

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Fokus på
tumörers
mikromiljö**

**Blodkärl som
barriär för
metastasering**

**Snabbspår för
lungcancer i
Dalarna**

**Nytt hus och nya idéer lyfter
Sahlgrenskas onkologi**

Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.^{1,2} Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett nytt inslag i behandlingsarsenalen, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare; *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom; *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: Tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Afinitor skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp p.g.a. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering, se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2012-12-18.

Referens: 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520–529.

redaktörens rader



Hög kvalitet – snart även på engelska!

Vår ambition och målsättning är att artiklarna i tidningen skall hålla en hög kvalitet på alla plan vare sig det är forskningsrelaterat, av debattkaraktär, ett reportage, ett referat eller något annat. Vi lägger även stor vikt vid att innehållet skall vara lättillgängligt vilket är skälet till att vi har artiklarna på svenska och lägger ett stort arbete på att redigera så att texten blir lättläst även när innehållet är på en hög vetenskaplig nivå.

Men, på senare tid har vi stött på en del intressanta artikeluppslag där den tilltänkta skribenten ifråga inte kan skriva på svenska. Det kan till exempel röra sig om en gästforskare, och det känns väl stelbent att utesluta en bra och intressant text för att vi vill ha texter på svenska. Vi har därför bestämt oss för att öppna upp för max en artikel på engelska i varje utgåva framöver.

I detta nummer är alla texter på svenska dock. Du hittar artiklar om allt från individuell vårdplan, forskning kring spridning av metastaser och genetiska test till ett reportage från Jubileumskliniken på Sahlgrenska universitetssjukhuset som flyttat in i nya lokaler. De firar dessutom 70 år och har inga planer på pensionering. Snarare är det full fart och mycket nytt på gång.

Sommaren knackar på dörren och med den en tur till Visby och Almedalen för oss på redaktionen. Hälso- och sjukvård är ett av de områden som alltid får mycket uppmärksamhet och det ser inte ut att vara annorlunda i år. Funderar ni på att åka dit finns mer information om ett av seminarierna i slutet av tidningen. Kanske ses vi i Almedalen!

Jag hoppas att ni i sommar hittar en skön plats i hängmattan, på akterdäck, i sol eller skugga, allt efter egen smak, där ni kanske också får tillfälle att läsa en och annan artikel som kan ge nya insikter och idéer.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

PS. Om du är sugen på nya utmaningar titta på jobbet på sidan här intill.

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare, Docent
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
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 9200 exemplar



Viktiga och välbeprövade produkter. Långsiktigt säkrad tillgång. Nya priser*.

Navamedic är sedan 2010 svenskt ombud för ett antal onkologiska produkter som tidigare tillhandahölls av GSK och numera genom Aspen Pharmaceuticals. Exempelvis Puri-nethol® är en oersättlig komponent vid underhållsbehandling av Akut Lymfatisk Leukemi hos barn¹ medan Alkeran® (i kombination med prednisone) varit standardbehandling av myelom för mer än tre decennier². Och är fortfarande referensbehandling för nyare kombinationsbehandlingar³.

*) I flera europeiska länder har reglerande myndighet godkänt prishöjningar av dessa produkter i syfte att säkerställa långsiktig tillgång. I Sverige genomfördes dessa prisjusteringar den 1 nov 2012. Det är samtidigt viktigt att poängtera att inga patienter drabbas av den fulla kostnadsökningen då dessa läkemedel (tabletter och kapslar) även fortsättningsvis är subventionerade inom förmånssystemet.

Puri-nethol® (merkaptopurin)

Rx ATC L01BB02 cytostatiska medel. Tablett 50 mg. Indikation: För behandling av akut leukemi, speciellt hos barn. Kronisk myeloisk leukemi, både i tidiga och sena stadier. Behandling med Puri-nethol® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2011-07-20. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 50mg 25 st 698 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Leukeran® (klorambucil)

Rx L01AA02 Cytostatiska medel. Filmdragerad tablett 2 mg. Indikation: Palliativ behandling av maligna lymfom. Behandling med Leukeran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte. Eftersom Leukeran® kan ge irreversibel benmärgshämning ska blodstatus kontrolleras noggrant hos patienter under behandling. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-18. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 2 mg 25 st 598 kr, 50 st 1.049 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Myleran® (busulfan)

Rx L01AB01 Cytostatiska medel. Filmdragerad tablett 2 mg. Indikation: Behandling av utvalda fall av kronisk myeloisk leukemi. Behandling med Myleran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Blodstatus måste följas noggrant under behandling med Myleran® för att undvika alltför kraftig myelosuppression och risk för irreversibel benmärgsaplasi. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-19. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 2 mg 100 st 2.401,50 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Alkeran® (melfalan)

Rx ATC L01AA03 cytostatiska medel. Filmdragerad tablett 2 mg samt pulver och vätska till injektionsvätska 50 mg. Indikation: Myelom, avancerad ovarialcancer. Alkeran® är ett cytotoxiskt läkemedel i klassen alkylarer. Behandling med Alkeran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-18. Tabletterna ingår i läkemedelsförmånen. Injektionsvätskan ingår ej i läkemedelsförmånen. Förpackningar och pris: Tablett 2 mg 25 st 708 kr, 50 st 1.249 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Lanvis® (tioguanin)

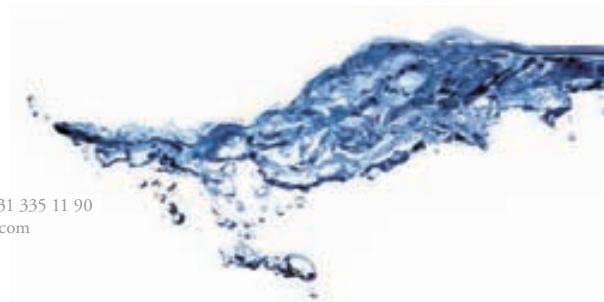
Rx ATC L01 BB03 cytostatiska medel. Tablett 40 mg. Indikation: Akut myelosisk leukemi och Akut lymfoblastisk leukemi. Lanvis® kan användas i korta behandlingscykler i alla behandlingsstadier som föregår underhållsbehandling. Läkemedlet rekommenderas dock inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig behandling under lång tid p g a hög risk för levertoxicitet. Lanvis® är ett aktivt cytotoxiskt medel för användning under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling med denna typ av läkemedel. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Datum för översyn av produktresumén 2012-05-12. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och priser: Tablett 40 mg 25 st 1.550 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



¹ (Conter, Valsecchi et al. 2007; De Moerloose, Suciu et al. 2010)

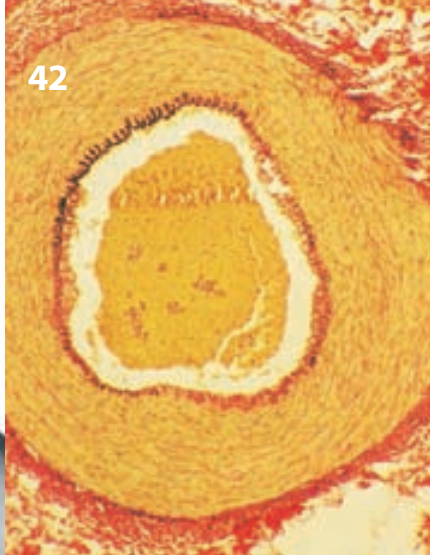
² Musto and D'Auria, 2007

³ Singhal et al, 1999; Rajkumar et al, 2005; Richardson et al, 2003





26



42



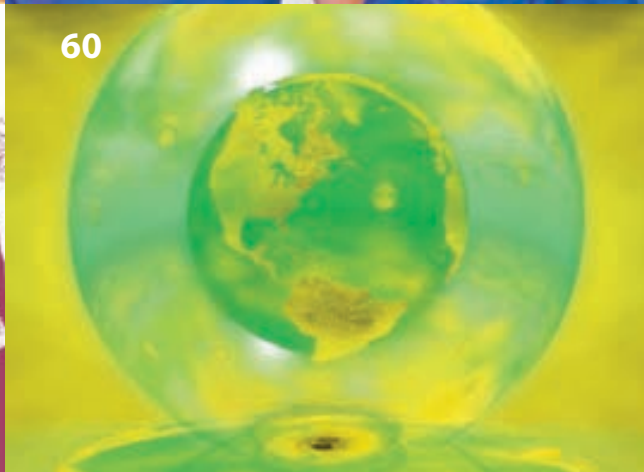
72



36



54



60

Vårdplan

Alla cancerpatienter ska erbjudas individuell vårdplan

14

Nicole Silverstolpe

Forskning

Biomarkörer – svensk forskning i framkant

18

Susanna Hauffman

Genetiska test för optimal dosering på väg bli klinisk rutin

36

Henrik Gréen, Malin Lindqvist Apell och Curt Petersson

Blodkärl som barriär för metastasering

42

Kristian Pietras

Lungcancer

Snabbspår från symtom till diagnos i Dalarna

26

Katrin Andersson och Birgitta Göthman

Barncancer

Cancer i CNS påverkar självuppfattningen i vuxen ålder

48

Krister Boman

Rehabilitering

Viktigt med en bredd av tester vid kognitiv trötthet

54

Marika Möller

Referat

FCRT: Fokus på tumörers mikromiljö

60

Helena Tufvesson Stiller, Erik Wennerberg, Emarndeena Haji Cheteh och Veronika Kremer

Individstyrd behandling en möjlig väg för svensk klinisk forskning

88

Johan Lundberg

Kliniken i fokus

Nytt hus och nya idéer lyfter Sahlgrenskas onkologi

72

Björn Hultman

Utbildningar/ Stipendier

Postgraduatekurs Prostata-cancer

92

Postgraduatekurs Bröst-cancer

93

Kurs i Tumörimmunologi LC - Ronden

94

Benhälsa vid cancer

95

Forskningsstipendium Gynekologisk onkologi

96

Almedalen 2013

Seminarieinbjudan

98

Platsannonser

Välkommen att växa med oss!

2

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

05030/p/201202



Foto: Anneli Nygårds

Årets bröstvänner 2013

Ann-Britt Peterson från Ljungby och **Carolina Welin** från Stockholm tog i början av maj emot utmärkelsen Årets bröstvän på van der Nootska Palatset i Stockholm. Priset, som sedan 2006 delas ut av bröstcancersajten Breastfriends.se, går till en privatperson och någon inom cancervården som på ett särskilt sätt stöttat bröstcancerdrabbade kvinnor. Ann-Britt Petersons engagemang för kvinnor med bröstcancer sträcker sig från 1997, året efter det att hon själv blev sjuk. Det började med vattengympa i Bröstcancerföreningen Viktorias regi och har fortsatt med insamlingar, försäljning av Rosa Bandet-föremål, informationsmöten, kurser och utbildningar.

Carolina Welin är utbildad i gestaltterapi och diplomerad psykosyntesterapeut och arbetar med att hjälpa människor som vill komma igen efter perioder av svårigheter, kris eller sjukdom. Genom sina egna erfarenheter av bröstcancer, stöttar hon andra på deras väg tillbaka efter bröstcancer genom samtalsgrupper, inspirationskvällar och Mitt i livet-veckor på Masesgården i Dalarna.

Priset består av ett diplom, en blomsterbukett och ett specialdesignat smycke värt cirka 5 000 kronor. (Källa: Roche)

Insatser för lungcancerregister uppmärksammas

Gunnar Wagenius, docent och överläkare på Onkologiska kliniken vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, tilldelas "SLUSG-stipendiet" för 2013. Stipendiet, som instiftats av AstraZeneca och Svenska lungcancerstudiegruppen, SLUSG, delas i år ut för femte gången. Syftet är att uppmärksamma och ge erkännande åt personer som gör extraordinära insatser inom ett av våra svåraste sjukdomsområden; lungcancer. Stipendiesumman är 50 000 kronor. I motiveringen till SLUSG-stipendiet 2013 framgår att:

"Docent Gunnar Wagenius bidrar starkt till att initiera, implementera och presentera det svenska kvalitetsregistret för lungcancer, vilket har blivit ett synnerligen viktigt instrument för kvalitetssäkring och förbättringar av behandling och klinisk utredning inom lungcancerområdet."

(Källa: Astrazeneca)

Bättre behandling av blåscancer

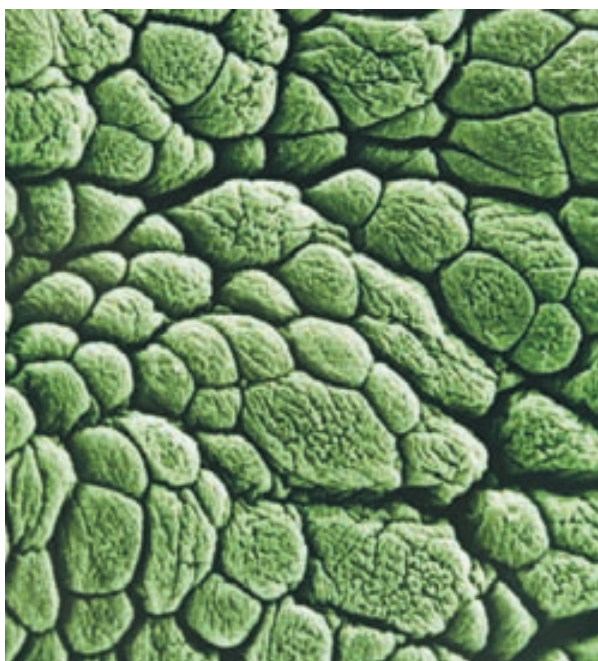
I år får cirka 2 500 svenskar diagnosen cancer i urinblåsan. Trots att sjukdomen ofta upptäcks tidigt och kan behandlas med framgång, återfår cirka en tredjedel av de här patienterna cancer i en aggressivare form som ofta inte går att bota.

Nu har forskare från Lund, Uppsala och Stockholm i en studie, nyligen publicerad i British Journal of Cancer, visat att de patienter vars tumörer innehöll ett visst protein, podocalyxin-like, PODXL, också hade en ökad risk för återfall i svår sjukdom och död i cancer. Något som öppnar för en bättre behandling.

– Vi har tidigare visat att det här proteinets förekomst i cellmembranet hos patienter med cancer i tjock- eller ändtarmen, ökar risken för återfall eller att dö i sin sjukdom. Nu ser vi samma sak hos patienter med cancer i urinblåsan, säger **Karolina Boman**, doktorand vid avdelningen för patologi i Lund.

Studien är gjord på närmare 500 patienter, både män och kvinnor mellan 39–90 år, som behandlats i Lund, Malmö och Uppsala. De patienter vars tumörer innehöll proteinet hade en ökad risk att få aggressivt återfall eller att dö i sin sjukdom inom två år – även i de fall som upptäcktes tidigt och med endast ytliga tumörer.

– Ett stort kliniskt bekymmer i dag vid den här typen av cancersjukdom är de ytliga tumörerna, då vi inte vet hur de kommer att utvecklas. Med ökad kunskap om det här proteinet kan vi bättre avgöra en patients prognos och se vem som behöver en mer aggressiv behandling direkt, och vem som kan få en mildare behandling utan att riskera deras liv. Vi kan helt enkelt tidigt se vilka patienter som är i riskzonen för återfall. Det kan dessutom spara mycket pengar åt samhället, särskilt om vi i framtiden med ett enkelt urinprov skulle kunna se vilka tumörer som innehåller det här proteinet. Det ska vi titta på nu, säger Karolina Boman. (Källa: Lunds Universitet)



EN SMARTARE LÖSNING*

- * Nu 2012 har vi förbättrat beredningen och förenklat administrationen av Sandostatin LAR. En bättre suspendering av mikropartiklar och högre viskositet gör lösningen mer lättflytande samt underlättar blandning och administration – flaskan kan nu mer skakas. Dessutom har vi tagit fram en tunnare nål som vi också har försett med ett helt nytt spets skydd. En smartare lösning helt enkelt.

Sandostatin LAR: förenklad administration – bevisad effekt*

*Sandostatin LAR, SPC 2012. Se fass.se.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). Indikation: Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. 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. Kontraindikationer: Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. 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: Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2012-08-15. ATC-kod HO1CB02. För fullständig information se www.fass.se.

Kartläggning av cancercellers bränslepumpar banar väg för nya läkemedel

Forskare vid Karolinska institutet har för första gången fått fram detaljerade bilder av hur transportproteinet GLUT för in sockerarter i celler. Eftersom tumörer i hög grad är beroende av transport av näringsämnen för att kunna växa snabbt hoppas forskarna att studien ska lägga grunden för nya strategier att bekämpa cancerceller.

En viktig grupp membrantransportörer är GLUT-familjen, som transporterar in glukos och andra sockerarter i cellen. Glukos är en av de viktigaste energikällorna för cancerceller och GLUT-transportörer har visat sig spela en central roll för tumörtillväxt i många olika sorters cancer.

I den aktuella studien har forskare från Karolinska institutet i detalj studerat hur transporten går till i transportproteinet XylE hos *Escherichia coli*-bakterien, vars funktion och struktur är mycket lik GLUT-transportörer hos människa.

Man har för första gången beskrivit hur proteinets struktur ändrar sig mellan två olika lägen när det binder och transporterar en sockerartsmolekyl. En möjlig behandlingsstrategi vore att blockera några av de transportörer i cellmembranet som fungerar som bränslepumpar, för att på så sätt svälta ut och döda cancercellerna. (Källa: KI)

Magnetkamerabilder kan ersätta annan bilddiagnostik

Bilder från magnetkameraundersökningar kan helt ersätta annan bilddiagnostik vid planering av strålbehandling vid cancersjukdom. Det visar **Joakim Jonsson** i sin avhandling. Joakim Jonsson presenterar en metod för att minska dessa osäkerhetsfaktorer genom att ta större hänsyn till tumörområdet och minska inflytandet från omkringliggande, och i sammanhanget mindre viktiga, strukturer.

Även en undersökning angående hur markörer som opereras in i patienter med prostatacancer avbildas i magnetkameran presenteras. Markörerna som används för att registrera flera bilder av samma patient är av guld, och dessa kan påverka magnetfältet i kameran på ett sådant sätt att deras position blir osäker. I artikeln undersöktes hur olika marköregenskaper och bildtagningsmetoder påverkar markörernas position i bilder, och det visades att det är möjligt att uppnå en hög noggrannhet genom att välja rätt markör och bildtagningsmetod.

Joakim Jonsson konstaterar att det är möjligt att helt undvika bildregistrering genom att enbart använda magnetkameraundersökningar som underlag för planering av strålbehandling. För att åstadkomma detta användes olika metoder för att konvertera magnetkameradata till bilder med information om strålningsabsorption, och det visades att dessa bilder kan användas som underlag för strålbehandling utan nämnvärd förlust i beräkningsnoggrannhet. (Källa: Umeå universitet)



Ett steg i taget – när livet går i bitar

Barncancerfondens bok om sorg tog hem förstapriset när Guldbladet uppmärksammade kommunikation av högsta kvalitet. Tävligen avgörs i flera kategorier och Barncancerfondens bok om sorg lyfts fram som bästa bok. Juryns motivering till förstapriset lyder: En enkel bok om det svåraste som finns. Som ingen vill vara målgrupp för och som helst inte ska synas. Och som just genom att vara så tålmodig och enkel det bara går, blir alldeles ovärderlig.

Barncancerfondens bok om sorg var en av fyra slutkandidater i klassen Bästa bok. Kategorin belönar hög kvalitet i innehåll, design och komposition – samtidigt som boken ska stärka varumärket.

– Priset gör mig varm om hjärtat, säger **Johanna Perwe**, projektledare för satsningen på Barncancerfonden. När vi intervjuade föräldrar inför själva produktionen efterlyste de just väldigt konkret information. Vår strävan har varit att göra en ärlig och uppriktig bok som inte väjer för det svåra. Det känns förstås otroligt bra att vi lyckats.

Guldbladet är en tävling öppen för alla som arbetar med kommunikation i alla slags mediekkanaler – i år arrangerad för 13:e gången. Tävligen omfattar totalt 14 olika kategorier.

Guldbladet arrangeras av Swedish Content Agencies (tidigare Sveriges Uppdragspublicister). Bidragen bedöms av en namnkunnig jury inom journalistik, formgivning och marknadskommunikation. (Källa: Barncancerfonden)

EU-godkännande på väg för Xtandi

Xtandi (enzalutamid), det första läkemedlet i en ny klass av läkemedel, androgenreceptorsignaleringshämmare, har fått positivt yttrande från den europeiska läkemedelsmyndighetens CHMP-kommitté för behandling av metastaserande, kastrationsresistent prostatacancer efter tidigare behandling med kemoterapi.

Denna klass av läkemedel hämmar funktionen hos den androgena receptorn i prostatacellen på tre olika nivåer. Medicinen blockerar testosteronets bindning till androgena receptorer, förhindrar receptorerna från att röra sig in i cellkärnan, och hämmar receptorernas bindning till DNA, vilket begränsar produktionen av nya cancerceller. Studier visar att Xtandi hämmar cancerceller och förlänger patienternas liv med cirka fem månader. (Källa: Astellas Pharma Nordic)

Home time

- ▶ 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur¹
- ▶ Unik lågviktsdos 12 ME (120 µg)
- ▶ Fördelaktig prissättning

Med Nivestim™, ett dagligt G-CSF (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer^{2,3} som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.



nivestim
filgrastim

G-CSF för både sjukhus och hemma

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande neutro-

peni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Färdigfylld spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5 ml, 5 st. blister. **R, F:** SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se. **Referenser:** 1. Under en enstaka period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upptill 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003) 2. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 3. Waller CF et al. Onkologie 2010; 33(10):504-11. Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc. För ytterligare information och priser se: www.fass.se respektive www.tv.se



Ny metod för snabbare behandling av hudcancer får årets Guldkalpell

Väntetiden till behandling för patienter med hudcancer kan kortas med upp till en månad. Det är resultatet när smartmobiler används i ett världsunikt projekt inom sjukvården i Västra Götalandsregionen. Nu får projektet, i konkurrens med 77 andra, tidningen Dagens medicins prestigefulla utmärkelse Guldkalpell.

I samarbete med 20 vårdcentraler i Västra Götalandsregionen och Skaraborgs sjukhus (SkaS) har hudmottagningen på Sahlgrenska universitetssjukhuset testat en ny form av remittering. Metoden heter mobil teledermatioskopi och innebär att distriktsläkaren på vårdcentralen tar bilder på patientens hudförändring med hjälp av en smartmobil. Denna har utrustats med ett dermatoskop, en sorts mikroskop som används för att kontrollera hudförändringar. Bilderna skickas sedan som en digital remiss via en applikation på mobiltelefonen till hudmottagningarna vid sjukhusen.

Nästa alla remisser besvaras inom 24 timmar av någon av sjukhusens hudspecialister, medelsvarstiden är fyra timmar. Detta kan jämföras med fyra till fem dagar för pappersremiss. Tack vare bilderna kan man boka in en operationstid för patienten direkt, utan det förstabesök som krävs vid pappersremisser. Dessutom innebär den nya tekniken ett lärande för distriktsläkaren som tidigare fått feedback på sin remiss först flera månader senare. (Källa: Sahlgrenska universitetssjukhuset)

Lambrolizumab klassificerat som ny "breakthrough therapy"

Läkemedelssubstansen lambrolizumab, MK-3475, har av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA klassificerats som "breakthrough therapy" för patienter med avancerat malignt melanom. Lambrolizumab är en antikropp riktad mot receptorn PD-1 (Programmed Death receptor) som nu studeras för behandling av patienter med avancerat malignt melanom och andra typer av tumörer.

I Sverige pågår en studie med lambrolizumab på Karolinska universitetssjukhuset. Syftet med klassificeringen är att påskynda utveckling och granskning av läkemedlet. Klassificeringen kan göras när preliminär klinisk evidens tyder på att avsevärt mycket bättre resultat kan visas för ett eller flera kliniskt viktiga effektmått jämfört med befintliga behandlingar. Läkemedlen kan vara tänkta att användas som mono- eller kombinationsterapi för att behandla allvarliga eller livshotande sjukdomar eller tillstånd. (Källa: MSD)

Genförändring ett tecken på aggressiv prostatacancer

Ny Örebroforskning visar att en genförändring, ett så kallat ERG-rearrangemang, kan vara ett tecken på en aggressiv form av prostatacancer.

– Denna genförändring är specifik för prostatacancer och hittas hos cirka 50 procent av de män som drabbats. Den kan upptäckas i urin och kräver inte att man tar extra vävnadsprover från patienten, vilket gör att den skulle kunna användas som ett komplement till PSA-testet, säger **Maria Svensson**, som har skrivit en avhandling i medicin vid Örebro universitet.

– Om det visar sig att denna genförändring är ett tecken på en mer aggressiv form av prostatacancer så skulle antalet män som behandlas i onödan kunna minska och samtidigt skulle det minska vårdkostnaderna på sikt. Troligtvis kommer inte en enskild markör att lösa hela prostatacancerens gåta eftersom det är en komplicerad cancerform. Nu måste vi gå vidare och reda ut vilken roll denna genförändring kan ha vid prostatacancerdiagnos och eventuell behandlingsstrategi, säger Maria Svensson. (Örebro universitet)

Ett blodprov förutsäger om cancerpatienter svarar på behandling

Karolinska institutet och Radiumhemmet har visat att ett blodprov förutsäger vilka grupper av patienter med bröstcancer som svarar på behandlingen och hur länge den påverkar sjukdomsförlopp och överlevnad. Genom provet bestäms tillväxtaktiviteten och det är första gången som ett test har dokumenterat detta genom analys av ett vanligt blodprov.

Studien, kallad TEX, inkluderade 287 kvinnor med bröstcancer som behandlades med två olika typer av kemoterapi. Testet DiviTum analyserar celldelningshastigheten i ett vanligt blodprov taget före behandling. Oavsett behandling förutsåg testet i studien vilka grupper av patienter som svarade på behandling eller inte. Patienter med tumörer med lågt DiviTum-värde levde signifikant längre, 38 månader, jämfört med 21 månader för de med högt värde.

– Att man genom att analysera tillväxthastighet i ett blodprov kan erhålla ny, värdefull klinisk information om patienters risk och förutsättningar att svara på behandling är viktigt. Genom DiviTum finns det en möjlighet att hitta patienter med hög risk för progress och denna grupp av patienter kräver möjligen mera intensiv eller annan behandling, säger **Thomas Hatschek**, huvudprövare för studien, docent och överläkare vid Radiumhemmet. (Källa: Biovica)



Värdet av värdet

Fler patienter med KML kan uppnå MR^{4,5}

Patienter med KML får en djupare molekyllär respons med Tasigna än med Glivec.¹ Med Tasigna uppnår fler patienter MR^{4,5}, lägsta möjliga mätvärde på Ph-positiva celler, samtidigt som färre patienter går in i accelererad fas eller blastkris.¹ Det är värdet av att uppnå MR^{4,5}.

Tasigna – för djup och snabb respons.

Ref: Kantarjian HM, et al. Blood. 2012;120(21):[abstract 1676]. Data Presented at ASH 2012.

Indikation: Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Samt, Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är: – 300 mg två gånger dagligen till nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas, – 400 mg två gånger dagligen till patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 150 mg, 112 styck i blister. Produktresumén uppdaterad 2013-01-17. Rx. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se. Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01, www.novartis.se



MIN VÅRDPLAN - UTREDNING

Namn	Telefon
Vårdenhet	
Ansvarig läkare	
Kontaktsjuksköterska	
Kurator	telefon
Viktiga kontakter (dagtid), namn	
Viktiga kontakter (annan tid), namn	telefon

Information till patienten

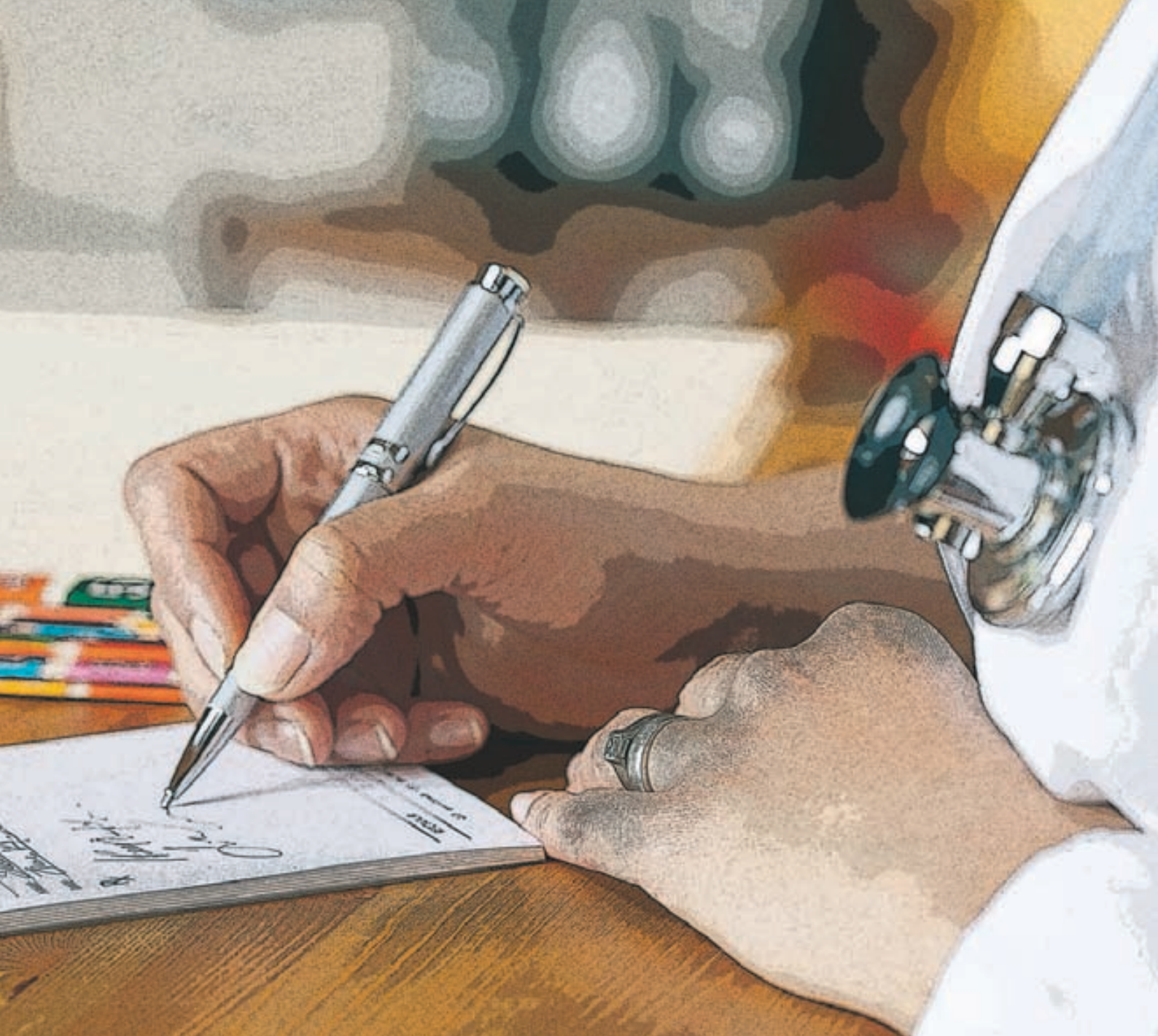
Min vårdplan får du som är patient för att du ska kunna vara delaktig i din vård i den utsträckning du önskar. Vårdplanen ska bidra till att du känner dig trygg och välinformerad, att du har inflytande över det som är viktigt för dig och att du förstår vad som händer under utredning och behandling. Planen ska uppdateras när vård och behandling ändras på ett sätt som har betydelse för dig.

Min vårdplan ska innehålla:

- Kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt andra viktiga personer.
- Tider för undersökningar och behandlingar samt beskrivning av tidsförloppet när olika åtgärder ska ske.
- Stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering.
- Svar på praktiska frågor och vad du kan göra själv.
- En sammanfattning av din vård, som du får med dig efter avslutad kontakt. Sammanfattningen ska innehålla uppgifter om vad du varit med om, vad som är viktigt att tänka på och vart du vänder dig vid behov.

409 859 - © Copyright SKI, Kommentus 13-02

”En viktig uppgift för vården är att uppnå en för patienten väl sammanhållen vårdprocess med helhetsperspektiv för den enskilda cancerpatienten.”



Alla **CANCERPATIENTER** ska erbjudas individuell vårdplan

En individuell vårdplan ska tas fram för alla cancerpatienter som vill framöver. Planen ska tillgodose patientens och de närståendes behov av att kunna påverka delar av processen och att göra egna aktiva val. Syftet är att skapa begriplighet och transparens i en komplex vårdprocess. Stf chefen vid Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, **Nicole Silverstolpe**, har lett utvecklingsarbetet med Individuell vårdplan sedan i januari 2012. Här berättar hon om arbetet.

den nationella cancerstrategin står under avsnittet Cancer ur ett patientperspektiv att "Patienten ska vara välinformerad och aktiv i sin egen behandling och att behandlingen ska ges utifrån en tydlig och väl fungerande individuell vårdplan".

Sjukvården ska arbeta för likvärdig god vård för alla cancerpatienter och att vårdens processer ska effektiviseras och utvecklas med ett tydligt patientperspektiv. En viktig uppgift för vården är att uppnå en för patienten väl sammanhållen vårdprocess med helhetsperspektiv för den enskilda cancerpatienten. För att säkerställa att patient och närstående ska kunna vara delaktiga och få individuellt anpassad information och möjlighet att välja behandlingsalternativ behövs väl fungerande informationssystem genom hela vårdkedjan.

En välinformerad patient som är delaktig känner sig ofta tryggare. Ökad kunskap kan hjälpa patienten att aktivt medverka till att målen med vård och behandling uppnås och att säkerhetsrisker kan förebyggas. I förlängningen leder detta ofta till bättre livskvalitet för patienten och ökad trygghet för de närstående. Alla cancerpatienter ska därför erbjudas en individuell vårdplan.

SAMSYN OM BEHOV AV VÅRDPLAN

SKL gav mig med stöd från RCC Samverkan uppdraget att vara projektledare för detta arbete. Jag påbörjade mitt uppdrag i januari 2012 genom att kalla en grupp företrädare för patientföreningar inom cancerområdet. Vi inventerade behoven och syftet med en individuell vårdplan diskuterades. Redan från början fanns en stark samsyn på vilka behov en vårdplan behövde tillfredsställa och även vilka hinder som finns på vägen fram till att alla som önskar en vårdplan får det.

Därefter skapades en multiprofessionell referensgrupp bestående av representanter från respektive RCC för att bistå i det fortsatta arbetet. Referensgruppen liksom patientföreningarna har inventerat vad som finns framtaget i form av vårdplaner i dag. Det finns ett begränsat utbud av tumorspecifika vårdplaner framtagna, som används på vissa enheter, men inte alls i den utsträckning eller omfattning som behövs.

Varför individuell vårdplan?

Syftet med att ta fram en individuell vårdplan är att skapa begriplighet och transparens i en komplex vårdprocess. Planen ska göra det lättare att tillgodose patientens och de närståendes behov av att kunna påverka delar av processen och göra egna aktiva val. En individuell vårdplan kan bidra till att patienter och närstående blir delaktiga i den utsträckning de önskar, få individuellt anpassad information och medverka i planeringen genom att till exempel själv kunna göra aktiva val.

Vi diskuterade vikten av att som patient också få tydliggöra att man inte vill göra egna val eller få fullständig information. Ordet individuell måste vara vägledande för att planen ska fylla sitt syfte.

Vad gör andra?

Vårdplaner används i andra delar av vården i Sverige, till exempel vid planering av äldres behov. För cancerpatienter är det svårare att ha en gemensam planering då antalet aktörer

i många fall är högt. Jag hade förmånen att få göra studiebesök i England och i USA med syftet att se hur man arbetade med vårdplaner och vilken nytta patienterna ansågs sig ha av dessa planer.

**"Individuell vårdplan, benämnd
Mín vårdplan, ägs av patienten och
upprättas av patienten och kontakt-
sjuksköterska eller motsvarande
tillsammans."**

PATIENTEN FÅR EN "KARTA" MED SIG

I Ipswich, England, visade det sig att den individuella vårdplanering som var tänkt att ske i samband med att patienten fick sin diagnos endast kommit till stånd i ungefär 20 procent av fallen. Fler hade dock haft ett samtal med sin kontaktsjuksköterska i samband med att behandlingen avslutades, där man bland annat gjorde en skriftlig sammanfattning. Enligt kontaktsjuksköterskorna vittnade många patienter om att de kände sig övergivna efter avslutad behandling, något som delvis kunde avhjälpas med en sammanfattning av cancerbehandlingen och ett erbjudande om att delta i uppföljande verksamhet.

Sammanfattningen uppfattades av patienten som en karta "när man ska ut i världen igen". Den skrevs av kontaktsjuksköterskan tillsammans med patienten och syftade till att klargöra vad som gjorts och varför. Den anger också vad patienten ska vara uppmärksam på framöver och vart patienten ska vända sig efter avslutad behandling. Under samtalet gavs även information om vad som erbjuds i form av utbildning och stöd.

Sammanfattningen skickades även till ansvarig primärvårdsläkare och var en uppskattad och viktig informationsöverföring mellan sjukhuset och primärvården. Många primärvårdsläkare ansåg sig inte vara fullt uppdaterade på hur behandlingen för olika tumörformer fungerar och vad de ska vara vaksamma på för patienten framöver.

Personalen och patienterna ansåg att individuell vårdplan och sammanfattningen av given behandling utgjorde viktiga instrument för både patienten och i ett senare skede även primärvården.

En viss tidsåtgång för arbetet med att sammanställa dessa dokument tillsammans med patienten måste planeras för och lämplig person att ansvara för arbetet ansågs vara kontaktsjuksköterskan. Valda delar av arbetet kunde med fördel delegeras till sekreterare eller motsvarande för att patienten ska få ett komplett material bestående av den egna vårdprocessen samt information och råd.

NÄRSTÅENDE VIKTIGA I USA

I USA studerades en modell där fundamenten bygger på patientmedverkan och patientdelaktighet på en hög nivå. Nyckelorden handlar om patientens självständighet, värdighet och individuella val. Detta innebär att man strävar efter att alltid erbjuda individanpassad vård och personligt omhändertagande av patienten och de närstående. Man poängterade vikten av närvarande familj, vänner och social support. Till exempel uppmuntras närstående till närvaro även i kritiska situationer såsom invasiva ingrepp.

Patientutbildning och tillgång till information är viktigt. Sjukdom ses som ett möjligt lärande där patienten och de närstående kan växa med den kunskap de får om sig själva och om tillståndet. Genom att lära ut livsstilsrelaterad kunskap kan patienten få ett bra eller till och med bättre liv efter sjukdom.

Stor kraft läggs vid att sälla i informationsflödet, som möter den som kommer in på sjukhuset. Man eftersträvar att uppmuntra patienter, närstående och personal att använda sina inneboende krafter till att öka välbefinnandet. Ett sätt är genom att erbjuda utrymmen som inspirerar till meditation, rörelse och skapande verksamhet.

Studiebesöken och mötena med grupperna på de olika sjukhusen visar, liksom diskussionerna med kollegor, att det går att arbeta transparent och låta patienter och deras närstå-

ende ta en väsentligt större del i utformningen av den vård han eller hon behöver. Vården blir säkrare och patienter och personal upplever större tillfredsställelse när de arbetar med patientcentrerad vård. Det arbete med att stärka patientens ställning som pågår i Sverige är angeläget. Vi kan lära mycket av erfarenheter som andra länder fått genom de förändringsarbeten som genomförts i syfte att arbeta med patientcentrerad vård.

"I förlängningen är det sannolikt att patienter och närstående som vet vad som gäller och vart man ska vända sig oftare hamnar på rätt plats och får rätt hjälp."



JEVTANA®
(cabazitaxel)

Längre liv för patienter med mHRPC som tidigare behandlats med docetaxel¹

Referens: 1. SPC Jevtana® (cabazitaxel) 120910

Jevtana® (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. Indikation: Jevtana® i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling.

Dosering: Den rekommenderade dosen av Jevtana® är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmars intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen.

Styrkor och förpackningar: Jevtana® 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se: www.fass.se

Datum för senaste översyn av SPC: 120910

Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

SANOFI ONCOLOGY

sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma Tel 08-634 50 00. www.sanofi.se



VÅRDPLAN GER PATIENTMAKT

Behovet av individuell vårdplan ser olika ut för olika grupper av patienter. För vissa patienter är tiden då utredningen pågår den mest traumatiska. För dessa är det viktigt att vårdplanen startar redan i detta skede. För andra kan det vara då diagnos meddelas patienten. Individuell vårdplan, benämnd *Min vårdplan*, ägs av patienten och upprättas av patienten och kontakt sjuksköterska eller motsvarande tillsammans. *Min vårdplan* är uppdelad i två delar där den första delen används under utredning och den andra under behandling. Den innehåller bland annat:

- Uppgifter om namn på ansvarig läkare.
- Namn och telefonnummer till kontaktsjuksköterska.
- Uppgifter om vart man vänder sig vid tider då kontaktsjuksköterskan inte finns att tillgå eller vid akuta behov.
- Patientens behov och önskemål om information. Som att få – även att slippa – information, inklusive om vilka som får ta del av information om patienten. Det gäller uppgifter om vilken sjukdom patienten utreds för i första skedet (och senare vilken diagnos patienten fått) vilka undersökningar/behandlingar som ska göras samt en tidsplanering i form av en grafisk tidslinje.

Tidslinjen syftar till att öka förståelsen för när saker ska ske och ungefär när man kan förvänta sig att vara klar med de olika momenten. Tidplanen måste vara preliminär och patienten ska få information om varför det är så. Arbetsgruppen har varit överens om att tidsaspekten är en viktig fråga för många. Att även ungefärliga tidsangivelser har en funktion att fylla, till exempel för att förklara varför vissa väntetider fyller en funktion och under vilka perioder av behandlingen man är "ledig".

Vårdplanen innehåller punkter som säkerställer att patienten får information om förnyad medicinsk bedömning, fast vårdkontakt och vårdval, viktiga frågor som även lyfts fram i patientmaktutredningen. I planen ingår delar som handlar om egenvård, rehabilitering och symtomlindring under olika delar av patientprocessen.

För att säkerställa att patienten och de närstående erhållit tillräcklig kunskap om sjukdomen och den behandling patienten genomgått bör en sammanfattning av vårdplanen skrivas. Uppgifter om vilken cancerform patienten haft, behandlingar som givits, effekten av dessa och hur eventuell uppföljning ska ske.

Om planen används på det sätt som är tänkt bidrar den till att de punkter som lyfts i patientmaktutredningen i stora delar täcks in. För vissa patienter fungerar vården utmärkt, för dem blir vårdplanen ett skriftligt komplement medan andra upplever total avsaknad på information och obefintlig möjlighet till aktivt deltagande i beslut som rör den egna vården.

Individuell vårdplan kan innebära ett merarbete initialt då frågor behöver besvaras och information tas fram och delges på ett mer strukturerat sätt än vad som många gånger sker i dag. I förlängningen är det sannolikt att patienter och närstående som vet vad som gäller och vart man ska vända sig oftare hamnar på rätt plats och får rätt hjälp.

VAD HÄNDER NU?

En pappersblankett är framtagen och ska testas på ett mindre antal patienter. Testet genomförs under våren i de sex regionerna. Därefter justeras planen och en digital blankett ska utarbetas. För att patienterna så fort som möjligt ska kunna få en vårdplan finns förslaget till individuell vårdplan tillgängligt på www.cancercentrum.se hemsida där alla verksamheter som vill börja anpassa planen till den egna verksamheten ska kunna påbörja det arbetet redan nu. Förslaget ska ses som ett grunddokument som svarar mot många av de behov som patientföreträdarna lyft fram som mycket angelägna. Då *Min vårdplan* är generisk kan den anpassas till den patientgrupp den avser och till den individ som äger den.

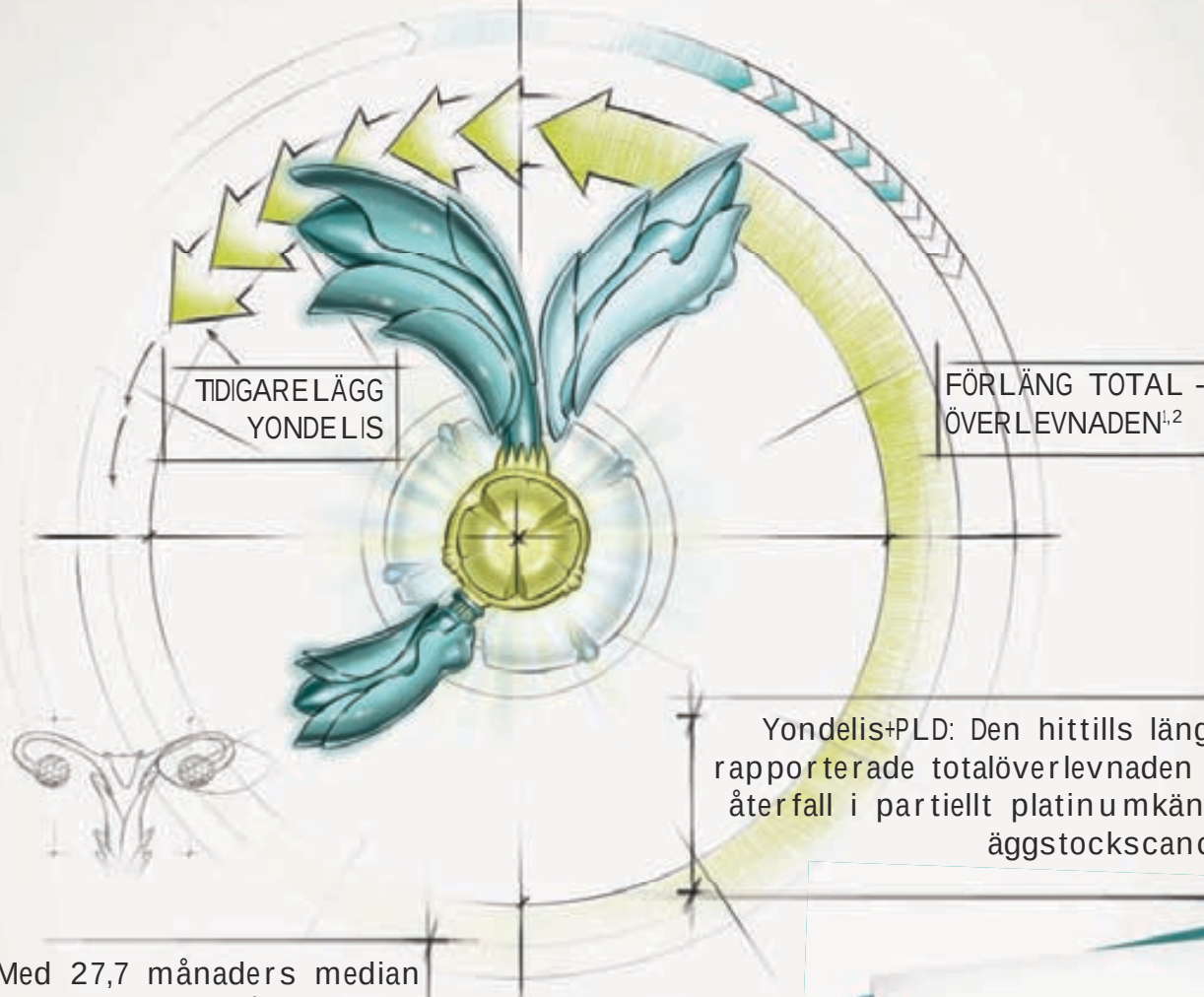
NICOLE SILVERSTOLPE, STF CHEF REGIONALT CANCERCENTRUM STOCKHOLM GOTLAND, PROJEKTLEDARE INDIVIDUELLA VÅRDPLANER, NICOLE.SILVERSTOLPE@SLL.SE



TILL PATIENTER MED
ÅTERFALL I PARTIELLT
PLATINUMKÄNSLIG
ÄGGSTOCKSCANCER^{1,2}

TIDIG BEHANDLING MED
YONDELIS[®]*+PLD[#]

FÖRE ÅTERBEHANDLING MED PLATINUM
GER FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD^{1,2}



Med 27,7 månaders median
totalöverlevnad då platinum
ges efter Yondelis+PLD ger en
9 månaders överlevnadsvinst⁴



* Till patienter med återfall i partiellt platinumkänslig äggstockscancer jämfört med PLD.

[#]PLD: Pegylerat liposomalt doxorubicin.

Referenser: 1. Poveda A, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):39-48. 2. Kaye SB, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):49-58. 3. Sehouli J, et al. Ann Oncol. 2012;23(3):556-62. 4. Colombo N, et al. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2011 Oct [cited 2011 Sep 6];21[suppl 3]:[about 1 p.]. Available from: <http://journals.lww.com/ijgc/Documents/ESGO%202011%20Abstracts.pdf>.

Yondelis, Trabectedin. Pulver till koncentrat för infusionslösning, styrkor 0,25 mg och 1,0 mg. L01CX01, Rx, EF.
Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom. Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

Uppdatering av produktresumén 2012-12. För fullständig information se www.fass.se

002YON-SE-2013



sobi

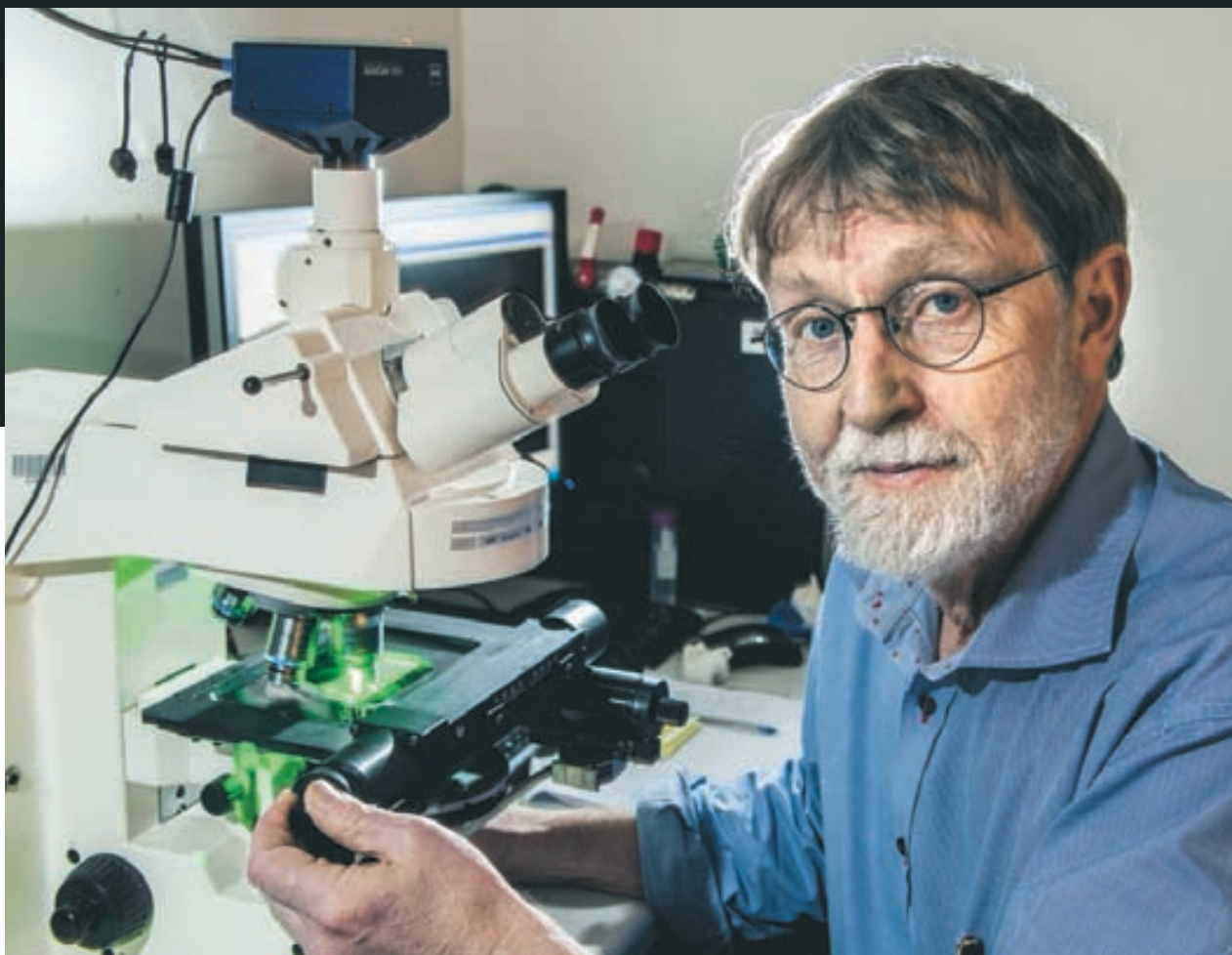
Swedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm, Sweden
www.sobi.com

Biomarkörer – svensk forskning i framkant

NY METOD ANALYSERAR 92 PROTEINER PÅ ETT ENDA PROV

Med hjälp av ett nytt analysverktyg kan ett stort antal olika biomarkörer identifieras i en enda mikroliter blodplasma eller serum. Tidigare teknologier kräver hundra gånger större provmängd och klarar inte av att kvantifiera mer än fem, tio proteiner åt gången utan att känslighet och precision går förlorad.

– Vårt nya verktyg möjliggör samtidig analys av 92 proteinmarkörer med bibehållen datakvalitet och prestanda, säger **Simon Fredriksson**, vd för Olink Bioscience och en av forskarna bakom den nya teknologin.



”Utifrån en metod jag utvecklat för att undersöka genetisk variation, hittade jag så småningom på en variant för att också kunna studera proteiner,” säger professor Ulf Landegren.

PROTEINFORSKNING – STARK SVENSK TRADITION

- Jacob Berzelius myntade begreppet protein under tidigt 1800-tal.
- The Svedberg, 1926 års nobelpristagare i kemi, utvecklade första metoden för att särskilja proteiner med ultracentrifugen.
- Arne Tiselius, 1948 års nobelpristagare i kemi, utvecklade elektrofores, en metod för proteinseparation via elektriska laddningar, en grundläggande analytisk princip.
- Porath & Flodin utvecklade proteinfiltrering (Sep-hadex), som i dag används i framrening av så gott som alla proteinbaserade läkemedel.
- Leif Wide et al. var först att använda dubbel igenkänning av proteiner för kvantitativ detektion. (1967, IgE-detektion). Så fungerar alla diagnostiktester i dag.
- Eva Engvall et al. utvecklade ELISA-metoden för kvantifiering av proteiner (1971), grunden till nästan alla detektioner av proteiner i dag.
- Olink Bioscience lanserar 2013 sitt reagens-kit som detekterar och kvantifierar 92 protein-markörer – cancerantigener, lösliga receptorer och tillväxtfaktorer – samtidigt i prover på bara en mikroliter. Det vill säga tio gånger högre kapacitet i hundra gånger mindre prover jämfört med befintliga teknologier.

Proseek Multiplex detekterar och kvantifierar biomarkörer för cancer; cancerantigener, lösliga receptorer och tillväxtfaktorer, men kan även användas till vävnads- och mikrodialysprover. Då det räcker med prover på en mikroliter, ungefär tjugondelen av en droppe, lämpar sig verktyget särskilt bra för forskning på dyrbara biobanksprover.

En av dem som har prövat är Bengt Glimelius, professor i onkologi och överläkare på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

– Onkologisk forskning och vård kräver bättre biomarkörer och molekylära analysmetoder för att kunna detektera

sjukdom så tidigt som möjligt, ställa mer exakta diagnoser och kunna ge "skräddarsydd" behandling, säger Bengt Glimelius. Han är försiktigt optimistisk när det gäller den svenska innovationen.

LED I LÅNG TRADITION

Männen bakom den nya teknologin är Ulf Landgren, professor i molekylärmedicin, och hans tidigare doktorand Simon Fredriksson, som nu blivit vd för Olink Bioscience.

– Jag blev tidigt intresserad av hur människor är lika och olika varandra, säger Ulf Landgren. Utifrån en metod jag hade utvecklat för länge sedan, för att

undersöka genetisk variation, hittade jag så småningom på en variant för att också kunna studera proteiner. Det skrev jag ett patent om 1995, utan att egentligen ha så mycket på fötterna.

– Vi var väldigt optimistiska och ansåg att det skulle bli en helt revolutionerande metod. Men våra data var faktiskt ganska dåliga, erkänner Ulf Landgren.

– Sedan hade jag turen att få Simon Fredriksson som doktorand, han behövde inte hålla på så länge innan han fick det att fungera. Han hade en hel del idéer om hur man kunde utnyttja tekniken.

– Vi är ett led i en lång och mycket stark tradition i Uppsala, där man på ett



"Målet är att provet ska ge signaler om tumörens molekylära egenskaper," säger professor Bengt Glimelius. "Teoretiskt borde man kunna förkorta utredningstiden."

"Då det räcker med prover på en mikroliter, ungefär tjugondelen av en droppe, lämpar sig verktyget särskilt bra för forskning på dyrbara biobanksprover."

framgångsrikt sätt arbetat mellan akademi och industri. Detta är den senaste i en lång tradition av innovation inom proteinforskning, säger Ulf Landegren.

– Grundkonceptet är att vi gör om proteinanalyserna via DNA-sekvenser, säger Simon Fredriksson. På så sätt kan vi organisera mätningen av många proteiner samtidigt. Detta gav oss den första skalbara proteinanalysmetoden, ett koncept som vi patenterade år 2000. Skalbart i den meningen att man kan öka antalet simultana analyser utan att försämra prestandan.

– Det innebär förstås en fantastisk möjlighet om vi kan detektera cancer tidigt med den här typen av analyser i blodprover. Det är en teknologisk och medicinsk utmaning, för ju mindre tumören är, desto mindre "läcker den ur sig". Man kan likna det vid att vi har ett giftutsläpp i Fyrisån och försöker mäta det i en liter vatten i Nordsjön utanför Norge, säger Simon Fredriksson.

STRATEGISKT FORSKNINGSMÅL

På onkologen i Uppsala har man prövat den nya tekniken. Professor Bengt Glimelius är försiktigt optimistisk och välkomnar en ökad samverkan mellan sjukvård och forskare.

– Möjligheterna att analysera markörer har funnits där, men har begränsats av att man inte kunnat analysera många på en gång. Det har gått åt förhållandevis mycket volym, säger Bengt Glimelius.

I praktisk sjukvård är volymen av blodprover inget stort problem, det är bara att ta ett rör till från patienten. Men när man sparar material i en bank för senare analyser så är volymen kritisk. Man kan inte spara hur mycket som helst, det är en kostnads- och resursfråga.

Nu kan ett stort antal olika biomarkörer identifieras och mätas i så litet som en enda mikroliter blodplasma eller serum.

U-CAN, Uppsala-Umeå Comprehensive Cancer Consortium, är ett projekt som fått stöd i regeringens satsning på strategiska forskningsområden.

Syftet är att bygga upp en biobank med blod- och tumörprover från patienter med olika typer av cancer och koppla detta till klinisk information. Det unika med projektet är att materialet samlas in före, under och efter behandling vilket

gör det möjligt att undersöka vad som händer med tumörerna när de behandlas.

– Målet är att bygga upp en bank av klinisk information och biologiskt material från patienter med vissa cancerformer, säger Bengt Glimelius. Vi startade med diagnoser där det redan fanns ett forskningsintresse, tjock- och ändtarmscancer, leukemier och lymfom, prostatacancer, hjärntumörer, maligna gliom och neuroendokrina tumörer. Sedan har det tillkommit ovariecancer och annan gynecologisk cancer, och vi är på gång att starta med lung- och bröstcancer.

– Vi använder materialet för att utveckla bättre diagnostik och för att bättre kunna karakterisera olika tumörsjukdomar. Vi kommer också att utveckla och utvärdera nya mediciner och andra nya behandlingsmetoder, samt undersöka vad som gör att en behandling fungerar eller inte.

SMA VOLYMER EN FÖRDEL

– Vi tar blodprov när patienterna får sin diagnos och under förloppet vid bestämda tillfällen eller när något kritiskt händer, exempelvis om de reagerar på ett visst sätt på en behandling. Sedan sparas detta på ett strukturerat sätt så att provet är lätt att hitta och ta fram. Meningen är att forskare var som helst i världen ska kunna använda materialet.

När man sparar materialet i U-CAN delar man upp blodet i småportioner och varje sådan portion är kanske en halv milliliter, berättar Bengt Glimelius. Sparar man åtta sådana rör och det går åt en ml för att göra en analys så förbrukar man två av de åtta rören. Då finns det för lite kvar till andra analyser.

– Därför är de här små volymerna som krävs med den nya tekniken en fördel. Om man till exempel har en viss cancerdiagnos och har samlat prover från några hundra individer som fått en viss behandling och ett visst resultat vill man försöka se om den eller de markörerna ger någon information som är kliniskt meningsfull. Och i det skedet kan det vara viktigt att kunna screena för många markörer. Då är en sådan här metod där man kan analysera nästan hundra markörer på en gång i en volym på bara någon mikroliter ett viktigt steg framåt i forskningen.

SVARA BIVERKNINGAR ELLER BOT?

Gemensamt för många nya cancerläkemedel är att de verkar på specifika molekylära måltavlor. Men i dag saknas markörer för majoriteten av dessa läkemedel, och läkare kan oftast inte förut säga vilka patienter som kommer att svara på behandlingen.

Den nya teknologin har betydelse för flera analyser inom cancervården – detektion, tidig diagnos, stadiindelning, bedömning av tumörbörda och tumörkarakteristika, samt svar på behandling.

– Vi vill veta en hel del om patienten: Hur lever och njurar fungerar, men också om det finns något i cancern som har



"Läkemedelsföretagen vill kunna visa en behandlingseffekt av ett läkemedel i en klinisk prövning, att det slår molekylärt med just de mekanismer de har tänkt sig," säger Simon Fredriksson, vd för Olink Bioscience.

”Den nya teknologin har betydelse för flera analyser inom cancervården – detektion, tidig diagnos, stadiindelning, tumörbörda, tumörkaraktäristika, svar på behandling.”

påverkat kroppen på något sätt. Man vill prediktera hur tumören kommer att reagera, och om patienten kommer att tåla behandlingen, exempelvis om den innebär mer svåra biverkningar än lindring och bot.

– Kan man göra en sådan bedömning med ledning av ett blodprov har vi kommit väldigt långt. Vi kan inte särskilt ofta göra den bedömningen när vi analyserar tumören i dag. Målet är att provet ska ge signaler om tumörens molekylära egenskaper. Teoretiskt borde man kunna förkorta utredningstiden och förbilliga utredningen om man direkt får fram information.

BETYDELSE FÖR KVALITETSREGISTER

Tekniken skulle kunna ha stor betydelse för kvalitetsregistren, tror Bengt Glimelius. Där samlar man information om patienten, fakta om tumören och hur det går för patienten. Då är värden på blodprover väldigt viktiga.

Men kvalitetsregistren innehåller ytterst litet av värden på blodprover.

Kommer den här tekniken – om den lovar vad den håller – att påverka screeningdebatten när det gäller prostatacancer?

– Ja, det kan den mycket väl göra. PSA-värdet är ett anständigt bra test, men inte alls idealt. Det skulle framförallt behövas ett bättre test som kan skilja mellan om cancer är farlig eller inte.

Bengt Glimelius eget specialområde är mag- och tarmcancer: kolon, mag-

säck, lever, pankreas. I alla dessa finns ett behov av tidig diagnos, säger han.

– Speciellt kanske pankreascancer, som är svår att upptäcka tidigt. Den sitter i ett organ mitt i kroppen, väldigt nära en massa andra strukturer. Så fort cancer vuxit utanför pankreas träffar den på kärl och nerver som gör att den är svår att operera bort. Och pankreascancer har speciella egenskaper som gör den mer aggressiv, med tendens att sprida sig snabbt. Den är inte särskilt påverkbar med våra tillgängliga mediciner.

Även när det gäller hematologiska maligniteter skulle förbättrade analysmetoder kunna ha betydelse.

– Där har vi haft förhållandevis stora behandlingsframgångar. De akuta leukemierna hos barn har en god prognos, med intensivbehandling. Skulle man kunna hitta behandlingar som är mindre intensiva vore det bra. Det gäller också akuta leukemier hos äldre människor, där blir ganska många botade, men då med mycket intensiv behandling inklusive benmärgs- eller stamcells transplantation. Kunde man hitta mer specifika behandlingar som är snällare, skulle mycket vara vunnet, säger Bengt Glimelius.

AKADEMI OCH LÄKEMEDELSFÖRETAG

Olink Bioscience har en snabb produktutveckling. Varje kvartal kommer de att lansera en ny sjukdomsplattform. Nästa blir kardiovaskulära sjukdomar, därefter diabetes och inflammation. Sedan rullar det på under de närmaste åren.

– Det kommer att göra oss världsledande, berättar Simon Fredriksson.

Hur många kommer att ha råd att köpa in tekniken?

– Det ska inte behöva bli så dyrt. Man får ju tio gånger mer information för samma summa pengar, jämfört med den teknik som används i dag.

SciLifeLab är ett nationellt resurscenter för storskalig biovetenskaplig forskning som drivs gemensamt av Karolinska institutet, Kungliga tekniska högskolan, Stockholms universitet och Uppsala universitet. Inom den medicinska forskningen ligger fokus på att undersöka den molekylära basen för komplexa sjukdomar hos människan och att hitta biomarkörer för att diagnostisera sjukdomar och följa deras förlopp.

Inom SciLifeLab i Uppsala har professor Agneta Siegbahn byggt upp ett center där de satt upp den nya teknologin. På så vis blir analysmetoden tillgänglig även för forskare som inte har tillgång till egen PCR-utrustning.

I Sverige har två laboratorier köpt in produkten hittills. Med kunskap om exakt vilka angreppspunkter som är involverade i sjukdomsprocessen kan läkemedelsutvecklare och läkare öka träffsäkerheten av olika behandlingar. Biomarkörer är också viktiga för att bedöma prognos och övervaka återfallsrisk.

Även läkemedelsbolag skickar prover till Olink.

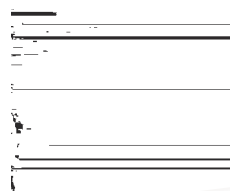
– Där är önskan att kunna visa en behandlingseffekt av ett läkemedel i en klinisk prövning, att det verkligen slår molekylärt med de mekanismer de har tänkt sig. Och att man vill selektivt behandla endast de patienter som har störst sannolikhet att få effekt av behandlingen. Där har vi under senaste halvåret samarbetat med de största läkemedelsbolagen, säger Simon Fredriksson.

TEXT: SUSANNA HAUFFMAN
FOTO: BOSSE JOHANSSON



NYTT LÄKEMEDEL ÖKAR ÖVERLEVNADEN VID METASTASERAD HER2-POSITIV BRÖST- CANCER*¹

För att säkerställa att vår angelägna nyhet inte drunknar i all vanlig reklam, har vi gjort vad vi kan för att du inte ska missa att Perjeta (pertuzumab) är ett nytt läkemedel och nästa stora steg i kampen mot HER2-positiv bröstcancer. Läs mer om de nya förbättrade behandlingsmöjligheterna med Perjeta i brevet vi skickar till dig.



*I kombination med Herceptin (trastuzumab) och docetaxel, minskar Perjeta risken för död med 34% under studiens uppföljningsperiod, jämfört med behandling utan Perjeta (HR = 0,66; p=0,0008).¹

Referenser: 1. Swain S et al. Poster presenterad på: 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 4–8 december, 2012; San Antonio, USA. Poster P5-18–26.

Perjeta® (pertuzumab), L01XC13, 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiskt medel, monoklonal antikropp. **Indikation:** Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt reciderande icke resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserade sjukdom. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot pertuzumab eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktigheter se www.fass.se. **Dosering:** Den rekommenderade initiala laddningsdosen av Perjeta är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-7261200, www.roche.se. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se. **Senaste produktresumén:** Mars 2013.



PERJETA®
pertuzumab

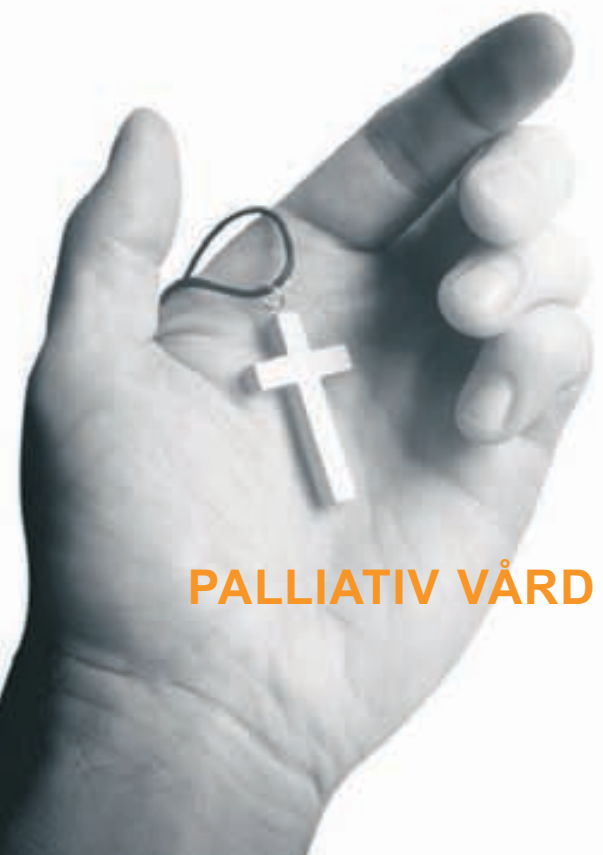


KURATORSVERKSAMHETEN

LUNCANCERPROCESSEN I DALARNA

SNABBSPÅR från symtom till diagnos

I januari 2010 drog Sveriges kommuner och landsting igång försöksverksamheten "Mer patientfokuserad sammanhållen cancervård". Avsikten var att stimulera till nytänkande för att åstadkomma en bättre integrerad cancervård, öka vårdens tillgänglighet och kontinuitet och minska väntetider/ledtider i cancervården. Inom ramen för den försöksverksamheten har Landstinget Dalarna genomfört projektet "Lungcancervård i samverkan – Lucas". Här presenteras resultatet av specialistsjuksköterskan **Katrin Andersson**, Lungkliniken, Falu lasarett, som också varit projektledare tillsammans med specialistsjuksköterskan **Aina Bettembourg Grundström**.



Alla patienter med misstanke om lungcancer inom landstinget Dalarna utreds vid lungkliniken på Falu lasarett. Kliniken ställer 100 nya lungcancerdiagnoser per år, och genomför 800 cytostatikabehandlingar. Strålbehandling görs i Gävle och eventuell operation utförs i Uppsala.

Med projektet Lungcancervård i samverkan – Lucas, som genomfördes mellan juni 2010 och december 2012, ville vi testa ett sätt att implementera de nationella riktlinjerna för lungcancer som just höll på att utvecklas och samtidigt inför riktlinjearbetet kartlägga lungcancerprocessen som en gapanalys (skillnad mellan det vi gör och det riktlinjerna rekommenderar). Syftet har varit att verka för en helhetssyn på hela lungcancerprocessen i samverkan med alla vårdgivare på alla vårdnivåer och öka delaktigheten för patient/närstående.

Vi ville också studera och beskriva hela vårdkedjan genom en värdeflödesanalys med fokus på patientens väg, från "första" besök på vårdcentral genom den specialiserade sjukvården inklusive palliativ vård och ända ut i den kommunala vården så att hela vårdkedjan blev belyst. Syftet med värdeflödesanalysen var att genom kartläggning av lungcancerprocessen beskriva hur vi arbetar tillsammans för att bli bättre på att

PALLIATIV VÅRD



KOMMUNALVÅRD

skapa värde för dem vi är till för, i det här fallet lungcancerpatienterna och dess närstående.

Vår avsikt var även att under hela tiden för försöksverksamheten kommunicera med och involvera patienter och närstående genom fokusgrupper. Men det visade sig svårt för många av lungcancerpatienterna, som var mycket svårt sjuka, varför vi fick tänka om och engagera patienter och närstående på ett antal andra varierande sätt. I försöksverksamheten har även ett vetenskapligt arbete kallat Idéboken genomförts med patienters och närståendes medverkan.

De verksamheter som omfattats av projektet är

- Lungsektionen, Medicinkliniken Falu lasarett
- Kuratorsverksamheten vid Falu lasarett
- Primärvården i Falun och Malung/Sälen
- Palliativ vård, Medicinskt omfattande hemsjukvård (MOH) i Falun och Malung/Sälen
- Kommunal vård och omsorg i Falun och Malung/Sälens kommuner

IDENTIFIERADE FÖRBÄTTRINGSOMRÅDEN

Utifrån värdeflödesanalysen identifierades ett antal förbättringsområden, varav fyra sammanhängande områden prioriterades. Inom dessa fyra områden bildades varsitt förbättringsteam:

- Patientens väg till diagnos och behandling.
- Bättre flyt mellan vårdgivarna.
- Ändrad inriktning i behandlingen.
- Trygghet vid vård i hemmet.



PRIMÄRVÅRDEN

LUNGSEKTIONEN

RESULTAT TEAM 1 – VÄG TILL DIAGNOS OCH BEHANDLING

Patientens väg till diagnos och behandling ska vara utan dröjsmål och i enlighet med nationella riktlinjer för lungcancervård.

Förbättringsarbetet fokuserades på att patienter med misstanke om lungcancer ska få så snabb och effektiv utredningstid som möjligt. Det övergripande målet var att alla patienter med misstänkt lungcancer ska vara diagnosatta inom 15 dagar. Processmålet var att upprätta rutiner för snabb hantering av patienter med misstänkt lungcancer och att införa en faxrutin för remiss till specialist vid lungkliniken.

En journalgranskning visade att remisstiden för de 20 patienter som fick diagnosen lungcancer mellan januari och mars 2011 var 1,8 dygn, från att remissen skrevs till att den anlände till lungmottagningen. Tiden från det att remissen skrevs till första läkarbesöket på lungmottagningen var 7,7 dygn och tiden till diagnos var 16,9 dygn. 45 procent kom från primärvården, 30 procent från annan vårdavdelning och 25 procent från akutmottagningen.

Genom information och med stöd av en "lathund" till läkarsekreterarna på de involverade vårdcentralerna infördes en faxrutin där alla remisser om misstänkt lungcancer ska faxas in samma dag. Mätning efter införandet visade att remisstiden minskade från 1,8 dygn till 0,5 dygn under första kvartalet.

BESLUTSTÖD – SNABBSPÅRET

En annan förändring som gjordes för att minska ledtiden och arbeta för tidig upptäckt var införande av ett beslutstöd för sjuksköterskor på vårdcentraler, som hjälp i att bedöma behov av lungröntgen inför läkarbesök vid misstänkt lungmalignitet. Syftet var att påskynda utredningstiden för patienter med misstänkt lungcancer genom att beställa lungröntgen före läkarbesöket förutsatt att kriterierna för misstanke om lungcancer är uppfyllda. För det skapades ett beslutstöd med en rad kriterier (figur 1).

Om patientens besvär uppfyller kriterierna för misstänkt lungmalignitet kontaktas läkare för lungröntgenremiss och patienten kan uppsöka röntgenavdelningen för undersökningen samma dag. Sköterskan bokar tid hos distriktsläkare

BESLUTSTÖD FÖR SJUKSKÖTERSKOR PÅ VÅRDCENTRALER ATT BEDÖMA LUNGRÖNTGEN BEHOV INFÖR LÄKARBESÖK VID MISSTÄNKT LUNGMAIGNITET.

- I syfte att påskynda utredningstiden för patienter med misstänkt lungcancer, ska Lungröntgen utföras innan läkarbesöket. Detta förutsatt att kriterierna för misstanke om lungcancer är uppfyllda, se nedan.
- Sköterskan inhämtar informationen från patienten per telefon/besök om besvären, detta som grund för remisstext. Om patientens besvär uppfyller kriterierna för misstänkt lungmalignitet kontaktas läkare för lungröntgenremiss.
- Remissen fylls i av läkare, i första hand patientansvarig, annars för dagen jourhavande. Remissen ska, förutom anamnes och frågeställning även markeras med "enligt Lucasprojektet". Skickas omgående.
- Patienten uppsöker därefter röntgen för undersökning samma dag mellan 7.30–16.30. Sköterskan bokar tid hos distriktsläkaren inom en till fem dagar och lämnar tiden direkt till patienten. Lungröntgensvaret finns då tillgängligt vid besöket.

Kriterier för misstanke om lungcancer vilka enskilt ska föranleda röntgenremiss:

- Hosta som varat mer än 6 veckor, eller kronisk hosta som ändrat karaktär*.
- Hemoptys (blodiga upphostningar)

Kriterier som styrker misstanken om lungcancer där röntgen bör övervägas i samråd med ansvarig läkare:

- Flerårig rökare
- Dyspné
- Viktnedgång (ofrivillig)
- Asbestexponering
- Radonexponering
- Smärtor i axel/ bröstorg utan annan bakomliggande orsak ex led/ hjärtbesvär.

Att tänka på:

Symtom enligt ovan kan också härledas till andra sjukdomar ex TBC, hjärtsvikt, KOL, astma eller annan lungsjukdom. Om patienten är lungröntgad nyligen (3 månader) finns normalt ingen anledning till att ta om bilden.

* Enligt nationella riktlinjer för lungcancervård 2011

inom en till fem dagar och lämnar tiden direkt till patienten. Lungröntgensvaret finns då tillgängligt vid besöket.

Efter en månads testperiod på de tre vårdcentraler som ingår i Lucas implementerades beslutstödet i december 2012. Drygt 15 sjuksköterskor har varit berörda och en utvärdering i maj samma år visade att beslutstödet var välkänt, att

alla kollegorna var medvetna om det och hade kunskap om arbetssättet. Man kände till flera fall där patienterna uppfyllde kriterierna och blev direkt lungröntgade inför läkarbesöket och där ställningstagande om tumörmisstanke kunde göras.

En synpunkt var att dessa tillfällen inte kommer så ofta men att det är desto viktigare med beslutstödet då de dyker



Medarbetarna i projekt Lucas från vänster: Katrin Andersson, Aina Bettembourg Grundström, Kerstin Smids, Birgitta Göthman och Eva Österlund Efraimsson. Lena Mattsson saknas på bilden.

upp. Utifrån den här erfarenheten infördes beslutsstödet för lungröntgen före första läkarbesök på alla vårdcentraler i landstinget Dalarna.

PATIENTERS PRIMÄRVÅRDSKONTAKTER

Värdeffödesanalysen visade också att patienterna hade haft flera kontakter med primärvården innan man började misstänka att det kunde handla om en lung-

cancer. En av medarbetarna i arbetet med beslutsstödet, Kerstin Smids, ville fördjupa sig i denna problematik och ta reda på mer fakta om hur det egentligen förhöll sig. Inom ramen för Lucas har därför ett examensarbete genomförts, filosofie kandidatexamen 15 högskolepoäng, med titeln "Patienters primärvårds-kontakter rörande specifika lungcancer-symtom året innan lungcancerdiagnos."

Studien omfattade 10 patienter som identifierats genom en retrospektiv journalgranskning. I studien framkom att från det att patienten hade sin första primärvårdskontakt gällande specifika lungcancersymtom tog det i medeltal elva veckor till att lungröntgenremiss skrevs och 21 veckor till att lungcancerdiagnosen ställdes. Patienterna hade i medeltal åtta primärvårdskontakter (te-

lefonrådgivning och/eller mottagningsbesök) med sjuksköterska eller läkare året innan patienten fick sin lungcancerdiagnos. I medeltal fyra av dessa primärvårdskontakter kunde relateras till specifika lungcancersymtom.

Denna studie har presenterats som en poster på IHI's 24th Annual National Forum on Quality Improvement in Health Care 2012 i Orlando, Florida och ett abstrakt är accepterat för muntlig presentation på International Primary Care Group 3rd Scientific Meeting den 23–24 maj 2013 i Uppsala.

RESULTAT TEAM 2 – BÄTTRE FLYT MELLAN VÄRDGIVARNA

Patienten ska uppleva primärvård, specialiserad vård, kommunal vård och omsorg och medicinsk omfattande bemsjukvård (MOH) som en enda vårdgivare, åstadkomma bättre flyt mellan vårdgivare.

Under värdeflödesanalysen kom det fram att personal på vårdcentralerna upplevde att de inte hade någon information om lungcancerpatienten när den kom till vårdcentralen för exempelvis omläggningar och blodprovstagning. Patienterna har inte heller alltid information om vilken vård de olika vårdgivarna kan erbjuda, vilken hjälp de kan få och var. Patienter har i enkäter också beskrivit att de saknar eller har bristfällig information bland annat om behandling och medicinering.

Teamet beslutade därför att fokusera sitt arbete på att förbättra och säkerställa informationsflödet omkring patienter med diagnosen lungcancer och att förbättra informationen till patienter och närstående. Målet var att 100 procent av nydiagnostiserade patienter med lungcancer ska bli kända på sin respektive vårdcentral och att vårdcentralen även ska få vetskap om vilka vårdåtgärder som planeras så att patienten får ett bättre omhändertagande. Patienter med lungcancer ska också få skriftlig information om vilken hjälp olika vårdgivare kan erbjuda samt information om olika behandlingar.

Under förbättringsarbetet visade en journalstudie att 45 procent av remisserna kom från läkare på vårdcentral och resterande 55 procent från andra kliniker inklusive akutmottagningar. Eftersom rutinen tidigare varit att skicka remiss-

svar till remitterande läkare har vårdcentralen alltså inte nåtts av majoriteten remissvar. Därför infördes en ny rutin att journalkopior från lungkliniken alltid ska skickas till vårdcentralen även där inremitterande instans är någon annan än vårdcentralsläkare.

”Arbetet med Lucas har medfört ett antal genomförda förbättringar för lungcancerpatienterna som också går att överföra på andra patientgrupper.”

UTBYGGD PATIENTINFORMATION

Ett annat processmål var att alla nydiagnostiserade patienter med lungcancer får en informationspärm. Genom att använda pärmen kan patienter också få individuell information. Inför arbetet med att skapa en patient- och anhörigpärm kontaktades andra avdelningar och kliniker för att ta del av deras informationsmaterial till cancerpatienter. Diskussioner fördes med läkare, dietist, kurator, biståndshandläggare i kommunen, distriktssköterskor i primärvården, sjuksköterskor i specialiserad palliativ vård och sjuksköterskor på lungkliniken om vilken information som borde vara med i pärmen.

Efter genomgång och sortering samt skapande av material till pärmen beslutades innehållet till information om:

- Lungcancer, sjukdomsstadium och behandlingsmetoder
- Fatigue
- Smärta, behandling med morfin
- Centrala infarter – picline och pac
- Dietist/kostråd
- Kurator
- Rökning
- Ekonomi och sjukresor

- Vårdinstanser – vem gör vad (lungmottagning, primärvård, palliativa team och kommun)
- Stödlinjer/telefonlista
- Broschyrer; cancerfondens om lungcancer, cytostatikabehandling och strålbehandling och socialstyrelsens Min guide till säker vård

Innan pärmen började delas ut till alla nydiagnostiserade patienter med lungcancer fick tre patienter som fått diagnos tidigare möjlighet att läsa informationen och lämna synpunkter. 40 pärmar har delats ut under våren och fram till den 31 augusti 2012. Läkare har delat ut en del pärmar vid tillfället då patienten fått sin lungcancerdiagnos men till största delen har sjuksköterskorna på lungmottagningen delat ut dem.

Åtta patienter/närstående har tillfrågats per telefon om hur de uppfattar pärmen. Flertalet tyckte att informationen var bra och utförlig. Diskussioner förs bland sjuksköterskorna på lungmottagningen hur materialet i informationspärmen ska hållas levande och hur det ska säkerställas att alla patienter får informationspärmen. Ett sätt kan vara att en sjuksköterska är med vid tillfället då diagnosen ges. Detta är något som kommer att arbetas vidare med genom införande av funktionen kontaktsjuksköterska som patientens fasta vårdkontakt.

RESULTAT TEAM 3 – ÄNDRAD INRIKTNING I BEHANDLING

Förbättra information och delaktighet för patienten och närstående i hela vårdkedjan så att man även har kunskap och delaktighet om ändrad inriktning i behandling och om vilka resurser som finns tillgängliga i den fortsatta behandlingen, till exempel vård i livets slutskede.

Bakgrunden till förändringsarbetet var att man upplevde att cancerpatienterna från lungkliniken kom sent till inskrivning i specialiserad palliativ vård och att det var otydligt för patient och närstående vart de skall vända sig för vård i livets slutskede. Medarbetarna kände att många patienter var omedvetna om ändrad inriktning i behandlingen, den så kallade brytpunkten, och att de var oförberedda på döden. Det finns forskning som visar att patienten med lungcancer upplever bättre livskvalitet

Tänk dubbelt.



Dubbla verkningsområden med Erbitux®. Enda monoklonala antikropp som är godkänd för behandling av metastaserande tjocktarmscancer och huvudhalscancer – dessutom rekommenderad av NICE¹.

Erbitux® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad februari 2013. **Indikationer:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, 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 reciderande 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 kroppsyta. 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. Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu
För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se **Ref.** www.fass.se Erbitux produktresumé februari 2013

Referens 1: www.nice.org.uk/TA/176 Colorectal cancer (first line) 26 Aug. 2009

EXEMPEL PÅ CITAT UR IDÉBÖCKERNA

"I september besökte jag vårdcentral för problem med värk, diagnos av läkare blev lungsäcksinflammation. Åtgärd – en kur penicillin samt bör av dig om du inte blir bättre. Sökte vårdcentral sammanlagt fyra gånger, varje gång ordinerades mer tabletter, trots svår värk gjordes ingen undersökning. Varför gjordes ingen uppföljning, varför röntgades inte jag?"

"Ingår i ett palliativt team, mycket bra, lätta att nå, ett telefonnummer, personalen vet direkt vem jag är, stor trygghet."

och lever längre vid ett tidigt omhändertagande av specialiserad palliativ vård.

Målet var att alla patienter med lungcancer i Falu kommun skulle bli informerade om och delaktiga i ändrad inriktning i behandlingen, så kallat brytpunktssamtal. Kontakt togs med sjuksköterskor vid fem andra lungkliniker och fyra specialiserade palliativa team i Sverige för att inhämta deras erfarenheter, vilka visade sig var liknande de på lungkliniken i Falun.

Kliniker vid Falu lasarett kontakades också för att höra om de hade riktlinjer/ skriftligt underlag för brytpunktssamtal. En journalgranskning gjordes också initialt och av tio patienter med diagnosen lungcancer som skrivits ut till specialiserade palliativa team fanns tre samtal om brytpunkt dokumenterade.

Förbättringsområdet kom att handla om att skapa en fungerande skriftlig rutin och en checklista för brytpunktssamtal, att skapa en mall för remiss till specialiserad palliativ vård och en fungerande rutin för remiss till den specialiserade palliativa vården i "rätt" tid.

SPECIALISERAD PALLIATIV VÅRD

Teamet har tagit fram en mall för remiss till specialiserad palliativ vård och information om alla specialiserade palliativa team i Dalarna i form av en "lathund" för läkarna på kliniken. En ny rutin infördes där alla patienter i Dalarna som under en testperiod får diagnos lungcancer i stadium IV får remiss till specialiserad palliativ vård redan vid diagnostillfället. Enligt läkarnas bedömning är patienter i stadium IV oftast sjukare redan vid diagnostillfället och kan försäm-

ras snabbt och därmed behöva medicinska insatser i hemmet.

Under testperioden märktes alla remisser "LUCAS". Av 20 patienter med lungcancer i stadium IV hade under testperioden 16 remisser skrivits till specialiserat palliativ team från mottagningen och avdelningen på lungkliniken. Där remiss inte hade skickats (fyra) fanns i två fall särskilda skäl till detta. Under testperioden avled sex patienter.

Alla specialiserade palliativa team är överlag positivt inställda, remisserna upplevs relevanta och behandlas som övriga inkomna remisser. En del team har gjort bedömning i form av hembesök, andra har telefonkontakt regelbundet. Personalen i teamen upplever det positivt att få vetskap om dessa patienter även om de inte blir inskrivna direkt. Två av lungläkarna ansåg att en del patienter blev "chockade" av vetskapen att remiss till team skickades direkt vid diagnostillfället. I övrigt var båda läkarna positiva till rutinen och ansåg att det på sikt gagnade patienterna.

Två patienter och två närstående som närvarade vid diagnostillfället har tillfrågats om hur det upplevdes att informeras om att remiss till palliativ team skrevs redan vid diagnos. En patient beskrev att hon kände sig så sjuk att hon inte reflekterade över det just då. Den närstående däremot ifrågasatte den nya rutinen. För den närstående var palliativ team lika med livets slutskede.

Den andra patienten kom först inte ihåg, men då frun påmint honom kom han ihåg att han tänkte "att nu var det kört". Frun tyckte att det var fel tillfälle att ta upp förfarandet med remiss till palliativ team. Båda patienterna har se-

dan haft besök av palliativ team och upplevt det som mycket bra.

RESULTAT TEAM 4 – TRYGGHET VID VÅRD I HEMMET

Öka kunnande och kompetens inom hemsjukvården/hemtjänsten i allmän palliativ vård så att patienter och närstående känner trygghet vid vård i hemmet.

Målet med förbättringsarbetet var att 100 procent av patienten/brukaren ska få välja var de vill dö. Avgörande för vad en person väljer kan vara de faktiska förutsättningarna. En faktor som kan vara avgörande är till exempel tillgång till fungerande stöd och kvalificerad personal. Personer i livets slutskede är för sitt välbefinnande beroende av att personalen har sådana kunskaper i palliativ vård att de kan möta patientens olika behov av stöd och symtomlindring.

Genom fortbildning i palliativ vård av personal inom vård och omsorg kan personalen bli mer trygg och utveckla en högre beredskap att stödja patienter/brukare och närstående. För att målet ska kunna uppfyllas krävs därför att personalen är trygg i sin arbetssituation, att det finns fungerande rutiner för hur patientens vårdplan kommuniceras med personalen och att kunskap och utbildningsmaterial i allmän palliativ vård finns inom den kommunala organisationen.

UTBILDNING I ALLMÄN PALLIATIV VÅRD

På ett tidigt stadium insåg teamet att kommunerna själva måste äga frågan och kompetensen inom palliativ vård för att kunna få en kontinuitet avseende utbildningsinsatserna. Det första steget i detta blev att försöka utbilda utbildare inom kommunens egen organisation. Deras uppdrag blir i sin tur att kontinuerligt utbilda hemtjänstpersonal i respektive kommun.

Landstings- och kommunal personal var representerade under hela processen med planering och genomförande. Information till berörda chefer och politiker i respektive kommun gavs och ett utbildningsmaterial med moduler för utbildning till hemtjänstpersonal togs fram i samverkan med personal från den specialiserade palliativa vården.

I Malung/Sälens kommun, som är en stor kommun med mycket glesbygd och

Fragminförpackningarna får nytt utseende för att minska risken för förväxlingar



Uppdaterad info om bytet finns på: www.fragmin.se/forpackningar

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbning. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlösning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. **Förpackningar och priser:** se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. **Datum för senaste översyn av produktresumén 2012-11-16.** För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se.

utspridda verksamheter valde vi att utbilda fyra sjuksköterskor i kommunal verksamhet och två distriktssköterskor från vårdcentralen i Malung. För mer nyanserade insatser i hemmet behöver biståndsbedömare och enhetschefer också utbildning om cancervård och allmän palliativ vård. Det är planerat och ansvariga för utbildningsinsatsen är de sjuksköterskor i kommunen som har utbildat hemtjänsten.

I Mora kommun har deras sjuksköterskor utbildats efter samma koncept som i Malung. Intresse finns i fler kommuner i norra Dalarna för sättet att sprida kunskap kring palliation.

PATIENTMEDVERKAN I IDÉBOK

Under hösten 2010 diskuterade vi i projektledningen hur vi på bästa sätt skulle kunna ta reda på hur patienter och närstående upplevde lungcancervården och involvera dem i Lucas. För att kunna genomföra förbättringar i vården behövs kunskaper om patienters och närståendes upplevelser. På kvalitetsregisterdagarna i Örebro i oktober kom vi i kontakt med Mathias Elg och Jon Engström, forskare från Linköpings universitet som presenterade ett forskningsprojekt kallat Idéboken, ett sätt att öka patientdelaktigheten och ta reda på hur vård och behandling upplevs genom att patienten skriver i en idébok.

Idébokens utgångspunkt är att patienters kunskap om det egna vårdförloppet ses som en resurs inom vården. Idébokens syfte är att fånga upp patienters berättelser och därmed förmedla hur vården upplevs.

Vi beslutade oss för att göra ett gemensamt forskningsprojekt med Mathias Elg och Jon Engström inom ramen för Lucas. Vi enades om att utvidga konceptet med Idéboken till att också inkludera närstående. Det övergripande syftet var att genom patienters och närståendes berättelser ta del av deras upplevelser och erfarenhet av lungcancervården och att utifrån berättelser identifiera och genomföra förbättringar.

Projektledarna på kliniken blev väldigt intresserade av att fördjupa sig i patient- och anhörigmedverkan genom att använda Idéboken och genomförde under Lucas projekttid ett examensarbete på avancerad nivå. Titeln på arbetet är "Upplevelser av lungcancervården, pa-

tient och närståendes perspektiv, en empirisk studie med kvalitativ ansats."

Datainsamlingen skedde via idéböcker till patienter och närstående. Materialet analyserades genom kvalitativ innehållsanalys. Två teman kom fram i resultatet.

Det första temat var Känslor av otrygghet och lidande kopplat till vården, livet och den egna sjukdomen. De tillhörande kategorierna var vårdlidande, livslidande och sjukdomslidande.

Det andra temat var Känslor av trygghet kopplat till goda mellanmänskliga relationer. Tillhörande kategori var goda mellanmänskliga relationer (se citat ur böckerna).

Utökat psykosocialt stöd och utbildning i kommunikation till personal fanns bland de idéer för utveckling av lungcancervården som kom fram genom idéböckerna.

Slutsatsen av denna studie är att patienter med lungcancer kände otrygghet och lidande, till stor del orsakat av vården. Där goda möten ägde rum skapades trygghet och goda mellanmänskliga relationer. Utökat psykosocialt stöd och utbildning i kommunikation till personal fanns bland idéer för utveckling av lungcancervården.

Denna studie har också presenterats som en poster på IHI's 24th Annual National Forum on Quality Improvement in Health Care 2012 i Orlando, Florida.

Baserat på de idéer till förbättring som kom fram i idéböckerna genomgick hela lungklinikens personalgrupp, under oktober-november 2012, en gemensam utbildning i kommunikation och bemötande.

KONTAKTSJUJKÖTERSKA

En av förbättringsidéerna från Idéboken var en önskan om en fast medicinsk kontakt, en sjuksköterska med erfarenhet av lungcancervård att kontakta vid behov. Den förbättringen arbetar vi nu med att införa, inte enbart för lungcancerpatienter utan också för att alla patienter inom cancervården i landstiget Dalarna ska ha en kontaktsjuksköterska. På lungsektionen pågår ett förberedelsearbete för att införa funktionen kontaktsjuksköterska under 2013.

Patienterna önskade också fler cafékvällar för lungcancerpatienter och närstående på flera orter i Dalarna och café-

kvällar med information utifrån deras önskemål kommer att arrangeras kontinuerligt två gånger per år.

Behov av utökat psykosocialt stöd även för närstående kom också fram i idéböckerna, liksom i tidigare patientenkät. Det hade inte riktigt framgått att kurator finns att tillgå vid behov. Muntlig information om att kurator finns har givits men kuratorerna upplevde att de hade mindre kontakt med patienter som har lungcancer än med andra cancerformer.

BÄTTRE PSYKOSOCIALT STÖD

Hypotesen för förbättringsteamet var att om nydiagnostiserade lungcancerpatienter inte bara informerades om att kurator finns utan om de också fick kontakt med kurator i ett tidigt skede efter diagnosen kan de få ett bättre psykosocialt stöd och känna trygghet. Målet var att 100 procent av de nydiagnostiserade patienterna med lungcancer ska få träffa kurator i ett tidigt skede efter diagnos. Man beslutade att inkludera de patienter som får cytostatikabehandling på lungmottagningen.

Genomförandet gick till så att när tid bokades för första cytostatikabehandlingen kontaktades även kurator. I första hand ska kurator komma vid första behandlingstillfället, när det inte går boka tid till andra behandlingstillfället. För inläggande patienter sker samma rutin genom ansvarig sjuksköterska på avdelningen.

Vid en journalgranskning kunde vi konstatera att under perioden 4 maj–31 augusti 2012 diagnostiserades 31 patienter med lungcancer. Av dessa har 21 haft kontakt med kurator enligt rutinen. Merparten av de tio nydiagnostiserade patienterna som inte träffat kurator har inte fått någon behandling på lungmottagningen i Falun utan remitterats till andra enheter (Gävle, Uppsala).

Uppföljande telefonkontakt med sex patienter och två närstående visade att en del av patienterna hade glömt om de träffat kurator eller inte, några tyckte att upplägget var mycket bra, en tyckte att patienten skulle tillfrågas innan första träffen. En av de närstående som tyckte det var bra har nu kuratorskontakt regelbundet.

Kurator upplever också att patienter och närstående varit positiva. Kurator har

haft telefonkontakt med en del patienter där det varit svårt att planera in ett möte på lungmottagningen. Patienterna har också varit positiva i den kontakten. Rutinen upplevs enkel och har fungerat bra. Rutinen med utökat kuratorsstöd fortsätter. En ny utvärdering görs under senhösten. Nästa steg blir att utöka rutinen till att gälla även de som inte behandlas på lungmottagningen i Falun.

SYSTEMATISKT FÖRBÄTTRINGSARBETE

Arbetet med Lucas har medfört ett antal genomförda förbättringar för lungcancerpatienterna som också går att överföra på andra patientgrupper, i andra organisationer i hälso- och sjukvården och på andra ställen i världen. Det har också gett oss som har deltagit en modell för hur vi kan fortsätta arbetet med att systematiskt och strukturerat arbeta med ständiga förbättringar. Det behöver inte vara stora genomgripande förändringar för att lungcancerprocessen ska bli bättre, men det krävs uthållighet och att vi ständigt frågar oss om vi gör det vi kan för att alltid ge patienter och närstående kunskapsbaserad och god vård.

PROJEKT LUNCANCERVÅRD I SAMVERKAN – LUCAS

- Projektansvarig och ansvarig för idé och projektansökan var Birgitta Göthman, chef för avdelningen för kunskapsstyrning på den Medicinska enheten, Landstinget Dalarna.

- Lungkliniken på Falu lasarett och Högskolan Dalarna kontaktades och två sjuksköterskor från lungkliniken, Katrin Andersson och Aina Grundström Bettembourg, utsågs som projektledare.

- Initialt deltog professor Anna Ehrenberg, Högskolan Dalarna, som vetenskaplig rådgivare men ersattes sedan av med dr. Eva Österlund Efraimsson som sedan under hela projektiden deltagit aktivt i projektledningsgruppen och fungerat som handledare till projektledarna i deras vetenskapliga arbeten.

- I projektledningen har också ingått Lena Mattsson, utvecklingsledare på avd för kunskapsstyrning, Kerstins Smids avdelningschef på lungkliniken, Hans Wångersjö, verksamhetschef för medicinskt omfattande hemsjukvård (MOH Mora) i Malung/Sälen.

KATRIN ANDERSSON, SPECIALISTSIUKSKÖTERSKA I ONKOLOGISK OMVÅRDNAD, LUNGKLINIKEN, FALU LASARETT



BIRGITTA GÖTHMAN, UTVECKLINGSLEDARE, MEDICINSKA ENHETEN, LANDSTINGET DALARNA



Farmakogenetiska analyser för att styra val av och doser vid kemoterapi är ett expanderade forskningsområde som är på väg att etableras som klinisk rutin. I dag finns flera regimer där dosrekommendationer utvecklas och justeras efter patientens egna genetiska förutsättningar. Docent **Henrik Gréen**, universitetslektor **Malin Lindqvist Appell** och professor **Curt Peterson**, samtliga vid klinisk farmakologi, Linköpings universitet, studerar inverkan av individens konstitutionella genetiska variabilitet på patients respons, kapacitet att eliminera cytostatika och risk för biverkningar vid kemoterapi.

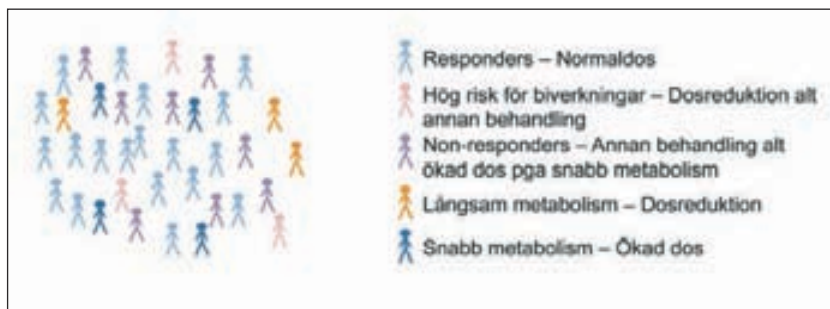
Genetiska test för optimal dosering på väg att bli klinisk rutin

Cancerbehandlingen genomgår nu en snabb utveckling som ett resultat av enorma forskningssatningar under lång tid för att förstå de cellulära processer som reglerar cellers tillväxt, differentiering och död. Under lång tid präglades sökandet efter nya kemoterapeutika av förutsättningslös screening av tusentals kemiska substanser och naturprodukter i cellinjemodeller.





RÄTT BEHANDLING OCH OPTIMAL DOS FÖR VARJE INDIVID



Figur 1. Målet med individualiserad behandling är att hitta rätt behandling och optimal dos för varje individ. Detta kan innebära att identifiera individer som gynnas av behandlingen, responders, patienter som inte kommer att gynnas av behandlingen, non-responders alternativt som har hög risk för biverkningar. Även dosen bör optimeras med avseende på metabol kapacitet, chans att få respons på behandling och risk för biverkningar.

Tyvärr visade det sig att dessa modeller har lågt prediktionsvärde vad gäller klinisk effekt på patienter framförallt för solida tumörer. Den främsta anledning är att modellerna inte alls reflekterar heterogeniteten hos patienternas tumörer. Detta är också främsta skälet till att in vitro-testning av tumörers cytostatikakänslighet inte alls fungerar lika bra som tester av bakteriers antibiotikakänslighet, vilket är klinisk rutin sedan mycket länge.

NYA MÅLRIKTADE LÄKEMEDEL

Ett paradigmskifte pågår där de gamla cytotoxiska läkemedlen ersätts av eller kompletteras med nya målriktade medel mot överuttryckta cellytoreceptorer eller aktiverade signalvägar i tumörcellerna. Alla stora läkemedelsföretag har ambitiösa utvecklingsprogram för nya cancerläkemedel. I många fall kan effekterna av de nya medlen förutses med hjälp av prediktiva tester, till exempel funktionellt K-ras för svar på cetuximab och panitumumab vid kolorektalcancer eller muterat B-raf för effekten av vemurafenib vid malignt melanom. Därigenom kan behandlingen begränsas till de patienter som har störst nytta av den.

Den urgamla traditionen att dosera cancerläkemedel efter patientens kroppstorlek tillämpas även för de nya medlen trots att vi vet att olika patienter med samma kroppstorlek och behandling kan reagera mycket olika på samma behandling. Många av de nya medlen är lågmolekylära tyrosinkinashämmare som ges i dagliga perorala doser under lång tid och ofta med låg biologisk till-

gänglighet. Ur farmakokinetisk synpunkt liknar detta användning av läkemedel vid behandling av till exempel epilepsi där det sedan mycket länge är klinisk rutin att styra doseringen med ledning av plasmakoncentrationsbestämningar av modersubstans och/eller metaboliter vid "steady state".

Kliniska provningar är viktiga för att bedöma effekterna av nya terapier på grupp nivå men läkaren behandlar individer. Utvecklingen av molekylärbiologiska metoder har gjort det möjligt att studera en viktig källa till interindividuell variation av farmakokinetiken nämligen polymorfa enzymer. Vi är övertygade om att framförallt användningen av perorala cancerläkemedel kommer att kunna förbättras genom ökad användning av farmakogenetiska analyser för att klarlägga individuella skillnader i läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportproteiner som underlag för individualiserad dosering (figur 1).

FARMAKOGENETISKA ANALYSER I DAG

Det finns redan i dag ett antal farmakogenetiska analyser med tillhörande dosrekommendationer (bland annat via PharmaGkb)¹ som används kliniskt inom onkologin. Ett par av de tydligaste exemplen är genetiska analyser av tiopurinmetyltransferas (TPMT), dihydro-pyrimidin dehydrogenas (DPD) och UGT1A1.

Genotypning av TPMT för onkologisk behandling görs vid behandling av leukemi med tiopuriner. I Sverige drabbas knappt 100 barn per år av leukemi, de flesta av ALL, och incidensen är ökan-

de i västvärlden. I Norden sker behandlingen enligt ett gemensamt protokoll (NOPHO-ALL 2008) i vilket hänsyn tas till olika prognostiska faktorer.

En hörnsten i behandlingen är den fleråriga underhållsbehandlingen med dagliga perorala doser av 6-merkaptopurin (6-MP, standarddos 75 mg/kvadratmeter) och veckodoser av metotrexat (MTX, standarddos 20 mg/kvadratmeter). 6-MP ges också tidigt i behandlingen och MTX ges även i form av ett antal intravenösa högdoskurer (5–8 g/kvadratmeter beroende på riskgrupp) följt av folatrescue.

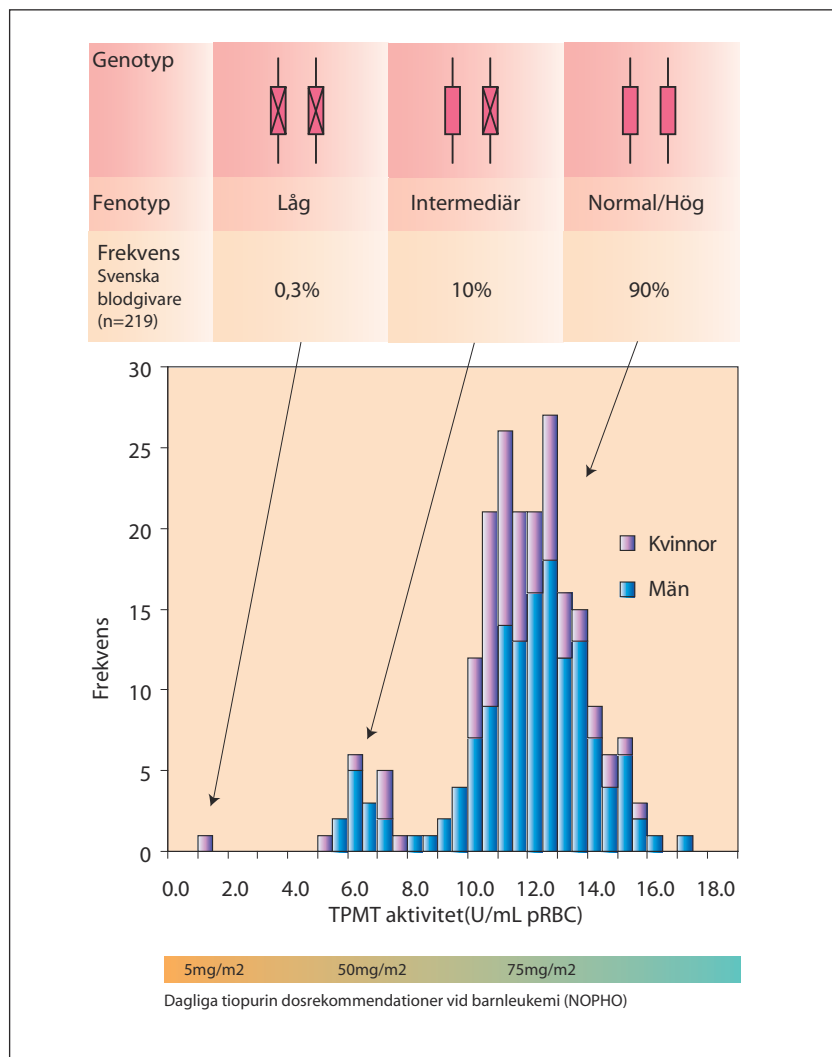
Tiopuriner är mycket närbesläktade med varandra men har fått olika klinisk användning. 6-MP ingår i behandlingsprotokollet för barn och vuxna med ALL. 6-tioguanin används främst vid AML medan azatioprin används som immunsuppression vid inflammatorisk tarmsjukdom och efter organtransplantation.

Medlen genomgår en omfattande metabolism där fosforyleringen har ansetts viktigast för cytotoxiciteten genom att fosforylerade metaboliter kan inkorporeras i DNA. Dock styrs den kliniska effekten av enzymaktiviteten hos det polymorfa enzymet TPMT². TPMT-genen, har ett stort antal variantalleler (fler än 35) varav många leder till nedsatt enzymaktivitet³. Den i särklass vanligaste allelen i Europa (*3A) har 2 SNPs med ett basutbyte i exon 7 (460G>A) och ett i exon 10 (719A>G), vilket leder till ett defekt enzym.

Cirka 10 procent av svensk befolkning har en defekt TPMT-allel i kombination med en funktionell allel (heterozygot) och 0,5 procent saknar enzymet helt⁴ (figur 2). Det är väl känt att individer med defekt TPMT får svåra, till och med fatala biverkningar vid tiopurinbehandling i normala doser, därför att de bildar stora mängder fosforylerade metaboliter som leder till toxicitet⁵.

Nordiska behandlingsprogrammet för barn-ALL föreskriver att geno- eller fenotypning för TPMT ska göras innan behandlingsstart vid ALL och 6-MP-dosen reduceras vid genetisk defekt. På laboratoriet för klinisk farmakologi, LiU, utför vi dessa analyser för svenska barn och även för vuxna, då vuxna med ALL upp till 45 år numera behandlas enligt samma protokoll.

TPMT-GENOTYP, FREKVENNS OCH DISTRIBUTION SAMT TIOPURIN-DOSREKOMMENDATION



Figur 2. TPMT-genotyp och frekvens (överst) samt TPMT-aktivitets distribution hos svenska blodgivare (stapeldiagrammet) och tiopurin-dosrekommendationer för barn med ALL (under diagrammet) enligt det nordiska behandlingsprotokollet (NOPHO). Modifierad från Pettersson et al, 2002 av Karin Skoglund.

Hittills har vi geno- och fenotypat över 470 barn med ALL. Totalt har vi från den senaste 15-års perioden data från över 12 000 individer från olika diagnosgrupper som provtagits före start av tiopurinbehandling.

TPMT MEST FRAMGÅNGSRIKA EXEMPLET

TPMT är det mest framgångsrika exemplet inom farmakogenetiken på hur kunskap om en individs medärvda förmåga att metabolisera läkemedel (tiopuriner), har implementerats i sjukvårdsrutin. I dag provtas och undersöks TPMT-statusen (ofta både genotyp och fenotyp) före start med tiopurinbehandling hos många olika diagnosgrupper.

Rutinmässigt sker detta för de tre vanligaste polymorfierna i TPMT-genen (TPMT*3A, *3C, *2) och genom mätning av enzymaktiviteten. Detta utförs i röda blodkroppar då det är känt att aktiviteten i röda blodkroppar korrelerar med den i levern. Enzymet är också stabilt i röda blodkroppar vilket möjliggör skickning och lättare hantering av prover före analys. Sannolikt är också detta något som haft betydelse för att TPMT så framgångsrikt implementerats i rutin, i kombination med den tydliga associationen mellan TPMT-brist och allvarliga biverkningar.

Vi och andra har visat att TPMT-aktiviteten vid diagnostillfället och som uppmäts i röda blodkroppar hos en individ med leukemi är falskt för låg jämfört med den TPMT-genotyp som individen har. Detta menar vi beror på att den normala hematopoiesen är undantryckt vid aktiv sjukdom, vilket resulterar i en stor andel gamla röda blodkroppar i cirkulationen. Eftersom vi mäter TPMT i röda blodkroppar får vi en falskt för låg aktivitet. Det är därför vi rekommenderar genotypning i stället för aktivitetsmätning hos denna diagnosgrupp.

I NOPHO-protokollet ingår också metotrexat vars effekt styrs av genetiska markörer. Nyligen visades att genetiska varianter (RFC80 G>A) av metotrexat-transportören reduced folate carrier (SLC19A1, kromosom 21) påverkar effekten av behandlingen. Barn med bärare av två variantalleler (A/A) i denna position hade en 50 procent högre chans att stanna i remission jämfört med övriga individer. De uppvisade också en högre andel benmärgsbiverkningar. Även antalet kopior (copy number variation) av denna del av kromosomen var associerad med bättre utfall⁶.

Genotypning av UGT1A1 rekommenderas vid irinotekanbehandling. Irinotekans aktiva metabolit SN-38 inaktiveras av enzymet UGT1A1. Genen för detta enzym har en polymorf promotorregion med sex eller sju repetitiva element (UGT1A1*28). Patienter homozygota för UGT1A1*28 har en långsammare metabolism och en kraftigt ökad risk för neutropeni vid behandling med irinotekan⁷. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA rekommenderar en initial dosreduktion för dessa patienter medan man i Sverige rekommenderar att patienter med UGT1A1*28/*28 övervakas noggrant med avseende på hematologisk toxicitet.

Genotypning av DPD rekommenderas vid behandling med capecitabin eller 5-fluorouracil, som båda metaboliseras av DPD och för individer med en aktiv allel rekommenderas en 50-procentig dosreduktion och för individer med två inaktiva alleler rekommenderas att överväga andra läkemedel¹. Genen för DPD innehåller dock relativt många polymorfa sites, vilket gör att mer omfattande genotypningsmetoder till exempel "next generation sequencing" skulle lämpa sig väl.

Genotypning av DPD rekommenderas vid behandling med capecitabin eller 5-fluorouracil, som båda metaboliseras av DPD och för individer med en aktiv allel rekommenderas en 50-procentig dosreduktion och för individer med två inaktiva alleler rekommenderas att överväga andra läkemedel¹. Genen för DPD innehåller dock relativt många polymorfa sites, vilket gör att mer omfattande genotypningsmetoder till exempel "next generation sequencing" skulle lämpa sig väl.

Genotypning av DPD rekommenderas vid behandling med capecitabin eller 5-fluorouracil, som båda metaboliseras av DPD och för individer med en aktiv allel rekommenderas en 50-procentig dosreduktion och för individer med två inaktiva alleler rekommenderas att överväga andra läkemedel¹. Genen för DPD innehåller dock relativt många polymorfa sites, vilket gör att mer omfattande genotypningsmetoder till exempel "next generation sequencing" skulle lämpa sig väl.

FRAMTIDENS BEHANDLINGAR

Vetenskapsrådet tilldelade nyligen professor Joakim Lundeberg, Science for life laboratory, docent Henrik Green och professor Staffan Hägg, Linköpings universitet och Veronica Höiom, Karolinska institutet, 10 miljoner inom utlysningen framtidens behandlingar för att med storskaliga genetiska metoder identifiera prediktiva markörer för biverkning och farmakokinetik vid cancerbehandling.

Projektet med titeln "Massive parallel sequencing and genotyping strategies for prediction of chemotherapy induced adverse drug reactions" har som mål att med "next generation sequencing" och storskaliga molekylärbiologiska tekniker förbättra både klassisk kemoterapi och målriktad cancerbehandling genom att identifiera patienter som har hög respektive låg risk för biverkningar och för att prediktera markörer för patientens individuella farmakokinetik.

Större delen av de målriktade behandlingarna som i dag utvecklas inom onkologin baserar sig på dagliga perorala doser vilket ofta leder till att patienterna når steady state-koncentrationer av de aktiva substanserna i blodet. Med tanke på att farmakokinetiken kan variera kraftigt, tror vi att genetiska varianter i gener som kodar för proteiner som reglerar eliminering, transport och distribution kommer att ha en större betydelse för läkemedelsexponering och även biverkningar av målriktad cancerbehandling jämfört med klassisk kemoterapi.

Det skulle därför vara fördelaktigt att före start av behandlingen individualisera dosen av dessa läkemedel för att minimera biverkningarna och öka effektiviteten det vill säga optimera hämningen av målproteinerna utan att få effekt på andra proteiner (off-target).

Vi skall dock komma ihåg att en stor del av cancerpatienterna fortfarande behandlas med klassisk kemoterapi och skulle vi kunna prediktera vem som eventuellt tål en högre dos eller vem som skulle gynnas av premedicinering för att motverka biverkningar vid klassisk kemoterapi skulle vi eventuellt kunna öka

både överlevnaden och minska besvären för dessa patienter.

NEXT GENERATION SEQUENCING

Genom att utnyttja den rika publika information som finns tillgänglig samt nya bioinformatiska verktyg⁸ och "next generation sequencing" finns det möjlighet att finna nya prediktiva markörer för biverkningar vid klassisk kemoterapi.

Ett av de bästa exemplen på ett målriktat cancerläkemedel är tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec) vid behandling av kronisk myeloid leukemi. Imatinib metaboliseras i huvudsak av CYP3A4 och har dock en stor interindividuell farmakokinetisk variabilitet där plasmakoncentrationen varierar tjugofaldigt mellan olika patienter⁹. Vi har i en pilotstudie visat att aktiviteten av CYP3A korrelerar till molekylär respons efter 12 månaders behandling av imatinib¹⁰, vilket tyder på att patientens egen metabola kapacitet korrelerar med effekten av behandlingen. En valideringsstudie av dessa resultat pågår och ingår i ovan nämnda projekt.

Vi studerar även prediktion av biverkningar och farmakokinetik av erlotinib och vemurafenib. Erlotinib har visat sig ha lovande effekter på lungcancerpatienter med aktivering EGFR-mutationer. Vemurafenib är godkänt för behandling av malignt melanom med B-raf-aktiverande mutationer (cirka 60 procent av alla maligna melanom). Dessa behandlingar är fortfarande förknippade med betydande variabilitet i farmakokinetik, biverkningar och avbruten läkemedelsbehandling.

Med hjälp av "next generation sequencing" och exomsekvensering hoppas vi kunna komma långt med att kunna prediktera effekten av dessa behandlingar. I dag är kostnaderna för exomsekvensering så pass låga att den går att använda inom kliniska studier och med de nationella satsningarna kring Science for life laboratory och inom landstingen är vi övertygade om att den massiva parallellsekvenseringen inom kort kommer att få sitt stora genomslag i den kliniska rutinen.

REFERENSER

1. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:414-7.
2. Weinshilboum R, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-62.
3. Appell ML, Berg J, Duley J, Evans W, Kennedy MA, Lennard L et al. Nomenclature for alleles of the thiopurine methyltransferase gene. *Pharmacogenet Genomics* 2013.
4. Pettersson B, Almer S, Albertioni F, Söderhall S, Peterson C. Differences between children and adults in thiopurine methyltransferase activity and metabolite formation during thiopurine therapy: Possible role of concomitant methotrexate. *Ther Drug Monit* 2002;24:351-8.
5. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990;336:225-9.
6. Gregers J, Christensen IJ, Dalhoff K, Lausen B, Schroeder H, Rosthøj S et al. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood* 2010;115:4671-7.
7. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-8.
8. Hasmats J, Kupersmidt I, Rodriguez-Antona C, Su QJ, Khan MS, Jara C et al. Identification of candidate SNPs for drug induced toxicity from differentially expressed genes in associated tissues. *Gene* 2012;506:62-8.
9. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-8.
10. Green H, Skoglund K, Rommel F, Mirghani RA, Lotfi K. CYP3A activity influences imatinib response in patients with chronic myeloid leukemia: a pilot study on in vivo CYP3A

CURT PETERSON, PROFESSOR
EMERITUS I KLINISK FARMAKOLOGI,
LINKÖPINGS UNIVERSITET,
LINKÖPING



MALIN LINDQVIST, APPELL,
UNIVERSITETSLEKTOR,
LINKÖPINGS UNIVERSITET,
LINKÖPING

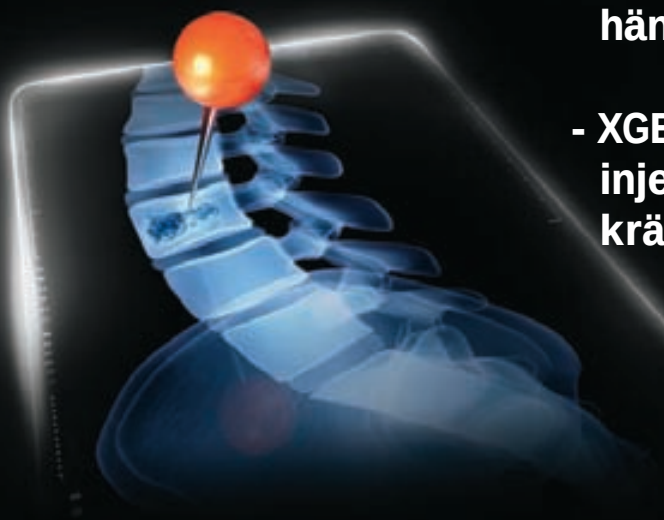


HENRIK GRÉEN, DOCENT I FARMAKO-
GENETIK, LINKÖPINGS UNIVERSITET OCH
RÄTTSMEDICINALVERKET, LINKÖPING,
HENRIK.GREEN@LIU.SE



XGEVA® har utvärderats i jämförande studier med Zometa® (zoledronsyra)^{1,2}

- XGEVA® förlängde tiden till en första skelettrelaterad händelse med 8,2 månader jämfört med Zometa®, $p < 0,001^{1,2*}$
- XGEVA® minskade risken för att utveckla en första och efterföljande skelettrelaterade händelser jämfört med Zometa® $p < 0,001^{1,2*}$
- XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion¹



* en kombinerad analys av de tre pivotala, randomiserade fas III studierna som utvärderade XGEVA® i jämförelse med Zometa®(zoledronsyra)^{1,2}

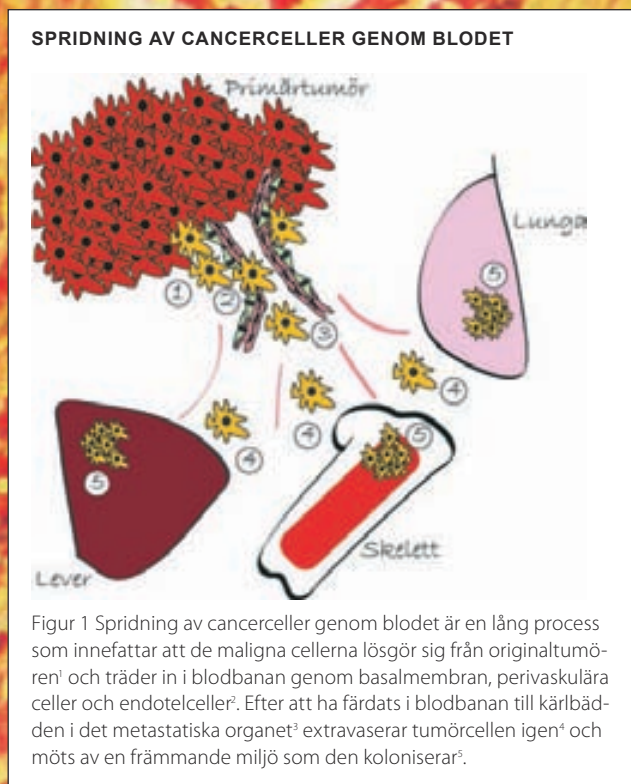
XGEVA®(denosumab) R_x F. ATC kod: M05BX04. 120 mg injektionsvätska, lösning. **INDIKATION:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelett-kirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se samt www.tlv.se. Datum för godkännande av produktresumén; februari 2013

AMGEN®

Oncology www.amgen.se

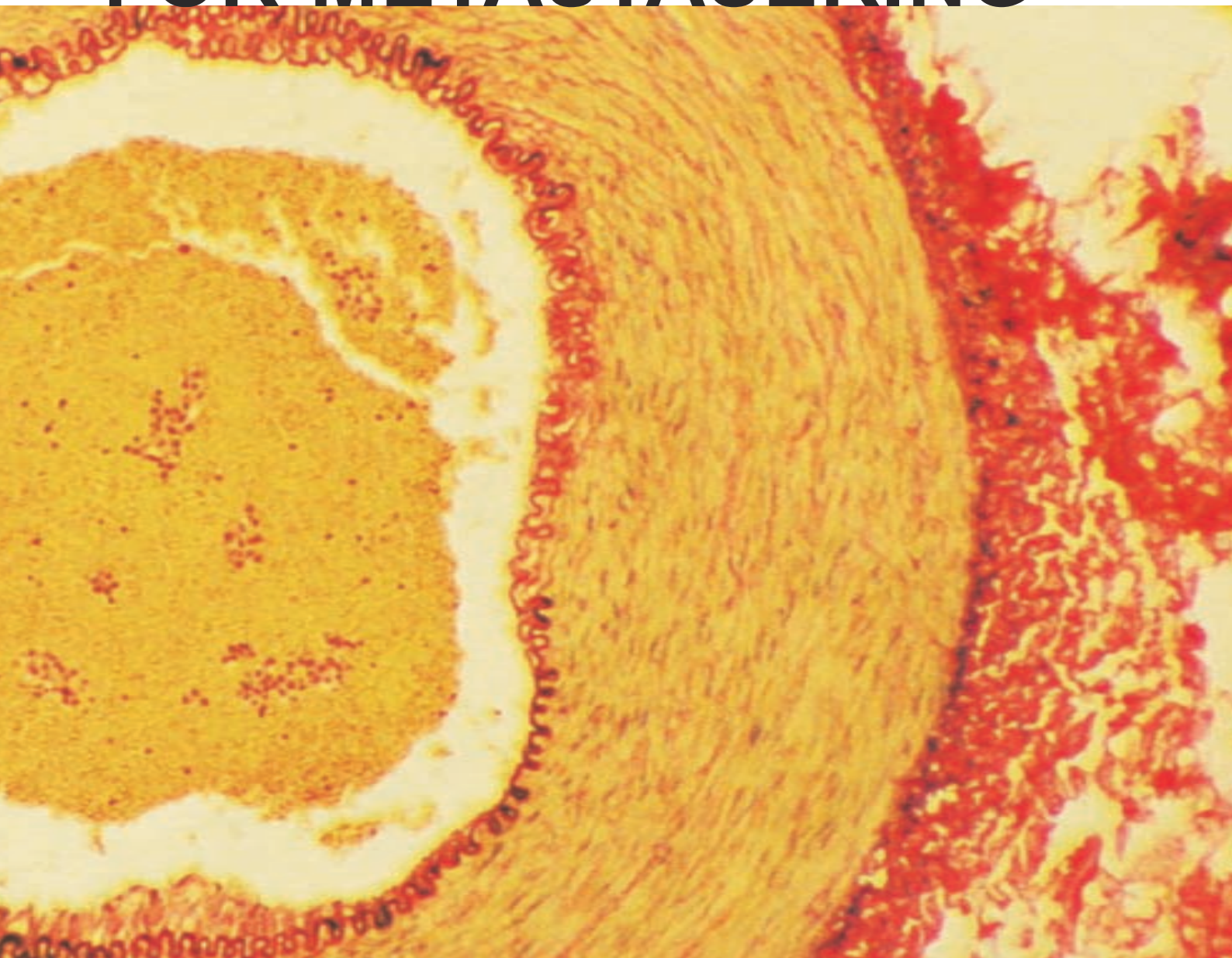
XGEVA®
(denosumab)

BLODKÄRL SOM BARRIÄR



Varje steg under tumörutvecklingen innebär ett samspel mellan maligna celler och dess omgivning. Nya studier visar att blodkärlsceller spelar en aktivare roll i den metastatiska processen än man tidigare trott. Endotelceller och pericyter utgör selektiva barriärer som exempelvis kan reglera migrationen av tumörceller och immunceller över blodkärlsväggen. Med mer information om blodkärlens barriärfunktion kan vi utveckla läkemedel som förbättrar kroppens immunsvaret mot tumören eller förhindrar spridning av cancer, skriver här professor **Kristian Pietras**, Institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet.

FÖR METASTASERING



Uppemot 90 procent av alla dödsfall i cancer orsakas av metastatisk sjukdom. Cancercellerna som sprider sig från originaltumören och koloniserar andra organ genom blodbanan ställs inför ett flertal utmaningar innan metastaserna leder till en kliniskt manifesterad och systemisk sjukdom (figur 1). Det första steget i den metastatiska processen är att enskilda celler i den invasiva fronten lösgör sig från den stora tumörmassan och migrerar bort.

För att nå blodbanan måste den metastatiska cellen sedan passera genom blodkärllets basalmembran och invadera genom kärlväggen, som utgörs av både perivaskulära celler (pericyter eller glatta muskelceller) och endotelceller. Efter en turbulent färd i blodet reverseras processen och tumörcellen extravaserar

genom endotel, perivaskulära celler och basalmembran in i det nya värdorganet.

Väl på plats måste den maligna cellen kolonisera en främmande miljö för att etablera en eller flera dottersvulst(er) som växer sig tillräckligt stora för att hota hela organismens välmående.

ICKE-MALIGNA CELLER HJÄLPER TILL

Under de senaste årtiondenas sökande efter nya behandlingar för spridd cancersjukdom har mycket fokus lagts på att finna mutationer eller andra förändringar i den maligna cellen som kan förklara förmågan att genomgå den komplexa metastatiska processen. Parallella studier av tumörcellernas omgiv-

ning har dock visat att i varje steg från primärtumören till en etablerad metastas tillhandahåller olika celltyper omistlig hjälp och den metastatiska processen kan således inte förstås till fullo endast utifrån studier av tumörceller.

Som illustrativa exempel på icke-maligna cellers medhjälp till metastasering kan nämnas fibroblaster (bindvävsceller) som banar väg för maligna cellers migration ut från originaltumören¹, blodplättarnas skyddande roll i blodbanan² och benmärgsderiverade cellers förberedelse av en metastatisk nisch i organet som så småningom kommer att koloniserar^{3,4}.

Blodkärlens aktiva roll vid metastasering har länge varit okänd, men en rad studier har nyligen studerat blodkärlens inneboende påverkan på intra- och/eller extravasering av olika celltyper in eller ut ur tumören. I en första studie fann författarna en möjlig förklaring till den sedan tidigare kända kopplingen mellan högt uttryck av cytokinet CCL2 och metastatisk sjukdom i koloncancer⁵.

CCL2-medierad aktivering av receptorn CCR2, som uttrycks av endotelceller i blodkärl, leder till en generellt ökad vaskulär permeabilitet, och därmed också en ökad extravasering av cirkulerande tumörceller i till exempel lunga. Den ökade permeabiliteten i kärlbädden var beroende av aktivering av signalvägar genom JAK2/Stat och p38MAPK. I en andra studie undersöktes funktionen av de två familjemedlemmarna HIF-1 α (hypoxia inducible factor) och HIF-2 α genom att deletera respektive gen selektivt i endotelceller i möss⁶.

Deletion av HIF-1 α i blodkärl ledde till en minskad metastasering av bröstcancer celler till lunga genom en blockad av tumörcellernas transmigration över kärlväggen. Funktionen för HIF-2 α visade sig vara precis den motsatta, det vill säga avsaknad av genen ledde till en ökad extravasering av tumörceller och därmed fler metastaser. Mekanismen bakom dessa effekter innefattade bland annat reglering av NO-produktion i endotelceller.

Slutligen visade en tredje studie för första gången att även pericyter har förmågan att reglera transmigration av olika celltyper in i tumörer⁷. Genom att studera den terapeutiska effekten av in vitro-aktiverade CD8-positiva T-celler kunde man demonstrera att avsaknad av genen RGS5 i pericyter ledde till ett förbättrat behandlingssvar. RGS5-defekta tumörblodkärl var normaliserade i sitt utseende och funktion, vilket ledde till en högre oxygenering av tumören, och en ökad transmigration av T-celler in i tumörens parenkym.

SIGNALERING AV TGF- β

Våra egna studier av blodkärlens reglering av intra-/extravasering av tumörceller tar avstamp i ett intresse för signalering av TGF- β (transforming growth factor)^{8,9}. Endotelceller uttrycker tre olika receptorer för TGF- β , nämligen ALK1, som är en endotelcellspecifik receptor, ALK5, som uttrycks av i princip alla celltyper i kroppen, och endoglin, som är en hjälpreceptor utan inneboende enzymatisk aktivitet. Musgenetiska studier ger kraftigt stöd för en roll för TGF- β och dess receptorer under blodkärlsbildning, då samtliga knock-out möss för ALK1, ALK5 och endoglin dör tidigt under embryonalutvecklingen som en konsekvens av defekt angiogenes.

För att studera en eventuell roll för endoglin i tumörangiogenes genererade vi möss som saknade en eller båda kopior av endoglingenen i endotelceller¹⁰. Tumörerna som saknade endoglin i sina blodkärl växte till en början långsammare, men fann snabbt en väg att kringgå avsaknaden av endoglin och växte ikapp tumörerna från normala kontrollmöss. Trots en liknande tumörbörda uppvisade djur som saknade endoglin en trefaldig ökning av antalet metastaser i flera olika cancerformer, inklusive bröstcancer och lungcancer.

Efter att ha uteslutit skillnader i tumörcellernas egen förmåga att invadera och metastasera i endoglindefekta möss började vi studera endotelcellernas egenskaper. Vi kunde visa att tumörceller av olika slag på ett lättare sätt migrerade genom en kärlvägg bestående av endotelceller som saknade endoglin, jämfört med en kärlvägg av normala endotelceller. Som en följd av detta hittade vi även fler cirkulerande tumörceller i blodet från tumörbärande endoglindefekta möss.

Hur kunde det komma sig att avsaknaden av en enda allel av genen för endoglin så dramatiskt kunde påverka intravaseringen av tumörceller, och därmed metastasering? Vi fann att avsaknaden av endoglin visserligen inte ledde till någon skillnad i antalet blodkärl i tumörerna, men endotelcellerna visade påverkan genom ett ändrat marköruttryck. I stället för ett högt uttryck av den klassiska endotelcellsmarkören CD31 (PECAM-1), uttryckte tumörendotelceller från möss som saknade endoglin överraskande nog mesenkymala markörer, som α -SMA (smooth muscle actin) (figur 2). Stimulering av epitelceller med TGF- β leder till aktivering av en epitelial-till-mesenkymal transition (EMT); en process som är medierad av ALK5 och kopplad till ökad invasion och metastasering av tumörceller.

I analogi med detta leder aktivering av TGF- β -receptorn ALK5 i endotelceller till en endotelial-till-mesenkymal transition (EndMT). Den funktionella rollen för EndMT i tumörer har ännu så länge varit okänd, men vi kunde visa att bristen på endoglin ledde till en ökad benägenhet hos endotelceller att genomgå EndMT, vilket i sin tur gav upphov till en försämrad barriär mot tumörcellers transmigration och ökad metastasering.

EndMT är således en ny mekanism som faciliterar spridning av tumörceller och processen bör därmed kunna tjäna som måltavla för antimetastatiska läkemedel. Mekanismen för den ökade förekomsten av EndMT innefattade en förskjutning av TGF- β -signalering i endotelceller från receptorn ALK1 till receptorn ALK5 i avsaknad av endoglin (figur 2).

FÖRTÄRKNING AV BLODBARRIÄREN

Sammantaget visar således dessa studier att kärlväggen utgör en selektiv barriär som reglerar cellulär transmigration. Denna slutsats leder också till en förhoppning att vi ska kunna utveckla läkemedel som förstärker blodkärlens inneboende barriärfunktion och förmåga att avvisa tumörcellers inträde i blodbanan och därmed "läser in" cancer cellerna i primärtumören.

Studierna som refererats här har identifierat ett antal signalvägar som kan tjäna som mål för läkemedelsutveckling med syftet att hindra cancer cellens intra- och/eller extravasering. Monoklonala antikroppar mot både CCL2 och dess re-

SVÅRKONTROLLERAD KRONISK SMÄRTA. ESKALERANDE OPIOIDDOS. FORTFARANDE ONT.

NÅGOT MÅSTE GÖRAS.



Metadon Abcur är en stark opioid som används vid behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Metadon Abcur har mindre sederande effekt än morfin.

För att underlätta långsam titrering och individuell dosering är tabletterna delbara och finns i styrkorna, 5 mg och 20 mg.

ABCUR

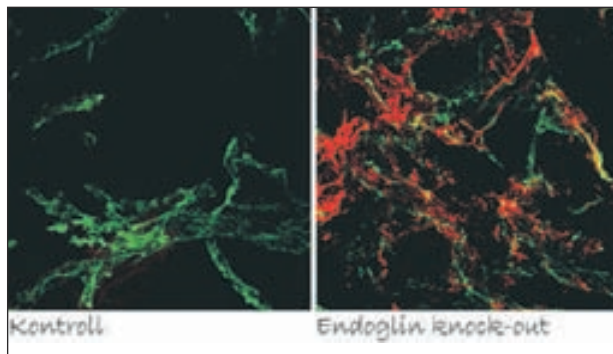
Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga

Abcur tillhandahåller nödvändiga läkemedel i Norden. Läkemedel som är efterfrågade av sjukvården och som gör skillnad. Vi ansvarar för utveckling och marknadsföring av nödvändiga läkemedel.

❖ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

N07BC02 (metadonhydroklorid) Rx, F Narkotiskt analgetikum. Namn: Metadon Abcur tablett 5 mg och 20 mg. Indikation Metadon Abcur 5 mg: Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering. Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Indikation Metadon Abcur 20 mg: Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän man uppnått stabilisering och det inte har förekommit några missbrukssymtom under de senaste sex månaderna. Hur snart patienten åter är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar i hög grad från person till person och måste fastställas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling. EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan start av analgetisk terapi samt vid steady state om andra samtidiga riskfaktorer för QT-förlängning föreligger samt hos äldre patienter vid dosering av metadon överstigande 50 mg/dag, samt innan doshöjning till överstigande 100 mg/dag. Produktresuméernas senaste översyn 2013-02-07. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se.

MESENKYMAL TRANSFORMATION AV ENDOTELCELLER I ENDOGLIN KNOCK-OUTMÖSS



Figur 2 Blodkärl från en experimentell neuroendokrin tumör i pankreas infärgade för endotelcellsmarkören CD31 (grön) och den mesenkymala markören α -SMA (röd). Tumörer från endoglin-bristiga möss som saknar endoglin uppvisar blodkärl med ett lägre uttryck av CD31 och högre uttryck av α -SMA än tumörer från kontrolldjur, vilket visar att endotelcellerna har genomgått EndMT; ett tillstånd som våra studier identifierar som faciliterande för metastasering genom att kärlväggen blir mer genomsläpplig för tumörcellers transmigration och spridning via blodbanan.

ceptor CCR2 genomgår för tillfället kliniska fas I- och fas II-prövningar mot metastatisk tumörsjukdom och givet signalvägens roll att kontrollera den maligna cellens utträde ur blodbanan in i det metastatiska organet blir det intressant att följa utfallet.

Signaltransduktionshämmare mot Jak2 eller p38MAPK är i tidig klinisk utvecklingsfas, dock inte med huvudsyftet att studera deras eventuella antimetastatiska effekter. Studierna av pericyters roll i extravasering av tumörceller och immunceller är ännu i sin linda och vi behöver mer detaljerad kunskap om funktionen för RGS5 och andra signalvägar för att kunna utveckla läkemedelskandidater.

Endoglin är målet för en monoklonal antikropp (TRC-105) som för närvarande studeras i en mängd olika kliniska fas II-studier. Våra fynd leder till den oroväckande förutsägelsen att funktionell blockad av endoglin skulle leda till en ökad metastasering. Till stöd för vår hypotes finns det data som pekar på att en hög blodkoncentration av en löslig variant av endoglinproteinet, som visat sig agera som en endoglinhämmare, är korrelerat med ökad metastasering i både koloncancer- och bröstcancerpatienter.

Dock har vi också funnit att samtidig blockering av endoglin och den prototypiska proangiogena signalvägen genom VEGF-receptorn (vascular endothelial growth factor) ger upphov till terapeutisk synergism och minskad metastasering genom en ännu okänd mekanism(10). Således finns det hopp om att kombinationen av TRC-105 och någon av de målriktade läkemedlen mot VEGF som i dag är kliniskt godkända ska ge ett positivt utfall. Denna kombination testas för tillfället i ett flertal kliniska studier. Slutligen förtjänar även de hämmare

av ALK5-signalering som för närvarande är i klinisk utveckling att studeras ur ett antimetastatiskt perspektiv.

SAMMANFATTNING

Den metastatiska processen är mer komplex än vad vi tidigare trott och kan inte förklaras endast genom egenskaper hos de maligna cellerna. En systemisk tumörsjukdom är således följden av samverkan mellan många olika celltyper både i primärtumören och i det metastatiska organet. Ett flertal studier har på senare tiden uppmärksammat blodkärlens förmåga att reglera både tumörceller och immuncellers inträde och utträde ur blodbanan. Således är läkemedel som kan förstärka kärlväggens inneboende barriärfunktion intressanta kandidater till antimetastatiska läkemedel som kan låsa in cancerceller i originaltumören.

REFERENSER

1. Gaggioli, C., Hooper, S., Hidalgo-Carcedo, C., et al. (2007). Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol* 9, 1392-1400.
2. Labelle, M., Begum, S., and Hynes, R.O. (2011). Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 20, 576-590.
3. Kaplan, R.N., Riba, R.D., Zacharoulis, S., et al. (2005). VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 438, 820-827.
4. Kuznetsov, H.S., Marsh, T., Markens, B.A., et al. (2012). Identification of luminal breast cancers that establish a tumor-supportive macroenvironment defined by proangiogenic platelets and bone marrow-derived cells. *Cancer Discov* 2, 1150-1165.
5. Wolf, M.J., Hoos, A., Bauer, J., et al. (2012). Endothelial CCR2 signaling induced by colon carcinoma cells enables extravasation via the JAK2-Stat5 and p38MAPK pathway. *Cancer Cell* 22, 91-105.
6. Branco-Price, C., Zhang, N., Schnelle, M., et al. (2012). Endothelial cell HIF-1 α and HIF-2 α differentially regulate metastatic success. *Cancer Cell* 21, 52-65.
7. Hamzah, J., Jugold, M., Kiessling, F., et al. (2008). Vascular normalization in Rgs5-deficient tumours promotes immune destruction. *Nature* 453, 410-414.
8. Cunha, S.I., Pardali, E., Thorikay, M., et al. (2010). Genetic and pharmacological targeting of activin receptor-like kinase 1 impairs tumor growth and angiogenesis. *J Exp Med* 207, 85-100.
9. Cunha, S.I., and Pietras, K. (2011). ALK1 as an emerging target for antiangiogenic therapy of cancer. *Blood* 117, 6999-7006.
10. Anderberg, C., Cunha, S.I., Zhai, Z., et al. (2013). Deficiency for endoglin in tumor vasculature weakens the endothelial barrier to metastatic dissemination. *J Exp Med* 210, 563-579.

KRISTIAN PIETRAS, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN MALMÖ OCH MEDICON VILLAGE, LUNDS UNIVERSITET, KRISTIAN.PIETRAS@MED.LU.SE





THE NEW FACE OF 2nd-LINE mRCC TREATMENT



MÅNADER

MEDIAN PFS FÖR AXITINIB MOT 4,7 MÅNADER FÖR
SORAFENIB VID BEHANDLING AV mRCC ($P < 0,0001$)¹

INLYTA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin¹

Referenser: 1. INLYTA® produktresumé September 2012. www.fass.se

INLYTA® (axitinib), L01XE17, dragerad tablett, 1 mg, 5 mg, Rx, F. **Indikationer:** Inlyta® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot axitinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. www.pfizer.se **Senaste översyn av produktresumén:** 2012-09 Approvalnr INL20130225PSE06



www.pfizer.se



Barncancer i i vuxen ålder

Patienter som överlevt barncancer i centrala nervsystemet (CNS) har hög risk att drabbas av hälso- och funktionsnedsättningar som hotar den normala psykiska utvecklingen och påverkar självbild och kroppsuppfattning. I denna studie undersöktes i vilken utsträckning man utifrån hälsa och funktionsförmåga kan förutsäga kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet hos vuxna individer som överlevt CNS-tumörer som barn.

Studiekohorten omfattade 708 överlevare av CNS-tumör, 18 år eller äldre. Inkomna data från 528 överlevare (75 procent svarsfrekvens) analyserades. Funktionsförmåga uppskattades med hjälp av Health Utilities Index Mark 2/3, ett flerdimensionellt självrapporteringsformulär. Självförtroende relaterat till kroppsuppfattning och sport eller fysisk aktivitet bedömdes med hjälp av två moduler i ett standardiserat mätinstrument baserat på självrapportering.

Resultaten visade ett samband mellan överlevarnas nuvarande hälsa och funktionella status och deras kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller fysisk aktivitet. Bestående tal- och synsvårigheter, emotionella seneffekter och smärta var förknippade med en negativt påverkad kropps- och självuppfattning.

”Oro kopplat till kroppsuppfattning och tillhörande social ångest kan utvecklas så sent som flera år efter behandlingens slut.”

CNS påverkar självuppfattningen

Hälso- och funktionsproblem efter CNS-tumörbehandling påverkar självuppfattningen. Barn som överlevt cancer har behov av en utbyggd klinisk uppföljning som inbegriper patienten i vuxen ålder. Fokus bör ligga lika mycket på psykologiska konsekvenser som rör självbild och kroppsuppfattning som på fysiska seneffekter. Det framgår av en nationell studie som genomförts av en forskningsgrupp vid Karolinska institutet. Här presenteras studien av docent **Krister Boman**, barncancerforskningsenheten, Karolinska institutet, Solna.

Resultaten visade även att kön, diagnos, och tid sedan diagnos påverkade sambandet mellan hälsostatus och självuppfattning. Kvinnor rapporterade sämre global hälsostatus och en mer negativ kroppsuppfattning och självbild avseende sport eller fysisk aktivitet än män.

Resultaten bekräftar behov av en utbyggd klinisk uppföljningsplan som inbegriper patienten i vuxen ålder, och fokuserar på såväl psykologiska som fysiska seneffekter i eftervården vid CNS-barncancer.

Studien genomfördes med stöd av Barncancerfonden och institutionellt forskningsstöd från Karolinska institutet.

ÖKAD FORSKNING OM SENEFFEKTER

Tumörer i centrala nervsystemet (CNS) utgör den näst vanligaste cancerformen hos barn, och är den vanligaste solida tumören hos barn och ungdomar¹. I samband med ökad överlevnad av CNS-tumörer har även forskningen som behandlar sena biverkningar av sjukdomen, behandling, uppföljning och behov av stöd ökat. Forskningen påvisar att

sjuklighet och förhöjd risk för negativa sociala konsekvenser är vanliga bland överlevande, något som kvarstår även efter lyckad behandling av tumören²⁻⁴.

Vanligt förekommande hos överlevare av CNS-tumörer är neurokognitiva, emotionella och psykologiska negativa följder^{1,5}. Seneffekterna innebär dessutom funktionella och sensoriska funktionsnedsättningar, och en del av dessa kan förvärras med tiden^{3,6}.

Studier har även påvisat en ökad risk för psykologiska konsekvenser som hänger ihop med förändringar i utseende och kroppsliga besvär hos överlevare av cancer i barndomen^{5,7}. Dessa faktorer påverkar de överlevandes självuppfattning⁸⁻¹¹.

Kroppsuppfattning och fysisk förmåga har visat sig vara relaterade till psykisk anpassning och livskvalitet¹². Fysisk aktivitet har även visat sig minska behandlingsrelaterade hälsoproblem och främja patientens livskvalitet.

Utvärdering av psykologisk hälsostatus i olika cancerpopulationer har vanligen involverat en generell och ospecifik kartläggning av livskvalitet eller hälso-

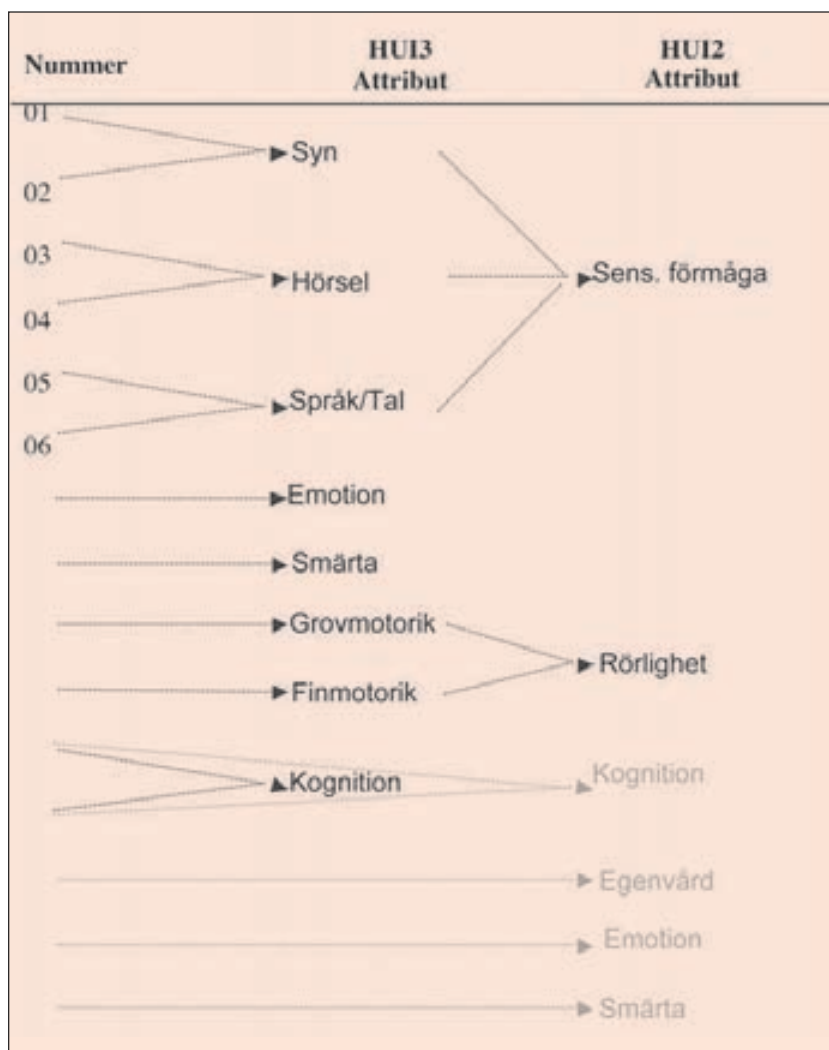
relaterad livskvalitet. Detta har resulterat i bristande detaljerad kunskap om psykologiska seneffekter som rör identitet och självuppfattning och hur sådana uppstår i specifika, särskilt utsatta cancerpatientgrupper. Självbild i förhållande till kroppsuppfattning, sport och fysisk kapacitet har alltså inte tidigare belysts i stora populationsbaserade studier av vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen.

FYSISK AKTIVITET ÄR LIVSKVALITET

Kroppsuppfattning och förmåga vad gäller sport och fysisk kapacitet spelar en viktig roll i normal psykisk utveckling under uppväxtåren^{10, 12-13}. Fysisk aktivitet i sig har visat sig vara associerad med hälsorelaterad livskvalitet hos överlevande ungdomar med blandade cancerdiagnoser. Kroppsuppfattning och fysisk förmåga kan även variera beroende på typ och/eller intensitet av behandling, lokalisering av tumör^{8-9, 14}, och tid för uppföljning¹⁰.

Sämre kroppsuppfattning och mer kroppsliga problem har bekräftats hos överlevare av akut lymfatisk leukemi

HÄLSO- OCH FUNKTIONSATTRIBUT I HEALTH UTILITIES INDEX MARK 2/3 (HUI2/3)



Figur 1. Översikt över enskilda och sammanfattande utfallsvariabler som mäts med HUI2/3 klassifikationssystem för hälsa/funktion. Utfallsmått som mättes i denna studie betecknades med svarta pilar. Sammanfattande måttet för "Global hälso- och funktionsstatus" baseras på faktorerna i HUI3-kolumnen. Figuren återgiven med tillstånd från Health Utilities Inc., Kanada

som behandlats med både kraniell radioterapi (KRT) och kemoterapi, jämfört med patienter som fått enbart kemoterapi. Överlevare efter CNS-tumör i barndomen har vanligtvis behandlats med KRT, vilket är känt för att vara särskilt förknippat med neurotoxicitet. Således har vi här en riskgrupp när det gäller störningar i kroppsuppfattning och påverkan på fysisk aktivitet och förmåga¹².

Vi har i denna nationellt täckande kohortstudie undersökt i vilken utsträckning hälsostatus och funktionsförmåga bidrar till störningar i kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport och fysisk kapacitet.

En förståelse av den effekt specifika hälso-/funktionsföljdsjukdomar kan ha på dessa viktiga aspekter av självidentitet och psykisk hälsa kan ge upplysning om behov och typer av förebyggande och kompenserande åtgärder som krävs för att minska bördan av oönskade psykologiska följdtilstånd hos dessa patienter.

METOD, MÄTINSTRUMENT OCH ANALYS

Studiedeltagarna identifierades genom det svenska barncancerregistret, som omfattar patienter som diagnostiserats med en primär barndoms- eller ungdomsmalignitet, klassificerat enligt den internationella klassificeringen för barn-

cancer¹⁵ och som regel fått morfologiskt verifierad diagnos vid något av landets sex universitetssjukhus¹⁶. Deltagarna som för att inkluderas skulle vara minst 18 år var diagnostiserade i åldern 0–18 år mellan 1982 och 2001. Minst 5 år hade förflutit sedan de fått sin diagnos.

Hälsostatus och funktionsförmåga mättes med hjälp av Health Utilities Index Mark 2/3 (HUI2/3), ett självrapporteringsformulär avseende hälso- och funktionsförmåga¹⁷. HUI2/3:s poängsättning har utvecklats i studier av representativa urval ur normalbefolkningen^{17–19} och omfattar nio hälso- eller funktionsattribut som kan kombineras till tre övergripande dimensioner: sensorisk förmåga (syn, hörsel, språk/tal), rörlighet (grovmotorik/rörlighet, finmotorik) och global hälsostatus (baserat på syn, hörsel, språk/tal, grovmotorik/rörlighet, finmotorik, emotion, kognition, smärta) (figur 1).

Psykologiska utfall skattades med hjälp av delskalor för kroppsuppfattning och sport/fysisk aktivitet, två av modulerna i ett standardiserat flerdimensionellt självförtroendefrågeformulär (SEQ-42)²⁰. Tillsammans omfattar de frågor som besvaras enligt fyrgradig Likertska. Höga poäng återspeglar positiv självuppfattning (självförtroende/kroppsuppfattning) och låga poäng negativ självuppfattning. En cut-offgräns (poäng 2,5) markerar gränsen mellan negativ och positiv självuppfattning²⁰.

I univariata linjära regressionsmodeller analyserades i vilken utsträckning hälso- och funktionsstatus predicerade självbildsutfallen. Betydelsen av eventuella bakomliggande variabler analyserades i justerade regressionsmodeller. Betydelsen av underdiagnos för sambandet mellan hälsostatus/funktionell status och självbildsutfallen analyserades med ANOVA och post-hoc Bonferroni-korrigerad. Signifikansnivån 0,05 tillämpades i de statistiska analyserna.

STUDIENS ALLMÄNNA RESULTAT

Av de 5 443 barn som fått cancerdiagnos i Sverige mellan 1982–2001 hade 1 535 fått en CNS-tumördiagnos. Vid tidpunkten för studien hade 449 patienter avlidit. Av de 708 som uppfyllde inklusionskriterierna för deltagande hade ytterligare 11 avlidit sedan den senaste uppdateringen av registret. Från återstå-

ende 697 returnerades 528 helt eller delvis ifyllda frågeformulär.

Kvinnliga överlevare hade sämre kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet än män ($p < 0,00001$). Nära hälften av de kvinnliga överlevarna (48 procent) låg på gränsen till eller under gränsen, det vill säga negativ kroppsuppfattning (poäng $< 2,5$), medan motsvarande andel bland män var 31 procent ($p < 0,001$). I fråga om självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet låg 65 procent av kvinnorna respektive 47 procent av männen på gränsen eller under, det vill säga negativt självförtroende ($p < 0,0001$). Även global hälsostatus var lägre bland kvinnor ($p = 0,043$).

Vid närmare studie av sambandet mellan hälsostatus/funktionsstatus och självbildsutfallen kunde man se att emotion och smärta var starkast förknippat med kroppsuppfattning och sport/fysisk aktivitetsrelaterad självkänsla, följt av prediktorerna kognition, syn och språk/tal.

Kroppsuppfattning

På gruppnivå predicerades kroppsuppfattning av hälso-/funktionsdimensionerna sensorisk förmåga och global hälsostatus (sensorisk förmåga $p = 0,0012$; global hälsostatus $p < 0,0001$), men inte av dimensionen rörlighet. Funktionsnedsättningar i dimensionerna sensorisk förmåga och global hälsostatus associerades till sämre kroppsuppfattning.

Global hälsostatus predicerade kroppsuppfattning bland bägge kön (män $p < 0,0001$; kvinnor $p < 0,00001$). Även känslodimensionen predicerade kroppsuppfattningen bland de manliga deltagarna ($p = 0,005$).

De mest inflytelserika hälso- och funktionsattributen som låg bakom det signifikanta sambandet mellan global hälsostatus och kroppsuppfattning var sensorisk förmåga, smärta, syn och språk/tal. Motoriska funktioner och rörlighet hade mindre påverkan.

Självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet

På gruppnivå predicerade hälso-/funktionsdimensionerna sensorisk förmåga (95% CI 0,13–0,90; $p = 0,009$), rörlighet (95% CI 0,01–1,12; $p = 0,047$) och global hälsostatus (95% CI 0,65–1,15; $p < 0,0001$) självbild i förhållande till

sport/fysisk aktivitet. Global hälsostatus predicerade självbilden bland bägge kön (män $p < 0,00001$; kvinnor $p < 0,0001$), medan känslodimensionen predicerade självbilden enbart bland män ($p = 0,003$). I viss grad var även rörlighet associerat till självbilden bland män.

Liksom sambandet mellan hälsostatus och kroppsuppfattning var det även sensorisk förmåga, smärta och sensoriska funktioner som låg bakom sambandet mellan global hälsostatus och självbild avseende sport/fysisk aktivitet. Motoriska funktioner och rörlighet hade även här mindre påverkan.

Två covariat-kontrollerade regressionsanalyser (modell I resp. modell II) gjordes dels för hela gruppen och dels för kvinnor och män separat. Modell I var kontrollerad för kön och modell II var kontrollerad för kön och tid sedan diagnos. I bägge modellerna predicerade global hälsostatus både kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport/fysisk aktivitet i alla separata grupper (män, kvinnor, samtliga överlevare; samtliga $p < 0,0001$).

”Hälsostatus och funktionsförmåga är betydelsefulla komponenter i självidentiteten hos vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen.”

BAKOMLIGGANDE COVARIAT-VARIABLER

I modell I förutsäger kön och global hälsostatus kroppsuppfattning ($p < 0,0001$) och självbild i sport/fysisk aktivitet ($p = 0,0001$) i hela gruppen. I modell II förutsäger kön både kroppsuppfattning ($p < 0,0001$) och självbild i sport/fysisk aktivitet ($p = 0,0016$).

I modell II predicerade även tid sedan diagnos både kroppsuppfattning

($p = 0,0030$) och självbild i sport/fysisk aktivitet ($p = 0,0114$). Resultaten visade även att underdiagnos hade en signifikant betydelse för/effekt på sambandet mellan hälsostatus/funktionsstatus och kroppsuppfattning ($p = 0,009$), främst orsakat av att överlevare av kraniofaryngeom hade sämre kroppsuppfattning i jämförelse med gruppen ”icke specificerade tumörtyper”.

SENSORISK FÖRMÅGA OCH SMÄRTA

I denna populationsbaserade kohortstudie av vuxna överlevare av CNS-tumör i barndomen, konstaterades att seneffekter av tumör och behandling predicerade både kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet. På gruppnivå predicerade nedsatt funktion/hälsa (i form av sämre global hälsostatus) negativ kroppsuppfattning och självbild i sport/fysisk aktivitet, medan rörlighet enbart predicerade självbild i sport/fysisk aktivitet. Kvinnor rapporterade sämre global hälsostatus och negativare kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet än män.

Resultaten visade, i motsats till vad som möjligen kunde förväntas, att sensorisk förmåga och smärta var de seneffekter som var starkast förknippade med negativt påverkad kropps- och självuppfattning, följt av kognition, syn och språk/tal. Begränsningar i motoriska funktioner var mindre associerat till självbildsutfallen.

Tidigare studier visar att hälso- och funktionsnedsättningar är vanligt förekommande bland överlevare av CNS-tumörer i jämförelse med såväl befolkningen generellt som med överlevare av andra pediatrika maligniteter. Emellertid har de långsiktiga konsekvenserna av specifika sjukdomsrelaterade fysiska hälso- och funktionsproblem och dessas samband med psykologisk kropps- och självuppfattning inte studerats.

Resultaten från tidigare studier visar att överlevare av hjärntumör har förhållandevis bestående följdtilstånd, som ofta påverkar deras kroppsliga utseende och fysiska prestation⁶. Våra resultat visar att effekterna av sjukdom, behandling och följdjukdomar på gruppnivå regelmässigt påverkar självuppfattning hos överlevare efter CNS-tumörer i barndomen/tonåren, och att det är mera på-

tagligt än bland överlevare av andra barncancerformer, där till exempel, kroppsuppfattning visat sig förbli intakt.

Sambandet mellan hälsa/funktion och fysisk självuppfattning konstaterades bland dessa överlevare vars sjukdom och behandling ju skett långt tillbaka i tiden, ett konstaterande som stödjer andra studier vilka påvisat att oro kopplat till utseende och funktion till och med kan öka med tiden efter avslutad behandling¹². Våra data antydde även att såväl hälsostatus/funktionsstatus som självuppfattning blir sämre med stigande ålder. Detta ligger i linje med vad Pendley et al. fann i sin studie av överlevare av blandade cancerdiagnoser, nämligen att tecken på att oro kopplat till kroppsuppfattning och tillhörande social ångest inte utvecklas förrän flera år efter behandlingens slut¹⁰.

UPPFÖLJNING UPP I VUXEN ÅLDER

Vår studie visade även att sambandet mellan seneffekter och överlevarnas självuppfattning varierade beroende på kön. Kvinnor, som överlag hade allvarligare hälsokomplikationer, hade dessutom även en mer negativ kroppsuppfattning och självbild i sport/fysiska aktiviteter. Samtidigt som mer uttalade seneffekter tidigare har konstaterats bland kvinnliga CNS-tumöröverlevare⁶, kan vi här även konstatera att de uppvisar sämre kroppsuppfattning och självuppfattning inom sport/fysisk aktivitet i förhållande till män.

Studien kompletterar och stödjer vad vi kunnat konstatera tidigare²¹. Resultatet visar även här att uppföljning efter avslutad behandling av CNS-tumörer hos barn bör utvidgas till att omfatta vuxen ålder för att bevaka och kunna ta hand om bestående eller sent uppträdande hjälpbehov, och för att skydda patienternas psykiska hälsa och optimera överlevarnas långsiktiga livskvalitet.

Hälsostatus och funktionsförmåga utgör, som framkommer i studien, determinantfaktorer och viktiga komponenter i identitet och självbild hos vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen. Resultaten pekar på också på ett

behov av ytterligare studier som belyser i vilken utsträckning bestående seneffekter bland överlevare bidrar till störningar i olika aspekter av den normala psykologiska identitetsutvecklingen, och hur störningar i kroppsuppfattning och självförtroende påverkar mental hälsa och livskvalitet i patientgruppen.

Vid tolkning av resultaten bör man ha i åtanke att skattningarna utfördes med hjälp av självrapportering. Utfallet kan därigenom ha påverkats till exempel av könsrelaterade skillnader i svarsstil eller genom så kallad response shift bias, av vilka det senare refererar till ett skifte mot större acceptans av problem/funktionsstörningar i personens egna referensram, värderingar och synen på livskvalitet, som kan uppstå hos patienter med kronisk sjukdom eller handikapp.

SLUTSATSER

Hälsotillstånd och funktionsförmåga är relaterade till kroppsuppfattning och självförtroende vad gäller fysisk förmåga hos vuxna överlevare av CNS-tumör i barndomen. Kvinnliga överlevare uppvisar sämre global hälsostatus/funktionsstatus och självförtroende relaterat till sport/fysiska aktiviteter, även om sambandet mellan hälsostatus/funktionsstatus och självuppfattning återfinns hos bägge könen.

I studien identifieras mål och medel för förebyggande och kompenserande åtgärder för att hantera psykologiska oönskade följder och för att förbättra omhändertagande och uppföljning av patienter efter CNS-tumör i barndomen.

Slutligen framkommer att medicinsk och psykologisk rehabilitering bör integreras och ske i ett livstidsperspektiv för att motverka att hälso- och funktionsnedsättningar förorsakar undvikbara negativa konsekvenser för identitet och mental hälsa.

ORIGINALPUBLIKATION

“Hälsostatus, kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport/fysisk aktivitet hos vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen: populationsbaserade resultat från en kohortstudie.”²²

REFERENSER

1. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, Hudson MM, Donaldson SS, King AA, Stovall M, Krull KR, Robison LL, Packer RJ (2009) Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 101: 946-958
2. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E (1990) Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol* 18: 304-310
3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355: 1572-1582
4. Hjern A, Lindblad F, Boman KK (2007) Disability in adult survivors of childhood cancer - a Swedish national cohort study. *J Clin Oncol* 25: 5262-5266
5. Zebrack BJ, Gurney JG, Oeffinger K, Whitton J, Packer RJ, Mertens A, Turk N, Castleberry R, Dreyer Z, Robison LL, Zeltzer LK (2004) Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 22: 999-1006
6. Boman KK, Hovén E, Anclair M, Lannering B, Gustafsson G (2009) Health and persistent functional late effects in adult survivors of childhood CNS tumours: A population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2009;45(14):2552-61.
7. Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voute PA, de Haan RJ, van den Bos C (2004) Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 13: 867-881
8. Larouche SS, Chin-Peuckert L (2006) Changes in body image experienced by adolescents with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 23: 200-209

KRISTER K. BOMAN, DOCENT, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, STOCKHOLM, KRISTER.BOMAN@KI.SE



9. Odamé I, Duckworth J, Talsma D, Beaumont L, Furlong W, Webber C, Barr R (2006) Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 46: 357-362
10. Pendley JS, Dahlquist LM, Dreyer Z (1997) Body image and psychosocial adjustment in adolescent cancer survivors. *J Pediatr Psychol* 22: 29-43
11. Zebrack BJ, Chesler M (2001) Health-related worries, self-image, and life outlooks of long-term survivors of childhood cancer. *Health Soc Work* 26: 245-256.
12. Fan SY, Eiser C (2009) Body image of children and adolescents with cancer: A systematic review. *Body Image* 6: 247-256
13. Eiser C (1998) Practitioner review: long-term consequences of childhood cancer. *J Child Psychol Psychiatry* 39: 621-633
14. Reimers TS, Mortensen EL, Nysom K, Schmiegelow K (2009) Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 53: 1086-1091
15. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P (2005) *International Classification of Childhood Cancer*, third edition *Cancer* 103: 1457-1467
16. Gustafsson G, Heyman M, Vernby Å (2007) Childhood cancer incidence and survival in Sweden 1985-2005. The Swedish Childhood Cancer Registry, Stockholm
17. Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD (2001) The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med* 33: 375-384
18. Glaser A, Kennedy C, Punt J, Walker D (1999) Standardized quantitative assessment of brain tumor survivors treated within clinical trials in childhood. *Int J Cancer Suppl* 12: 77-82
19. Kennedy CR, Leyland K (1999) Comparison of screening instruments for disability and emotional/behavioral disorders with a generic measure of health-related quality of life in survivors of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* 12: 106-111
20. DuBois DL, Felner RD, Brand S, Phillips RSC, Lease AM (1996) Early adolescent self-esteem: A developmental-ecological framework and assessment strategy. *J Res Adolescence* 6: 543-579
21. Hovén IE, Lannering B, Gustafsson G, Boman KK (2011) The met and unmet health care needs of adult survivors of childhood CNS tumors: A double informant population-based study. *Cancer* 117: 4294-4303
22. Boman KK, Hörnquist L, de Graaff L, Rickardsson J, Lannering B, Gustafsson G. Disability, body image and sports/physical activity in adult survivors of childhood CNS tumors: Population-based outcomes from a cohort study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013, DOI: 10.1007/s11060-012-1039-5.

HAR DIN PATIENT POTENTIELLT RESEKTABEL mCRC* ELLER STOR TUMÖRBÖRDA OCH SYMPTOM AV SIN SJUKDOM?

Hos patienter med avancerad kolorektalcancer av KRAS vildtyp ger Vectibix®:

- Minskad tumörbörda¹
- Symtomförbättring^{2**}



*metastaserande kolorektalcancer
** i monoterapi

Vectibix® (panitumumab) R, EF, ATC-kod L01XC08

Indikation: Vectibix är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp KRAS: ● i första linjens behandling i kombination med FOLFOX ● i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling ● som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 01/2013. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se.

1. www.fass.se 2. Odom et al. *Int J Colorectal Dis*. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab 2011;26:173-181

Trötthet är ett diffust och multidimensionellt fenomen och det är svårt att särskilja en eventuell kognitiv trötthet vid exempelvis hjärntrauma eller andra neurologiska sjukdomar från trötthet som orsakas av exempelvis depression. Därför är det viktigt att ha med flera olika verktyg i "utredningslådan". I **Marika Möllers** avhandlingsarbete gjordes ett försök att studera vilka neuropsykologiska metoder som kan vara lämpliga för att fånga kognitiv trötthet.

Många patienter med sjukdomar som involverar det centrala nervsystemet (CNS) beskriver en överväldigande mental trötthet som påtagligt påverkar deras livskvalitet, sociala liv och bidrar till sänkt arbetsförmåga. Trötthet är dock ett synnerligen ospecifikt symtom och beskrivs även bland patienter med reumatiska sjukdomar, cancer, hormonförändringar och psykiatriska sjukdomar och upplevs också bland många i "normalbefolkningen".

Men trots att trötthet är så vanligt förekommande och att det som fenomen intresserat psykologer sedan den moderna psykologins begynnelse, saknas det fortfarande en enhetlig definition av begreppet och bra metoder för att mäta

trötthet. Mental trötthet kan ses som paraplybegrepp som innefattar subjektiva, kognitiva och motivationsrelaterade aspekter av trötthet.

På senare år har också begreppet kognitiv trötthet introducerats, vilket beskriver försämrat kognitivt fungerande kopplat till tröttheten¹.

MÅNGA BIDRAGANDE ORSAKER

Både kliniskt och i forskning används oftast självskattningsinstrument när man vill fånga omfattningen av eller den inre upplevelsen av trötthet. Den subjektiva beskrivningen färgas dock av patientens inre referensramar men också av patientens verbala och introspektiva förmåga. I tabell 1 listas vanliga beskrivningar av olika dimensioner av trötthet.

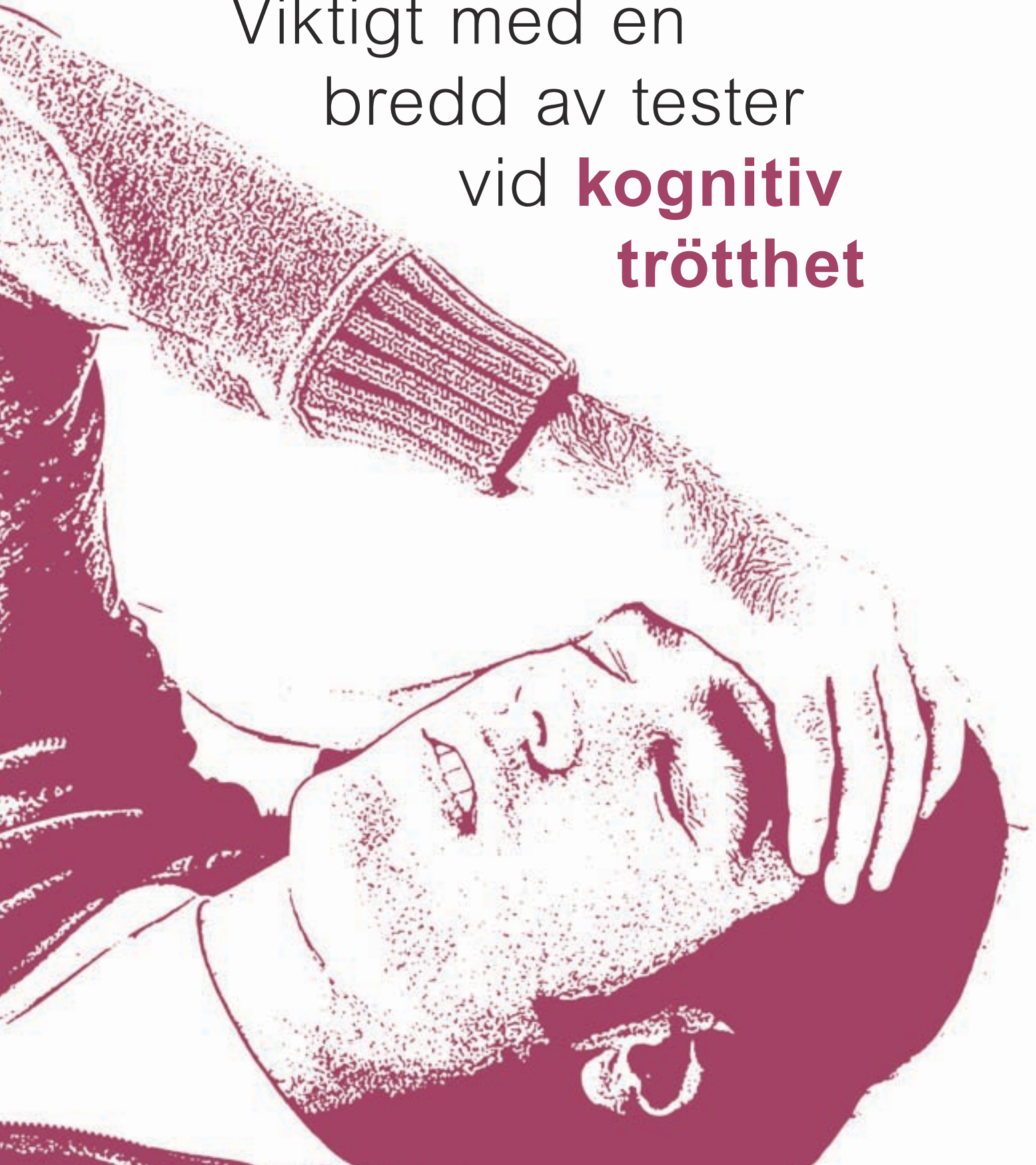
OLIKA DIMENSIONER AV TRÖTTHET

FYSIOLOGISK	KOGNITIV	EMOTIONELL
• Bristande förmåga till viljemässig kraftproduktion • Låg/brist på energi • Utmattnings • Minskad uthållighet • Ökad ansträngning vid fysiska uppgifter • Generell svaghet • Tyngdkänsla • Långsamhet • Tröghet • Icke-återhämtande sömn • Sömnighet	• Försämrade koncentrationsförmåga • Försämrade uppmärksamhetsförmåga • Försämrade mental uthållighet • Förlängsammande tankeförmåga	• Bristande motivation • Bristande initiativförmåga • Nedsatt intresse • Känsla av att vara överhopad • Känsla av att vara uttråkad • Aversion mot ansträngning • Känsla av att vara låg

Tabell 1. Verbala etiketter på olika dimensioner av trötthet.



Viktigt med en
bredd av tester
vid **kognitiv
trötthet**



Den subjektiva upplevelsen kan, men behöver inte, vara kopplad till en objektivt försämrad funktionsnivå, det vill säga man kan känna sig trött men ändå prestera normalt på test. Vid sjukdomar som kan hänföras till någon form av CNS-påverkan är svårigheten inte att konstatera att patienten är trött utan att försöka bena ut bidragande orsaker till tröttheten och att ta reda på om eventuella kognitiva förändringar är associerade till tröttheten.

Därtill kompliceras bedömningen av att depression är en bidragande orsak till självskattad trötthet² och prevalensen av depression är hög i patientgrupper med CNS-påverkan.

Vid sjukdomar som påverkar CNS är det därför troligt att man hittar flera förklarande mekanismer till tröttheten³. Sjukdomen i sig kan påverka vissa hjärnstrukturer och ge upphov till primär trötthet medan denna trötthet kan vidmakthållas och förstärkas på grund av depression, smärtor, medicinering eller sömnstörningar (sekundär trötthet).

Basala ganglierna anses vara speciellt känsliga för neurodegenerativa processer och många neurologiska sjukdomar, där trötthet är ett vanligt symtom, påverkar dessa strukturer. Därför har det framförts hypoteser om att skador i basala ganglierna skulle kunna vara relaterade till trötthet⁴. Möjliga underliggande mekanismer kan vara störda förbindelser mellan prefrontala kortex och talamus, men även möjlig störd limbisk integrering av kortikalt drivna viljemässiga aktiviteter⁵.

Trötthetsrelaterade symtom hos postpoliopatienter har också gett upphov till hypotesen om virala skador i den retikulära formationen, hypotalamiska och talamiska nuclei, kortikala motorareor och dopaminerga neuron i basala ganglier. Skador i dessa regioner kan leda till nedsatt kortikal aktivering, nedsatt uppmärksamhet och förlängsamman processhastighet, vilket i sin tur skulle kunna resultera i upplevelsen av trötthet⁶. På studier har dock kunnat belägga samband mellan lokalisering av lesioner vid till exempel MS eller stroke och självskattad trötthet.

HORMONELLA BIDRAG

Kvinnor tenderar att vara mer benägna att skatta symtom av trötthet än män

och verkar också ha en större risk att utveckla trötthet vid depression – speciellt vid atypisk depression. Detta har gett upphov till tankar om att det finns hormonella förklaringar till både depression och trötthet⁷. Östrogenreceptorer finns rikt representerade i hippocampus, cortex, hypotalamus och hjärnstammen men östrogen interagerar även med dopaminerga neuron och involverar dopaminerga hjärnstrukturer i basala ganglierna⁷.

”På senare år har begreppet kognitiv trötthet introducerats, vilket beskriver försämrat kognitivt fungerande kopplat till tröttheten.”

Också testosteron är ett vitalt köns-hormon för kvinnor, vars bristtillstånd förknippats med bland annat trötthet. Vid bilateral ooforektomi, bortopererande av båda äggstockarna, vilket ibland är nödvändigt till exempel när kvinnor drabbas av aggressiv bröstcancer, är risken stor att kvinnorna förutom abrupt låga östrogennivåer även drabbas av androgenbrist och konsekvenser av detta. Det är dock oklart om hormonellt relaterad trötthet även är förknippad med kognitiva problem.

Individer som lider av trötthet efter traumatisk hjärnskada beskriver ofta att tänkandet har blivit ansträngande och ineffektivt men forskningen har sällan funnit samband mellan självrapporterad trötthet och neuropsykologiska prestationer. Det kan finnas flera orsaker till detta. När man använder självskattningsinstrument har inre tillstånd, som depression, ett starkt samband med re-

sultaten². Bristande samstämmighet mellan trötthet och prestation kan även bero på att patienter till viss del kan kompensera kognitivt.

I en studie av traumatiskt hjärnskaddade patienter skattade patienterna högre nivå av trötthet jämfört med friska kontroller men på ett viganstest fann man ingen tydlig prestationssänkning över tid. Däremot fann man en höjning av det diastoliska blodtrycket bland patienterna, vilket inte sågs hos kontrollerna.⁸ Detta kan tyda på att vissa patienter är förmögna att kompensera för ökade prestationskrav men på bekostnad av en högre stressnivå.

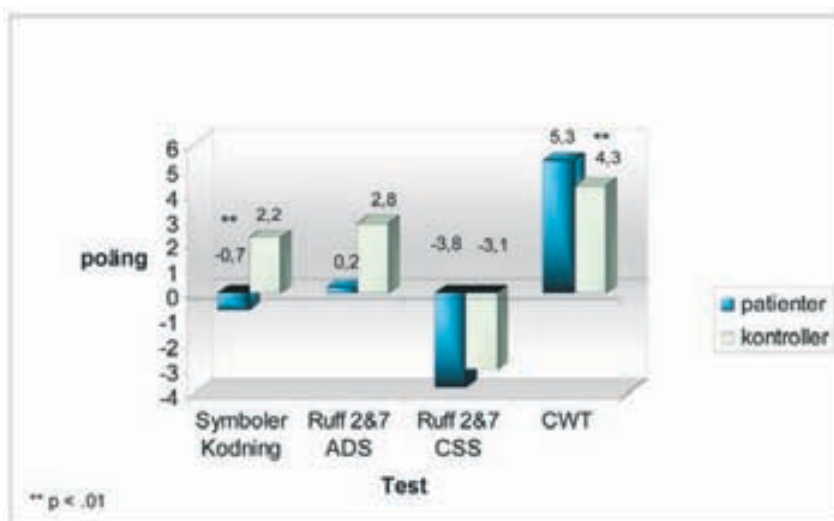
Bristande samband mellan självskattningsinstrument och testresultat kan också bero på att vi mäter olika mekanismer bakom trötthet med olika typer instrument. Dessutom saknar vi studier där man försöker hitta lämpliga testegenskaper hos de test som används för att fånga kognitiva aspekter av trötthet. Ett sätt att operationalisera kognitiv trötthet är att mäta en prestationssänkning över tid på neuropsykologiska test. Processhastighet, högre nivå av uppmärksamhet, exekutiva och motoriska funktioner har associerats med nedsättningar relaterade till trötthet.

Vi saknar emellertid kunskap om samtliga ovan nämnda funktioner behöver vara representerade i uppgiften för att kognitiv trötthet skall uppstå eller kan trötthet mätas även med mera ”rena” exekutiva test eller test som enbart kräver uppmärksamhet utöver processhastighet? Det är inte heller klart i hur stor omfattning hormonförändringar kan bidra till kognitiv trötthet och i hur pass stor omfattning sömnproblem och depression påverkar resultatet.

Kliniskt har deltestet Symboler Kodning i Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) använts för att mäta kognitiv trötthet eftersom testet kräver en interaktion mellan uppmärksamhet, psykomotorisk hastighet, motorisk koordination, arbetsminne och incidentell inläring. Testet har dock ingått i få forskningsstudier med fokus på kognitiv trötthet.

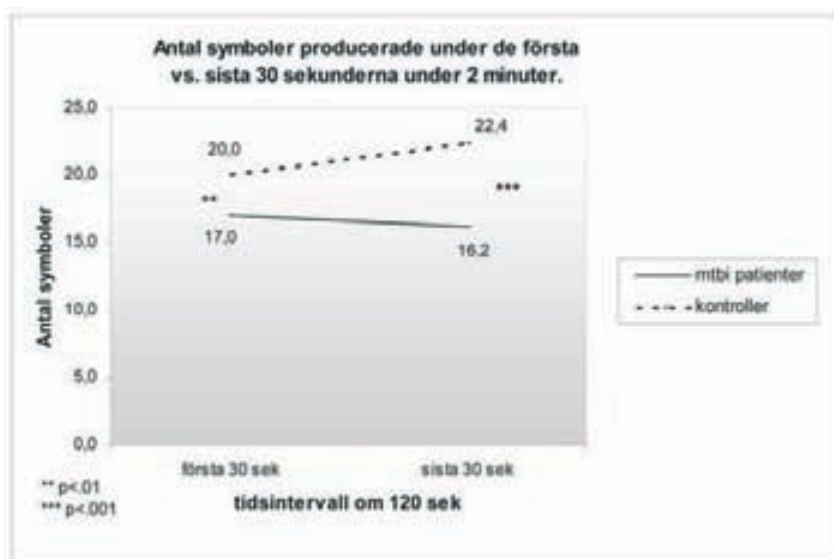
I mitt avhandlingsarbete gjordes därför ett försök att studera vilka neuropsykologiska metoder som kan vara lämpliga för att fånga kognitiv trötthet och att undersöka om specifika hormonför-

KOGNITIV TRÖTTHET VID LÄTT TRAUMATISK HJÄRNSKADA



Figur 1. Resultat på kognitiva trötthetsmått (prestation i början av testet subtraherat från prestation i slutet av testet) för patienter med lätt traumatisk hjärnskada (n=24) och friska kontroller (n=31). På de tre första testen räknat från vänster innebär ett negativt resultat kognitiv trötthet, på det fjärde testet innebär ett positivt resultat kognitiv trötthet.
Förkortningar: Ruff 2 & 7 ADS = Ruff 2 & 7 automatiserad uppmärksamhet; Ruff 2 & 7 CSS = Ruff 2 & 7 kontrollerad uppmärksamhet; CWT-f = Color Word Test.

TRÖTTHETSEFFEKT PÅ WAIS-III DELTESTET SYMBOLER KODNING



Figur 2. Antal symboler producerade de första jämfört med de sista 30 sekunderna på WAIS-III deltestet Symboler Kodning för mTBI patienter (patienter med en lätt traumatisk hjärnskada) och friska kontroller. Patienternas arbetstempo sjunker signifikant mot slutet till skillnad från kontrollernas som stiger signifikant mot slutet, vilket tyder på kognitiv trötthet hos patienterna.

ändringar och behandlingar bidrar till kognitiv trötthet⁹.

AVHANDLINGENS UPPLÄGG OCH UTFALL

Tre olika patientgrupper studerades: Patienter som drabbats av en lätt trauma-

tisk hjärnskada (n=24), kvinnor som opererat bort äggstockarna (av benigna skäl) och som utöver behandling med östrogen erhöll tilläggsbehandling med testosteron (n=44, dubbelblind crossoverstudie) och patienter med nydiagnostiserad men obehandlad Graves sjukdom

(giftstruma) (n=34). I den första och sista studien jämfördes patienterna med en frisk kontrollgrupp (n=31).

Avhandlingen visar att kognitiv trötthet fångas bäst med test som kräver samtidigt snabbt processande av flera olika funktioner. WAIS-III deltestet Symboler Kodning var det test som verkade kunna fånga kognitiv trötthet bäst hos patienter med lätta traumatiska hjärnskador (figur 1 och 2). Även på det test som krävde exekutiva funktioner men inte motoriska funktioner (Color Word Test) uppvisade patienterna kognitiv trötthet men prestationen på det exekutiva testet var relaterat till sömnstörningar, vilket inte var fallet med Symboler Kodning.

Test som enbart mätte uppmärksamhetsprocesser (Ruff 2 & 7 Selective Attention Test) kunde inte fånga kognitiv trötthet. Inga av de kognitiva måtten av trötthet korrelerade med nedstämdhet medan så var fallet med självskattad trötthet, mätt med Fatigue Severity Scale. Kognitiv trötthet mätt med test korrelerade inte med subjektiv trötthet mätt med självskattningsinstrument.

Beträffande könshormoner och kognitiv trötthet hos äggstocksopererade kvinnor fann vi inget samband mellan kognitiv trötthet mätt med deltestet Symboler Kodning och hormonnivåer vid baseline, vilket eventuellt kan förklaras av att hormonnivåerna var generellt mycket låga (östrogen under mätbar nivå). Kognitiv trötthet var däremot kopplad till övervikt, samt sämre självskattad hälsa och lägre självkontroll, mätt med skattningsskalan PGWB (the psychological general well-being index). I tidigare studier har man funnit ett samband mellan hög BMI och sämre vrigilans.

När de äggstocksopererade kvinnorna behandlades med antingen östrogen plus testosteron eller östrogen plus placebo visade det sig att det inte var hormonnivåerna i sig som var relaterade till kognitiv trötthet utan snarare tycktes kvoten mellan östrogen och testosteron vara viktigare. Efter 24 veckor östrogen plus testosteron-behandling uppvisade 8 av 9 kvinnor som befann sig i den övre kvartilen av östrogen/testosteronkvoten kognitiv trötthet.

Efter 24 veckor östrogen plus placebo-behandling var mönstret däremot det

motsatta. Det var numerärt fler som uppvisade kognitiv trötthet bland de kvinnor som inte uppnådde den övre kvartilen (20 av 29 kvinnor)¹⁰. Detta tyder på en kurvilinear modell (det vill säga förhållandet mellan hormonnivån och effekten visar en krökt kurva) av sambandet mellan hormonnivåer och kognition, vilket även tidigare visats. Vidare fann vi att testosteronbehandling i kombination med östrogenbehandling hade en negativ effekt på verbal inlärning jämfört med enbart östrogenbehandling plus placebo.

TRÖTTHET VID GRAVES SJUKDOM

Patienter med obehandlad Graves sjukdom upplevde högre grad av självskattad trötthet än kontrollerna och hälften av patienterna led av kognitiv trötthet mätt med Symboler Kodning jämfört med endast en femtedel av deltagarna i kontrollgruppen. Samma mönster sågs som i studien av patienter med lätt traumatisk hjärnskada; kognitiv trötthet, mätt med Symboler Kodning, var inte relaterad till depression medan den självskattade tröttheten var det.

Inga korrelationer framkom mellan trijodtyroninnivåer (T3-nivåer) och kognitiv trötthet bland patienterna men patienter med höga T3-nivåer upplevde större problem med självskattade vardagskonsekvenser av trötthet. De patienter som hade höga T3-nivåer fungerade bättre vad gäller bearbetningshastighet, uppmärksamhet och vissa minnesfunktioner och hade även bättre impulskontroll, vilket ledde till tolkningen att dessa var mer "uppvärnade" på grund av en ökad metabolism, med resultatet att de upplevde mera konsekvenser av sin trötthet, såsom behov av att sova middag.

Rökande patienter hade lägre nivåer av fritt T3 och fritt T4 jämfört med icke-rökande patienter. I tidigare studier på patienter med Graves sjukdom har rökning associerats med sämre utgång vad gäller oftalmopati och menstruella störningar, sannolikt associerade till oxidativ stress.

I studien var patienterna omedicinerade beträffande tyroideamediciner, men de som hade hjärtklappning erbjöds be-

tablockare. Medicinering med betablockare har förknippats med självskattad trötthet. Dock visade det sig att bland de patienter som medicinerade med betablockare fanns det färre individer som uppvisade kognitiv trötthet. Ovan nämnda studier har inte kunnat bidra med några orsakssamband till den kognitiva tröttheten och studierna var för små för att möjliggöra vidare subgruppsanalyser.

"Patienter med obehandlad Graves sjukdom upplevde högre grad av självskattad trötthet än kontrollerna."

VIKTIGT MED FLERA VERKTYG

Bristen på samstämmighet mellan kognitiv och självskattad trötthet antyder att vi mäter olika aspekter av trötthet med neuropsykologiska instrument jämfört med om vi använder oss av självskattningsinstrument. Eftersom trötthet är ett diffust och multidimensionellt fenomen är det därför viktigt att ha med flera olika verktyg i "utredningslådan".

När man använder sig av självskattningsinstrument kan svaren influeras av till exempel depression och sömnstörningar, men när dessa används eftertänksamt och frågeformulären är utformade för den patientgrupp man undersöker kan de ge värdefulla beskrivningar av patientens upplevelse av sin trötthet och vilka vardagskonsekvenser tröttheten ger.

I de fall där sjukdomen påverkar CNS det vill säga då man misstänker att trötthet har samband med kognition, kan det vara värdefullt att även inkludera neuropsykologiska redskap för att mäta flera dimensioner av trötthet. Vi behöver dock fortsätta att undersöka un-

derliggande mekanismer till kognitiv trötthet för att om möjligt utveckla behandling och rehabilitering i framtiden.

REFERENSER

1. Ackerman PL. 100 Years Without Resting. In: Ackerman PL, ed. Cognitive Fatigue. Multidisciplinary Perspectives on Current Research and Future Applications. Washington, DC: American Psychological Association; 2010:11-43.
2. Arnold LM. Understanding Fatigue in Major Depressive Disorder and Other Medical Disorders. Psychosomatics 2008 49:185-190.
3. Ouellet M-C, Morin CM. Fatigue Following Traumatic Brain Injury: Frequency, Characteristics, and Associated Factors. Rehabilitation Psychology. 2006;51(2):140-149.
4. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. Journal of the Neurological Sciences. 2000;179(S 1-2):34-42.
5. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. Lancet. Mar 20 2004;363(9413):978-988.
6. Bruno R, L, Creange S, J., Frick N, M. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? American Journal of Medicine. 1998;105(3A):665-735.
7. McEwen BS. Estrogen actions throughout the brain. Recent Prog Horm Res. 2002 57:357-384.
8. Ziino C, Ponsford J. Vigilance and fatigue following traumatic brain injury. Journal of the International Neuropsychological Society. 2006;12(1):100-110.
9. Möller M. Fatigue and cognition - hormonal perspectives. Stockholm: Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Karolinska Institutet; 2013.
10. Möller MC, Rådestad AF, von Schoultz B, Bartfai A. Effect of estrogen and testosterone replacement therapy on cognitive fatigue. Gynecological Endocrinology. 2013 29(2):173-176.





Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

De flesta av oss tänker aldrig på hur många dagar vi har kvar. Men vissa tänker inte på något annat. Tid är den dyrbaraste av tillgångar. Och för den, vars dagar plötsligt går att räkna, är varje ny dag värdefull på ett sätt som vi andra aldrig kan förstå.

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, njurcellscancer och avancerad ovarialcancer.

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 capecitabin.

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

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

Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel, även vid recidiv tillsammans med karboplatin och gemcitabin.

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.

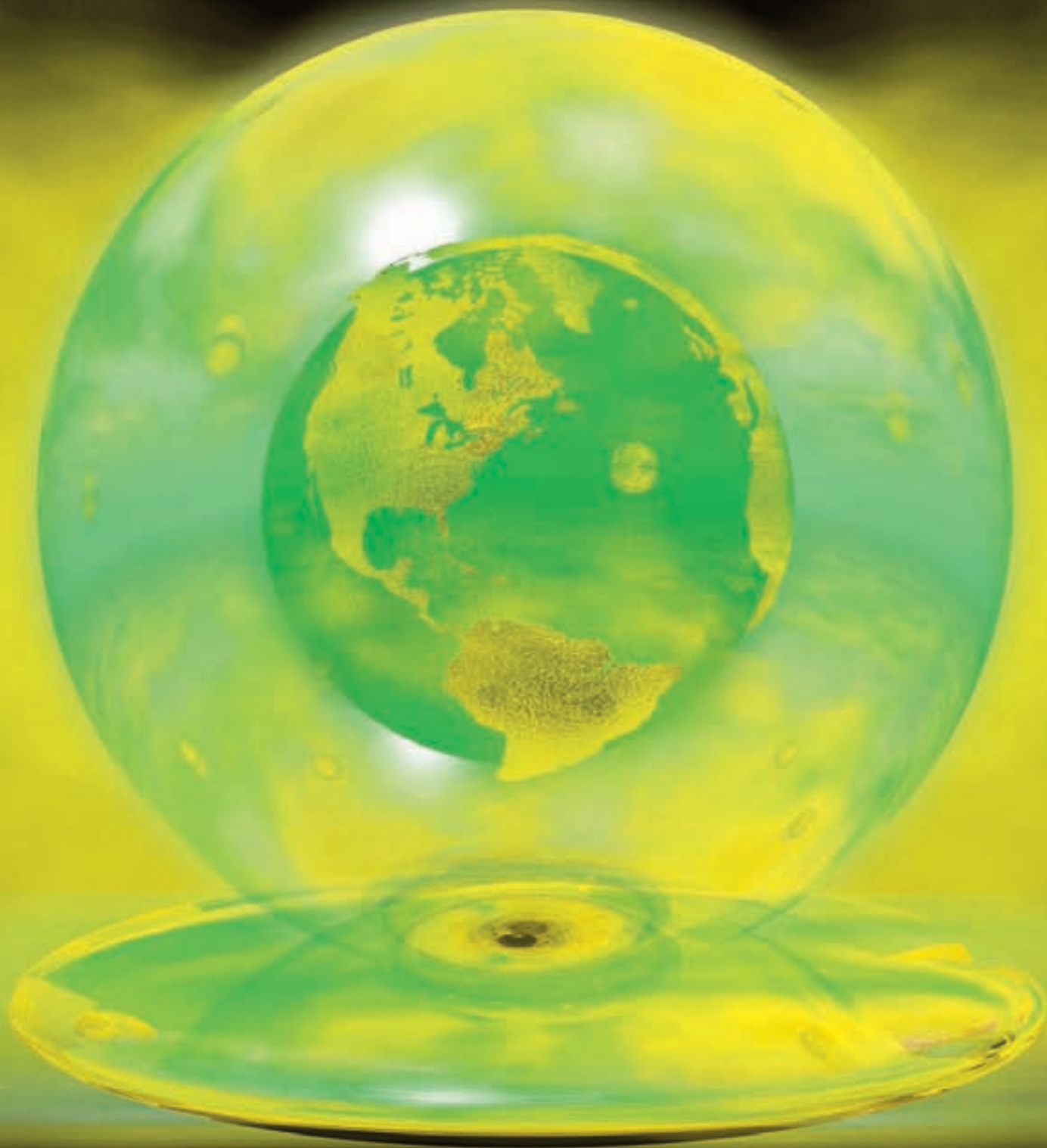
Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08 - 726 12 00

Produktresumé uppdaterad 22 februari 2013. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition



Frontiers in Cancer Research and Therapy

FOKUS PÅ TUMÖRERS **MIKROMILJÖ**

Fokus för konferensen "Frontiers in Cancer Research and Therapy" låg i år på tumörers mikromiljö och cellsignaler, liksom på molekylär diagnostik av cancer. Några av höjdpunkterna var Jerome Galon som presenterade ett nytt prognostiskt verktyg genom monitorering av immuncellsinfiltration i tumörmikromiljön och Robert Schneider som beskrev nya angreppspunkter för behandling av bröstcancer genom att selektivt angripa cancerstamceller med katalytiska mTOR-hämmare. Här sammanfattar doktoranderna **Helena Tufvesson Stiller, Erik Wennerberg, Emarndeena Haji Cheteh och Veronika Kremer** årets konferens.

I början av mars var det återigen dags för den årliga konferensen Frontiers in Cancer Research and Therapy, som organiseras av Institutionen för onkologi och patologi på Karolinska institutet sedan elva år tillbaka. Det är roligt att se att det som började som institutionsdagar har växt sig till en viktig konferens med flera stora internationella namn på talarlistan. En titt på programmet avslöjar att det stora temat i år var dels immunterapi och tumörmikromiljöns roll i cancervården, dels signaleringsvägar i tumörceller, som också prefekt Dan Grandér påpekade vid konferensens öppnande.

TUMÖRENS MIKROMILJÖ

Den första sessionen på programmet berörde mikromiljön i tumörer och fokuserade på infiltration av immunceller, vaskularisering och metabolism. Nya rön visar att icke-maligna celler i tumören har stor inverkan på tumörens funktion och tillväxt. Ofta har de även en modifierad funktion jämfört med motsvarande celltyp i normalvävnad.

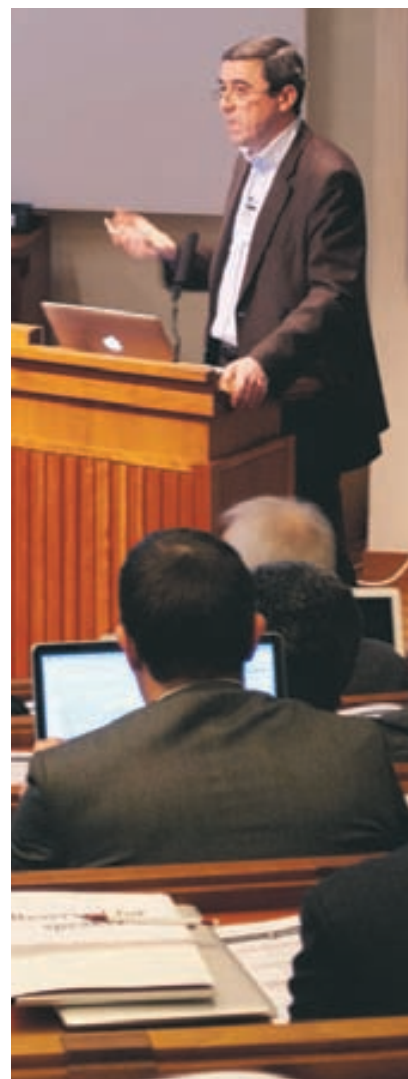
Endotelceller som är den huvudsakliga celltypen i blodkärl har till exempel visat sig ha en drastiskt påverkad funktion i tumören. Även immunceller fungerar annorlunda i tumörer. Ofta attraherar tumören immunceller av en suppressiv typ för att skydda sig mot angrepp från andra delar av immunförsvaret. En

sådan suppressiv celltyp är makrofager, en cell som normalt äter upp skadade celler och mikroorgansimer, men som i tumören skolas om till att skydda den.

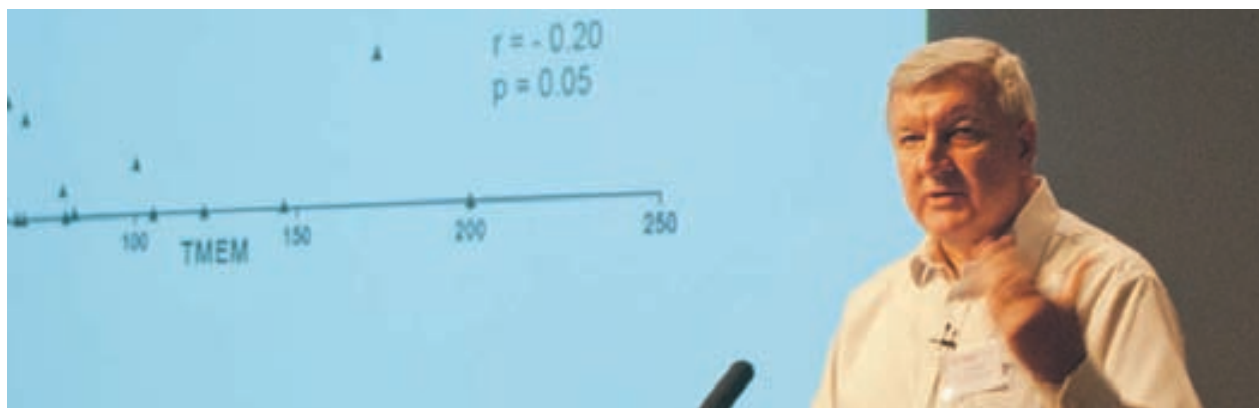
T-celler som normalt aktivt dödar virusinfekterade och sjuka celler omvandlas i tumören till en suppressiv typ som hindrar de cytotoxiska T-cellerna från att döda tumören. Det är därför viktigt att titta noga på vilken typ av immunceller som finns i tumören för att kunna avgöra om det rör sig om en attack mot tumören eller inte. Sessionen leddes av Mikael Karlsson och Rune Toftgård.

- Förste talare var professor **Peter Carmeliet** från VIB Vesalius Research Center i Leuven, Belgien. Han talade om strategier för att begränsa endotelcellers metabolism som en möjlighet att behandla cancer. Han menar att så mycket som 50 procent av en tumör består av celler som inte är tumörceller – bland annat endotelceller – och att behandling av dessa kan ge effekt även på tumörcellerna.

Han har valt att fokusera på cellernas metabolism och utnyttja skillnader mellan normala celler och de celler han vill motarbeta. Normala celler använder normalt inte glykolys för att producera energi medan endotelceller använder glykolys i samma omfattning som tumörceller. Det är deras enskilt största energikälla.



Peter Carmeliet



John Condeelis

Genom att blockera proteinet PFKFB3 kan man minska glykolysen med 30–40 procent. Något som i försök med zebrafisk visats sig resultera i minskad nybildning av blodkärl – angiogenes. Endotelcellerna blir mindre dynamiska och migrerar långsammare jämfört med obehandlade celler. Vidare efterforskningar visar att det beror på att PFKFB3 koncentreras i lamellopodier och där påverkar remodelleringen av cytoskelettets aktinfilament.

Att glykolysblockering via PFKFB3 är effektivt är helt klart, frågan är om det är en säker behandlingsform. Det menar Peter Carmeliet. Behandlingen påverkar selektivt kraftigt prolifererande och/eller migrerande celler som endotelceller och cancerceller. Det har även visat sig att effekten bara blockeras partiellt och under cirka 24 timmar. Detta leder till att en ny metabolisk jämvikt skapas i cellerna vilket gör att de slutar proliferera utan att inducera stress. En klinisk prövning kommer att startas senare i år.

- Professor **John Condeelis** från The Albert Einstein College of Medicine i New York, USA, utnyttjar ny teknik för att visualisera vad som händer inne i tumören. Hans forskargrupp har utvecklat "Group Velocity Dispersion Compensation" (GVD) som är ett sätt att använda infrarött ljus för att titta djupt ner i solida objekt. Med ett vanligt mikroskop kan man se cirka två cellbredder djupt medan man med GVD kan se fem gånger så djupt.

Med hjälp av den här tekniken kan John Condeelis grupp visa att tumörceller tar hjälp av perivaskulära makrofager för att ta sig ut i blodkärl. Tumörcellen

och makrofagen attraherar varandra genom utsöndring av tillväxtfaktorer EGF och CSF1, därefter kopplas de samman och vandrar längs kollagenfibrer till ett blodkärl. Makrofagen har visat sig kunna öppna blodkärlet varpå tumörcellen kopplas loss och är fri att via blodströmmen kolonisera nya vävnader.

Denna upptäckt utmanar den äldre teorin som säger att den invasiva gränsen i en tumör finns i gränsytan mellan tumör och normalvävnad och visar i stället att den invasiva fronten finns runt blodkärlen. John Condeelis har framförallt studerat bröstcancer, men samma principer är tillämpbara även på lung- och prostatacancer.

Vidare efterforskningar har visat att de makrofager som är involverade i metastaseringen är av en sort som är vanliga hos foster och att det framförallt är förändringar av genen *Mena* som associeras med hopkopplingen av tumörceller och makrofager. Genom att beräkna kvoten mellan de olika isoformerna av *Mena* går det att ge en prognos för överlevnad. John Condeelis forskning ger viktig inblick i hur visualisering av tumörer kan ge kunskap om mekanistiska fenomen.

- Även **Charlotte Rolny**, docent vid Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet, Solna, pratade om blodkärlens roll i metastasprocessen. Hennes och andras forskning visar att blodkärl i tumörer är hyperaktiva och läckande i förhållande till normala kärl. Hon har även kunnat visa att blodkärlens status är beroende av de makrofager som finns i tumörmiljön. Uttryck i tumören av särskilda proteiner, "Histidine Rich Glycoproteins" eller HRG, verkar hämmande



Michele de Palma

på tumörtillväxten och driver samtidigt makrofagerna mot en proinflammatorisk typ. Denna typ, kallad M1, stimulerar normalisering av blodkärlen vilket leder till minskat läckage och följaktligen minskad metastasering. Behandling av makrofager med HRG har visat sig öka deras kapacitet att fagocytera tumörceller och endotelceller. HRG-behandling har även visat sig attrahera andra antigenpresenterande celler och lymfocyter till tumören vilket också bidrar till att begränsa tumörtillväxten.

- **Professor Michele de Palma** från the Swiss Institute for experimental Cancer research, Lausanne, Schweiz, framhöll vikten av att skilja på olika typer av makrofager i tumören. Den traditionella uppdelningen i proinflammatoriska M1 och protumorigena M2 har visat sig vara mer komplicerad än tidigare beskrivits.

Michele De Palma beskriver en ny typ av makrofag, den M2-liknande Tie2-uttryckande makrofagen som visat sig kraftfullt kunna stimulera kärltillväxt i tumören. Dessa ansamlas nära kärl inne i tumören och genom att selektivt blockera Tie2 i makrofager har man kunnat minska nybildningen av blodkärl. Förklaringen verkar vara att makrofagerna förlorar sin förmåga att interagera med cellerna i kärl. Genom att blockera vissa receptorer på makrofagerna kan uppregleringen av Tie2 hämmas.

- **Jerome Galon** är verksam vid forskningsinstitutet INSERM, Paris, Frankrike, där han myntat uttrycken "immune contexture" och "immunoscore" som börjat höras inom fältet den senaste ti-



den. Immune contexture innebär att man undersöker tumören med avseende på immuncellsinfiltration. Med hjälp av immunhistokemi tittar man på celltyp, funktion, täthet och lokalisering av immunceller i tumören.

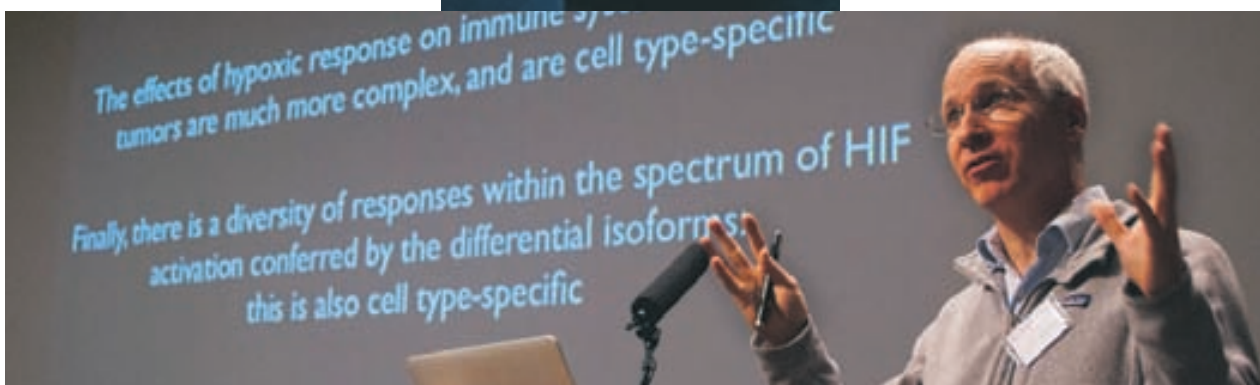
Det har visat sig att framför allt T-cellsrelaterade markörer påverkar risken för metastasering där lågt antal medför ökad risk och stort antal ger lägre risk. Generellt gäller att antalet immunmarkörer korrelerar positivt med överlevnad. Till de viktigaste markörerna hör, förutom T-celler, kemokiner som är en typ av signalmolekyler.

Chemokinerna CX3CL1, CXCL9 och CXCL10 attraherar T-celler till tumören och uppreglerar adhesionsmolekyler på kärlen så att de lättare kan ta sig in i själva tumören. Högt uttryck av dessa har positiv inverkan på prognosen.

Ur begreppet "immune contexture" kom "immunoscore". Vid immunoscore-mätning mäts två markörer i två olika regioner i tumören och ger således ett värde mellan noll och fyra. Noggrann analys av data från immune contexture har visat att markörerna CD45RO, som finns på aktiverade och minnes-T-celler, och CD8 som finns på cytotoxiska T-celler lämpat sig bäst för prognosangivelser. Dessa mäts centralt och perifert i tumören. Det är faktiskt så att immunoscore-metoden har visat sig överlägsen den traditionella TMN-metoden när det gäller att ge prognoser.

- Vid Karolinska institutet och Universitetet i Cambridge bedriver professor **Randall S Johnsson** forskning kring hur syretrycket i tumören påverkar dess tillväxt och mikromiljö. Normalvävnad

Jerome Galon



Randall S Johnsson

har ett varierande syretryck medan miljö i tumörer ofta karakteriseras av hypoxi.

Många av de förändringar i proteinuttryck som finns i tumörer har visat sig härröra från uppreglering av signalmolekylen *HIF1α*. I musförsök där *HIF1α* slagits ut blir tumörerna mindre än i normala möss. Vaskularisering, makrofaginfiltration och tumörprogression är några av de processer som regleras av *HIF1α*. Intressant nog verkar ökat uttryck av *HIF1α* i T-celler inverka positivt på deras funktion och förhindra utmattning, något som kan begränsa tillväxt av tumören. Detta visar att det är viktigt att ta hänsyn till de olika behov som tumören och immunförsvaret har och att hypoxi kan ha en mer komplicerad roll i tumörprogressionen än vad som tidigare antagits.

HUR TUMÖRCELLER SIGNALERAR

Att tumörceller inte signalerar på samma sätt som friska celler är ingen nyhet. Att få kunskap om och skilja ut vilka signalvägar som är viktiga eller livsnödvändiga för tumörcellen är däremot en stor utmaning. Ola Larsson och Galina Selivanova guidade åhörarna genom den andra sessionen som behandlade just det. Även ny kunskap om hur dessa signalvägar kan moduleras presenterades här.

• **Robert Schneider** bedriver sin forskning vid New York University, New York, USA och har under lång tid varit ett tongivande namn inom bröstcancerforskningen. Han har studerat de inflammatoriska komponenterna i bröstcancerprogression och metastasering med fokus på hur dessa processer regleras på translationell nivå. I sin presentation beskrev han sin forskargrups se-



naste upptäckt att katalytisk hämning av mTOR via direkt ATP-kompetitiv inbindning, det vill säga att konkurrera ut den naturliga bindaren, är överlägsen konventionella allosteriska mTOR-hämmare (rapaloger).

Allosterisk hämning bygger på att läkemedlet efter bindning till mTOR skapar en konformationsförändring som omöjliggör vidare signalering. De har sett att man genom just katalytisk mTOR-hämning selektivt kan sensitisera cancerstamceller från bröstcancer för behandling med cytostatika som till exempel cisplatin.

• **Pilar Navarro** som är verksam vid Institut Hospital del Mar, Barcelona, Spanien, beskrev i sin presentation hur proteinet "cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4" eller CPEB4 överuttrycks i pankreascancer och glioblastom och att detta driver tumörernas vaskularisering, tillväxt och invasiva förmåga. I en musmodell har Navarros forskargrupp visat att nedsläckning av CPEB4-uttrycket i möss med pankreastumörer leder till långsammare tumörtillväxt och längre överlevnad än i möss med vildtypstumörer. På sikt kan utveckling av CPEB4-hämmare vara en möjlig angreppspunkt för behandling av metastatisk pankreascancer.

• Näste man att presentera sina senaste forskningsresultat var professor **Stig Linder** från heminstitutionen onkologipatologi. Han har under en tid fokuserat sin forskning på att screena ett stort antal substanser för deras funktionella egenskaper och hur de skulle kunna användas för att bekämpa olika former av cancer med avseende på antitumöreffekt.

Robert Schneider



Pilar Navarro



Moshe Oren

Han betonade att det inte nödvändigtvis är de substanser som har högst affinitet för sin mål molekyl som har bäst antitumöreffekt. Den senaste lovande substansen som hans forskargrupp har studerat i detalj är proteasomhämmaren BAP15. Den kan inducera apoptos i cancerceller oberoende av p53-uttryck liksom den besläktade proteasomhämmaren bortezomib men de skiljer sig åt i att BAP15 hämmar den regulatoriska subenheten av proteasomen till skillnad från bortezomib som hämmar den katalytiska delen.

Detta leder till ett avbrott i den ubiquitinerande processen som i sin tur leder till en ansamling av polyubiquitin-kedjor vid mitokondriemembranet som initierar en apoptotisk kaskad i cancercellen. Fördelen med BAP15 är att den inducerar relativt svag oxidativ stress. Man har även sett att tumörer av multipel myelomtyp som har utvecklat resistens mot bortezomib fortfarande är känsliga för BAP15.

- Professor **Moshe Oren** är verksam vid Weizmann Institute of Science, Rehovot,

Israel. Där studerar han p53-genen som han betonar ska ses både som en tumör-suppressorgen och en onkogen. I sin presentation beskrev han rollen av p53 i inflammationsinducerad cancer. Hans grupp har satt upp en p53 knock in-musmodell där möss med olika p53-status efter behandling med Dextran Sodium Sulphate (DSS) utvecklar akut inflammation i tjocktarmen och efter en tid drabbas av kolorektala tumörer.

Hans frågeställning var om mutationer i p53-genen kan predisponera till cancer som orsakas av inflammation. Vad han såg var att möss med muterat p53 var mer mottagliga för de symptom som följde efter DSS-behandling. Dessa inkluderade viktnedgång, ökad utsöndring av *TNFα* och i slutändan en förlängd inflammationsperiod och ökad uppkomst av tumörer i tarmen.

För att befästa vikten av p53 i mössens inflammations- och tumörutveckling behandlade han mössen med anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) efter DSS-behandlingen och såg att mössen varken utvecklade kronisk inflammation eller kolorektala tumörer.

- Professor **Varda Rotter** från Weizman Institute of Science, Rehovot, Israel, talade om rollen av p53 i utveckling och differentiering av stamceller och hur mutationer i p53-genen kan leda till uppkomst av så kallade cancerstamceller. Rotters forskargrupp spekulerade i om huruvida p53 i normalfallet reglerar antalet stamceller och att muterat p53 påverkar kvaliteten på dessa stamceller.

I en musmodell där p53 slogs ut i embryonala bindvävsceller, som är pluripotenta in vivo kunde de se en re-programmering som senare ledde till utveckling av teratom (groddecellstumör) i mössen. De kunde se att de bindvävsceller som hade p53-mutationen i enkel upplaga fick ett snabbare växtsätt om den friska kopian försvann, så kallad loss of heterozygosity, och började utveckla maligna tumörer på ett sätt som påminner om möss som har p53-mutationen i dubbel upplaga.

- Sessionen avslutades med en föreläsning av **Victor Velculescu** från Johns Hopkins University, Baltimore, USA som berättade om sin vision av framtiden



Varda Rotter

den där utveckling av individualiserad cancervård kan uppnås genom genetisk analys av cancerpatienter. Han tog upp ett antal cancerformer där genförändringar har prediktiva, prognostiska och terapeutiska implikationer.

Ett exempel var IDH-mutationer i gliom och astrocytom som leder till en bättre prognos för patienten. Han tog även upp svårigheterna med etablering av metoder för genanalys av tumörer då mutationer kan skilja kraftigt både mellan olika patienter med samma cancer-typ men också mellan olika cancerceller i en enskild patients tumör.

Han trodde dock att med de senaste årens utveckling av high throughput-sekvenseringstekniker, tillsammans med vidareutveckling av metoder för genuttrycksanalys som SAGE (serial analysis of gene expression) och digital kromosomanalys, kommer man i en ökande takt att kunna identifiera mönster av cellförändringar som har betydelse för canceruppkomst och som i förlängningen både kan ge ökad förståelse för cancerpatogenesen, förbättrad diagnostisk och behandling.

FÖRDJUPAD KUNSKAP INOM TUMÖR-BIOLOGI

Nästa session, som leddes av Marianne Farnebo och Nico Dantuma, berörde många aspekter inom tumörbiologi. En tyngdpunkt var DNA-skador med resulterande signalering via ubiquitineringsberoende reparationsmekanismer och cellulär senescens. Den senare spelar även en nyckelroll vid åldrande. Dessutom presenterades nya insikter kring ackumuleringen av mutationer i glioblastom. Sessionen berörde även hur inflammatorisk respons bidrar till tumörutveckling.



• Professor **Judith Campisi** från Buck Institute for Research and Aging, Novato, USA, forskar på sambandet mellan ålder och cancer. Det är sedan länge känt att cancer, såväl som andra sjukdomar, blir vanligare med åldern. Detta menar hon beror på att åldrande celler främjar inflammation som i sin tur leder till försämrad funktion i vävnaderna och i sin tur sjukdom.

För att skydda organismen finns cellulär senescens, ett tillstånd där cellerna inte längre delar sig utan går in i ett tillstånd som liknar dvala. Dessa senescenta celler, som ansamlas på platser med åldersrelaterad sjukdom, utgör huvudfokus för Judith Campisis forskning. Hon har visat att senescenta celler fortfarande utsöndrar en mängd tillväxtfaktorer, proinflammatoriska faktorer och angiogenesfaktorer som bland annat stimulerar omvandlingen av vävnad från premalign till malign.

Viktiga signalvägar i cancerutveckling spelar stor roll för hur celler i senescens påverkar sin omgivning. Fungerande p53, som ofta är muterat i tumörer, hindrar till exempel signaleringen. Man kan fråga sig vilken nytta vi egentligen har av senescens, men forskning har visat att senescenta celler spelar en viktig roll i sårläkningsprocesser där de tillåter skadad vävnad att kommunicera med frisk och därigenom stimulera tillväxt och reparation.

Tyvärr har systemet ofta kapats av bindvävsceller i tumörer. Just senescenta bindvävsceller verkar vara den celltyp som driver tumörprogression. Studier med möss har visat att injektion av senescenta bindvävsceller tillsammans med tumörceller får tumören att växa avsevärt snabbare än utan bindvävscellerna.

Victor Velculescu



Judith Campisi



Fabrizio d'Adda di Fagagna

Effekten försvinner om bindvävscellerna förbehandlats med rapamycin. Anledningen tros vara en hämning av den viktiga signalvägen mTOR.

- Onkogenaktivering i celler leder till hyperproliferation och DNA-skador, vilket utlöser en signal- och effektorväg som kallas "DNA damage response" (DDR) och som samordnar cellcykelarrest och DNA-reparation. Kontinuerlig DDR-signalerings utlöser cellulär senescens som en tumörundertryckande mekanism för att hejda okontrollerad proliferation.

Detta är fokus för forskningen som bedrivs av **Fabrizio d'Adda di Fagagna** från IFOM-stiftelsen, Milano, Italien. Han och hans grupp visade att cellulär senescens förstärks av vissa cytokiner som ökar DDR-aktivering och att det alltså finns en koppling mellan DDR-signalerings och immunfaktorer.

Fabrizio d'Adda di Fagagna undersökte också om det heterokromatin, kromosomsegment som saknar transkriptionell aktivitet, som induceras av DNA-replikationstressen efter onkogenaktivering, hämmar DDR-signalerings. Han visade på att behandling av onkogenuttryckande celler med heterokromatinhämmare, av vilka några redan används i kliniken, såsom histondeacetylshämmare, inducerar celldöd på ett DDR-beroende sätt och leder till tumörregression i en djurmodell.

- Presentationen av professor **Nico Dantuma**, Institutionen för cell- och molekylärbiologi, Karolinska institutet, Solna, ägnades åt ubiquitinerings roll i DNA-reparation efter till exempel DNA-skador förorsakade genom UV-

ljus. Dubbelstängbrott på DNA som inte repareras på rätt sätt kan utmyнна i genomisk instabilitet och cancer. Nico Dantuma studerar ubiquitinligas RNF8 som markerar histon H2A och förmedlar interaktioner med ett antal faktorer nedströms i signalvägen. Till dessa hör BRCA1 och tumörsuppressor-p53-bindande protein 1.

Han och hans grupp upptäckte att RNF8 har både ubiquitineringsberoende och -oberoende mekanismer för att rekrytera de ATP-beroende enzymer som modulerar kromatinstrukturen. Modulerings leder till att sammansättningen av reparationmaskinerier vid dubbelsträngbrott förenklas.

- **Eric Holland** bedriver sin forskning på Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York. Där studerar han utvecklingsmönster hos glioblastom som klassificeras enligt ett, enligt honom, vagt system. Han har spekulerat i att glioblastom uppstår från en och samma tumör och har, genom utveckling av en matematisk algoritm (RESIC) kunnat förutse den kronologiska ordningen av genförändringar i en specifik population av tumörer.

I fallet glioblastom har han sett att PDGFA-genen är den viktigaste faktorn för uppkomsten av ett flertal mutationer på kromosom 7 (PDGFR, EGFR, INK4a, PTEN) som har visat sig vara viktiga för utveckling av glioblastom. Analys av genuttrycket i glioblastom har visat att PDGFA-muterade tumörer är proneurala medan PDGFB-muterade tumörer oftast visar sig vara en blandning av alla subgrupper av glioblastom.

Genom att identifiera PDGFR-signalerings som en tidig och central reglerme-

kanism av tumörtillväxt har Eric Holland fortsatt fokusera på att utveckla metoder för att utröna rollen av nedströmssignalerings från PDGF-receptorn och även för att utveckla specifika hämmare som kan förhindra utveckling av avancerade glioblastom.

- **George Stark** från Lerner Research Institute, Cleveland, USA forskar på några av de signalvägar som är viktiga för inflammatorisk respons och undersöker deras betydelse i cancer. Interferoner är kortlivade signalmolekyler som utsöndras av immunceller och bindvävsceller vid vävnadsskada eller infektion. Han har visat att så kallade interferonstimulerade gener har två olika typer av respons; ett snabbt och kortvarigt som begränsar proliferation, stimulerar apoptos och stimulerar inflammation och en antiviral respons som varar i dagar.

En specifik typ av interferon, *IFN β* , uppreglerar kraftigt en mängd signalmolekyler ur STAT-familjen och nivåerna har visat sig korrelera med graden av DNA-skada i en modell av lungcancer. En långdragen men låggradig aktivering av *IFN β* ger ansamling av interferonstimulerade proteiner i cellens cytoplasma och skickar proliferationssignaler till tumören. Att bryta signalen eller att förskjuta balansen från en kronisk typ av inflammation till en mer akut typ skulle kunna vara ett sätt att hindra tumörtillväxt.

NYA BEHANDLINGSFORMER OCH MOLEKYLÄR DIAGNOSTIK

Den sista sessionen som leddes av Andreas Lundqvist och Catharina Larsson gav en inblick i den senaste utvecklingen inom immunterapi och målriktade



George Stark

behandlingar. Den handlade även om framsteg inom individualiserad medicin och nya diagnosmetoder. Dessutom framhölls betydelsen av livsstil i cancerprevention.

- Immunterapi mot cancer har visat mer och mer framgångsrik utveckling på sista tiden. Ett exempel på en lovande behandling för leukemi som har använts i en klinisk pilotstudie är användandet av CAR-uttryckande (chimeric antigen receptor) T-celler riktade mot CD19-positiva celler. Studien presenterades av professor **Carl June**, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

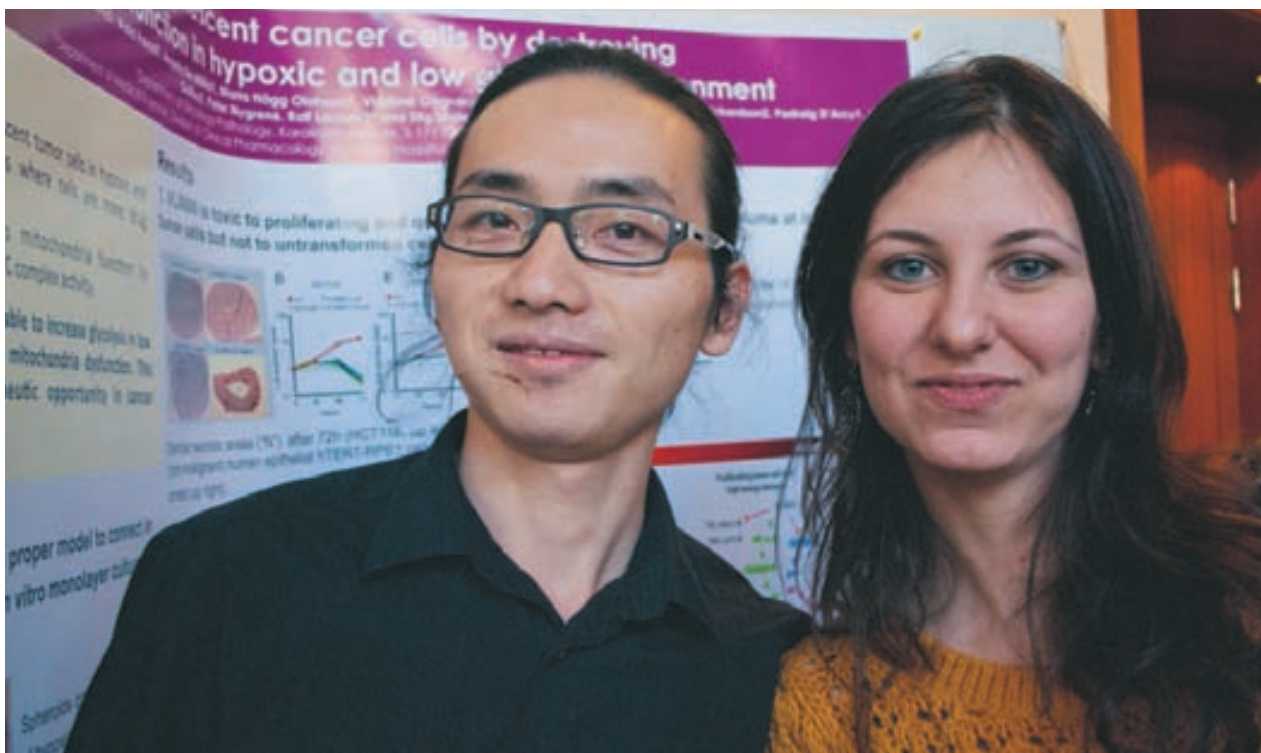
Med denna metod samlar man in patienternas egna T-celler genom leukoferes, varpå man med hjälp av ett lentivirus för in det genetiska material som kodar för en CAR. Detta består av en antikroppsdomän som känner igen CD19, kopplad till den intracellulära CD3-zeta-signaliserande domänen från en T-cellsreceptor. Den genetiska modifieringen innebär också införsel av en domän som förbättrar cellernas överlevnad. De resulterande så kallade CART19-cellerna angriper sedan både sjuka och friska B-celler som båda är CD19-positiva.

Carl June och hans grupp har behandlat tolv vuxna patienter med refraktära former av KLL eller ALL med cellinfusioner av CART19 och kunde visa att terapin fungerade helt eller delvis på tre fjärdedelar av patienterna. För två av KLL-patienterna har den kompletta remissionen nu varat i två år. Nyligen började gruppen också behandla pediatrik ALL som resulterade i komplett respons i fyra av fem patienter.

CART19-cellerna expanderade snabbt i patienterna, 100 till 10 000 gånger.



Sofia Henriksson och Mikael Lindström



Hongya Han och Pinar Akcakaya

Detta utan användning av cytokiner och de fanns sedan kvar i benmärgen i minst sex månader. Omfattningen av expansionen korrelerade med graden av respons. Nu försöker Carl June bland annat finna den optimala dosen av CART19-celler beroende på tumörbörda och få svar på vad som är mekanismen för CART19-cellernas överlevnad samt bedöma de långsiktiga riskerna med terapin.

- **Michael Postow**, läkare verksam vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA, gav en inblick i kliniska studier med en annan form av immunterapi. Ipilimumab, som är godkänd av både den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA sedan 2011, är en ny behandling mot avancerad hudcancer. Det är en human antikropp som indirekt aktiverar immunförsvaret mot tumören genom att blockera CTLA-4, en hämmande immunologisk "checkpoint" uttryckt på cytotoxiska T-celler.

Kliniska studier i fas III med ipilimumab visade en klar överlevnadsfördel för melanompatienter där omkring en fjärdedel av patienterna var i livet två år efter behandlingen. Eftersom svaret på

ipilimumabbehandlingen kan komma senare jämfört med konventionell kemoterapi även om den ger långvarig stabil sjukdom är det en utmaning att identifiera patientundergrupperna som kommer att dra nytta av behandlingen.

I detta sammanhang är det inte tillräckligt att använda typiska onkologiska markörer som beskriver bara tumören. Därför föreslås och utvärderas nya kriterier som är baserade på immunsvaret för att få en mer korrekt prognos, till exempel absolut lymfocytantal efter behandling. Dessutom poängterade Postow att överlevnadssiffrorna ännu inte är tillräckligt bra. Han och hans grupp vill därför utforska möjligheter att kombinera ipilimumab med konventionell terapi som strål- och cellgiftsbehandling.

- Sekvensering av biopsier från icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och indelning av tumörer i undergrupper baserade på drivande onkogener, det vill säga tillväxtfaktorsignalvägar som tumörer är beroende av, har nyligen lett till fler och bättre behandlingar med målriktade terapier som förbättrat patientöverlevnaden jämfört med konventionell kemoterapi.

Ett exempel på detta är tyrosinkinashämmare för patienter med NSCLC där

receptorn för tillväxtfaktorn EGF är muterad. Trots dessa framgångar har biologiska ämnen inte varit effektiva i flertalet studier och effektiva prediktiva markörer för känslighet mot läkemedlet eller eventuell resistens saknas. **John Heymach**, verksam vid MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA, antog utmaningen att hitta en diagnostisk markör för individualiserad terapi som gör det möjligt för patienter att få den behandling som gynnar dem mest.

I fas II-studien BATTLE (biomarker-integrated approaches of targeted therapy for lung cancer elimination) behandlade han och hans kollegor 255 patienter med refraktär lungcancer. De tog biopsier och baserat på fem tumörmarkörer tilldelades patienterna ett av de fyra behandlingsalternativen erlotinib, vandetanib, erlotinib plus bexarotene eller so-rafenib. Patienterna fick den behandling som enligt löpande analyser uppnådde det bästa resultatet efter åtta veckors behandling. Med BATTLE-studien har läkemedelsvetenskapen tagit ett stort steg mot individualiserad lungcancerbehandling. John Heymach har noggrant studerat interaktionerna mellan behandlingarna och markörerna och har därmed möjliggjort ett val av den bästa behandlingen för varje patient.



Ulf Landegren

• Fokus för presentationen som gavs av professor **Cornelia Ulrich**, Tyska cancerforskningscentret (DKFZ), Heidelberg, Tyskland, var reglering av energibalans och inflammation inom prevention och prognos av cancer. Cornelia Ulrich talade om inflammation, som till exempel förekommer vid ulcerös kolit, som en etablerad riskfaktor för cancer och hur aspirin och andra icke-steroida antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel (NSAID) kan skydda från olika cancertyper genom att hämma cyklooxygenas-enzymerna (COX).

Till exempel visade hon att långtidsanvändning av NSAID-preparat före diagnos av koloncancer minskade mortaliteten med omkring 20 procent. Dock poängterade hon att, eftersom kronisk NSAID-användning kan resultera i gastrointestinal toxicitet medan selektiva COX-2-hämmare är kardiotoxiska, är det viktigt att väga risken mot nyttan för individuella patienter.

Dessutom förklarade Cornelia Ulrich att fettvävnad, eller mer exakt intraabdominallfett, spelar roll i vissa typer av cancer på grund av ökad produktion av proinflammatoriska ämnen och steroidhormoner. Hon och hennes grupp undersökte i flera studier hur kost, motion eller både och påverkar uttrycket av gener i fettvävnad, men även prognosen för cancerpatienter. Hon visade på att begränsning av kaloriintag har störst inverkan på viktminskning, vilket leder till en minskning av biomarkörer för cancer som C-reaktivt protein och köns-hormoner. Fettsnål kost reducerade även återfallsrisken hos bröstcancerpatienter i tidigt stadium, medan motion förbättrade prognosen för cancerpatienter som genomgår stamcellstransplantation. Ge-

nerellt rekommenderar hon att vara "smäcker på insidan" för att vara skyddad från cancer.

• Professor **Ulf Landegren**, verksam vid Uppsala universitet, presenterade sin forskning som har som fokus att utveckla nya molekylära tekniker för analys av biomolekyler och deras funktioner, vilka kan användas inom molekulärdiagnostik. Dessa tekniker utnyttjar så kallade proximitets-prober som känner igen och binder till DNA-, RNA- eller proteinmolekyler och som då de bundit kan amplifieras och läsas av.

Det här gör det möjligt att visualisera proteiner samt deras modifikationer och interaktioner i celler och vävnader, vilket till exempel kan avslöja hur specifika molekyler påverkas vid målriktade behandlingar. Det är även möjligt att samtidigt analysera ett stort antal olika molekyler med hög känslighet, till exempel för att söka efter biomarkörer i blodprover. Sådana tekniker förväntas också få ökande betydelse vid läkemedelsutveckling och för att välja rätt behandling för individuella patienter.

NYA VÄGAR

Det var en stor skara forskare och läkare som besökte Karolinska institutet under

konferensen. Målsättningen att skapa en dialog mellan framstående forskningscenter kring de just nu hetaste ämnena inom cancerforskning gick i uppfyllelse då många av de mest framstående forskarna från USA och Europa deltog i årets konferens. Vi fick se ett flertal exempel på utveckling av individualiserad cancer-vård genom framtagande av nya verktyg inom genetisk screening av tumörer.

Det fanns ett stort fokus på tumörers mikromiljö och hur tumörstroma, makrofager och andra immunceller reglerar tillväxt och metastasering samt utveckling av metoder för att visualisera dessa processer. Vidare talades det om vikten av ökad förståelse av den immunologiska faktorn i cancer efter presentationer om prognostisering genom "immunoscore" och redovisning av effekterna av den T-cellsreglerande antikroppen ipilimumab och CD19-specifika T-celler.

Vidare har förståelse av cellmetabolismen hos cancerceller och omgivande stödjeceller genererat en mer dynamisk bild av tumörprogression och nya rön kring rollen av onkogener som p53 har öppnat fler möjligheter för utveckling av kraftfull och specifikt riktad cancerbehandling.

ERIK WENNERBERG, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, ERIK.WENNERBERG@KI.SE

VERONIKA KREMER, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, VERONIKA.KREMER@KI.SE

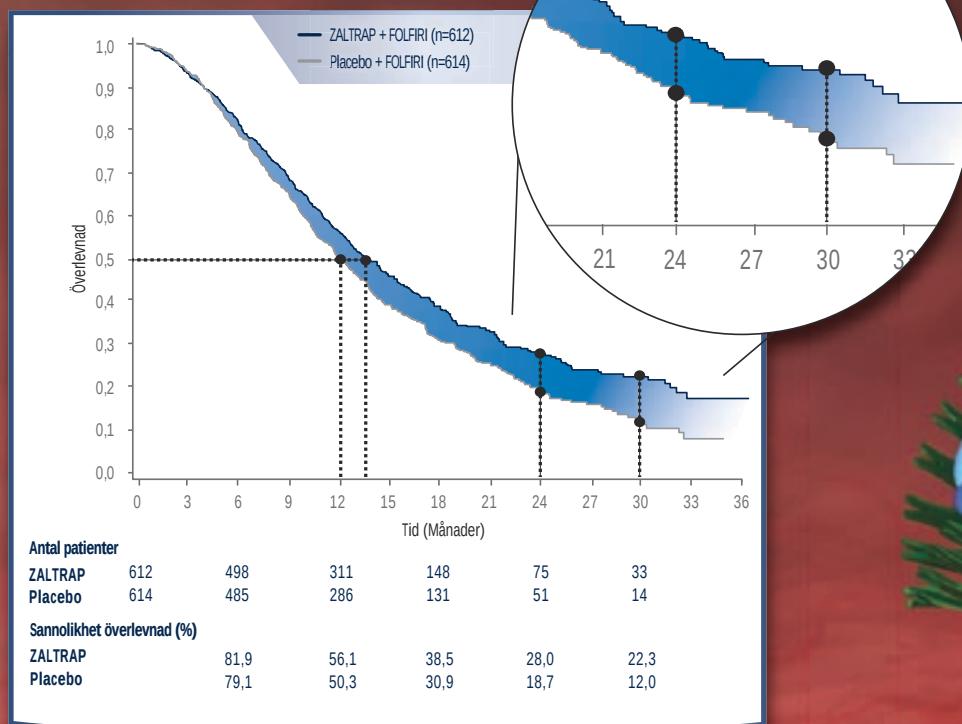
HELENA TUFVESSON STILLER DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, HELENA.TUFVESSON.STILLER@KI.SE

EMARNDDEENA HAJI CHETEH, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, EMARNDDEENA.HAJI.CHETEH@KI.SE

ZALTRAP® plus FOLFIRI - signifikant förlängd OS¹

NYHET!

2nd line behandling vid mCRC.



Multinationell, dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad.

- ◆ Median OS*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)

Referens: 1. Van Cutsem, E Taberno, Lakomy R et al. JCO 1 oktober, 2012 vol. 30 no. 28;3499-3506

ZALTRAP® (aflibercept), Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. **Datum för senaste översyn av SPC:** 2013-02-01.

SANOFI ONCOLOGY

sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se

Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

NYHET
ZALTRAP®
aflibercept

SE-AFL-13-04-04

NYTT HUS OCH NYA IDÉER lyfter Sahlgrenskas onkologi

På kort tid har onkologin vid Sahlgrenska universitetssjukhuset tagit stora steg framåt. Tack vare en unik införandemodell har en rad nya läkemedel och behandlingsmetoder introducerats. Man har också funnit nya former för samarbeten, rehabilitering och uppföljning av patienter. Och själva kliniken har totalrenoverats.

I år firas jubileum i Sahlgrenskas Jubileumsklinik!

Häromveckan var det exakt 70 år sedan den onkologiska kliniken invigdes under pompa och ståt. Pengarna kom från en insamling i samband med kung Gustaf Vs 70-årsdag 1928.

Att bekämpa cancer, eller "kräfta" som man sa på den tiden, väckte stort engagemang hos svenska folket. Hela 5 miljoner kronor samlades in (motsvarande 135 miljoner i dagens penningvärde). Förutom kliniken i Göteborg skapades jubileumskliniker i Lund och Umeå samt Radiumhemmet i Stockholm.

Redan från start var Jubileumskliniken på Sahlgrenska inriktad på strålbehandling - om än långt ifrån dagens förfinade terapi.

Den röda tegelfasaden från 1943 är sig lik, men de senaste fem åren har en genomgripande renovering skänkt kliniken ett helt nytt inre. Trebäddssalarna har till exempel försvunnit och ersatts med en- eller tvåbäddsrums, med egen dusch och toalett.

FLEXIBLA VÄRDPLATSER

Under byggnadstiden fick delar av verksamheten bedrivas i andra lokaler på sjukhusområdet, men från och med november 2012 är onkologin åter samlad i Jubileumskliniken.

- När vi planerade det nya huset sköttes mycket av den medicinska onkologin på andra kliniker. Kirurgen skötte till exempel adjuvant cytostatikabehandling vid bröstcancer, berättar Marie Lindh, verksamhetschef på Onkologiska kliniken.

ONKOLOGISKA KLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- 360 anställda, varav 61 läkare
- 57 slutenvårdsplatser
- 4 000 patienter remitteras till kliniken varje år
- 20 000 patienter gör läkarbesök varje år
- 16 700 cytostatiska behandlingar/år
- 4 000 patienter strålbehandlades 2012
- 60 559 fraktioner (strålbehandlingar) utfördes 2012

- En stor förändring efter ombyggnaden är att vi nu tar emot fler patientgrupper. Vilket i sin tur betyder fler patienter i öppenvård, till olika typer av behandlingar, med mera. Stora volymer har kommit till.

För att kunna ta emot de ökade patientströmmarna gjordes det nya huset väldigt flexibelt.

- I dag kan exempelvis varje vårdplats användas inom slutenvården eller som en resurs för öppenvården, förklarar Marie.

- Cytostatikabehandlingar ges i dag huvudsakligen inom dagvården. Men eftersom det kan ta upp emot åtta timmar kan man behöva en säng.



JUBILEUMSKLINIKEN



Urologen Sven Lundstam har, tillsammans med uroonkologen Karin Braide, tagit initiativ till en gemensam mottagning för patienter med spridd njurcancer. "Den stora vinsten är att all expertis samlas runt patienten", anser han.

Onkologiska kliniken disponerar även en vårdavdelning i grannfastigheten, Kvinnoklinikens översta plan, samt driver en onkologimottagning på Östra sjukhuset och strålbehandlingsenheten på sjukhuset i Borås.

TAR REGIONALT ANSVAR

Alla cancerformer behandlas vid kliniken, med särskilt fokus på strålterapi, såväl extern strålbehandling som brachyterapi (där strålkällor placeras i tumören) och stereotaktisk behandling (extremt fokuserad strålning).

Kliniken har ett samlat ansvar och leder utvecklingen av cancervård i Västra Götalandsregionen. Man bedriver också en omfattande konsultverksamhet på sjukhusen i Varberg, Kungälv, Uddevalla och Trollhättan (Norra Älvsborgs läns-sjukhus).

- Våra specialister besöker de regionala sjukhusen flera gånger i veckan. Det är inget egentligt uppdrag, men det är vårt sätt att ta ansvar för onkologin i västra Sverige, säger Marie Lindh.

- Den vård man behöver ofta, den ska finnas nära. Därför har varje sjukhus byggt upp en mottagning med onkologisjuksköterskor, med mera. Våra konsulter leder den medicinska onkologin och ordinerar till exempel cytostatikabehandlingar.

POLIKLINISERINGEN ÖKAR

Verksamheten på Sahlgrenska universitetssjukhuset är upp-lagd för att skapa maximal effektivitet.

- Det ställs hårda krav på vår verksamhet, vi ska göra samma saker som förr men med lite mindre resurser.

Onkologiska kliniken har i dag 14 färre slutenvårdsplatser än för ett år sedan.

- I stället har vi utvecklat och ökat polikliniseringen. Det man låg inne för tidigare ligger man inte inne för i dag, fram-förallt cytostatikabehandlingar. Det tar mindre resurser och de flesta patienterna tycker också det är bra.

Samtidigt ökar risken för att man "slår i taket".

- Vi jobbar jättemycket med att koordinera vårdplatserna, det tar faktiskt tid från vården, säger Marie och ger ett aktu-ellt exempel:

- Just denna vecka har vi intagningsstopp på en vårdavdel-ning på grund av vinterkräksjukan. Det är fruktansvärt käm-pigt, vi får lägga mycket tid på att finna andra lösningar för varje patient.

Ett annat resursproblem hänger samman med de förbätt-rade vårdresultaten. Allt fler lever allt längre. Många patien-ter går på behandlingar under lång tid, kanske 10-15 år. Sam-tidigt som allt fler insjuknar.

- Det innebär ett växande ekonomiskt problem för oss, vi har inte fått några nya pengar för att incidensen ökar.

UNIK MODELL FÖR INFÖRANDE

Trots de tuffa ekonomiska ramarna har Marie Lindh ändå en positiv syn på utvecklingen av vården. På cancerområdet tas nya mediciner och metoder fram i snabb takt, problemet är ofta att de är dyra i introduktionsskedet.

I Västra Götaland tillämpas sedan 2008 en strukturerad process kallad "Ordnat införande", vilket underlättar intro-duktionen. En unik modell, som väckt stort intresse och är på gång att införas i andra landsting.

- Det är en kolossalt välordnad struktur, som är väldigt mycket värd då läkemedel är en stor kostnad i verksamheten, menar Marie Lindh.

- I praktiken betyder det att vi två gånger om året skickar in ansökningar om att få börja använda nya läkemedel och behandlingsmetoder.

Bedömningen sker på regional nivå.

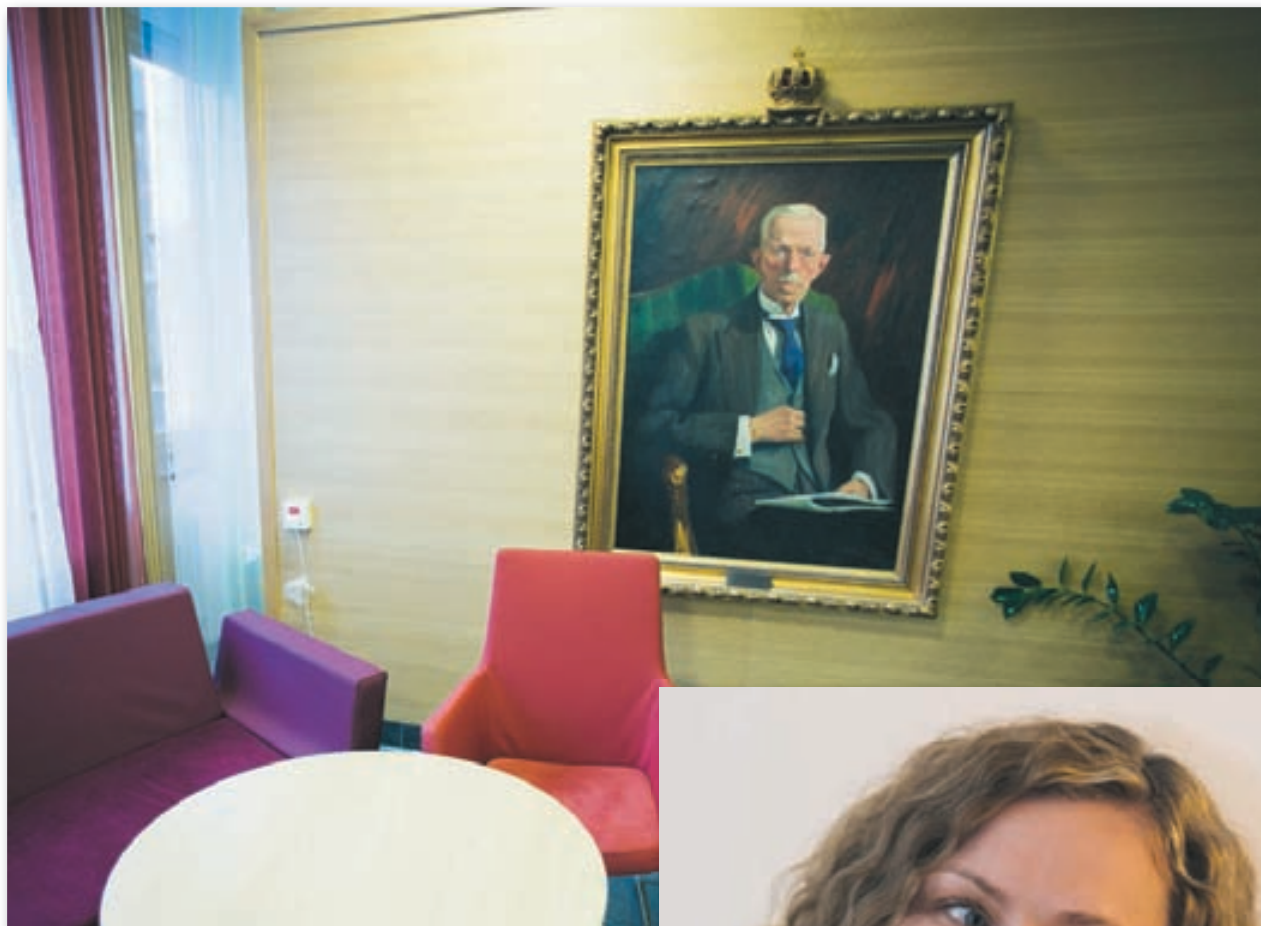
- Tycker man att evidensen är god får vi klartecken att börja behandla patienter. Då är finansieringen säkrad under introduktionsskedet. Det innebär att vi alltid kan ligga i ut-vecklingens framkant, säger Marie Lindh.

För närvarande har kliniken sökt fem nya läkemedel. Be-sked lämnas i juni.

- När det gäller metoder har vi till exempel kunnat tek-nikutveckla strålterapien med PET/CT som underlättar dospla-neringen inför strålbehandling.

Den "nya" Jubileumskliniken får ta emot större patientvolym. "Det lö-ser vi med flexibla vårdplatser och ökad poliklinisering. Men samtidigt har risken ökat att 'slå i taket'", säger Marie Lindh, verksamhetschef.





Porträttet av Gustav V möter besökarna i väntrummet i huvudentrén.

För Marie och hennes kollegor på kliniken är det viktigt att alla som behöver får tillgång till de nya läkemedlen och metoderna.

- Vi kämpar för att vården ska vara jämlik, både i regionen och i landet.

- Tyvärr är det inte alltid så i dag, vissa får av olika skäl vänta alltför länge innan de kommer under specialistvård. Det visar till exempel de multidisciplinära videokonferenser Sahlgrenska universitetssjukhuset infört och dit andra sjukhus kan koppla upp sig.

Genom videokonferenserna kan man säkra att alla får lika vård, man uppnår en samsyn kring vilka behandlingar som är lämpliga - samtidigt som man sprider kunskap.

NY MOTTAGNING FÖR NJURCANCER

Konferenserna är ett resultat av det system med "regionala processägare" som utses av Regionalt Cancercentrum Väst, ett samarbete mellan Västra Götalandsregionen och Region Halland.

Processägarna, en för varje cancertyp, är erfarna läkare som har till uppgift att på ett kreativt sätt arbeta med att förbättra vården och vårdprocessen.

"Vi ser stora fördelar", säger sjukhusfysikern Anna Karlsson Hauer. När Sahlgrenska införde gating valde man Real-time Positioning Management, som bygger på att patienten djupinandas och håller andan.





Nya, avskilda miljöer har skapats i väntrummen. Här kan patienter och vårdpersonal slå sig ner för ett samtal i lugn och ro.

På Sahlgrenska universitetssjukhuset har det lett till ett nytt samarbete kring spridd njurcancer. En mottagning med urologisk och onkologisk kompetens öppnades i april i år.

- Det är den första i sitt slag. På detta sätt får patienten tillgång till all expertis på ett ställe, säger urologen och processägaren Sven Lundstam, som tagit initiativet tillsammans Karin Braide, processägare inom uroonkologi.

Sedan 2006 har det kommit sju nya mediciner som kan hjälpa patienter med metastaser: TKI-preparat och mTOR-hämmare kan "svälta ut" tumörer genom att strypa blodtillförseln. Och fler är på väg konstaterar Sven Lundstam.

- Det innebär nya möjligheter men också att behandlingen blir mer komplex. Som urolog blir det allt svårare att vara uppdaterad på onkologiska behandlingar. Därför har vi skapat en gemensam mottagning.

Mottagningen är fysiskt placerad på Urologiska kliniken, men drivs av Onkologiska kliniken (klinikerna ligger nära varandra). Den bemannas av två sjuksköterskor från vardera kliniken och tre onkologer med urokompetens.

- Tidigare hade vi två likadana mottagningar på samma sjukhus för patienter med spridd njurcancer. Göteborgarna



"Vi vet att risken för framtida hjärtinfarkt ökar för bröstcancerpatienter som får strålning mot hjärtat. Med gating minskar vi den risken", säger onkologen Dan Lundstedt.



"Gatingbehandlingen tar kanske fem minuter längre, men de stora fördelarna överväger", säger onkologisjuksköterskan Maria Kastberg.



Totte Johansson och Ann Carlstrand, vårdenhetschefer inom onkologi respektive urologi, är positiva till samarbetet i den nya mottagningen för njurcancerpatienter: "Nu sätter vi patienten i centrum - på allvar."

gick till Urologen, de regionala patienterna kom till oss på Onkologen, förklarar specialistläkare Åsa Jelvert.

- Vi jobbade lite olika, två olika kulturer utvecklades. Därför är det lite som att två världar möts när vi nu börjar samarbeta.

Den gemensamma mottagningen har bara varit igång några veckor, men Ann Carlstrand, vårdenhetschef inom urologisk öppenvård, är mycket positiv.

Lars Ny är överläkare på kliniska prövningsenheten: "Vår klinik är i dag ett självklart center för studier kring malignt melanom", säger han.



- Vi stöttar varandra på ett bra sätt. Alla inser att det är bättre för patienten att ha både urologisk och onkologisk expertis runt sig, att slippa bli skickad mellan klinikerna.

Totte Johansson, vårdenhetschef på Onkologen, framhåller att det blir mer jämlikt för patienterna.

- Alla har ju rätt till lika god vård, det ska inte spela någon roll om du bor i Göteborg eller Bengtsfors.

Annika Baan samordnar kliniken vetenskapliga studier. Just nu är 74 studier igång. "Finansieringen är ofta ett problem", säger hon.

GATING SKONAR HJÄRTAT

Parallellt med den medicinska utvecklingen sker en mycket spännande utveckling av behandlingsmetoder.

Ett exempel är gating, en andningsanpassad teknik för strålbehandling av bröstcancer, som utförts på Sahlgrenska sedan maj 2012.

Med tekniken, som ursprungligen kommer från Japan, vill man minska risken för framtida bieffekter, genom att undvika bestrålning av hjärtat.

- Vi vet att risken för att drabbas av en framtida hjärtinfarkt och hjärtdöd ökar för bröstcancerpatienter som utsatts för bestrålning mot hjärtat, säger onkologen Dan Lundstedt.

På 1990-talet började denna bieffekt uppmärksammas på allvar. Vilket hänger samman med den ökade överlevnaden bland kvinnor som opererats och behandlats för bröstcancer.

- I dag lever nästan 90 procent av dessa kvinnor efter fem år, nästan 80 procent efter tio år och en majoritet avsevärt längre än så. Och ju längre man lever, utan att cancer kommer tillbaka, ökar risken att dö av någon annan orsak.

Även tidigare har man, i möjligaste mån, tagit hänsyn till att skydda hjärtat vid strålbehandling.

- Vi började med skiktröntgen i slutet av 1990-talet. Innan dess kunde vi inte se exakt var hjärtat och lungan satt i förhållande till strålmålet. Sedan 1999 är det standard att vi skiktröntgar patienten inför en dosplanering, berättar Dan Lundstedt.

- Tidigare var vi ibland tvungna att justera behandlingsområdet för att minska strålmålet om vi var rädda för biverkningar. Eller så fick man ta större risker om det var en tumör som gjorde att man inte kunde beskära.

Gating har förändrat bilden radikalt. Tekniken har använts i Danmark sedan 2002. I Sverige introducerades den på Skånes universitetssjukhus i Malmö 2007.

På Jubileumskliniken, där man under ett år behandlat drygt 100 patienter, använder man en delvis annorlunda metod än i Malmö.

- Vi låter patienten djupinandas och hålla andan under strålbehandlingen, medan man i Malmö arbetar med djup friandning. Båda metoderna används i Danmark, berättar sjukhusfysikern Anna Karlsson Hauer.

”Alla cancerformer behandlas vid kliniken, med särskild fokus på strålterapi, såväl extern strålbehandling som brachyterapi och stereotaktisk behandling.”

PATIENTEN STYR STRÅLNINGEN

Vid gatingen läggs patienten i ett fixerat läge i en vanlig linjäraccelerator. En liten box placeras på bröstet, som kommunicerar med en kamera, placerad på väggen vid förändan.

Via en spegel kan patienten själv se skärmbilden som visar bröstkorgens position. Är bröstkorgsväggen för lågt ner sker ingen bestrålning. När patienten andas in och avståndet till hjärtat blir tillräckligt stort utförs ett strålningsfält under tio till femton sekunder.

- Patienten ser hur långt hon har kvar till markeringen dit bröstkorgsväggen ska nå. Genom att andas djupare når hon dit och sätter på så sätt själv igång behandlingen, berättar onkologisjuksköterskan Maria Kastberg.

Kliniken har köpt fem gatingsystem, kameror med boxar och mjukvara. Ett system är till för att patienten ska kunna öva sin andning tillsammans med personal innan skiktröntgen. Ett system är placerat vid skiktröntgen. De övriga tre är fastmonterade på tre av klinikkens elva linjäracceleratorer.

Gating har även införts i Karlstad och Umeå och väntas snart spridas till fler kliniker. En nationell arbetsgrupp, med Sofie Ceberg, sjukhusfysiker vid Skånes universitetssjukhus i Malmö som sammankallande, har bildats inom Svenska bröstradioterapigruppen för att samordna verksamheten och ta fram riktlinjer.

Sahlgrenska har bidragit med data och utvärdering kring de andningsanpassade behandlingarna.

BESVÄRANDE SYMTOM FÖLJS UPP

Det är inte bara strålningsbehandling av bröstcancer som kan ge oönskade bieffekter. Strålning mot bäckenområdet, till exempel vid gynekologisk cancer, kan ge en rad besvärande symtom.

Åtta av tio drabbas av förändrade avföringsvanor, som lösa avföringar, plötsliga avföringsträngningar, gaser och läckage. Nedsatt sexuell funktion, besvär från urinvägarna och lymfödem är andra vanliga problem.

Ett projekt för uppföljning och behandling av fysiska symtom och nedsatt sexuell funktion, finansierat av regionala cancerinitiativet i Västra Götalandsregionen, pågår sedan hösten 2010 på Jubileumskliniken.

- Det är ett eftersatt område och vissa menar att besvären är något patienterna får leva med, säger Gail Dunberger, onkologisjuksköterska och medicine doktor i onkologi.

TIDIGA INSATSER VIKTIGT

I sitt avhandlingsarbete rapporterade hon om just bieffekterna av strålbehandling mot bäckenområdet. Även Karin Bergmark, som är projektledare för mottagningen, har skrivit en avhandling om symtom efter cervixcancer med fokus på sexuell dysfunktion.

- Våra avhandlingar utgör nu den vetenskapliga grunden för projektet, berättar Gail Dunberger.

Hon konstaterar att tidiga insatser, noggrann utredning och behandling har betydelse för kontroll av symtomen.

Lymfompatienten Åke Eriksson, 67, har just förberetts med moulage och CT-röntgen, inför en strålbehandling mot smärta i ryggen. "Det är den bästa kliniken i världen, skriv det! Jag är imponerad av det mesta, inte minst över hur logistiken fungerar", säger han.



... kliniken i fokus

- Vi menar att tidiga insatser minskar risken för manifesterade symtom och de långsiktiga besvären kan lindras.

Projektet vänder sig till kvinnor i regionen som behandlats vid Jubileumskliniken eller Borås sjukhus för gynekologisk, anal eller rektal cancer (hittills cirka 600). Från i år tar mottagningen även emot män som strålbehandlats vid analcancer.

Innan besöket svarar patienterna på en enkät kring symtomen och hur de påverkar deras dagliga liv. De har också fått fylla i en "önskelista" om vad de vill ha hjälp med.

- Vi erbjuder upp till fem besök plus uppföljningar på telefon. Vårt mål är att behandla eller lindra patienternas besvär och ge dem verktyg för att kunna leva ett så normalt liv som möjligt.

VILL BRYTA ISOLERING

På mottagningen får patienterna råd om hur de kan normalisera avföringen med hjälp av bulkmedel och att försöka träna på att hålla avföringen längre vid trängningar. Ibland remitteras patienter vidare till andra experter.

- Det är viktigt att bryta den isolering många patienter väljer, menar Gail Dunberger.

De sexuella besvären kan bestå i nedsatt lust, smärtor vid sex eller vaginala förändringar. Utöver sexuell rådgivning erbjuds patienterna bland annat lokalt östrogen eller utprovning av vaginala stavar.

Gail Dunberger understryker vikten av tidiga åtgärder. Målet är att cancerrehabiliteringen ska starta vid diagnos och gå hand i hand med behandlingen av cancersjukdomen.

- Vår strävan är att alla patienter får en individuell rehabiliteringsplan redan när diagnosen ställs. Det betyder mycket, då blir själva planen en del av rehabiliteringen och ger patienten en tydlig signal om att sjukdomen ska övervinnas.

SENEFFEKTER FÖLJS UPP

När en cancerpatient friskförklarats betyder det inte att alla problem är över. Ett länge förbiset område som hamnat mellan stolarna är uppföljningen av vuxna personer som haft cancer som barn.

I november 2012, i samband med återinvigningen av Jubileumskliniken, skapades just en sådan uppföljningsmottagning.

- Man har i och för sig vetat länge att barn som behandlats för cancer drabbas av olika hälsoproblem senare i livet. Men man har inte kunnat göra något åt det, säger Marianne Jarfelt, barnonkolog.

- Inom barnsjukvården har vi inte haft möjlighet att gå över 18-årsgränsen. Och på vuxensidan har det inte funnits någon intresserad.

Bilden kompliceras av att man kan ha många olika typer av biverkningar, som kanske inte visar sig förrän i 30-40-årsåldern.

DUBBELT ANTAL SJUKBESÖK

2009-2011 genomförde Onkologiskt centrum en studie av nu vuxna personer som behandlats för cancer som barn mellan 1985 och 2001, som friskförklarats och som bodde kvar i Västra Götalandsregionen.



Sjukhusfysikern Anna Karlsson Hauer och sjuksköterskan Mona Riström Waite (t h) förbereder CT-röntgen. De röda strålarna rikts mot "target". Den individuellt formade toraxfixationen ska hålla patienten i exakt rätt läge.

Denna grupp visade sig i vuxen ålder ha dubbelt så många besök på sjukhus och vårdcentraler som andra vuxna. Deras vårdtider på sjukhus var tre gånger så långa och vårdkostnaderna tre gånger så höga.

När Marianne Jarfelt utsågs till regional processägare för barncancervård 2010 öppnades en möjlighet att göra något åt situationen.

- Då ansåg vi gemensamt inom barncancervården att detta var det viktigaste att ta tag i.

Först identifierades hur många patienter som fanns i upptagningsområdet, personer som i dag är över 18 år gamla och som behandlats för cancer från 1985 och framåt. Antalet visade sig vara cirka 1 000.

Nästa steg var att se var i vården dessa personer fanns i dag.

- Vi visste att många har endokrina problem. Vi upptäckte också många med neurokognitiva problem som trötthet och nedsatt minnesförmåga, som kan sättas i samband med strålbehandling mot hjärnan, förklarar Marianne Jarfelt.

I förberedelserna ingick också en internationell utblick.

Bröstcancerpatient förbereds inför strålbehandling med gating-teknik. Infrarött ljus går från kameran på väggen till reflektorn i en liten box på patientens bröstorg. Patienten själv kan, via en spegel, följa sin egen inandning.





"Här kan vi få svar på våra frågor, det är den största fördelen", menar Marcus Wilhelmsson, som hade cancer som barn. På uppföljningsmottagningen möter han fr v Marianne Jarfelt, barnonkolog, Kirsti Pekkanen, specialistsjuksköterska och Chichi Malmström, socionom/kurator.

- Vi var bland annat i Leeds och tittade på det engelska systemet, där man kommit långt med uppföljningsmottagningar och skapat ett nationellt evidensbaserat program, berättar specialistsjuksköterskan Kirsti Pekkanen.

PATIENTERNAS BEHOV STYR

Sedan starten i november har uppföljningsmottagningen, i en första fas, bjudit in dem som behandlats för sarkom eller Hodgkins lymfom som barn.

- Det är totalt 125 personer och drygt 50 av dem har gjort ett första besök på mottagningen, säger Kirsti Pekkanen, som tillsammans med Marianne Jarfelt och kuratorn Chichi Malmström bemannar mottagningen två eftermiddagar i veckan.

- Jag blev inkopplad efter ett dialogmöte med några ur målgruppen våren 2012. Då fördes det fram önskemål om att mottagningen även skulle ha psykosocial kompetens, säger Chichi Malmström.

- Nu är vi här alla tre och vi lär oss hela tiden. Det är viktigt för oss att det är patienternas behov som styr, inte våra egna.

En av dem som var med på dialogmötet, och som också hunnit besöka mottagningen, är Marcus Wilhelmsson, 38.

- Kompetensfrågan är viktig. De vi möter här måste vara pålästa annars är det meningslöst. Vi som haft cancer som barn kan ofta mer om våra egna sjukdomar än de flesta läkare, säger han.

Marcus drabbades av Ewings sarkom som 12-åring. Cern satt i ett revben.

Operation, cytostatika och strålning sattes in. Två år senare friskförklarades han.

- Jag fick veta att det kunde uppstå komplikationer senare,

bland annat att fertiliteten kunde vara ett problem, berättar han och sneglar på barnvagnen intill.

Där ligger Agnes, hans 15 månader gamla dotter. Marcus fick hjälp på fertilitetskliniken, strax intill Jubileumskliniken.

"Det man låg inne för tidigare ligger man inte inne för i dag, framförallt cytostatikabehandlingar."

- Det här hände ju innan den här mottagningen startade, men det visar behovet av att kunna få svar på sina frågor, menar han.

KOLLADE SJÄLV UPP HJÄRTAT

Marcus beskriver sig själv som en person som gärna gör en koll för mycket än en för lite.

- När det dykt upp frågor som inte vanliga läkare kunnat svara på har jag ringt upp den barnonkolog som behandlade mig när jag var sjuk.

I likhet med ungefär hälften av barncancerpatienterna medicinerades han med antracykliner, vilket kan påverka hjärtats pumpförmåga. Hjärtat kollade Marcus upp, på eget initiativ, för elva år sedan.

Trots sin vetgirighet fick Marcus en del nya insikter om sin situation vid sitt första besök på uppföljningsmottagningen i april i år.

- Jag fick till exempel veta att en av medicinerna jag fick då kan ge problem om jag andas i en syrgastub eller vid nar-kos. Det hade jag ingen aning om.

- Jag visste inte heller att det var en sådan enorm seneffekt på strålningen. Att jag fortfarande, 25 år senare, inte bör vis-tas i solen med bar överkropp på grund av risken att utveck-la hudcancer. Det var ju bra att få reda på.

Marianne Jarfelt är övertygad om att många som haft can-cer som barn behöver den hjälp mottagningen kan ge. Sam-tidigt kan sjukvården dra viktiga erfarenheter - och spara pengar. Projektiden löper ut 2015.

SÅ TYCKER PATIENTERNA OM "NYA" JUBI-LEUMSKLINKEN

En väntrumsundersökning genomfördes i april i år. Några resultat:

• 79 procent uppgav att de kom in på avtalad tid. 16 procent fick vänta i 15 minuter. Två patienter hade fått vänta en halvtimme eller mer.

• 63 procent uppgav att besöket uppfyllde deras för-väntningar i allra högsta grad (10 på en skala 0-10). Resten skattade sig mellan 7-10.

• 94 procent upplevde att de fått tillräcklig informa-tion inför besöket.

• 96 procent upplevde att läkaren/sjuksköterskan tog sig tid med patientens frågor.

- Fram till dess ska vi visa att vi behövs. Vår förhoppning är att mottagningen på sikt blir en permanent verksamhet.

INTENSIV FORSKNING

Onkologen på Sahlgrenska vill vara med och driva utveck-lingen, ständigt ligga i framkant. Därför bedrivs en intensiv forskning i både experimentellt och kliniskt perspektiv.

Det inkluderar spetsforskning inom konform strålterapi, ASTAT-projektet (professor Ragnar Hultbom, se Onkologi i Sverige nr 5/2011), utveckling av tumörpositioneringssystem vid strålbehandling (docent Bo Lennernäs) och klinisk cance-repidemiologisk forskning av internationell toppklass (profes-sor Gunnar Steineck).

För närvarande är kliniken delaktig i 74 vetenskapliga stu-dier och ytterligare tio är på gång.

Annika Baan är vårdenhetschef för FoU och handlägger ansökingarna till den kliniska prövningsenheten (KPE), som är helt finansierad av externa medel.

- Vi är en servicefunktion, dels för läkemedelsföretagen, dels för provare, oftast läkare, som vill bedriva kliniska stu-dier på ett kvalitetssäkert sätt.

Det blir mycket administration runt en studie: regler ska följas, myndigheter ska kontaktas, andra specialiteter behöver kanske involveras, resurser ska plockas fram och så ska studien förstås finansieras.

Annika Baan är spindeln i nätet som håller i alla trådar, tillsammans med forskningssjuksköterskorna. När en studie ska finansieras fokuseras den vetenskapliga frågeställningen och nyttan för patientgruppen.

- Vi kan räkna på vad studien kommer att kosta jämfört med de framtida besparingar den kan leda till. Sedan kan vi ge förslag till provaren om var han eller hon kan söka pengar, till exempel hos olika fonder, förklarar hon.

- Det finns också en möjlighet att söka pengar ur kliniken egen budget, men då måste det vara ett tydligt samband mel-lan studien och framtida vinster för verksamheten.

Sju forskningssjuksköterskor finns knutna till KPE. De ser till att arbetet genomförs kvalitetssäkert, enligt lokal SOP (standard operation procedures) och GDP (good clinical prac-tice). Några sköterskor har även monitoreringsuppdrag.

LÄKEMEDELSFÖRETAG NEKADES

Över 90 procent av studierna får i slutändan grönt ljus.

- Vi har ännu aldrig hamnat i en diskussion där jag, An-nika och provaren inte kommit överens om att en studie ska gå hos oss eller inte, säger docent Lars Ny, som är medicinskt ansvarig på KPE. Ytterst har dock verksamhetschefen det slutliga mandatet.

Så de som får nej godtar det beskedet?

- Absolut, när det gäller provare, oavsett om det är en aka-demisk eller företagssponsrad studie. Läkemedelsföretagen kan däremot ibland bli missnöjda med våra beslut ibland.

Anledningen, menar han, är då oftast att det saknas en rimlig relation mellan den medicinska nyttan och ekonomin i studien. Han tar ett exempel:

- Ett företag kommer till oss och säger att man har en ny behandling som man vill studera på en specifik cancerpopula-tion. Företaget tillhandahåller gratis läkemedel inom ramen för studien.

- Men vi ser att patienterna kommer att behöva det här läkemedlet även lång tid efter studien, utan att vi värderat nyttan av behandlingen i ett helhetsperspektiv. Då är det, helt plötsligt, vi som väntas stå för fiolerna. Då säger vi: stopp och belägg, den typen av studier ställer vi inte upp på.

Lars Ny menar att fri tillgång till studieläkemedel är ett rimligt krav för de patienter som har fortsatt god effekt av behandlingen.

PROVAR NYA PRINCIPER

Bland pågående studier lyfter han gärna fram KEES-studien, en regionalt initierad studie som tittar på kombinationsbe-handling med läkemedel vid prostatacancer. Provarare är Bo Lennernäs och med dr Ingela Franck Lissbrant.

- Syftet är att hitta ett alternativ till resurskrävande och toxiska cytostatikabehandlingar. En principiellt väldigt viktig studie när den initierades, menar Lars Ny.



Strålterapiens nya väntrum: En oas med massor av växter och ljusinsläpp från taket. Onkologisjuksköterskorna Christina Thuresson och Per Åkesson förbereder inför nästa patient. Här görs över 60 000 fraktioner/år.

Ett annat exempel är studier med målriktade läkemedel som tilläggsbehandling för patienter med lymfkörtelmetastaserat malignt melanom. Ansvarig huvudprövare är med dr Ulrika Stierner.

- Detta är en helt ny typ av terapi där man tittar på nya läkemedel inom en tumörgrupp som hittills inte haft några tilläggsbehandlingar efter kirurgi. I studien provas två nya principer, en kombination av BRAF-hämmare och MEK-hämmare i jämförelse med placebo.

- Tanken är att patienterna ska få behandling under ett års tid och sedan följas under fem års tid. Den här typen av studier måste få ta tid.

STUDIER INOM MALIGNT MELANOM

Lars Ny understryker att det alltid finns risker och att kliniken aldrig kan friskriva sig från det medicinska ansvaret. En

potentiellt kontroversiell studie gällde Yervoy, en väldigt dyr behandling av spritt malignt melanom.

- Vi deltog i en studie med detta läkemedel förra året. Biverkningarna kan vara väldigt svåra, till och med livshotande. I ett större material bedömer vi ändå att nyttan är större än riskerna. De som överlever hämtar hem vinsten.

De studier vid Jubileumskliniken som Lars Ny är mest stolt över gäller, kanske inte så förvånande, behandlingsrekommendationer för strålbehandling:

- Framförallt ett flertal studier gällande huvud, hals och lungcancer, konstaterar han.

- Tittar vi på de stora studierna med nya läkemedel för bröstcancer och malignt melanom är vi mycket aktiva och drivande. För studier inom malignt melanom är vår klinik i dag, enligt min mening, ett självklart center!

TEXT: BJÖRN HULTMAN
FOTO: JORMA VALKONEN





Nu kan du lätta
patienternas börda
på ett helt nytt sätt.

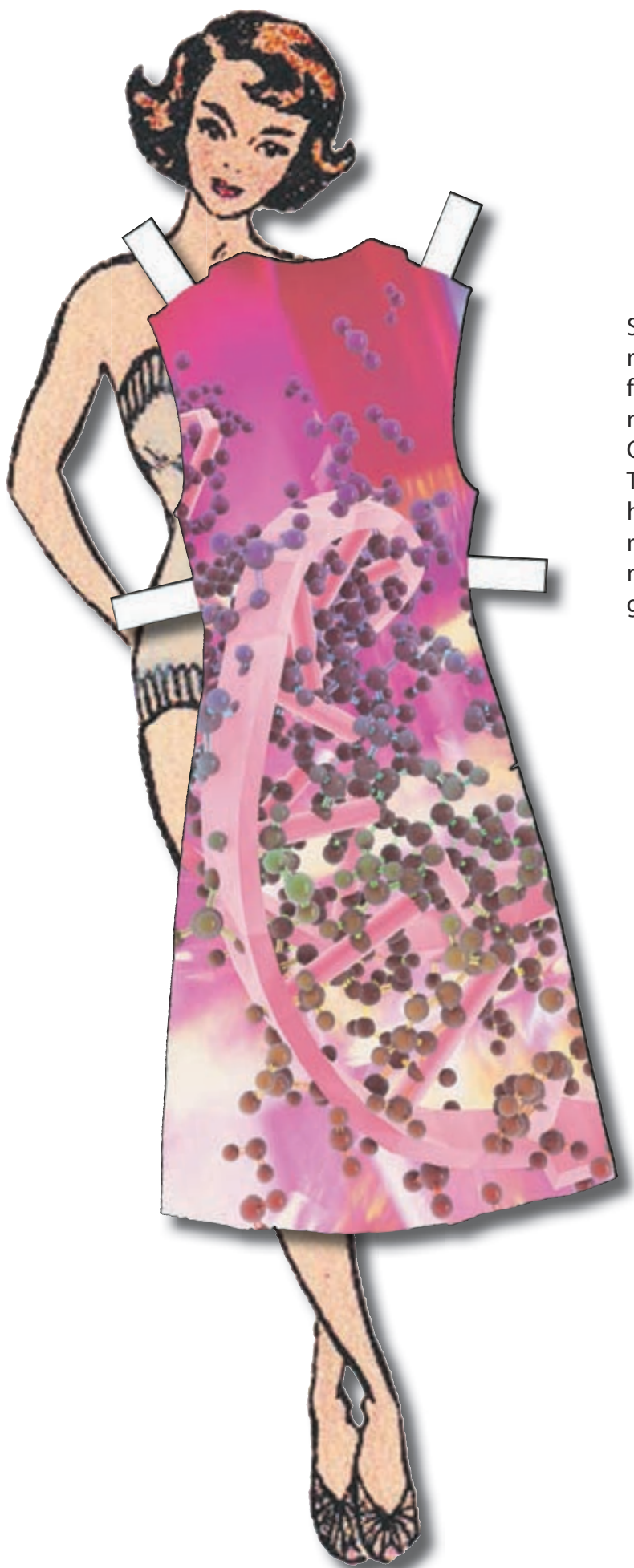
Den första godkända JAK1/JAK2-hämmaren vid myelofibros

Myelofibros är en svårt handikappande sjukdom där splenomegali och en rad andra symtom försämrar patientens livskvalitet till en nivå som motsvarar den vid AML. Men nu kan du med hjälp av Jakavi lätta sjukdomsbördan för den här utsatta gruppen. 97 % av de behandlade patienterna uppnådde en snabb och bestående reduktion av sin mjältdvolym, i tillägg till en signifikant förbättring av övriga symtom^{1, 2} – vilket ökade livskvaliteten. Jakavi tolereras också väl och har en hanterbar säkerhetsprofil.¹⁻³ Lätta bördan nu.

 **JAKAVI**TM
ruxolitinib

Jakavi (ruxolitinibfosfat) **Indikation:** Jakavi är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycythaemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros. **Dosering:** Rekommenderad startdos av Jakavi är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal på 100 till 200 (x 10⁹/l) och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal >200. Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan 50 och <100. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet. **Kontraindikation:** Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under 50 eller absoluta neutrofilal under 0,5. **Förpackning:** Burk om 60 tabletter i styrkorna 5, 15, och 20 mg. För pris, se www.fass.se. Produktresumén godkänd 2012-08-23. R, EF. ATC-kod L01XE18. För fullständig information se www.fass.se.

Referenser: 1. Harrison C et al. N Engl J Med. 2012;366(9):787-798. 2. Verstovsek S et al. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807. 3. www.fass.se



Sveriges ställning som en ledande medicinsk forskningsnation utmanas från flera håll. Hur utmaningarna ska mötas togs upp vid ett seminarium på Onkologidagarna i Linköping. Thomas Hatschek var en av föredrags-hållarna och pekade på Sveriges goda möjligheter för forskning på mindre men specifika, väl selekterade patient-grupper som en möjlig väg framåt.

Individstyrd behandling en möjlig väg för svensk klinisk forskning

Thomas Hatschek, docent och överläkare vid Radiumhemmet, inledde med att ge en bild av dagsläget. Antalet nya prövningar har minskat de senaste åren och utvecklingen är liknande i alla utvecklingsfaser. Även om onkologi fortfarande står sig relativt bra tack vare den intensiva forskningen på området blir de svenska patienterna allt färre i de prövningar som vi deltar i. Bland orsakerna till detta pekade Thomas Hatschek bland annat på att Sverige har fått ett rykte om sig att vara ett dyrt land att förlägga studier i, att många länder i Asien med stora befolkningsunderlag har blivit mer lättillgängliga för studier och att vi har idag färre inhemska bolag som utvecklar läkemedel.

– En viktig punkt är också att huvudmännen ofta prioriterar sjukvårdsproduktionen högre än den kliniska forskningen. Inklusionstakten i studier är låg, vilket inte enbart beror på att landet är glesbefolkat utan även på strukturella problem ute i regionerna med rutiner och arbetssätt som försvårar deltagande i studier, hävdade Thomas Hatschek.

NYA STUDIEFORMER I EN INDIVIDANPASSAD ERA

Vi ser också nya sätt att genomföra kliniska studier i en era där individanpassning av behandlingar blir allt vanligare. Dagens standardupplägg är studier på hundratals eller, vid adjuvanta behandlingar, tusentals deltagare. För vissa behandlingar krävs metaanalyser med tusentals patienter från ett flertal studier för att kunna särskilja små vinster för den ena behandlingen över den andra. Även om det i vissa fall varit en fungerande metod så ifrågasätts om detta är rätt väg framåt när utvecklingen går mot att med kunskap om varje tumörs biologi selektera patienter specifikt med en eller flera biomarkörer och på det sättet kunna nå längre.

– Trots kunskapen om effekten av en behandling på gruppnivå kan vi fortfarande inte förutsäga effekten av den i det enskilda fallet, sade Thomas Hatschek. Är det inte dags att tänka om?



”Den molekylära vetenskapen gör att vi inte längre kan titta på tusentals patienter i övergripande studier.”

Thomas Hatschek



”Vi behöver få fram fler kliniskt användbara biomarkörer och i detta arbete är de svenska registren av stort värde.”

Henrik Lindman

Thomas Hatschek beskrev därefter ett nytt sätt att bedriva kliniska studier där Sverige och Norden har goda möjligheter att vara världsledande. I detta nya paradigm inkluderas patienterna i studier baserade på molekylära karakteristika. Patienter tillfrågas om de vill delta i en studie och ger samtidigt tillstånd till att prover från tumören tas. Analyser av tumörmateriel ger mer kunskap och en möjlighet att identifiera och validera biomarkörer som kan användas för val av rätt patient till rätt studie. Mot bakgrund av detta beslutas vilken behandling patienten bör erhålla och därefter testas effekten enligt etablerade protokoll i randomiserade, prospektiva studier. – Fördelen med detta upplägg är att man redan från början sällar fram de patienter som har goda möjligheter att svara på den specifika behandlingen, påpekade Thomas Hatschek, istället för att testa ett läkemedel i breda grupper och i efterhand försöka identifiera patienter som svarat extra bra.

Thomas Hatschek exemplifierade med att man vid en stor studie på tusentals patienter kanske kunde se ett bättre svar i en mindre grupp och att man därefter gjorde nya studier på allt mindre grupper. I den nya typen av studier skulle man istället kunna identifiera och selektera patienter som troligen skulle svara bra på behandlingen redan från början och därför kunna se en skillnad i effekt mellan olika behandlingar i en studie på betydligt färre patienter. Man skulle samtidigt få mycket mer biologisk kunskap om sjukdomen.

UTVECKLING AV MULTIPROFESSIONELLA NÄTVERK

För att kunna förverkliga denna typ av studier behöver den translationella forskningen, överföringen av kunskap mellan laboratoriet och kliniken och tillbaka, utvecklas och intensifieras. Thomas Hatschek påpekade att nätverken över professionsgränserna är basen för denna utveckling och en avgörande fråga för Sveriges och Nordens ställning i framtiden. Samarbetet mellan laboratorieforskare, onkologer, kirurger, patologer och radiologer måste finnas på plats redan vid studiens start då dessa studier ofta är komplexa och logistiskt utmanande. – Det finns en uppsjö frågeställningar som detta nätverk behöver få en samsyn kring vid upplägget av studien, menade Thomas Hatschek. Är temat för studien relevant, passar upplägget in i den kliniska rutinen, finns det en adekvat patientgrupp och vilka center som kan delta är några av frågorna.

– Den internationella konkurrensen om studier ökar, kraven på hög kvalitet och god inklusionstakt hårdnar, sammanfattade Thomas Hatschek. Om Sverige ska kunna fortsätta vara en forskningsnation i framkant när framtidens målinriktade läkemedel utvecklas måste vi ta till oss de translationella studierna och se till att vi har kompetens, ett väl fungerande samarbete och bättre möjligheter att prioritera detta arbete, även i vården där patienterna finns.

PANELDISKUSSION OM FORSKNINGENS FRAMTID

Presentationen var en del av seminariet *Individstyrd behandling i vård och forskning – utnyttjar vi våra möjligheter?* som arrangerades av Pfizer och AstraZeneca under Onkologidagarna i Linköping. Vid en efterföljande paneldiskussion med företrädare för regionala cancercentrum, industrin och forskningen togs frågan om nätverken som grund för studier upp på nytt. Mef Nilbert, nyttillträdd chef för RCC Syd, höll med om beskrivningen. – Nätverken är superviktiga, alla discipliner behöver känna att de är delaktiga i en studie, konstaterade hon. – Det finns goda exempel på nationella organisationer för studier där Holland och Schweiz är två, men även den svenska Lymfomföreningen är föregångare.

Moderatorn för panelen, Henrik Lindman, överläkare vid Akademiska Sjukhuset, undrade om de stora studiernas tid är förbi. Thomas Hatschek var bestämt av den uppfattningen, åtminstone för Sveriges del och förhoppningsvis även i världen. Den molekylära vetenskapen gör att vi inte längre kan titta på tusentals patienter i övergripande studier, menade han.

Gustav Ullenhag, onkolog vid Akademiska Sjukhuset, och verksamhetschefernas representant i panelen gav visst motugg. Han hänvisade till en artikel i New England Journal



Henrik Lindman, Johanna Jacob, Gustav Ullenhag, Thomas Hatschek, Mef Nilbert, Anders Vikström och Eva Eliasson

of Medicine från förra året där det konstaterades att heterogeniteten i åtminstone njurcancer är stor. Prov tagna från olika delar av njurcancer visade stora skillnader på såväl gen- som proteinsidan beträffande bl.a. tumörsuppressorer. Resultaten indikerar att det är väldigt svårt att individualisera behandlingen och att det kan vara rationellt att genomföra behandlingsstudier som inkluderar alla patienter med exempelvis spridd njurcancer. Mot detta invände Thomas Hatschek att vägen framåt då borde vara att i ännu högre grad förstå tumörbiologin och kunna kombinera olika behandlingar för att täcka in tumörens hela spektrum vilket kräver än mer specialiserade studier.

Panelen bestod även av Eva Eliasson från Pfizer, Johanna Jacob från AstraZeneca och Anders Vikström från Lungkliniken i Linköping. Bland deltagarna verkade det finnas en samsyn om behovet av mer specialiserade studier. Registrens roll som grund för forskning i Sverige var också en av punkterna på agendan (se separat artikel på sidan xx). De diskuterade även bristen på patologer och radiologer vars kompetens blir alltmer efterfrågad då kunskapen om tumörers utseende och beteende som grund för behandling ökar. En problematik när man studerar undergrupper av cancer är att antalet patienter för enskilda kliniker blir för litet. – Vid utvecklingen

av ett av våra senaste läkemedel hade vi svårt att få med Sverige i forskningsprogrammet eftersom patientantalet vi kunde bidra med från varje enskilt center ansågs för lågt, berättade Eva Eliasson. Det krävdes att vi letade patienter i hela landet men koncentrerade behandlingen till ett enda center för att kunna genomföra studien. Trots utmaningarna lyckades vi väl med rekryteringen – framgångsfaktorn var nationellt samarbete med att identifiera patienter och ett mycket aktivt studieteam på centret. Det har säkrat att vi idag har erfarenhet och kunskap i Sverige.

Moderatorn Henrik Lindman sammanfattade seminariet i ett par konstateranden. – Den gamla modellen är att vi har behandlat alla patienter med ett visst läkemedel och vid svikt har de fortsatt med nästa i ordningen. Framtidens modell är att varje tumördiagnos delas upp i undergrupper där patienterna får en anpassad behandling. För att komma dit, konstaterade han, behövs den translationella forskningen. Idag finns närmast oändligt många variationer i vad tumörer uttrycker, men tillgången till kliniska biomarkörer är låg. Vi behöver få fram fler kliniskt användbara biomarkörer och i detta arbete är även de svenska registren av stort värde. Någonstans i detta ligger Sveriges framtid som forskningsnation, avslutade Henrik Lindman.

JOHAN LUNDBERG, MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON



Postgraduatekurs Prostatacancer

Sedan slutet av 1980-talet har AstraZeneca arrangerat en postgraduate kurs om prostatacancer. Det har varit en mycket uppskattad kurs som av många betraktas självklar som ett led i fortbildningen för specialister inom urologi och onkologi. Vid årets utbildning är Amgen medarrangör.

Kursen kommer att hållas på Steningeviks kursgård utanför Stockholm den 21-23 oktober 2013.

Kursledare och moderatorer är docent Ola Bratt, urolog, Helsingborg, samt överläkare Anna Laurell, onkolog, Uppsala.

Målsättningen är att täcka in hela fältet om handläggning av män med misstänkt eller bekräftad prostatacancer. Lärare för kursen är Jan-Erik Damber, professor i urologi i Göteborg, Sten Nilsson, professor i uro-onkologi vid Karolinska Institutet, Gunilla Chebil, överläkare patologi Unilabs samt Socionom, med.dr. Kurator Elisabet Skeppner, Urologi Örebro.

Sista svarsdatum är 2 september 2013 och antagning till kursen meddelas inom en vecka efter ansökningstidens slut.

För anmälan till kursen kontakta Astrid Torstensson via e-post astrid.torstensson@astrazeneca.com. Anmälningsformulär finns hos ansvarig huvudman.

Enligt överenskommelse mellan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) ska ditt deltagande vara godkänt av huvudman.

Tid	21-23 oktober 2013
Kostnad	Pris för hotellrum är 2 300 SEK/natt exkl moms. Resa och logi (bokning samt kostnad) står deltagarna själva för. AstraZeneca/Amgen står för kurskostnader och förtäring.
Plats	Steningeviks kursgård, norr om Stockholm
Kontaktperson	Astrid Torstensson AstraZeneca Nordic Terapiområde onkologi tel: 08-553 260 00 e-post: astrid.torstensson@astrazeneca.com



AstraZeneca
AstraZeneca Sverige
151 85 Södertälje
www.cancer.nu



AMGEN
Amgen AB
Gustav III:s Boulevard 54
169 27 Solna
www.amgen.se

Postgraduatekurs Bröstcancer

Svensk Förening för Bröstkirurgi i samarbete med AstraZeneca Onkologi har glädjen att bjuda in läkare till Postgraduate-utbildning i bröstcancer. Kursen kommer att hållas på Lejonalds Slott, Bro utanför Stockholm, 18-20 september 2013.

Ansvarig för kursen är Professor Per-Ebbe Jönsson, Enheten för bröstsjukdomar, Kirurgkliniken, Helsingborgs Lasarett.

Målsättningen med kursen, som är den enda i sitt slag, är att kunna erbjuda läkare en stimulerande och givande utbildning – heltäckande inom området bröstcancer – från epidemiologi, riskfaktorer, biologiska markörer till det senaste inom kirurgi, radiologi och medicinsk behandling samt att deltagarna ska kunna omsätta sina kunskaper under en workshop – bröstkonferens. De bästa svenska föreläsarna inom respektive område engageras för kursen. Intresset för kursen har varit stort genom åren och antalet platser till kursen är begränsat. Sista dag för ansökan är 15 juni 2013 och antagning till kursen meddelas inom en vecka efter ansökningstidens slut.

För anmälan till kursen kontakta Astrid Torstensson via e-post astrid.torstensson@astrazeneca.com. Anmälningsskylt finns hos ansvarig huvudman.

Enligt överenskommelse mellan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) ska ditt deltagande vara godkänt av huvudman.

Tid	18-20 september 2013
Kostnad	Pris för hotellrum är 1 335 SEK/natt exkl moms. Resa och logi (bokning samt kostnad) står deltagarna själva för. AstraZeneca står för kurskostnader och förtäring.
Plats	Lejonalds Slott, Bro, Stockholm
Kontaktperson	Astrid Torstensson AstraZeneca Nordic, Terapiområde onkologi tel: 08-553 260 00 e-post: astrid.torstensson@astrazeneca.com



AstraZeneca 

AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
www.cancer.nu

Immuno Oncology Seminar

Terapiinriktad utbildning

Kurs i tumörimmunologi, 24-25 oktober 2013
Radisson Royal Viking, Vasagatan 1 Stockholm

Välkommen att delta i utbildning inom tumörimmunologi!

Torsdag 24 oktober

- 12:00-13:15 ANKOMST & LUNCH
13:15-13:30 Välkommen & information, Rolf Kiessling & Andreas Lundqvist Karolinska Institutet, Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol-Myers Squibb, seminarieledare.
13:30 -15:00 Immunologi - introduktion, Klas Kärre, Karolinska Institutet
15:00-16:00 Tumörimmunologi - introduktion, Rolf Kiessling
KAFFE
16:30-17:30 Cancervacciner, Andreas Lundqvist, Karolinska Institutet
17:30-18:30 Antikroppsterapi, Maria Liljefors, Karolinska Sjukhuset

Fredag 25 oktober

- 9:00-10:00 Adoptiv cellterapi, Per Marits, Karolinska Institutet
KAFFE
10.30-12:00 Klinisk immunterapi, Johan Hansson, Karolinska Sjukhuset
LUNCH
13:00-14.30 Gruppdiskussioner & examination, Andreas Lundqvist, Rolf Kiessling.

Avgift

Avgiften är 2200, vilket inkluderar seminarieavgift, resa, kost och logi. 50 % av kostnaden betalas av Bristol-Myers Squibb. Resor bokas av Bristol-Myers Squibb.

Sista anmälningssdag 2013-09-13

Anmälningförfarande

Anmälan via e-post till Ulrika Brunell- Abrahamsson ulrika.brunellabrahamsson@bms.com. Svarkort sänds per post till den som anmält sig och faxas därefter tillbaka till BMS med godkännande av huvudmannen.

Kursintyg

Ja, deltagarbevis delas ut vid seminariets slut.

Utbildningen sker i samarbete mellan Karolinska Institutet och Bristol-Myers Squibb.



**Karolinska
Institutet**



Nu går vi Ronden!



LC-RONDEN – En fallbaserad utbildning om lungcancerbehandling

LC-Ronden är en fallbaserad utbildning inom lungcancer. Den är framtagen av Roche i samarbete med specialister* inom lungcancer från alla onkologiska regioner i Sverige.

LC-Ronden ger en heltäckande bild av de diagnostiska metoder och behandlingar som är aktuella. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med lungcancer på ett adekvat sätt och ger möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

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

Målet med utbildningen är att höja kompetensen genom kunskapsutbyte kollegor emellan.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

ÖL Kristina Lamberg, Lungkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, ÖL Anders Vikström, Lungkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖL Ronny Öhman, Lungkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

LC-Ronden bygger på den patientfallsutbildning Roche tidigare tillhandahållit. Materialet har **uppdaterats** och utbildningen är nu **mer interaktiv**.

Några kommentarer från föregående patientfallsutbildningar:

"Motsvarande kurs finns ej. Har klart plats som vidareutbildning."

"Oerhört lärorikt på många plan!"

"Jättebra kurs! Fortsätt!"

Utbildningen sker löpande under 2013.

För mer information kontakta Marie Fiaschi eller Jonas Edström på Roche antingen via e-post marie.fiaschi@roche.com, jonas.edstrom@roche.com eller telefon 08-726 12 00.

* ÖL Annelie Behndig, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, ÖL Eva Brandén, Gävle Sjukhus, Gävle, ÖL Simon Ekman, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, ÖL Hedda Haugen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, Docent, ÖL Mikael Johansson, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, ÖL Magnus Kentsson, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, ÖL Gordana Kozlovacki, Akademiska Sjukhuset, Uppsala Överläkare Karl-Gustav Kölbeck, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, ÖL Kristina Lamberg, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, ÖL Anders Vikström, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖL Ronny Öhman, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Benhälsa vid cancer är ett underskattat problem som nu uppmärksammas alltmer inom sjukvården. Nu har du som läkare och sjuksköterska möjlighet att delta i en terapiinriktad kurs*:

“BENHÄLSA VID CANCER”

Kursansvarig är Professor Östen Ljunggren, Uppsala.

Kursen möjliggörs genom ett ekonomiskt och administrativt stöd från Amgen AB.

Tid och datum: torsdagen den 7:e november till fredagen den 8:e november, 2013

Plats: Sigtunastiftelsen Hotell & Konferens i Sigtuna

Kursinnehåll:

- Benfysiologi
- Osteoporos vid cancerbehandling
- Skelettkomplikationer vid metastaserande cancer
- Medicinsk och kirurgisk behandling
- Strålbehandling och radiofarmaka vid skelettmetastaser
- Livskvalitet och smärtutvärdering
- Benhälsa vid bröst- och prostatacancer
- Patientfallsdiskussioner
- Grupparbete

Inom kort kommer inbjudan till denna terapiinriktade kurs att skickas till landstingens huvudmän.*

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se
(Lipus-nr: 20130069).



www.amgen.se

AMGEN®

Oncology

*Arrangemanget sker i enlighet med avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och landstingsförbundet. Enligt avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och Landstingsförbundet ska deltagande i denna sammankomst godkännas av sjukvårdshuvudman.

Forsknings stipendium 2013

Roche AB utlyser i samarbete med Svenska Sällskapet för Gynekologisk onkologi ett årligt stipendium på 100 000 kronor. Stipendiet syftar till att stödja klinisk forskning inom Gynekologiska tumörsjukdomar.

Vetenskaplig rapport skall vara kommittén tillhanda senast 18 månader efter rekvisition av stipendium. Efter genomfört projekt är det önskvärt att detta presenteras av stipendiat i samband med årlig sammankomst i SSGO regi.

Vem kan söka?

Stipendiet är öppet att söka för forskningsinriktade läkare, gärna tidigt i sin forskningskarriär, som önskar genomföra forskningsprojekt med tydlig klinisk profil.

En komplett ansökan innehållandes Sammanfattning, Bakgrund, Målsättning, Metoder, Arbetsplan, Preliminära resultat och Betydelse samt curriculum vitae och resursintyg från verksamhetschef skall insändas i 6 exemplar och vara Tommy Leijon tillhanda senast den 16 september 2013.

Stipendiet får inte användas till kongressresor.

Ansökningshandlingar finns på www.onkologi.org

Ansökningshandlingar sänds till:

Svenska Sällskapet för Gynekologisk onkologi ordförande Tommy Leijon, Onkologkliniken, Linköpings universitetssjukhus, Landstinget i Östergötland, 581 91 Linköping

Tillkännagivande

Ett formellt tillkännagivande där stipendiaten förväntas medverka, sker i samband med SSGO årsmöte som äger rum i januari månad varje år.

Stipendiekommittén består av:

Tommy Leijon Ordf SSGO
Överläkare Universitetssjukhuset Linköping
Susanne Malander, Överläkare, PhD
Skånes Universitetssjukhus, Lund
Elisabeth Åvall Lundqvist,
Professor Radiumhemmet,
Karolinska universitetssjukhuset
Päivi Kannisto, Överläkare/docent,
Skånes Universitetssjukhus, Lund
Mats Gudmundsson, M.D.
Country Medical Leader Oncology, Roche
Jan-Olov Sandberg, Ph.D. Assoc. Prof.
Country Medical Leader Oncology, Roche

Har du frågor kring stipendiet är du välkommen att kontakta:

Tommy Leijon
tommy.leijon@lio.se
eller Jan-Olov Sandberg
jan-olov.sandberg@roche.com





SANOFI INBJUDER TILL SEMINARIUM

ALMEDALENS HOTELL | 2 JULI 2013

Tisdagen den 2 juli kl 13.30 – 14.45 | Almedalens Hotell, strandvägen 8, Visby

När är du passé? Äldre eller funktionsnedsatt – med sämre rätt? - Ett patientmaktseminarium

*Oavsett funktionsförmåga eller ålder måste vi ha rätt till jämlik vård! Har vi det? Diskriminerar kostnadseffektiva bedömningar äldre och de med funktionsnedsättning?
Spelar geografi och socioekonomi någon roll?*

Moderator: Henrik Hammar, senior rådgivare

Hur går arbetet med att göra vården mer jämlik i Sverige? Göran Hägglund sa 2012 i Almedalen att det finns oacceptabla skillnader inom cancervården.

Ska ålder avgöra om man får tillgång till den bästa behandlingen? Får tex en cancerpatient rätt till samma läkemedel oavsett ålder? TLV formulerar sig enligt följande: "För den här åldersgruppen av patienter tillkommer indirekta kostnader eftersom produktion minus konsumtion resulterar i ett underskott. Förlängd överlevnad för den här åldersgruppen ger därmed upphov till ökade samhällskostnader." Ska var du bor få avgöra?

Vad måste till för att medborgarna ska få tillgång till innovationer i framtiden? Hur ser det ut i ett tioårsperspektiv? Vad behöver vi göra idag?

Sten Fredrikson, Professor Neurologkliniken Karolinska US/Huddinge

Johan Assarsson, Patientmaktsutredare

Niklas Hedberg, Avdelningschef - Avdelningen för nya läkemedel, TLV

Alexandra Charles, Grundare till 1,6 milj klubben

Bo Karlsson, ordf ILCO (Riksförbundet för stomi- och reservoaropererade)

Marit Jensen, generalsekreterare NHR (Neurologiskt Handikappades Riksförbund)

Barbro Westerholm, (fp) riksdagsledamot Stockholms stad

Martin Andreasson, (m) regionråd Västra götalandregionen

Ingrid Lennerwald, (s) vice ordf sjukvårdsdelegationen SKL

Lars-Erik Holm, Generaldirektör Socialstyrelsen

Välkomna!

SANOFI ONCOLOGY





Onkologkliniken expanderar: Välkommen att växa med oss!

Ta chansen att utvecklas med oss! Nu söker vi en överläkare till onkologkliniken vid Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand som vill vara med i vår satsning på upptagningsområdena Västernorrland och Jämtland.

Landstinget Västernorrland söker

överläkare

till onkologkliniken
vid Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand



Strålbehandlingsavdelningen har nyligen utökats med ytterligare en linjär-accelerator, vilket innebär att vi nu har en helt ny och modern maskinpark där alla former av extern strålbehandling är möjlig. Vi har ett utmärkt strålsamarbete med onkologkliniken på Norrlands universitetssjukhus. Dessutom är vi stolta över vår kliniska prövningsenhet som just nu har ett tjugotal kliniska studier med aktiv rekrytering och lika många i uppföljningsfas.

Länssjukhuset har alla specialiteter förutom thorax och neurokirurgi, och ett stort primärt upptagningsområde på närmare 150.000 personer.

Vi utbildar läkare vid den regionala läkarutbildningen i ett samarbete med Umeå universitet, vilket innebär att du även får undervisa studenter. Här finns också forskningsmöjligheter.

Vi har en bra läkarbemanning och åldersprofil och hoppas att du som överläkare vill ingå i vårt team.

Läs mer och ansök på www.lvn.se/jobb



Landstinget
Västernorrland

RIGHT ON TARGET



Iressa is a personalized treatment. A targeted medicine to a well-selected patient population, EGFRm+ Non Small Cell Lung Cancer patients. Iressa can be administered with or without food, is soluble in water* and needs no dose adjustment for smokers. Hence, Iressa is convenient to use for the targeted patients. The most common side effects from treatment with Iressa are diarrhea and skin rash.¹

*See SmPC for full information. 1. Iressa SmPC.

Läs mer på vår nya svenska webbplats: www.astrazenecaoncology.se eller registrera dig för vårt nyhetsbrev på www.azservices.se

IRESSA (gefitinib). Rx, F. 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 det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2012-04-20. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSA[™]
gefitinib