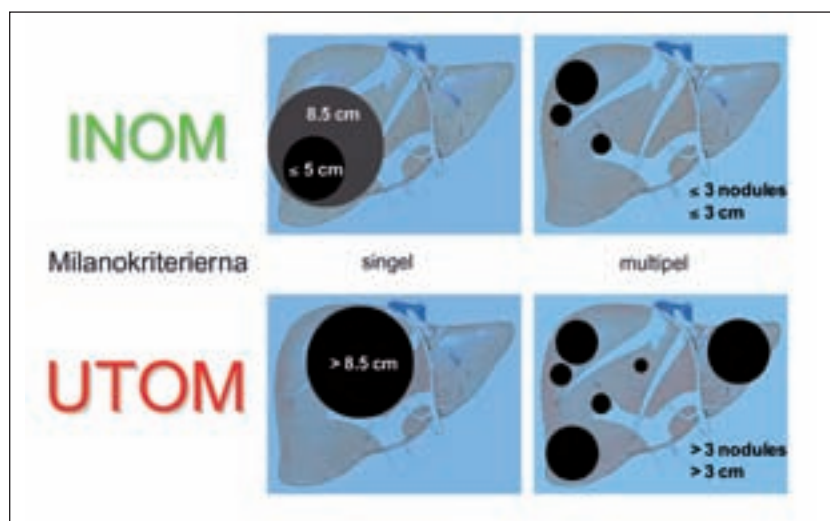
Allt fler patienter med lokalt avancerad hepatocellulär cancer (HCC) genomgår levertransplantation, detta efter strikta och väl validerade kriterier. Femårsöverlevnaden är imponerande upp emot eller över 70 procent. Detta framgick av årets Levervecka på Kunskapscentrum Lever Karolinska. Här sammanfattar professor **Lars Lundell**, Gastrocentrum, Karolinska universitetssjukhuset de symposier som tog upp nutida och framtida behandlingar av primära och sekundära levertumörer.

Kunskapscentrum Lever Karolinska (KLK) är ett kompetenscentrum som är uppbyggd av väsentligen fem enheter: hepatologi och leverkirurgi inom Gastrocentrum medicin och kirurgi, levertransplantation vid transplantationskirurgiska kliniken, barnhepatologi och infektionshepatologi, samtliga enheter vid Karolinska universitetssjukhuset.

Dagligen sker samverkan mellan dessa enheter för att utreda, värdera och behandla ett för svenska och nordiska förhållanden unikt antal leversjuka patienter. Minst en gång per vecka hålls en telemedicinskt kommunicerad multidisciplinär terapikonferens där regionens sjukhus är uppkopplade och aktivt deltar.

KLK arrangerar sedan ett antal år också årligen Leverveckan. Årets vecka hade som vanligt några huvudteman,

MILANOKRITERIERNÄ FÖR LEVERTRANSPLANTATION



Figur 1. Sammanfattning av de klassiska indikationerna för levertransplantation på grund av HCC. Notera att antalet noduli, liksom den sammanlagda tumördiametern, är av betydelse. Källa: Mazzaferro et al 1996



som leverabscesser, vaskulära leversjukdomar, cholestatisk sjukdom hos barn och omvårdnadsrelaterade frågor kring levertransplanterade. Ett annat tema var "utvecklingen av nutida och framtida behandlingar av primära och sekundära levertumörer". Detta senare till ligger till grund för denna mer detaljerade rapport

FLER ERBJUDS TRANSPLANTATION

Allt fler patienter med lokalt avancerad hepatocellulär cancer (HCC) kommer till bedömning och allt fler erbjuds även levertransplantation, dock måste indikationerna följa strikta och väl validerade kriterier. Dessa har utvecklats från att tidigare ha följt de så kallade Milanokriterierna (figur 1) till att nu inkludera allt fler tumörstadier. Femårsöverlevnaden är

UCSF-KRITERIERNA

Singel lesion < 6,5 cm
Upp till 3 st < 4,5 cm
Max tumörbörda 8 cm
1 och 5 års överlevnad 90% and 75%,

Tabell 1. KLK:s kriterier för transplantation av patient med hepatocellulär cancer. Dessa kriterier överensstämmer med UCSF-kriterierna från University of California San Francisco. Källa: Yao et al. 2001

imponerande upp emot eller över 70 procent. Av tabell 1 framgår de kriterier som i dag brukas vid KLK för att acceptera en patient med hepatocellulär cancer för transplantation.

En av de viktigaste frågorna som nu diskuteras är om neoadjuvant behandling ska rekommenderas i väntan på transplantation. Motsvarande neoadjuvanta tekniker som praktiseras är framför allt transarteriell kemoembolisering, TACE, och perkutan radiofrekvensablation, RFA. Framtida studier får visa det verkliga värdet av motsvarande neoadjuvant behandlingar som "bridge to surgery". Erfarenheterna av TACE vid KLK är i enskilda fall anmärkningsvärt positiva.

När det gäller cholangiokarcinom (CCC) är transplantation som behandlingsalternativ mycket mer kontroversiellt. I situationer med Bismuth IV-tumörer finns i dag inget annat att erbjuda än palliativ kemobehandling och/eller fotodynamisk terapi, alternativt brachy-

MAYO-PROTOKOLLET INFÖR LEVERTRANSPLANTATION

1. Tumörstaging (MRI), endosonografi (laparoscopi?), borstcytologi, FISH, DIA, CA 19-9.
2. Fraktionerad externstrålning (45 Gy uppdelad i 30 fraktioner).
3. Konkomittant 5FU-infusion (500 mg/m ²) under de första 3 dagarna.
4. 3 veckors vila.
5. Endoluminal brachyterapi (30 Gy)
6. Staging laparoscopi (tomi)
7. Xeloda (1 000 mg/m ²) i 2-3 veckor.

Tabell 2. Protokoll för utredning och behandling inför levertransplantation på grund av cholangiokarcinom, som idag också används vid KLK. Protokoll är hämtat från Mayokliniken i USA. Källa: Heimbach et al 2004

terapi. Anmärkningsvärt goda resultat har rapporterats från behandling enligt det så kallade Mayo-protokollet (tabell 2). Detta protokoll för utredning och behandling av CCC inför levertransplantation används sedan cirka tio år vid Mayokliniken varifrån mycket bra långtidsresultat har presenterats

Det är väsentligt att all levertransplantationsverksamhet på indikationen CCC sker under strikt kontrollerade former, där lokala modifieringar till varje pris bör undvikas. Vid KLK följer

vi nu Mayo-protokollet, men det skall också nämnas att det sedan några år pågår en vetenskaplig studie över värdet av levertransplantation plus stamcellstransplantation vid avancerad primär och sekundär levercancer.

ÖVRIG BEHANDLING AV HCC

Professor **Peter Galle**, hepatolog från Mainz i Tyskland, höll en föreläsning över utvecklingen av systemisk behandling vid HCC. Sjukdomen är den tredje vanligaste orsaken till cancerrelaterad

död i världen. Faktorerna bakom uppkomsten av HCC är till stor del kända, där hepatit C i dag är den vanligaste orsaken i Europa, Japan och Nordamerika medan hepatit B dominerar i Asien och Afrika. Man beräknar att alkohol orsakar 10-20 procent av HCC-fallen i västvärlden.

Incidensen av HCC ökar och detta gäller förmodligen också Sverige. Förstadiet till utveckling av HCC är levercirrhos (skrumplever) och därför är så kallad surveillance, baserad på regelbunden övervakning med repetitiva ultraljudsundersökningar, av betydelse för att diagnostisera tumörer i ett tidigt skede. Handläggning av HCC har avsevärt underlättats av de riktlinjer som finns publicerade från bland annat Barcelonakliniken (figur 2a). Motsvarande klinik har också noggrant utvärderat de behandlingsprinciper som bör gälla i relation till tumörens stadium (figur 2b).

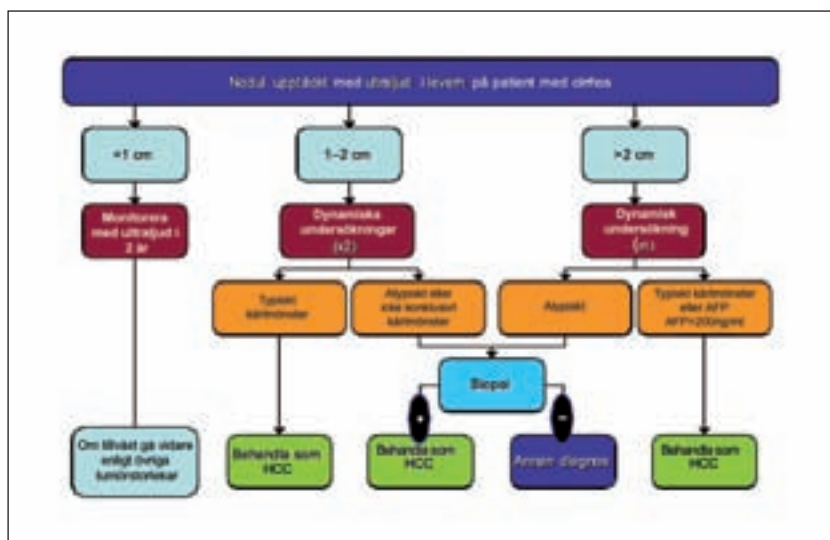
Indikationer för resektion respektive transplantation är en ständig källa till diskussion. Intressanta data kommer successivt fram som indikerar att vid begränsad solitär tumörväxt kan även minimalinvasiv radiofrekvensablation vara ett terapeutiskt alternativ med kurativ behandlingsintention. Transarteriell kemoembolisering har befunnits ge god palliativ effekt och även en viss överlevnadsvinst (figur 3).

Utvecklingen av den systemiska behandlingen av HCC genomgick en dramatisk förändring med introduktionen och utvärderingen av sorafenib (Nexavar). Sorafenib hämmar såväl tumörproliferation som tumörens angiogenees. Det finns nu två stora fas III-studier som visar på en överlevnadsvinst vid behandling av avancerad HCC.

Det råder ingen tvekan om att sorafenib har bäst effekt hos patienter i leverfunktionsgrupp Child A, men denna behandling kan även ges till en del Child B-patienter. Utvecklingen går nu vidare med kombinationsbehandlingar exempelvis i form av doxorubicin med eller utan sorafenib hos patienter med avancerad HCC. De resultat som hittills kommit fram talar för att överlevnaden är signifikant förbättrad hos dem som får kombinationsbehandling.

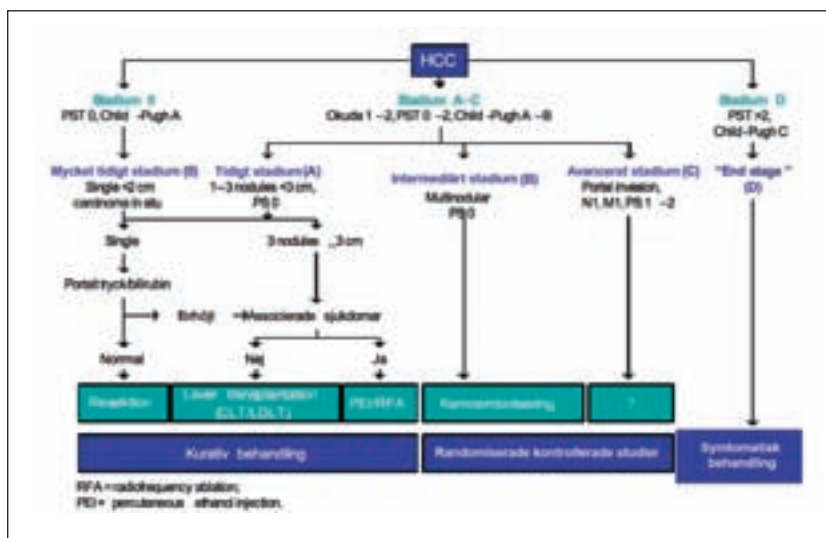
Inom några år kommer studier att utvärdera kombinationsbehandlingar med sorafenib, både som första linjens be-

FÖRENKLAD DIAGNOSTISK ALGORITM FÖR HCC BASERAD PÅ AASLD



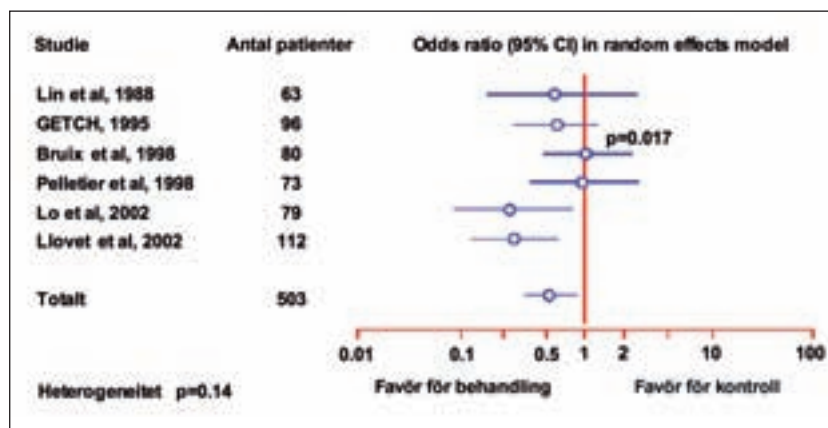
Figur 2. Utrednings- och diagnostisk algoritm för HCC-misstänkt leverförändring hos patient med levercirrhos. Denna algoritm är i överensstämmelse med American Association for Study of Liver Diseases rekommendationer. Källa: modifierat efter Bruix J et al, Hepatology 2005; 42: 1208-1236

BARCELONASTAGING OCH BEHANDLINGSSTRATEGI



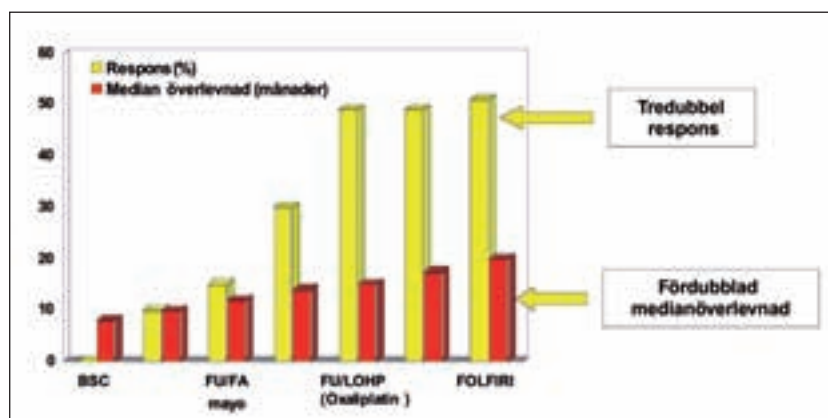
Figur 2b. Utrednings- och behandlingsalgoritm för HCC-mistänkt leverförändring hos patient med levercirrhos. Källa: Modifierat efter Llovet J M et al, Lancet 2003; 362: 1907–1917.

TRANSARTERIELL KEMOEMBOLISERING VID ICKE-RESEKABEL HCC



Figur 3. Tvåårsöverlevnad efter kemoembolisering jämfört med bästa möjliga vård vid icke-resekel HCC. Metaanalys av tillgänglig vetenskaplig litteratur över värdet av TACE-behandling vid avancerad HCC. Källa: Modifierat efter Llovet J M et al, Lancet 2003; 362: 1907–17.

KEMOTERAPINS UTVECKLING VID KOLOREKTALA LEVERMETASTASER



Figur 4. Denna bild illustrerar hur effektiviteten har utvecklats för kemobehandling av kolorektala metastaser till levern i relation till respons och överlevnad.

handling och som andra linjens behandling. Till detta uppstår den viktiga frågan om sorafenib kan ha en plats som adjuvant behandling för att minska risken för recidiv efter resektion eller lokal ablation (STORM = sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma). På samma sätt försöker man adressera frågan om det är möjligt att förbättra effektiviteten av TACE om sorafenib ges samtidigt (SPACE = sorafenib or placebo in combination with TACE for intermediate hepatocellular carcinoma)? En annan viktig fråga är om man kan ge patienter med avancerad HCC som väntar på levertransplantation sorafenib och därmed erbjuda behandlingen som en "bridge to surgery"?

KOLOREKTALA CANCERMETASTASER

Ett annat symposium under Leverveckan tog upp nutida och framtida behandlingsprinciper vid levermetastaserande kolorektalcancer. Professor Rene Adam, från Paul Brousse-sjukhuset i Paris, gav en inledande föreläsning om principerna för modern metastasbehandling. Det är framförallt två grundläggande principer som har radikalt förändrat förutsättningarna för kurativt syftande behandling; dels utvecklingen av den adjuvanta och neoadjuvanta kemobehandlingen och dels förändringar i kirurgisk metodik.

Historiskt betraktades endast 10 procent av patienter med kolorektala cancermetastaser i levern som lämpliga för resektion. Därmed erbjöds 90 procent eventuellt enbart kemobehandling. Denna kemobehandling hade en svarsfrekvens kring 15–20 procent. I detta sammanhang är det viktigt att komma ihåg att man från början, bland de 10 procent av patienterna som genomgick kurativt syftande leverresektion, rapporterade en 30-procentig femårsöverlevnad.

Dessa siffror skall då jämföras med den nu enbart historiskt intressanta kemobehandlingen med en femårsöverlevnad på endast 1–2 procent som då erbjöds den stora majoriteten av patienter. Därefter har utvecklingen av kemobehandlingen lett till dramatiskt bättre effekter vilket framgår av figur 4.

I dag räknar man således med en total överlevnad efter kombinationen av moderna klassiska cytostatika kombinationer på 22 månader.

moderna klassiska cytostatika kombinationer på 22 månader.

Tidigare var antalet metastaser till levern en begränsande faktor för om resektion skulle kunna utföras. Vidare var den så kallade fria marginalen mellan tumören och leverparenkymet betydelsefull. Risken för R1-resektion (mikroskopiskt kvarlämnad tumörvävnad) ansågs vara en kontraindikation för kirurgi. Detta gäller inte längre under vissa förutsättningar, framför allt om R1-resektioner betraktas som ett utfall av resektion av tumörer som ligger nära huvudstammarna för vena porta respektive venae hepatici (figur 5).

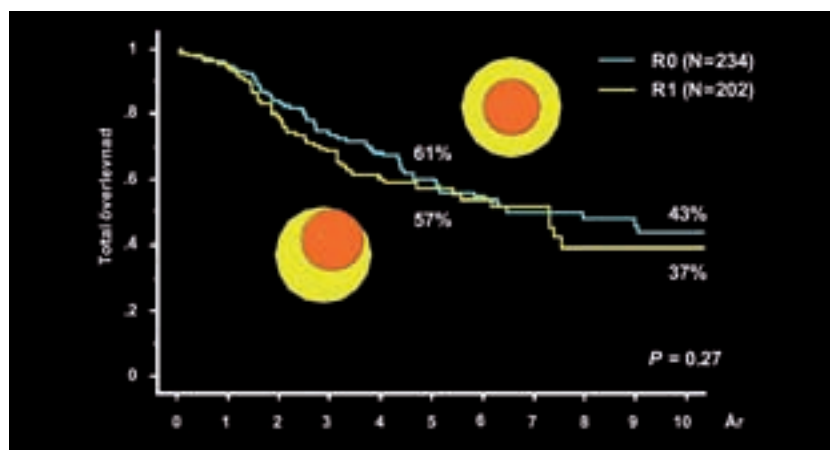
På samma sätt kan vi i dag erbjuda en acceptabel överlevnad även hos patienter som har extrahepatisk manifestation av tumörväxt exempelvis i form av regionala lymfkörtlar i ligamentum hepatoduodenale eller truncus coeliacus. Åldern är inte heller någon kontraindikation, vilket bland annat visas av bilder från LiverMet-Survey-databasen (figur 6).

I dag blir många patienter med avancerad kolorektal cancermetastaser till levern föremål för downstaging med kombinations-kemobehandling, för att därefter få en mer parenkymsparsande kirurgi. Detta betyder att vi nu kan betrakta upp till 30–40 procent (inom de närmsta åren sannolikt fler) av patienterna med levermetastaser som potentiellt resekbila efter downstaging med hjälp av kemobehandling (figur 7).

En viktig fråga är om denna perioperativa kemobehandling ska erbjudas till alla patienter med levermetastaser? Den så kallade EPOC-studien (figur 8) har givit underlag för att ge perioperativ kemo till patienter med levermetastaser men denna behandlingsstrategi har ännu inte vunnit acceptans i alla europeiska länder än mindre i USA. Det råder fortfarande ingen konsensus kring hur enstaka metastaser i levern, som upptäckts antingen synkront eller metakront, skall behandlas. Skall dessa opereras direkt utan förberedande kemobehandling eller inte?

Modern neoadjuvant kombinationskemobehandling ger upphov till något som man kallar CASH (chemotherapy associated steato hepatitis) eller "blue liver". Detta tillstånd ger tyvärr kirurgen en del extra problem framförallt i form av en ökad blödningsbenägenhet.

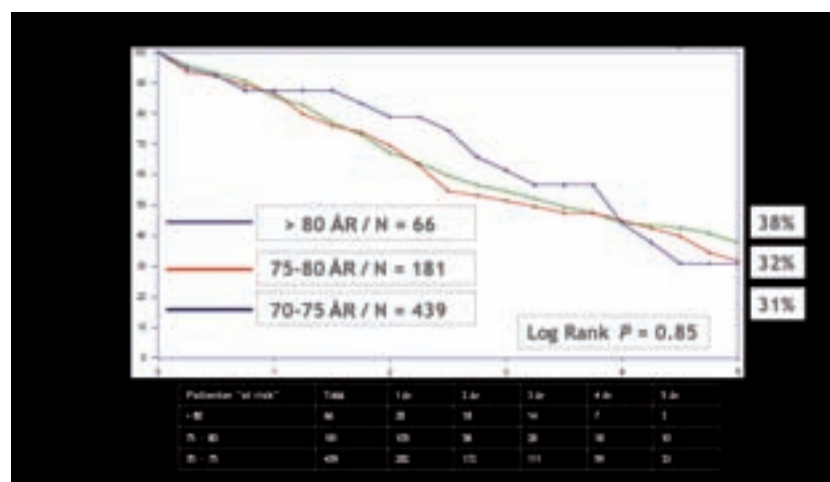
TOTAL ÖVERLEVAD I RELATION TILL RESEKTIONSGRAD



Figur 5. Sambandet mellan mikroskopisk radikalitet (R0) och mikroskopisk invasiv växt i resektionsranden av leverresektatet (R1) i relation till total överlevnad postoperativt.

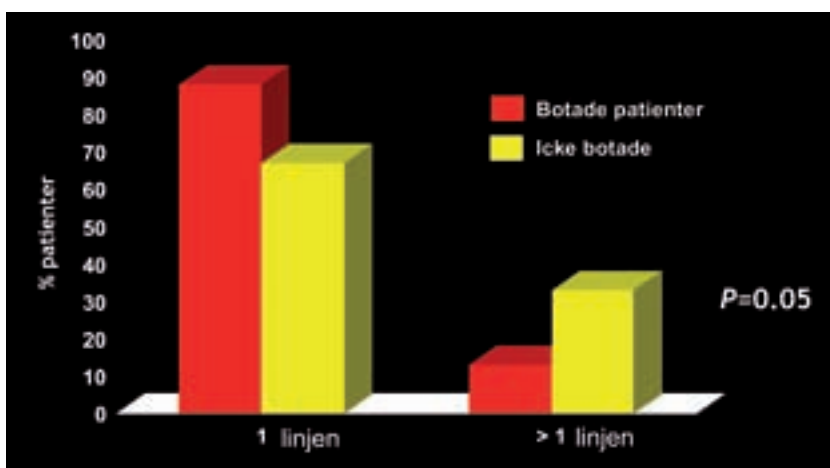
Källa: Modifierat efter De Haas R, Adam R et al; Ann Surg 2008.

ÅLDERSRELATERAD ÖVERLEVAD VID HEPATEKTOMI



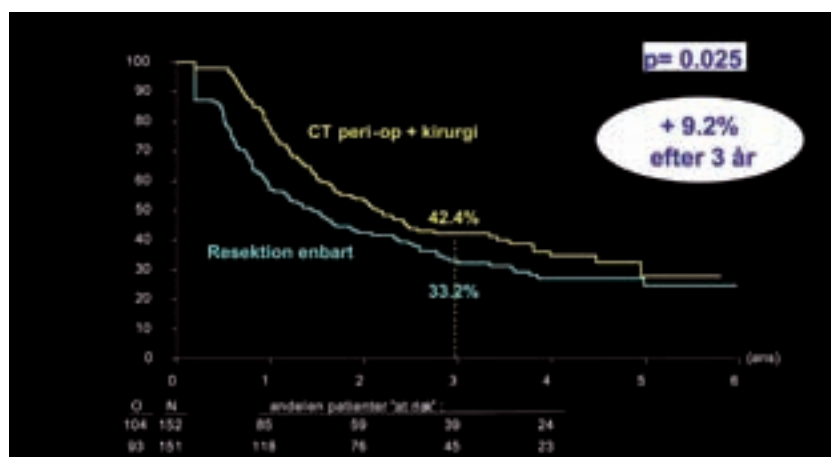
Figur 6. Sambandet mellan patientens ålder och total överlevnad efter leverkirurgi på grund av kolorektala metastaser. Från LiverMetSurvey-databasen med 3 773 patienter från 36 center i elva länder, varav 735 patienter var 70 eller äldre.

ANDELEN BOTADE PATIENTER MED INITIALT IRRESEKBILA KOLOREKTALA LEVERMETASTASER



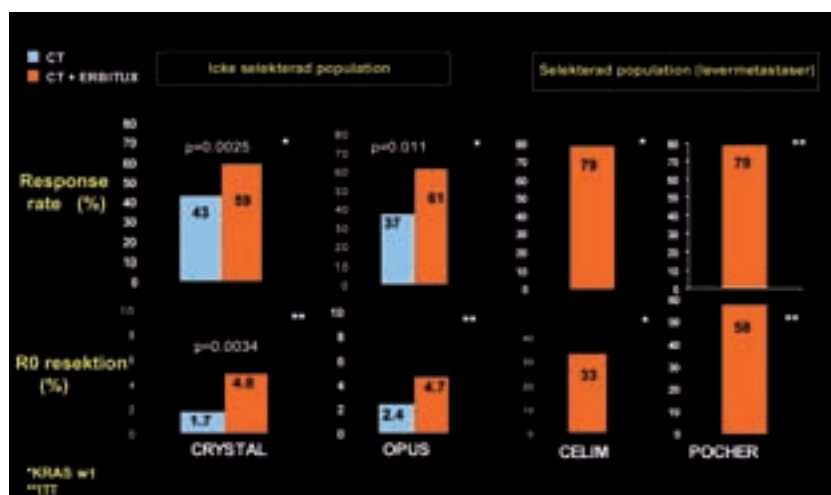
Figur 7. Sambandet mellan traditionell kemobehandling med efterföljande leverresektion och modern kombinationsbehandling. Notera att ett stort antal patienter som traditionellt inte kunde erbjudas "bot" i dag kan få en kurativt syftande kombinationsbehandling. Källa: Adam R et al; JCO 2009.

PERIOPERATIV KEMOBEHANDLING HOS RESEKABLA PATIENTER



Figur 8. Perioperativ kemo behandling förbättrar den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) enligt EORTC:s multicenterstudie hos resekbala patienter med mindre än fyra levermetastaser. Källa: Modifierat efter Nordlinger et al; Lancet 2008.

EFFEKTEN AV TILLÄGG AV MONOKLONAL ANTIKROPP TILL KEMOTERAPI



Figur 9. Sammanfattning av studier som utvärderar effekten av tillägg av monoklonal antikroppsbehandling till traditionell kemo behandling, vid avancerad levermetastaser av kolorektal cancer. Notera den närmast fördubblade R0-resektions andelen. Källa: Van Cutsem E et al; NEJM 2009; 360: 1 408–1 417; Bokmeyer C et al, J Clin Oncol 2009; 27: 663–671; Bechstein WO et al, J Clin Oncol 2009; 17 (suppl 15): abstract 4 091; Garufi C et al, ASCO GI 2008, abstr 367.

effekterna ökat till över 25 månader, mätt som total överlevnad. Det är också allmänt omvittnat att de patienter som bäst lämpar sig för kirurgi är de som initialt svarar med tumörreduktion på modern kemo behandling, i traditionell form eller kombinerat med målriktad terapi. Inom detta område sker en kon-

stant och snabb fortsatt utveckling (figur 9).

När det gäller utvecklingen av de kirurgiska teknikerna har framför allt tvåstegs hepatektomi med eller utan portaembolisering blivit en etablerad metod vid större levercenter.

AVSLUTANDE DEBATT

En högaktuell och relevant medicinsk debatt mellan Jan-Erik Frödin, onkolog på Radiumhemmet och Bengt Isaksson, leverkirurgiskt ansvarig vid Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, avslutade symposiet. Frågan gällde terapeutisk strategi vid synkron levermetastaser, det vill säga ska primärtumören behandlas först eller i en andra seans?

Argumenten för att behandla primärtumören först är väsentligen de att orsaken till tumörspridningen alltid först måste adresseras. Detta speciellt sedan vi i dag har så effektiva systemiska behandlingar, vilka i sig är motiverade i de aktuella tumörstadierna. Till detta kommer det faktum att man på olika sätt med endoskopiska metoder kan erbjuda lokal kontroll av tumören om denna är symtomgivande.

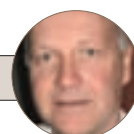
När det gäller argumenten för att först behandla levermetastaser är inte heller dessa grundade på solida vetenskapliga data. Här praktiseras allmänna tumörbiologiska principer, kryddade med argument av mer terapifilosofisk karaktär.

Man kan exempelvis se levermetastaser som det största hotet mot patienten genom en fortsatt okontrollerad spridning av tumörsjukdomen. Därmed måste dessa först eradikeras. Till detta kommer argumenten att om primärtumören först behandlas och komplikationer uppstår till kolorektalkirurgin (vilket är vanligare än efter leverresektion), så fördröjer eller omöjliggör dessa komplikationer en adekvat systemisk behandling. Utifrån ett tumörbiologiskt perspektiv finns också djurexperimentella data som talar för att tumörtillväxten accelererar efter resektion av primärtumören.

En viktig fråga är huruvida det i dag och framgent är möjligt att göra en kontrollerad randomiserad studie där motsvarande viktiga tumörbiologiska och kliniska frågor studeras.

LARS LUNDELL, PROFESSOR, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LARS.LUNDELL@KAROLINSKA.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga





Onkologidagarna, mars 2010

TRE STIMULERANDE

Svensk onkologisk förenings årligen återkommande tredagarsmöte Onkologidagarna arrangeras vartannat år i en större stad och vartannat år i en mindre. I år var det onkologiska sektionen vid den kirurgiska kliniken, Kalmar läns-sjukhus, som stod som värd. Det blev tre dagar med en stor bredd, från malignt melanom och neuroendokrina tumörer till biologisk targetvolym och riskerna med exponering för joniserande strålning. Mötet refereras här av överläkare **Elisabet Librink**, Karolinska universitetssjukhuset, och överläkare **Mikael Johansson**, Umeå universitetssjukhus.

Årets onkologidagar i Kalmar var ett utmärkt välordnat och vetenskapligt stimulerande möte, därtill i en vacker gammal stad och i härligt vårvintervä-

der. Arrangörerna hade till och med lyckats locka gästföreläsare från USA, England och Italien till det lite avsidet belägna Kalmar. Sista dagen av mötet

ägnades åt diskussioner med fokus på nya läkemedel, med representanter från Cancerfonden, sjukvården, Läkemedelsverket, TLV och en politiker från vardera blocken, Anders Andersson, kristdemokrat, och Ylva Johansson, socialdemokrat.

MALIGNT MELANOM: LÄGET

• **Christer Lindholm**, Ryhovs sjukhus, Jönköping, inledde med att ge en historisk beskrivning av malignt melanom. Tyvärr har man inte lyckats bromsa ökningen av sjukdomen. Malignt melanom ökar kontinuerligt fyra procent per år, dödligheten ökar också men inte lika mycket.

DAGAR I KALMAR

Nästan 30 000 personer lever med melanomdiagnos och en tredjedel av dessa har fått sitt melanom någon gång de senaste fem åren. Fortfarande finns ingen bot för spridd sjukdom. Diagnostiken av melanom har förbättrats framförallt genom införandet av dermatoskopi. Tjocklek, ulceration och antalet mitoser är avgörande för prognosen.

Kunskapen om vikten av att hitta melanom när de är tunna är känd och mer än hälften av alla melanom är tunnare än en millimeter. Tyvärr har man inte sett någon minskning av de tjockare melanomen.

Man vet att solarier och solande ökar risken för melanomutveckling hos den vita befolkningen. En glädjande utveck-

ling är att alltfler solarier försvinner – SATS, ett känt gym, har till exempel inte längre några solarier. Island har lyckats sänka sin tidigare höga melanomincidens med 3,6 procent genom kraftig reduktion av antalet solarier efter en intensiv kampanj under 90-talet. Solskyddsmedel innebär inte ett säkert skydd för melanomutveckling – ett faktum som inte är så väl känt.

• **Christian Ingvar**, Skånes universitetssjukhus, Lund, redogjorde för den fördröjning av diagnos som sker i många fall. Lite aktuella fakta om melanom:

1. Patienten upptäcker oftast själva sitt melanom.
2. Kvinnor är bättre än män på att hitta sitt melanom.
3. Vanligaste tecknet är färgskiftning, därefter storleksökning av den pigmenterade förändringen.
4. 70–90 procent vet att tidig upptäckt är av nytta.
5. Information från tidningar/medier är av betydelse.
6. Första läkaren missar diagnosen i 20–33 procent av fallen oberoende av specialitet.
7. 53 procent av melanomen är mindre än en millimeter.
8. Medianålder för insjuknande är 45–49 år.
9. Tid till behandling går fortare om dermatolog är inblandad.
10. Det tar längre tid att upptäcka tunna melanom.



Riktlinjerna för kirurgi har ändrats med åren och kirurgin är numera mindre stympande. I dag gäller 5 millimeters marginal för in situ melanom, 1 centimeters marginal för tunna melanom upp till 1 millimeter och 2 centimeters marginal för tjockare melanom över 1 millimeter.

Dermatoskopi har betytt oerhört mycket för diagnostiken. Christian Ingvar beskrev det som att se i vatten med cyklop jämfört med den bild man får om man tittar med öppna ögon i vatten. Den viktigaste oberoende prognostiska faktorn för melanom är om det finns sentinel node-positiv körtel. Femårsöverlevnaden för positiv sentinel node ligger på 39–81 procent och det går sämst för dem som har ulcererade melanom, färre än 50 procent överlever fem år.

De melanom som sprider sig kan sprida sig med stor variation och på oväntade vägar, som exempelvis från rygg till retroperitoneum eller till triangulära intermuskulära rummet. Från övre rygg kan metastaser uppstå i fossa supraclavicularis. Huvud-halsmelanom är svåra då de kan sprida sig vart som helst.

I en pågående studie MSLT-2 randomiseras sentinel node-positiva melanompatienter till körtelutrymning och uppföljning eller till enbart uppföljning. Uppföljningen görs med ultraljud och operation sker endast om finnålsbiopsi

”Malignt melanom ökar kontinuerligt fyra procent per år, dödligheten ökar också men inte lika mycket.”

visar metastas. Resultatmått är total överlevnad, sjukdomsfri överlevnad och morbiditet. Man planerar att ta in 1 925 patienter och har hittills fått in mer än 900.

Studien kan betraktas som lite kontroversiell såtillvida att Svenska melanomgruppen rekommenderar lymfkörtelutrymning vid positiv sentinal node. Men man vet att endast 12 procent av dem som har positiv sentinal node har ytterligare metastaser, vilket gör studien viktig i syfte att kunna undvika onödig kirurgi.

• **Ulrika Stjerner**, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, redogjorde för den onkologiska behandlingen av malignt melanom. Hon inledde med att kalla den gamla välkända drogen DTIC ”gammal

som gatan”. DTIC är fortfarande standard som kontrollarm i de kliniska prövningar som pågår. De droger som används ensamma (BCNU, CCNU, fotemustin, cisplatin, carboplatin, vinkaalkaloïder och taxaner) vid spritt melanom har en svarsfrekvens på cirka 10–20 procent.

Temozolomid uppvisar varierande svarsfrekvens mellan 5 och 28 procent. Immunterapi är ingen höjare med bara 5 procent svarsfrekvens. Kombinationer av olika cytostatika ökar svarsfrekvensen till 25–45 procent utan att förbättra



"Från vänster: Magnus Lagerlund sektionsschef för onkologiska sektionen Kalmar läns sjukhus, Elisabet Lidbrink, Stefan Johnsson, fysiker på Kalmar läns sjukhus samt John Boice professor i medicin på Vanderbilt University och vetenskaplig chef på International Epidemiology Institute "

överlevnaden. Kombinationsbehandlingar hör fortfarande endast hemma inom ramen för kliniska prövningar.

Från den nordiska adjuvantstudien med interferon till högriskpatienter ett eller två år jämfört med ingen behandling bedömde man att effekten var så liten att interferon inte bör rekommenderas utanför studier (nordiskt konsensus). I Europa anses det dock som tillåtet

att erbjuda adjuvant interferon om patienten är välinformerad.

Studier pågår med målriktade behandlingar som ipilimumab och tiviclumab; antikroppar som nedreglerar T-cellssvaret. Bevacizumab testas i kombination med kemoterapi. TIL (lymfocyter exponerade för tumörantigen och cytokiner) inger förhoppning om bättre terapier. Glivec och Tasigna kan förväntas ha ef-

fekt eftersom många melanom har c-kit-mutationer. Vägen till bättre behandling går troligen via kombinationer av kemoterapi och målriktade behandlingar även om inget genombrott gjorts ännu.

NEUROENDOKRINA TUMÖRER

• **Ursula Falkmer**, Onkologiska kliniken, Ryhovs sjukhus, Jönköping och **Najme Wall**, Onkologiska kliniken, Linköpings universitetssjukhus, uppdaterade åhörarna i en state of the art-föreläsning om neuroendokrina tumörer. Tunntarmskarcinoider beskrevs redan 1907 i en tysk avhandling. Det är ovanliga tumörer i gastrointestinaltrakten (2,5 per 100 000) och i pankreas (1 per 100 000), vilket tillsammans motsvarar knappt 500 patienter per år i Sverige.

För övrigt kan neuroendokrina tumörer dyka upp i sköldkörtel, bisköldkörtel, lunga, hjärna, hud, binjurebark, hypofys, thymus och urogenitalt. De paraligna symptomen kan bli kraftiga beroende på vilken typ av sekretorisk produkt som utsöndras från tumören. Ofta förekommer hudsymptom (histamin- eller glukagonutlösning).



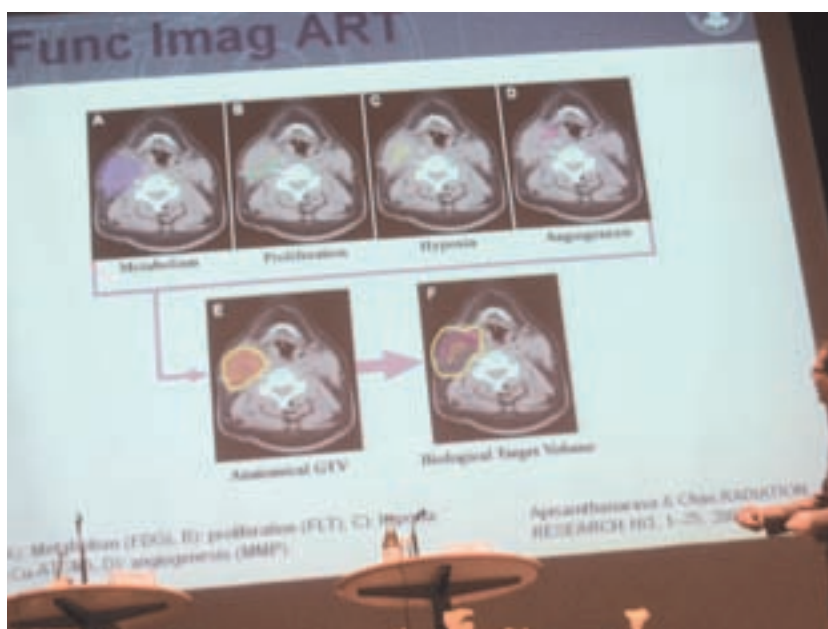
Ursula Falkmer och Najme Wall



Från höger Christer Lindholm, Ulrika Stjärner och Christian Ingvar

Neuroendokrina tumörer kan ge diarré, flush, högerkammarpåverkan, bronkospasm och hudutslag. I 50–80 procent finns lever- och lymfkörtelmetastaser vid upptäckt. I tidigt stadium är symptomen vaga, som matintolerans och flush och leder sällan till diagnos. För att erhålla säker diagnos görs förutom sedvanlig utredning, somatostatinreceptorscintigrafi och 5-HTP-CT/PET (5-hydroxytryptofan), och från blodet kontrolleras kromogranin, ACTH, kalcitonin och peptider. Från urinprov kontrolleras 5-HIAA (5-hydroxyindolacetat). CGA (kromogranin) avspeglar tumörstorlek och kan användas för att följa behandling och som prognostisk faktor för överlevnad. Octreoscan (tumörscintigrafi) ger diagnostisk, prediktiv och prognostisk information. Biopsier från neuroendokrina tumörer kan vara knepiga, bland annat kan de likna hamartom och ibland kan vanliga adenokarcinom ha en neuroendokrin differentiering.

Den enda botande behandlingen är radikal kirurgi. Med kirurgi botas 50 procent av neuroendokrina pankreastu-



Functional imaging ART-den biologiska volymen är större än den anatomiska volymen.

mörer och mellan 36–77 procent lever efter fem år. Femårsöverlevnaden för opererade neuroendokrina pankreastumörer är god, upp till 70 procent även om det finns levermetastaser. För små le-

vermetastaser rekommenderas RF (radiofrekvens).

Kemoembolisering kan ge respons upp till sex månader. Levertransplantation görs i enstaka fall även om det inte

finns något som säger att dessa patienter botas. Neuroendokrina tumörer är tämligen resistenta mot sedvanlig extern strålterapi, brachyterapi kan dock övervägas. För att minska de svåra kliniska symptomen är somatostatinanalogerna outhärliga och reducerar symptomen i minst 70 procent av fallen.

Det finns data som styrker att tiden till progression förlängs med cirka tio månader. Störst nytta ser man hos dem med levermetastaser och där primärtumören är bortopererad. Interferon alfa används till lågproliferativa tumörer. Hälften av patienterna med midgutkarcinoid får en responsduration på 2–3 år med interferon alfa. Kemoterapi används vid lågdifferentierade tumörer utan att det finns randomiserade studier om effekt.

Aktuella cytotatika som vanligen kombineras med somatostatinanaloger är 5-FU (fluorouracil), doxorubicin, gemcitabin, cisplatin, karboplatin och etoposid. Dakarbazin eller temozolamid i kombination med bevacizumab har testats i små studier. Sunitinib verkar lovande och kan förlänga tiden till progression till det dubbla från 5,5 till 11,4 månader.

En riktigt avancerad metod att behandla är märkning av somatostatinanalog med radioaktiv betastrålar. Denna metod används, men den är inte testad i randomiserade studier och den är okristligt dyr.

”Neuroendokrina tumörer kan ge diarré, flush, bögerkammarpåverkan, bronkospasm och hudutslag.”

BIOLOGISK TARGETVOLYM

• I regi av Svensk förening för radiofysik hölls en intressant innovativ presentation om tillägget av en ny modalitet, BTV (biological target volume). För radioterapeuter är begreppen GTV (growth target volume), CTV (clinical target volume) och PTV (planning target volume) välkända begrepp. Införandet av biologisk targetvolym baserat på funktionsradiologi som CT-PET och MR kommer att bli mycket betydelsefull för en bättre targetinritning.

Dag Rune Olsson, Bergens universitet, Norge, höll en briljant och avancerad föreläsning i ämnet. Som exempel

beskrev han att targetvolymen ökade vid strålbehandling av maligna gliom om PET användes i stället för MR. Begreppet ART (advanced functional imaging in adaptive radiotherapy) används för att

beskriva 4D-radioterapi där man tar hänsyn till biologin.

Den biologiska volymen är större än den anatomiska volymen. Att ta hänsyn till biologin vid strålbehandling har sannolikt stor betydelse för många tumörbehandlingar och i den takt man uppdaterar strålbehandlingsavdelningar med metoder för functional imaging kommer säkert targetinritning med hänsyn till den biologiska volymen att börja göras.

• Tony Howell, Department of Clinical Oncology, University of Manchester, Christie Hospital, höll årets Waldenströmföreläsning. Tony Howell



Tony Howell





är bröstcanceronkolog och underhöll auditoriet med frågan: Kan man förebygga bröstcancer? Sina gener kan man inte göra något åt och är man mutationsbärrare av BRCA1 eller BRCA2 är riskerna mycket stora att man får bröstcancer.

Tidigare övertro på hormonersättningspreparat i samband med klimakteriet har fått sig en törn och Tony Howell sällar sig till dem som ser en klar riskökning för bröstcancer ju längre en kvinna intar dessa preparat. Tamoxifen kan förhindra uppkomsten av en bröstcancer enligt randomiserade studier (Royal Marshden, NSABP P1, IBIS 1 och den italienska preventionsstudien).

Raloxifen (en selektiv östrogenreceptormodulerare) är likvärdig med tamoxifen (STAR-studien). I de stora randomiserade adjuvantstudier som gjorts finner man tydligt att aromatashämmare förhindrar uppkomsten av cancer i andra bröstet. Detta gäller de hormonreceptorpositiva tumörerna. För att minska risken för uppkomst av hormonreceptornegativa tumörer testas retinoider, cox 2-hämmare och tyrosinkinashämmare.

Vad avser kopplingen till fetma ökar bröstcancerrisken med ökande vikt. Den

premenopausala kvinna som går upp 20 kg i vikt dubblar sin risk för bröstcancer. Man vet också att reduktion av fett i kosten förlänger den återfallsfria tiden hos bröstcanceropererade kvinnor (WINS-studien). Fysisk träning kan minska risken signifikant för bröstcancer hos pre- och postmenopausala kvinnor med cirka 20–30 procent enligt 31 av de 75 publicerade studier som utförts.

En viss uppgivenhetskänsla infann sig dock efter Tony Howells presentation – man vet vilken nytta vikttnedgång och fysisk träning gör, men hur skall man implementera en bättre livsstil hos befolkningen?

Utvecklingen går förödande snabbt åt motsatt håll i västvärlden trots det goda kunskapsläget!

RISKERNA MED STRÅLEXPONERING

• Inför den tjugosjunde Elis Berven-föreläsningen höll Svensk onkologisk förnings ordförande Elisabeth Lidbrink en kort men personlig introduktion av Elis Berven (1885–1966), en av de stora pionjärerna inom svensk onkologi i allmänhet och inom svensk radioterapi i synnerhet.

Elis Berven verkade i en tid när radioterapi och kunskaperna om den nya behandlingsmodalitetens biologiska sen-effekter ännu var begränsade. Detta faktum var något som flera av radioterapiens pionjärer, inte minst Berven själv, senare i livet fick erfara då de i hög utsträckning kom att drabbas av strålinducerade maligniteter.

Med tanke på detta var valet av John Boice som årets Elis Berven-föreläsare mer än passande. Boice är professor i medicin på Vanderbilt University och vetenskaplig chef på International Epidemiology Institute (IEI). Han är en internationell auktoritet inom cancerepidemiologi med särskild inriktning på riskerna med exponering för joniserande strålning.

John Boice inledde föreläsningen med att betona det viktiga faktum att antalet canceröverlevare ökar och närmar sig 10 miljoner redan i dag. Fler patienter överlever längre och antalet patienter som riskerar att drabbas av sekundära maligniteter efter radioterapi ökar.

Det är känt att strålbehandling ökar risken för en andra bröstcancer hos patienter som erhållit postoperativ radio-

terapi. Latenstiden för dessa sekundära maligniteter är lång, oftast 5–15 år och ålder vid exponering förefaller viktig. Risken att utveckla en strålinducerad sekundär bröstcancer är liten om strålbehandlingen ges efter 45 års ålder. Den relativa risken för sekundära maligniteter efter strålbehandling för bröstcancer är liten och kan endast påvisas i stora epidemiologiska studier.

Vad gäller den genetiska predispositionen råder viss osäkerhet. Någon säker korrelation mellan BRCA1- och BRCA2-mutationer och risk för en andra bröstcancer finns inte men bärare av hetero-

är en betydande överrisk för lungcancer.

John Boice påpekade dock att i relation till riskerna med tobaksrökning är detta en blygsam riskökning. En liknande riskökning för bröstcancer är känd (RR 8,0 vid en dos på mer än 40 Gy) men risken för en andra strålinducerad tumör minskar med antalet cykler med alkylerande cytostatika vilket är anmärkningsvärt.

Avslutningsvis ställdes därefter frågan om det finns skäl att oroa sig för en ökad incidens av sekundära maligniteter efter modern radioterapi. Svaret blev inte helt entydigt. Med en förfining av

nå en europeisk konsensus har nyligen förts vidare i EURECA-CC2, den europeiska konsensuskonferensen för behandling av rektalcancer som gick av stapeln 2008 i Perugia, Italien.

Arbetet med att ta fram en konsensus för behandling av rektalcancer utfördes med den webbaserade Delphimetoden. De inbjudna konferensdeltagarna från olika discipliner fick ta ställning till påståenden inom åtta ämnesområden (epidemiologi, diagnostik, patologi, kirurgi, radioterapi, kemoterapi, behandlingstoxicitet, livskvalitet, uppföljning och forskningsfrågor). Av 207 påstående lyckades man nå stark konsensus i 86 procent, medelstark konsensus i 13 procent och liten konsensus i endast 1 procent av påståendena.

I stort förefaller den europeiska konsensusen sammanfalla väl med svenska behandlingsprinciper. För tidiga tumörer är TME-kirurgi (total mesorektal excision) att föredra och kort preoperativ strålbehandling minskar den redan låga återfallsfrekvensen ytterligare. Vincenzo Valentini berättade att det i Italien inte är helt ovanligt med patienter som vägrar TME-kirurgi och för dessa kan lokal excision följt av postoperativ radiokemoterapi ibland vara ett alternativ.

Vidare beskrevs kontaktradioterapi som ett alternativ till kirurgi för patienter med lokaliserade tumörer men i mycket dåligt allmäntillstånd där kirurgi bedöms förenat med alltför stora risker. För patienter med intermediära tumörer är preoperativ strålbehandling viktig i behandlingskedjan och vid lokalt avancerad rektalcancer är preoperativ radiokemoterapi med 5FU eller orala fluoropyrimidiner att betrakta som standard.

Vad gäller framtida utveckling av behandling av rektalcancer betonades viken av bättre preoperativ stadiindelning. Introduktion av PET och diffusions-MRT för responsevaluering av neoadjuvant behandling beskrevs som intressant såväl som identifierandet av prediktiva faktorer för behandlingsrespons.

”Fler patienter överlever längre och antalet patienter som riskerar att drabbas av sekundära maligniteter efter radioterapi ökar.”

zygota ATM-missense mutationer förefaller löpa en ökad risk att drabbas av en andra bröstcancer efter genomgången strålbehandling. Strålbehandling av cervixcancer förefaller ge en liten ökad risk (relativ risk, RR 1,1) för sekundära solida tumörer i närliggande organ.

Risken för att utveckla leukemier efter strålbehandling är förvisso ökad men samtidigt rapporteras färre fall än förväntat baserat på uppskattning av risken i relation till aktuella doser. Detta skulle kunna vara ett uttryck för att dosen till benmärgen i bäckenet är så stor att stamceller i benmärgen i bäckenet snarare dör än transformeras.

En liknande bild noteras vid strålbehandling av endometriecancer där höga doser ökar risken för en andra solid tumör i strålbehandlat område men att risken för att utveckla leukemi förefaller minska med ökad dos. Ett flertal fallkontrollstudier har visat en påtagligt ökad risk för lungcancer hos patienter som genomgått strålbehandling med mantelfält vid Hodgkins sjukdom. Den relativa risken ligger i nivån 7,5–10 vid höga stråldoser till lungan vilket givetvis

diagnostik och radioterapiteknik kan de strålbehandlade volymerna minskas och därmed torde risken för sekundära maligniteter i många fall kunna minskas.

En varning utfärdades dock för att nya behandlingstekniker (IMRT) i vissa fall leder till att integraldosen ökar vilket skulle kunna tänkas leda till en ökad incidens av vissa maligniteter associerade med exponering för låga stråldoser, som leukemier.

RADIOTERAPI VID REKTALCANCER

• Årets Acta Oncologica-föreläsare professor **Vincenzo Valentini** introducerades av professor Bengt Glimelius som aktualiserade syftet med föreläsningen, nämligen att stimulera till vetenskaplig aktivitet och sprida kunskap. Valentini arbetar vid Università Cattolica Sacro Cuore i Rom. Han är radioterapeut och onkolog med särskilt intresse bland annat för strålbehandling av rektalcancer.

Vincenzo Valentini använde föreläsningen till att beskriva modern radioterapi vid rektalcancer och de studier som ligger till grund för aktuella europeiska behandlingsprinciper. Arbetet med att

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

MIKAEL JOHANSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UMEÅ UNIVERSITETSSJUKHUS, MIKAEL.JOHANSSON@ONKOLOGI.UMU.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga



UPPSALA KONSERT & KONGRESS UPPSALA KONSE



41st Nordic Hematology Spring Meeting, 21–23 April 2010, Uppsala

Askmolnet hängde hotfullt över hematologerna

En vecka före det årliga nordiska hematologmötet nådde askmolnet från vulkanutbrottet på Island Skandinavien. Trots hotet mot tillresande föreläsare och deltagare lyckades Svensk förening för hematologi genomföra ett i stort sett intakt program. Mötet, som här refereras av överläkare **Honar Cherif**, Akademiska sjukhuset Uppsala, hade fokus på KLL, myelom och MPD.

Det nordiska hematologivårsmötet på Uppsala konsert och kongresshus ägde rum med i stort sett oförändrat program, trots det kaos i flygtrafiken med inställda flyg och stängda flygplatser som följde på vulkanutbrottet på Island. Askmolnet över Europa ledde till att några av de inbjudna nyckelföreläsarna inte kunde närvara på konferensen. Ett utomordentligt arbete av organisationskommittén inom Svensk förening för hematologi, med docent Martin Höglund i spetsen, kunde rädda mötet och leverera en högt kvalificerad vetenskaplig träff med i stort sett oförändrat program.

På konferensen var det fokus på kronisk lymfatisk leukemi (KLL), myelom och myeloproliferativa sjukdomar (MPD). Samtidigt berördes vid enskilda sessioner immunologisk trombocytopeni, koagulationsrubbningar och akuta leukemier.

Kronisk lymfatisk leukemi

- Eliten i svenska nationella KLL-gruppen, representerade av **Eva Kimby**, **Richard Rosenqvist** och **Anders Österborg**, gav deltagarna en vetenskaplig uppdatering om KLL. Detta gjorde de genom olika symposier och sessioner.

KLL är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna. Vid sjukdomen ansam-

las klonala maligna B-celler i lymfatisk vävnad, benmärg och blod. I Sverige uppträcks cirka 500 fall av KLL per år. Medianålder vid diagnos är cirka 70 år, men en signifikant andel (10–15 procent) diagnostiseras hos individer under 50 år.

Sjukdomen är mycket heterogen och patienterna har mycket olika sjukdomsbild. 70–80 procent är symtomfria vid diagnos och cirka en tredjedel av patienterna behöver aldrig någon behandling, medan en del patienter kan transformera till högmalignt lymfom. Immunsvariet är huvudsakligen defekt på grund av dysfunktion hos lymfocyterna. Detta kan leda till både ökad infektionsrisk på grund av hypogammaglobulinemi och autoantikroppar som kan ge exempelvis hemolys och trombocytopeni. Prognosen kan uppskattas med enkla kliniska stadiindelningar enligt Binet- eller Raikriterier.

PROGNOSTISKA MARKÖRER BEHÖVS

- På temat prognostiska markörer talade **Richard Rosenqvist**. Sedan 70-talet finns två kliniska stadiesystem, Rai och Binet, men eftersom flertalet patienter i dag diagnosticeras i ett tidigt stadium, oftast med asymtomatisk sjukdom, har det funnits stort behov av att hitta yt-

terligare prognostiska markörer. De senaste tio åren har det varit ett intensivt letande efter prognostiska biomarkörer och i dag finns ett imponerande antal som föreslagits vid KLL.

Varför behöver vi då biomarkörer vid KLL? För att kunna göra en bra individualiserad prognosbedömning måste vi ha tillförlitliga markörer, sannolikt i kombination, för att kunna uttala oss om sjukdomsförloppet för den enskilda patienten. Sedan är det mycket viktigt att identifiera biomarkörer som kan prediktera behandlingsrespons.

Trots att många prognostiska markörer har föreslagits saknas det tyvärr än i dag i stort sett prediktiva markörer, förutom 17p-deletion. Förhoppningsvis kan även biomarkörer ge oss nya uppslag till nya behandlingsstrategier vid KLL. Under torsdagen presenterade Rosenqvist en översikt över prognostiska markörer som kan användas i klinisk rutin och nya markörer som verkar lovande.

Mutationsstatus av immunoglobulin-genens variabla del av den tunga kedjan (IGHV) är en robust prognostisk markör, som kan dela in KLL-sjukdomen i en omuterad variant med dålig prognos och en muterad variant med god prognos. Denna markör kan analyseras när som helst under sjukdomsförloppet ef-

tersom den i princip aldrig ändras. Ett annat starkt och viktigt prognostiskt verktyg är att påvisa vissa återkommande genetiska avvikelser med FISH-teknik, som deletion av 11q, 13q, och 17p samt trisomi 12, där 11q-deletion och framförallt 17p-deletion medför dålig prognos. Detta är en standardteknik som finns uppsatt på många laboratorier och som även den är robust. Dock kan klonal utveckling ske av dessa genetiska markörer, därför är det lämpligt att analysera FISH-status innan behandling initieras.

Därtill finns en rad markörer som kan analyseras med flödescytometri, såsom CD38, ZAP70 och CD49d, där ZAP70 är en lovande markör som nyligen genomgått standardisering. Det finns även en rad föreslagna RNA-baserade markörer, som LPL, CLLU1, TCL1 och MCL1 där LPL förefaller vara den starkaste av dessa, i nivå med IGHV-mutationsstatus.

Slutligen har man nyligen visat att TP53-mutationer hos patienter som inte uppvisar 17p-deletion (cirka 3–5 procent) uppvisar lika dåligt förlopp som patienter med 17p-deletion. Om man även vill identifiera denna undergrupp kan denna analys relativt snart sättas upp kliniskt.

- Richard Rosenquist fortsatte med att diskutera frågan: Kan genetiska avvikelser vara orsaken till utveckling av KLL?

Orsaken till KLL är i dag okänd. De bidragande faktorer man kan tänka sig är bland annat genetiska avvikelser som uppkommit under tumörutvecklingen. Vi känner till ett antal återkommande genomiska avvikelser vid KLL men ingen av dem finns hos flertalet KLL-patienter och de flesta vi kan påvisa (såsom 11q-deletion och 17p-deletion) uppfattas snarast som sekundära avvikelser.

Rosenquists grupp har nyligen analyserat ett stort KLL-material med högupplösande genomiska arrayer (Gunnarsson et al). De kunde visa att 90 procent av patienterna uppvisade genetiska avvikelser och att genomisk komplexitet var associerat till sämre prognos, även om de flesta av dessa har 11q- eller 17p-deletion.

Dock kunde inte någon ny återkommande avvikelse påvisas i ett flertal patienter. Nästa steg blir nu att göra hel-

genomsekvensering för att hitta genetiska avvikelser som initierar KLL-utveckling.

EPIGENETIK VID KLL

- Epigenetik är ett hett ämnesområde inom cancerforskning, ytterligare ett område Richard Rosenquist pratade om på konferensen. Exempel på epigenetik är när geners promotorregioner metyleras, vilket leder till nedreglering av genuttryck. Generellt är tumörer hypometylerade men samtidigt ses hypermetylering för särskilda gener.

"De senaste tio åren har det varit ett intensivt letande efter prognostiska biomarkörer och i dag finns ett imponerande antal som föreslagits vid KLL."

Vid KLL känner vi hittills till ett fåtal gener som påverkats av metylering. Rosenquists grupp har nyligen genomfört en studie av metylering med hjälp av arrayteknik och kunnat visa att omuterad och muterad KLL har distinkt skilda metyleringsprofiler (Kanduri et al, Blood 2010). Bland annat påvisades ett antal metylerade tumorsuppressorgener vid omuterad KLL (dålig prognos), som därigenom hade nedreglerat uttryck av dessa "skyddande" gener. Med hjälp av demetylerande läkemedel kunde uttrycket av dessa gener slås på igen. Detta är exempel på hur vi kan hitta nya biomarkörer för terapi vid KLL.

De senaste åren har det blivit uppenbart att olika genetiska varianter, så kallade single nucleotide polymorphisms (SNPs), kan ge en ökad "genetisk sårbarhet" för sjukdomar, inklusive cancer. För några år sedan publicerades en studie från Richard Houlstons grupp som visade att sex SNPs gav förhöjd risk för KLL.

I ett samarbete mellan Houlstons och Rosenquists grupper har de dels kunnat verifiera fem av dessa sex genetiska vari-

anter och även påvisat fyra nya områden som ger ökad risk (Crowther-Swanepoel et al). Även om vardera SNP ger en liten riskökning förefaller det vara så att ett ökat antal riskvarianter ger allt högre risk för KLL. Mycket forskning kvarstår dock för att koppla dessa fynd till hur det påverkar sjukdomsutvecklingen.

- Till sist talade Richard Rosenquist även om antigener och diskuterade frågan: Kan antigen vara involverad vid KLL-utvecklingen?

Det är en fråga som varit mycket aktuell senaste åren. Det finns i dag mycket data som tyder på att så är fallet. Dels har flera stora grupper kunna framlägga indirekta bevis genom att studera immunoglobulingenernas komposition. Man har kunnat identifiera ett stort antal undergrupper av KLL som uppvisar stor likhet med B-cellsreceptorer (hos upp till 30 procent av KLL-patienterna) vilket är starka bevis på att de kan ha mött samma antigen under sjukdomsutvecklingen.

Det förefaller också vara så att patienter som tillhör en undergrupp med så kallad "stereotyp" B-cellsreceptor har liknande kliniskt förlopp. Ett exempel är subset 4 (IGHV4-34/IGKV2-30) som har en ung medianålder vid insjuknande (43 år), alla uttrycker IgG och majoriteten har ett mycket indolent förlopp och blir nästan aldrig behandlingskrävande.

De senaste åren har även olika antigen kunnat påvisas. Anders Roséns och Nicholas Chiorazzis grupper har varit pionjärer inom forskningen på detta område och har dels kunnat påvisa att KLL-cellernas B-cellsreceptorer kan binda till en rad olika autoantigen (exempelvis oxiderat LDL, vimentin och filamin B) men även till bakterier. Detta är mycket spännande data som förhoppningsvis kommer att ge oss ökad förståelse för hur KLL-sjukdomen uppkommer.

FÖRSTALINJESALTERNATIV

- Eva Kimby, Christian Geissler och Anders Österborg diskuterade i olika sessioner det intressanta kliniska ämnet: Vad är förstalinjesbehandling vid KLL i dag?

I decennier har vi använt Klorambucil som symptomlindrande behandling för KLL. Efter tillkomsten av purinanaloger, framför allt fludarabin, har be-



Interaktion över kaffekopparna

handlingsmöjligheterna förbättrats markant och numera strävar man, förutom efter palliation, även efter sjukdomssvar i form av remission och överlevnadsvinster i form av progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) och till sist även förbättrad överlevnad (overall survival, OS).

Randomiserade studier har påvisat signifikanta fördelar i PFS när man kombinerar fludarabin med cyklofosfamid (FC). Dessutom kan tillägget av monoklonala anti-CD-20-antikroppen rituximab (som ensam inte har någon nämnvärd effekt på KLL) till FC (FCR) ytterligare förbättra effekten hos en stor andel av patienterna.

I en stor randomiserad studie (CLL8) från tyska KLL-studiegruppen gavs FC alternativt FCR som förstalinjens terapi till tidigare obehandlade patienter med avancerad KLL. Studien är en multinationell multicenterstudie med inklusionskriterierna behandlingskrävande avancerad KLL och gott fysiskt status. Från juli 2003 till mars 2006 inkluderades 817 patienter, varav 5 procent i Binet stadium A, 64 procent i stadium B och 32 procent i stadium C.

Senaste analysresultat redovisades vid

ASH-kongressen i december 2009. Mål-sättning var att ge 6 FC- alternativt FCR-kurer, i praktiken gavs i medeltal 5,2 FCR- och 4,8 FC-kurer. I FCR-armen var komplett remission (CR), total svarsfrekvens (ORR) och PFS signifikant bättre än i FC-armen (CR 44 procent jämfört med 22 procent; ORR 95 procent jämfört med 88 procent; PFS 52 månader jämfört med 33 månader). För första gången i KLL:s behandlingshistoria kunde man nå en signifikant överlevnadsvinst (OS) där treårsöverlevnaden var 87 procent i FCR-armen jämfört med 82 procent i FC-armen.

Den största effekten av FCR sågs hos patienter i Binet stadium A och B. Mer uttalad neutro- och leukopeni sågs i FCR-armen, men detta resulterade inte i signifikant fler allvarliga infektioner. Det är oklart om man gav G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor) rutinmässigt.

Patienturvalet till primärbehandling var i övrigt väsentligen friska patienter. Knappt tio procent av patienterna var över sjuttio år och erfarenheten av FCR till äldre är därför begränsad. Kombinationsbehandlingen med FCR kan i dag betraktas som standardbehandling för

patienter som bedöms tåla denna kombination.

Studien speglar i övrigt inte majoriteten av patienter som har behandlingskrävande KLL där patienten oftast är äldre än 65 år, har flera komorbiditeter och avancerat sjukdomsstadium med cytopenier.

LITE STUDERAD PATIENTGRUPP

• Nästa tema Eva Kimby, Christian Geissler och Anders Österborg talade om var: "Hur gör vi med patienter som inte är lämpliga till FCR som förstalinjesbehandling?"

Denna patientgrupp är inte välstuderad. Behandlingsalternativen som diskuterades var FCR i reducerad dosering, klorambucil eller bendamustin. Långtidsuppföljning av randomiserade studier mellan klorambucil och fludarabin till äldre patienter har inte påvisat någon skillnad i total överlevnad (Rai et al). Därför har detta gamla preparat fortfarande sin plats vid behandling av äldre patienter.

I en randomiserad fas III-studie jämförde Knauf et al klorambucil med bendamustin som förstalinjesbehandling. Man inkluderade 319 patienter med av-

ancerat sjukdomsstadium och bendamustinbehandlade patienter hade bättre ORR (68 procent jämfört med 31 procent), bättre PFS (21 månader jämfört med 8 månader) och man rapporterade en låg förekomst av svåra infektioner även i bendamustinarmen (8 procent).

- De talade sedan även om behandling vid relapserad eller behandlingsrefraktär KLL.

Handläggningen av dessa patienter har blivit alltmer komplicerad eftersom antalet terapeutiska möjligheter ökat. Samtidigt är behandling av patienter i denna situation inte tillräckligt studerad. Flera behandlingsalternativ finns och en del studier pågår.

I en multinationell randomiserad relapsstudie, REACH, randomiserades patienter med KLL i första relaps mellan FC och FCR. Man kunde åter påvisa en signifikant fördel i PFS i FCR-armen (30 månader jämfört med 20 månader). Inkludering av patienter med FC eller anti-kroppsbehandling var inte tillåten och mindre än tjugo procent hade fått fludarabinbehandling primärt. Majoriteten av patienterna var således behandlade med klorambucil.

I en fas II-studie (Fischer et al) behandlades 81 patienter med relapserad KLL med kombinationen bendamustin och rituximab. Behandlingen var vältolererad och man rapporterade en ORR på 78 procent varav 15 procent kompletta remissioner. Ofatumumab är en ny CD20-antikropp. Den binder en cytoplasmanära epitop av CD20 och detta kan medföra bättre komplementmediad cytotoxicitet och även effekt vid låg CD20-expression. I en fas II-studie behandlades patienter med refraktär KLL (det vill säga refraktär till fludarabin och alemtuzumab eller refraktär till fludarabin med samtidigt stora lymfkörtlar) med ofatumumabinfusioner. Patienter hade tidigare i median fått fyra andra behandlingslinjer. ORR var 47–58 procent där responsen varade i 5–7 månader och patienter som svarade på behandlingen hade bättre total överlevnad jämfört med dem som inte svarade.

Lenalidomid är ett immunmodulerande och apoptosbefrämjande preparat som används vid behandling av myelom. Prekliniska KLL-studier har belyst hur viktigt det är med mikro-miljön i benmärgen och lymfkörtlar för överlevna-

den av KLL-celler. Små studier på behandlingsrefraktära KLL-patienter har visat ett ORR på upp till 47 procent. Nya preparat som Bcl2-hämmare och cyklinkinashämmare är under pågående fas I-II studier.

- Därefter talade **Hans Hägglund** om allogen stamcellstransplantation (Allo-SCT) vid KLL.

Cirka 30 procent av patienter med KLL är yngre än 60 år och när sjukdomen är progressiv har man förväntad överlevnad på cirka tre år. Allo-SCT är det enda behandlingsalternativ som kan ge bot från KLL. Allo-SCT med reducerad konditioneringsintensitet (RICT) är i dag det enda rekommenderade transplantationsalternativet.

”Professor Sam Schulman, som inte kunde närvara, deltog i kongressen med en elegant presentation via satellitförbindelse.”

Begränsningarna är transplantationsrelaterad mortalitet, sjukdomsåterfall och risken för kronisk graft-versus-host-sjukdom (GVHD). Aktuella rekommendationer är baserade på fas II-studier och retrospektiva analyser av data från europeiska BMT-registret. Andra bekymmer med transplanterade KLL-patienter jämfört med andra diagnosgrupper är hög risk för transplantatavstötning och hög infektionsrisk. Randomiserade studier behövs.

Myelom

- **Martin Hjorth** redovisade resultat från den stora engelska studien om initialbehandling av myelom (MRC Myeloma IX Trial). Studien pågick mellan 2003–2007 och inkluderade 1 970 patienter. Man hade som primärt mål att belysa fördelen med tillägg av talidomid vid initial behandling och vid underhållsbehandling av myelom och att bevisa eventuella skillnader mellan oral och intravenös bisfosfonatbehandling.

Utan bestämd åldergräns bedömde man först om patienten var lämplig för intensivbehandling eller inte. De som var lämpliga för intensivbehandling randomiserades mellan cytotostatikakombinationerna CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin och dexametazon) och C-TD (cyklofosfamid och talidomid). Patienter som inte var lämpliga till intensivbehandling randomiserades mellan C-TD och MP (melfalan och prednisolon).

Samtliga armar randomiserades även mellan intravenös och oral bisfosfonat. Bland de intensivbehandlade patienterna var det en klar fördel för C-TD-armen, med förbättrad ORR och högre andel kompletta remissioner (CR) både inför och efter stamcellstransplantation (ORR 91 procent, varav 55 procent CR i C-TD-armen jämfört med ORR 89 procent, varav 40 procent CR i CVAD-armen).

Även bland de patienter som inte fick intensivbehandling hade armen som innehöll talidomid bättre ORR än MP-armen (63 procent jämfört med 32 procent). Underhållsbehandling med talidomid förbättrade PFS hos både intensiv- och icke intensivbehandlade patienter men effekten var tydligast hos patienter med cytogenetiska markörer som tydde på bra prognos.

Man såg ingen överlevnadsskillnad mellan patienter som behandlades med peroralt eller intravenöst bisfosfonat. Resultatet från denna studie bekräftar från tidigare publikationer att tillägget av talidomid vid initial behandling av myelom förbättrar utgången.

NYA ANTIKOAGULANTIA

- **Professor Sam Schulman**, som inte kunde närvara, deltog i kongressen med en elegant presentation via satellitförbindelse. Han pratade om nya mediciner vid profylax och behandling av trombos. Han reviderade den fascinerande historien bakom antikoagulationspreparat. Med start i observationer från ett blödande nötkreatur 1922 fram till den första rapporten i Läkartidningen 1942 om antikoagulationseffekten av rättgiftet dicoumarol. Sedan följer sextio års historieskrivning med den paradoxalt goda och samtidigt elaka medicinen och än har man inte kunnat säga hej då till Waran.

Trombinhämmaren ximelagatran studerades i randomiserade fas III-studier med lovande resultat men kom aldrig till klinisk användning på grund av rapporter om svåra leverskador. Bland nya antikoagulantia har den orala trombinhämmaren dabigatran och den orala faktor Xa-hämmaren rivaroxaban kommit längst.

I en randomiserad fas III-studie jämförde man dabigatran med Waran vid behandling av akut venös tromboembolism hos cirka 2 500 randomiserade patienter. Ingen signifikant skillnad i behandlingseffekt kunde påvisas, inte heller någon risk för trombosåterfall eller

några blödningskomplikationer. Dabigatran behövde inte monitoreras med prover. Rivaroxaban är registrerad för profylax vid ortopediska operationer och studier för andra indikationer för antikoagulantia pågår.

Dessa nya preparat kommer att ha fördelen att man slipper regelbunden provtagning och dosmonitorering. De har mest sannolikt även mindre risk för interaktioner med andra läkemedel. Samtidigt är de betydligt dyrare än Waran. Frågan är vilka kostnader vi tar hänsyn till när vi beräknar kostnadseffektiviteten av dessa preparat.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

1 Medicinsk rådgivare: Wyeth,

2 Advisory boards: Wyeth, Amgen, och GSK,

3 Kliniska prövningar: Amgen, GSK, Wyeth, Roche, Pfizer, Schering, Astra-Zeneca och BMS.

HONAR CHERIF, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA VETENSKAPER, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HONAR.CHERIF@AKADEMISKA.SE



Vill du också hålla dig uppdaterad via Cancernyheter från OIS?

Vi skickar sedan två år tillbaka ett veckovis mail med de cancernyheter som lagts ut på www.onkologiisverige.se under den senaste veckan.

Om du vill hålla dig uppdaterad skickar du ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen direkt och fylla i formuläret där.

Håll dig uppdaterad!

Nordic
**HER2
- STATE OF
THE ART**

STOCKHOLM
1 OCTOBER, 2010

Excellence of personalised healthcare

The objectives of the symposium include improving our understanding of HER2 biology and testing, increasing our knowledge of treating HER2-positive breast cancer, and learning more about the very latest developments surrounding future predictive markers of breast cancer.

The symposium is multidisciplinary, oriented towards physicians, researchers, pathologists and others involved in the understanding, analysis, diagnosis, and treatment of breast cancer.

You will hear a distinguished group of oncology experts give cutting-edge presentations on HER2-positive breast cancer and other relevant therapy-predictive factors. These are highly topical issues and the data presented will undoubtedly inspire much discussion and interaction between presenters and participants alike.

For more information and for registration, please visit www.her2sota.se or contact your local Roche affiliate.



Amgen's Transmitting System of Medicine

INTERAKTIV UTBILDNING INOM ONKOLOGI OCH HEMATOLOGI

ATOM-utbildningen omfattar följande terapiområden:

- Bröstcancer
- Kolorektalcancer
- Lymfom
- Ovarialcancer
- Prostatacancer

Det övergripande målet är att uppdatera färdiga specialister samt ge ökade kunskaper till blivande onkologer och hematologer genom en interaktiv pedagogik.

Det teoretiska innehållet är framtaget av Professor Sten Nilsson, Radiumhemmet, Stockholm. (Prostatacancer), Docent Elisabet Björkholm, Radiumhemmet, Stockholm. (Ovarialcancer), Dr Marie-Louise Fjällskog, Uppsala Akademiska Sjukhus, Uppsala. (Bröstcancer), Docent Mats Merup, Hematologen, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. (Lymfom), Överläkare Göran Carlsson, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra och Docent Gustav Ullenhag, Akademiska sjukhuset Uppsala (Kolorektalcancer).



IPULS-nr: 2010-0146

Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

AMGEN[®]
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna. 08-695 11 00. www.amgen.se

Nu går vi Ronden!



GI-RONDEN – En fallbaserad utbildning om gastrointestinal cancerbehandling

GI-Ronden är en fallbaserad utbildning inom gastrointestinal cancer. Den är framtagen av Roche AB i samarbete med specialister* inom onkologi från alla onkologiska regioner.

GI-Ronden ger en heltäckande bild av de behandlingar som är aktuella idag. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med GI-cancer på ett adekvat sätt. Den ger också en möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

GI-Ronden riktar sig till både färdiga specialister och läkare under specialistutbildning.

Målet med utbildningen är att få ett korrekt och likartat synsätt för behandling av GI-cancer i hela landet.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

Professor Mef Nilbert, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund och ÖI Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Utbildningen är faktagranskad av Professor Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

* **Handledare:** ÖI Jakob Eberhard, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, ÖI Tor Ekman, Onkologiska kliniken, JK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ÖI Eva Fernebro, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, ÖI Petra Flygare, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Sundsvall, ÖI Johan Haux, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖI Ingrid Ljuslinder, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, ÖI Ulrika Palenius, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö, ÖI Jan-Henry Svensson, Kirurgkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde, Specialistläkare Katarina Öhrling, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Vid första utbildningstillfället fick GI-Ronden högsta betyg i sin helhet. Några kommentarer:

"Mycket bra utbildning med relevanta patientfall"

"Värdefulla kliniska tillämpningar"



IPULS-nr: 2010-0087

Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

Utbildningen sker löpande under 2010.

För mer information kontakta Mikaela Karlsson, Roche AB, mikaela.karlsson@roche.com eller telefon 08-726 12 00.

Vem ska få 2010 års Lungcancerstipendium?

**Lungcancerförbundet Stödet utlyser härmed 2010 års lungcancerstipendium.
Syftet med stipendiet är att uppmärksamma insatser som:**

- Främjar tidig diagnostisering eller
- Förkortar tiden från upptäckt till behandling eller
- Har gjort livet bättre för de som drabbas av lungcancer

Stödet välkomnar nomineringar. Bifoga kort motivering till förslaget på stipendiat. Stipendiesumman är max 50 000 kronor och ska användas för fortbildning inom lungcancer. 2010 års lungcancerstipendium delas ut vid Lungcancerdagen den 2 november.

**Nominering skickas senast den 30 augusti 2010 till:
Lungcancerförbundet Stödet via e-post: info@stodet.se**

Stipendiekommitté:

Gunnar Hellström, ordförande i Lungcancerförbundet Stödet
Ola Brodin, Lungcancerförbundet Stödet
Kerstin Cedermark, kontaktsjuksköterska, Karolinska sjukhuset
Roger Henriksson, professor i onkologi, Umeå
Hirsh Koyi, överläkare, Gävle
Carol Tishelman, professor i omvårdnad, Karolinska Institutet, Stockholm

Stipendiet delas ut med stöd av Roche AB.



Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation (BRO) utlyser forskningsbidrag ur bröstcancerfonden. För 2010 finns 6 700 000 kronor att utdela för stödjande av bröstcancerforskning. I enlighet med tidigare riktlinjer kan upp till 10 % av beloppet delas ut som resestipendier och resterande som forskningsanslag till patientnära klinisk forskning. Icke utdelade medel återförs till fonden för att utdelas nästkommande år. För bedömning av ansökningarna utses en nämnd (Bröstcancerfondens bedömningsnämnd) bestående av Professor Lars Holmberg samt två representanter från vardera Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi, Svenska Bröstcancergruppen och BRO. BRO är ordförande i nämnden och utdelningsbeslut fattas av BROs styrelse.



Forskningsanslag

1. Avser bröstcancerforskning med klinisk förankring.
2. Hänsyn kommer att tas till forskningsprojektets kliniska nytta och dess vetenskapliga värde.
3. Medel kan utdelas till läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster och psykologer verksamma inom bröstdiagnostik, bröstkirurgi, onkologi, plastikkirurgi eller lymfologi.
4. Ansökan kan utgöra delfinansiering av större projekt.
5. BRO skall ha rätt att publicera populärvetenskapliga artiklar om projektet.
6. Vid fördelning av anslag till fler än ett projekt kan bedömningsnämnden ta hänsyn till den geografiska fördelningen.
7. Anslaget utbetalas till institution eller annan huvudman.

Ansökan:

Ansökan görs på ansökningsformulär som kan laddas ner från hemsidan för BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi eller Svenska Bröstcancergruppen, med omnämnande av medsökande och kostnadsberäkning.

Ansökan skall innehålla:

- Forskningsprogram beskrivande Bakgrund, Målsättning och Metodik/metod och Tidsplan (max 3 A4-sidor).
- CV.
- Publikationslista

Resestipendium

1. Avser deltagande i konferens, studieresa eller auskultation vid bröstenhet.
2. Syftet med resan skall vara att öka kunskapen om behandling av bröstcancer.
3. Stipendiemottagaren skall vara läkare verksam inom bröstcancerdiagnostik eller bröstcancerbehandling.
4. Stipendiemedel avser sökt resa, vilken inte får påbörjas innan 1 månad efter sista ansökningsdagen. Medel som inte utnyttjas 12 månader från beslutet återgår till Bröstcancerfonden för att utdelas av BRO nästkommande år.
5. Stipendiemottagaren skall avge en reserapport som kan publiceras i BRO:s tidning "Brofästet" samt på hemsidan för BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi eller Svenska Bröstcancergruppen.

Ansökan:

Ansökan görs på ansökningsformulär som kan laddas ner från hemsidan för BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi eller Svenska Bröstcancergruppen. Ansökan skall innehålla:

- Beskrivning av planerad resa
- Motivering (max 1 A4-sida)
- Kostnadsberäkning
- CV

Ansökan för resestipendium och forskningsanslag skickas i **sex exemplar** till: Arja Leppänen, BRO, Box 1368, 172 27 Sundbyberg

Sista ansökningsdag: 2010-08-27

Stipendiaterna lämnas skriftligt besked 2010-10-04.

Publicering sker på hemsidorna till BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi och Svenska Bröstcancergruppen.

Älska livet

– bekämpa bröstcancer

Bröstcancerfonden

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



En tablett. En gång dagligen.
Kan tas med eller utan mat och dryck.

SPRYCEL
dasatinib

100 mg en gång dagligen.
En enkel dosering för dina KML-patienter.

Sprycel® (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06. Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blaskris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbild eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 januari 2010

Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Bristol-Myers Squibb

Tel. 08-704 71 00 www.bms.se



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.
Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.
Texten är från produktresumén 090226.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:
www.fass.se

Referens:
Tyverb produktresumé, SPC 2008