

The background of the entire page is a stained glass window. On the right side, there is a prominent profile of a woman with long, dark hair, looking towards the left. The stained glass features various colors including red, yellow, green, and blue, with leaded glass patterns. The title 'Onkologi' is written in a large, red, serif font, with the 'O' being particularly large and stylized. To the right of the title, the words 'i sverige' and 'den oberoende tidningen för svensk cancervård' are written in a smaller, black, sans-serif font.

Onkologi

i sverige

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Genexpressions-
analys i bröstcancer
– på väg ut i
kliniskt bruk?**

**Nya behandlings-
metoder för myelom**

**Världspremiär för
oblodig bot av
levertumörer**

**Onkologiska kliniken
på KS, gammal är äldst
och störst**



Återseende av en kär gammal vän

November är en sällsynt tråkig månad. Mörk och blöt, svampsäsongen är över och det dröjer innan is och snö kommer och möjliggör trevliga vinteraktiviteter. Men i detta mörker finns en verklig ljuspunkt att se fram emot. Riksstämman infaller de sista dagarna i november. I år är det Göteborg som står som värd för Svenska läkaresällskapets riksstämma.

Till Riksstämman har SOF:s styrelse valt att återuppväcka en kär gammal vän: SOF:s höstmöte. Senast gick det av stapeln i Linköping år 2000. Men nu återkommer det alltså som en del av Riksstämman.

Idén är inte dum, nu får deltagarna möjligheten att ta del av ett intensivt program och kombinera detta med Riksstämmans övriga mångfacetterade utbud.

Förhoppningen är också att det onkologiska programmet lockar till sig deltagare från andra specialiteter. Ett intensivt arbete ligger bakom programmet, framförallt av Gunnar Wagenius, Jan-Erik Frödin och undertecknad. Tack vare industrins stöd har vi möjlighet att få lyssna på flera internationella "storheter" som Tim Eisen, Anthony Howell och Eric van Cutsem.

Programmet är upplagt för att passa de flesta SOF-medlemmarna. Erfarna specialister, ST-läkare, onkologisjuksköterskor, paramedicinare och representanter för industrin kan alla hitta något matnyttigt.

Flera State of the art-föredrag kommer att hållas. Onkologiska nyheter presenteras och ett nytt inslag är fallbeskrivningar.

Nu hoppas jag att mötet blir välbesökt så att vi i SOF:s styrelse känner oss stimulerade att verka för ett nytt möte 2007.

Elisabet Lidbrink
vice ordförande, SOF

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



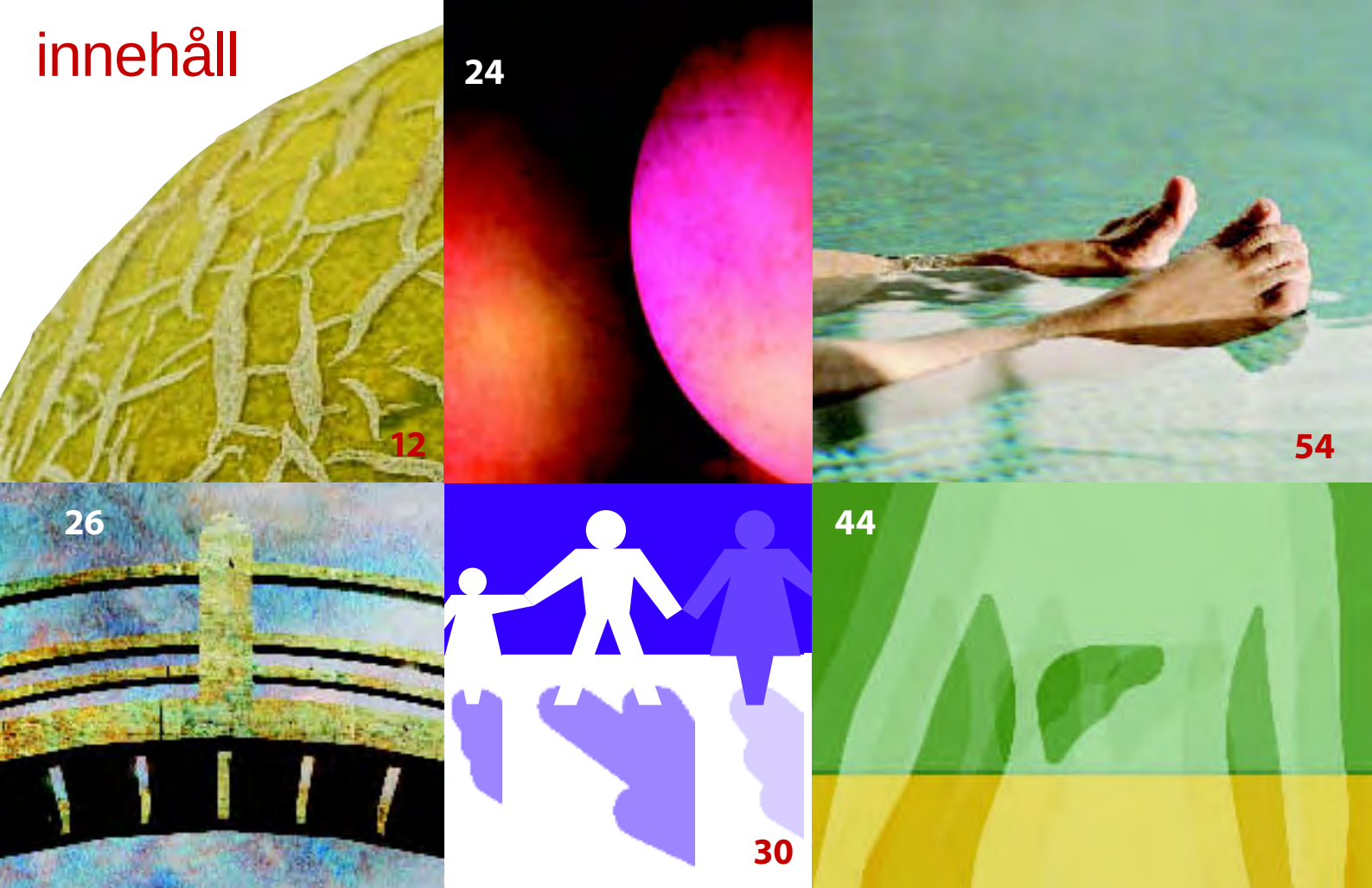
Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Ålandstryckeriet,
Mariehamn
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis
utan koppling till redaktionellt
innehåll.
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.
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail ois@pharma-industry.se
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigt-
vis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Bröstcancer

Risikfaktorer för bröstcancer hos kvinnor – Tumörbiologin kan påverkas
Lena Rosenberg

12

Genexpressionsanalys i bröstcancer – på väg ut i kliniskt bruk?
Åke Borg

36

Forskning och utveckling

SAS – utveckling av ett Comprehensive Cancer Center
Ulrik Ringborg

18

Hematologi

Nya behandlingsmetoder för myelom
Ulf-Henrik Mellqvist

24

Bred fortbildning i Malmö
Anders Lindblom

72

Palliativ vård

Närstående – en resurs i livets slutskede
Carl Johan Fürst och Unnur Valdimarsdóttir

30

Levercancer

Världspremiär för oblodig bot av levertumörer
Peter Guvén

44

Reportage

Studiebesök på Malzoni radiosurgery center, Agropoli, Italien
Elisabet Lidbrink

50

Kliniken i fokus

Onkologiska kliniken på KS, gammal är äldst och störst
Jan-Olof Smedberg

54

Kongressreferat

Gynekologisk cancer: 11:th IGCS - Få nyheter, men bra och viktiga diskussioner
Maria Bjurberg och Susanne Malander

64

Psykosocial onkologi

På internationell frammarsch
Pia Dellson och Maria Hellbom

68

Bildande av nationell förening
Maria Hellbom och Pia Dellson

76

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

Utbildningar

77

Platsannonser

78

Gener som kan orsaka hjärntumörer kartlagda

Fredrik Johansson, som ingår i professor Bengt Westermarks forskargrupp, presenterar i sin avhandling 70 gener som kodar för proteiner som antas ha betydelse för utvecklingen av hjärntumörer. Dessutom visar han att om flera kopior av en av dessa gener sätts in i hjärntumörceller slutar dessa celler att dela på sig, rör sig sämre och producerar mindre mängder av ett viktigt överlevnadsprotein.

Fredrik Johanssons rön ger en ökad förståelse om hur hjärntumörer fungerar och hur de kan angripas i framtiden. Disputationen ägde rum vid Uppsala universitet den 10 november.

Hos patienter med elakartad hjärncancer upptäcks tidigt förändringar i regleringen av olika gener som leder till att vissa proteiner produceras i onaturligt stora mängder i tumörcellerna.

En vanlig förändring är en ökad produktion av proteinet PDGF, vilket leder till att cellernas tillväxt stimuleras. PDGF och dess receptor identifierades redan på 70- och 80-talet (framför allt av forskare från Uppsala universitet), vilka är livsnödvändiga under den kontrollerade tillväxtperioden under fosterutvecklingen. När vi slutat växa och blir äldre behövs dock inte PDGF längre och dess produktion avstannar. I de flesta hjärntumörer har dock mutationer gjort att produktionen av PDGF går för högtryck igen.

Svenska patienter med lungcancer får prova nytt läkemedel

Ett fyrtiotal patienter med lungcancer vid åtta svenska sjukhus ska få prova ett nytt läkemedel mot lungcancer, Avastin. De ingår i en stor internationell studie med totalt omkring 2 000 deltagare. Avastin hindrar tumören från att bilda nya blodkärl och växa. Läkemedlet är sedan tidigare godkänt för behandling av spridd tarmcancer.

Studien startar i november och har två syften:

- Att studera säkerheten vid behandling med Avastin i kombination med cytostatika vid vissa typer av icke-småcellig lungcancer.

- Att undersöka effekten av Avastin mätt i tid tills dess sjukdomen förvärras och på förlängd överlevnad för patienterna.

De svenska sjukhus som deltar är Karolinska universitetssjukhuset i Solna, Akademiska sjukhuset i Uppsala, Norrlands universitetssjukhus i Umeå, MAS i Malmö och Universitetssjukhuset i Lund, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, Universitetssjukhuset i Örebro och Universitetssjukhuset i Linköping.

Huvudprövare för den svenska delen av studien är överläkare Eva Brandén och överläkare Hirsh Koyi vid lung- och allergikliniken, Karolinska universitetssjukhuset. Totalt deltar omkring 2 000 patienter vid 400 sjukhus i den internationella studien.

Läskedrickande ökar risken för cancer i bukspottskörteln

Hög konsumtion av söta livsmedel ökar risken att drabbas av cancer i bukspottskörteln visar en ny studie från Karolinska institutet. Rikligt intag av läskedrycker, fruktkrämer och socker i kaffet är tre vanliga sätt att höja risken.

Cancer i bukspottskörteln är en mycket farlig cancerform som troligen kan framkallas av att bukspottskörteln producerar förhöjda mängder insulin som följd av en rubbad glukosmetabolism. Ett välkänt sätt att öka insulinproduktionen är att äta mycket socker. I en ny stor studie kan forskarna nu för första gången visa att konsumtionen av söta livsmedel påverkar risken att drabbas av cancer i bukspottskörteln.

Studien startade hösten 1997 då forskarna lät nästan 80 000 friska kvinnor och män besvara en enkät om sina kostvanor. Gruppen följdes sedan upp fram till och med juni 2005. Enligt cancerregistret hade då 131 personer ur studiegruppen drabbats av cancer i bukspottskörteln.

Forskarnas analyser visade att risken att drabbas av cancer i bukspottskörteln påverkades av mängden socker i kosten. Störst risk hade de som drack mycket läsk eller saft. Den grupp som uppgav att de drack läskedryck eller saft två gånger per dag eller oftare hade 90 procent ökad risk jämfört med dem som aldrig drack dessa drycker.

Personer som tillsatte socker till mat eller dryck, exempelvis till kaffe, minst fem gånger om dagen uppvisade en riskökning på 70 procent jämfört med dem som aldrig tillsatte socker. Även de som åt fruktkrämer minst en gång om dagen hade en förhöjd risk – de drabbades av cancerformen 50 procent oftare än de som aldrig åt fruktkrämer.

Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study, Susanna C Larsson, Leif Bergkvist och Alicja Wolk, *The American Journal of Clinical Nutrition*, november 2006

Hälften av landstingen följer inte rekommendationer för mammografi

Enligt Socialstyrelsens rekommendationer bör alla kvinnor undersökas med mammografi från 40 till 75-års ålder. Många landsting börjar dock kalla kvinnor regelmässigt senare, vilket leder till en mer komplicerad behandling och ökad risk för de patienter där cancer upptäcks. Sämst är det i Värmland, där kvinnor inte undersöks förrän de fyllt 50 år.

Detta framgår av en undersökning som Cancerfonden offentliggjorde tillsammans med Health Consumer Powerhouse, som en del av Cancerfondens Rosa Bandet-kampanj.

– I vissa landsting kan en 40-årig kvinna med begynnande bröstcancer upptäckas och få behandling direkt. Men om kvinnan bor på "fel" ort kan canceren växa i flera år innan den upptäcks.

Det innebär att behandlingen blir mer kostsam, plågsam och utdragen och att prognosen vad gäller kvinnans överlevnad kan bli mycket sämre, säger Ursula Tengelin, generalsekreterare på Cancerfonden. Socialstyrelsens rekommendationer är frivilliga och att så många landsting inte följer riktlinjerna för mammografi är anmärkningsvärt, fortsätter Ursula Tengelin.

Läs mer på www.brostcancerindex.s

Taxotere godkänns för huvud-halscancer i Europa

Taxotere (docetaxel) fick tidigare i höst så kallad "positive opinion" från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA i kombination med aktuell standardbehandling (cisplatin och 5-fluorouracil) som induktionsbehandling av patienter med inoperabel, avancerad skivepitel-cancer i huvud och hals regionen, i EU. Registreringen beräknas ske på den svenska marknaden i januari 2007.

Kokbok för cancersjuka

"Råd och recept vid cancersjukdom" av Marie Esbjörnsson, legitimerad dietist och Ylva Orrewall, legitimerad dietist och doktorand.

Boken vänder sig till patienter och anhöriga vid cancer-sjukdom. I första delen ges råd vid olika besvär som illamående, tugg- och sväljproblem, liksom vid lukt- och smakförändringar. Den andra delen består av energirika recept, mat för att få kraft och för att motverka viktnedgång.

Råd och recept vid cancersjukdom ger förslag på maträtter som passar även om aptiten är liten, hur maten kan berikas så att även en liten portion ger mycket energi och hur man kan anpassa maten för olika behov.

Båda författarna har lång erfarenhet av patienter med cancersjukdom.

Mer information på www.gothia.nu



Svenska kvinnor får inte tillräcklig bröstcancerbehandling

Hälsöverskåndsmyndigheten NICE, the National Institute for Health and Clinical Excellence, i Storbritannien, beslutade nyligen att rekommendera behandling med Taxotere vid tidig bröstcancer hos kvinnor i Storbritannien. Om svenska kvinnor fick samma behandling som rekommenderas i Storbritannien skulle ytterligare 150 liv per år kunna räddas om Taxotere lades till i standardbehandlingen av bröstcancer.

– Det finns numera vetenskapligt stöd för att tillägg av Taxotere kan öka överlevnaden för kvinnor med bröstcancer, säger docent Thomas Hatschek.

Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer rekommenderar starkt Taxotere som förebyggande behandling efter operation, för att minimera risken för återfall och död.

Tidig bröstcancer, cancer som inte spridit sig utanför bröstregionen, utgör ungefär 80 procent av de nya fall som diagnostiseras varje år i Sverige. Taxotere skulle kunna möjliggöra bot för flera drabbade patienter.

Ny målinriktad terapi i tablettform

Forskningsresultat visar att tilläggsbehandling till Xeloda (capecitabin) med den nya substansen lapatinib bromsar upp tiden till cancertillväxt med i genomsnitt fyra månader för kvinnor med avancerad bröstcancer. Tykerb (lapatinib) tas i tablettform en gång per dag vilket gör att patienter inte behöver komma till sjukhus vid varje behandlingstillfälle. Resultaten presenterades nyligen vid den Europeiska medicinska cancerkongressen (ESMO) i Istanbul, Turkiet.

GlaxoSmithKline lämnade den 4 oktober in en ansökan till det europeiska läkemedelsverket EMEA om godkännande för försäljning av Tykerb (lapatinib). Ansökan gäller Tykerb i kombination med capecitabin för behandling av kvinnor med avancerad eller metastaserande ErbB2 (HER2)-positiv bröstcancer och som tidigare behandlats med andra terapier inkluderande trastuzumab (Herceptin).

Rekrytera erfarna medarbetare via Onkologi i Sverige

Med start i detta nummer har vi infört en ny sektion längst bak i tidningen där vi tar in platsannonser från kliniker och företag. Tanken med detta är att möjliggöra riktad rekryteringsannonsering efter erfarna specialister. Onkologi i Sverige distribueras till alla läkare och sjuksköterskor som behandlar cancerpatienter.

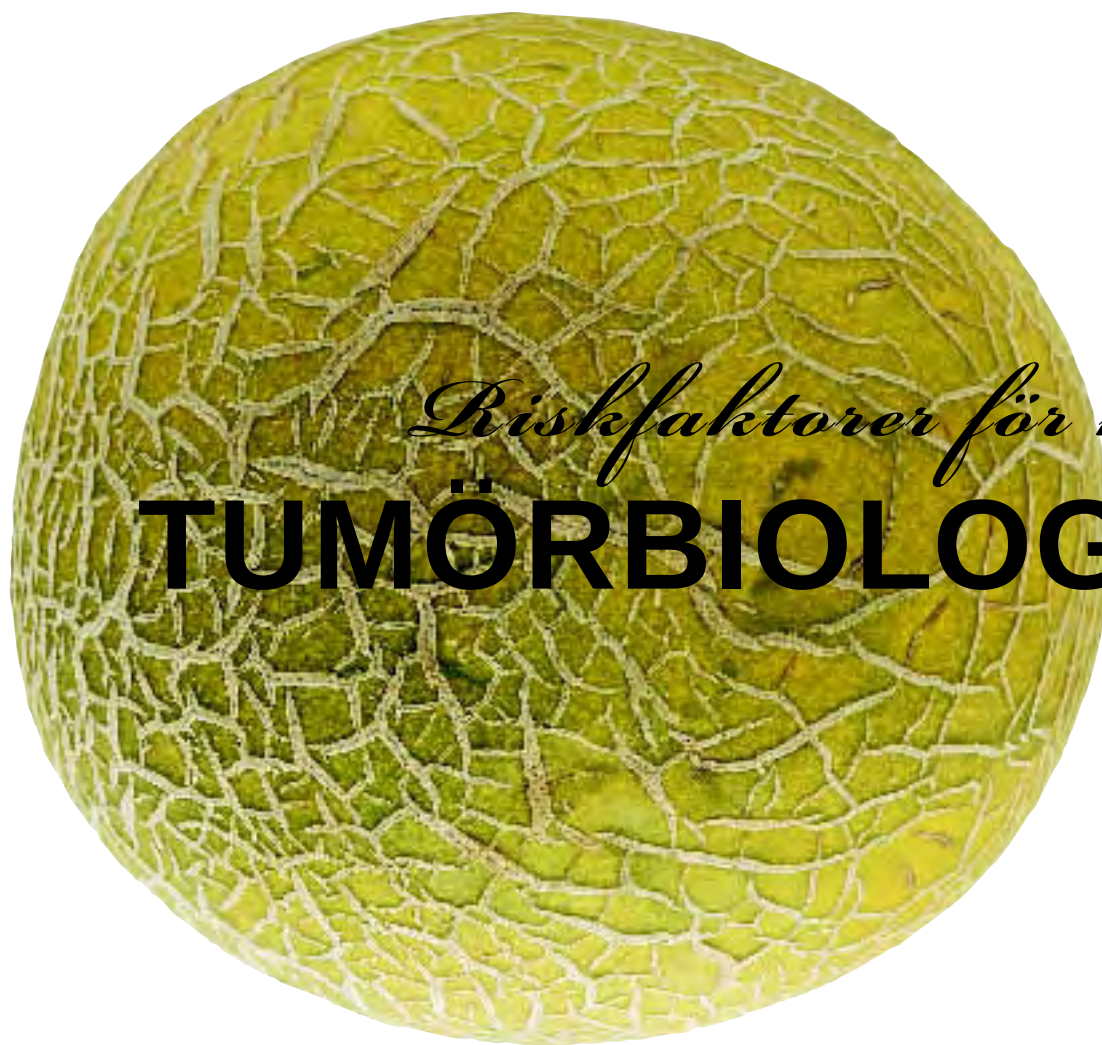
Cancerfonden delar ut 300 miljoner kronor 2007

Cancerfondens forskningsnämnd beslutade igår att finansiera 420 forskningsprojekt med 267 miljoner kronor under 2007. Projekten omfattar såväl experimentell som klinisk forskning och vårdforskning. Totalt kommer Cancerfonden att dela ut drygt 300 miljoner kronor till projekt, cancerforskar-tjänster och stipendier med mera under 2007.

Under året har Cancerfonden fått in 455 projektansökningar och av dem beviljades 179. Dessutom får 241 tidigare beviljade forskningsprojekt fortsatt stöd. Totalt kommer Cancerfonden att finansiera 420 forskningsprojekt under 2007.

Regional fördelning av cancerforskningsprojekten under 2007:

Stockholm: 122 miljoner kronor
Lund: 44 miljoner kronor
Uppsala: 44 miljoner kronor
Göteborg: 28 miljoner kronor
Umeå: 19 miljoner kronor
Linköping: 8,5 miljoner kronor
Örebro: 1,3 miljoner kronor
Läs mer om beviljade projekt på www.cancerfonden.se/fov



Risikfaktorer för bröst **TUMÖRBIOLOGIN**

Genom att öka kunskapen om riskfaktorerna för bröstcancer kan kvinnor minska risken för att drabbas av sjukdom. Läkaren **Lena Rosenberg** som disputerat på sambandet mellan riskfaktorer och tumörkaraktäristika och prognos gör här en genomgång av riskfaktorerna. I sin avhandling har hon bland annat funnit att tumörbiologin kan påverkas av riskfaktorerna.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i västvärlden, därtill den mest välstuderade cancerformen. I Sverige beräknas i dag var tionde kvinna få bröstcancer före sin 75-årsdag.

Kunskap om riskfaktorer för bröstcancer kan ge kvinnor information om hur de kan minska sin risk för sjukdomen. Kunskapen leder också till att vi kan identifiera kvinnor med extra hög risk för sjukdomen och att vi kan skapa hypoteser för orsaker till bröstcancer och mekanismer för hur den uppkommer. På senare tid har den epidemiologiska forskningen inte bara inriktat sig på att identifiera riskfaktorer för bröstcancer, utan också studerat hur riskfaktorerna påverkar tumörkaraktäristika och i förlängningen också prognosen efter diagnos.

RISIKFAKTORER FÖR BRÖSTCANCER

Äftighet Att ha en mor eller syster med bröstcancer medför en fördubblad risk för bröstcancer. Risken ökar med antalet drabbade släktingar, liksom om släktingarna insjuknat i relativt unga år.

Mutationer i en av två tumörsuppressorgener, BRCA1 och BRCA2, med-

för en livstidsrisk för bröstcancer på 45–65 procent. Mer än 10 procent av kvinnor med bröstcancer har en förstagsradsläkting (mor eller syskon) med bröstcancer, men bara en liten andel av dessa kvinnor har mutationer i BRCA1 eller BRCA2, eller har något ärftligt cancersyndrom som p53-mutation eller Li-Fraumeni syndrom¹.

Miljöfaktorer kan inte vara den enda förklaringen till riskökningen hos kvinnor med förstagsradsläktingar som saknar dessa mutationer, så man misstänker att lågpenetranta genvarianter också bidrar till risken. Trots flera års intensiv forskning har hittills endast en genvariant (CHEK2 1100delC) kunnat kopplas till ökad bröstcancer-risk. Svårigheterna med denna typ av forskning är många. Antalet genförändringar som behöver studeras är mycket stort och den förväntade riskökningen hos en enskild genförändring antas vara liten. Flera genförändringar och miljöfaktorer kan också



cancer hos kvinnor

KAN PÅVERKAS

samverka, vilket gör sambanden ännu svårare att studera.

Benigna bröstförändringar är vanliga, och de flesta förändringar, till exempel cystor och vanliga fibroadenom, verkar inte öka risken för bröstcancer. Kvinnor opererade för prolifererande förändringar, som papillom, hyperplasier och stråliga ärr har en måttligt ökad bröstcancerriks, medan kvinnor som är opererade för atypiska hyperplastiska förändringar har en kraftigt ökad risk för bröstcancer. Cancern utvecklas nästan lika ofta i det kontralaterala bröstet, så bröstförändringarna är indikatorer på ökad risk, snarare än förstadier till cancer.

Brösttätthet Röntgenstrålar passerar lätt genom fettväv, som därmed ser mörk ut på mammografi. Körtelepitel och bindväv är tätare, och områden med mycket sådan vävnad blir följaktligen

ljusa vid mammografi. Kvinnor med hög brösttätthet vid mammografi har en flerfaldigt ökad risk för bröstcancer jämfört med kvinnor med låg brösttätthet².

Tvillingstudier har visat att brösttätthet till stor del beror på ärftliga faktorer, men den samvarierar också med många riskfaktorer för bröstcancer. Den minskar till exempel med ökande antal barnaföds- lar och efter menopaus och den ökar vid hormonbehandling med östrogen-proges- teronpreparat i klimakteriet. Eftersom flera riskfaktorer verkar påverka brösttät- heten, som i sin tur är en stark riskfaktor för bröstcancer har brösttätthet föreslagits som en bra icke-invasiv surrogatmarkör för att studera bröstcancer².

Kroppsegna hormoner Hos post- menopausala kvinnor har höga serumni- våer av flera olika könshormoner (östra- diol, östron, androstendion och testoste- ron) kopplats till ökad risk för bröstcan- cer. Postmenopausala kvinnor med

bröstcancer har också högre nivåer av östrogen i bröstvävnad jämfört med an- dra kvinnor.

Hos premenopausala kvinnor fluktu- erar hormonnivåerna mycket vilket gjort sambanden svårfångade, men nyligen har en forskargrupp funnit att fritt es- tradiol i serum under menstruationscy- kelns follikelfas (första halvan) är kopp- lat till ökad bröstcancerriks³.

IGF-familjen är en grupp tillväxtfak- torer som har visat sig positivt korrele- rade med pre- men inte postmenopausal bröstcancer.

P-piller medför en något ökad risk för bröstcancer under pågående och ny- ligen avslutad behandling och samban- det verkar starkast för de som började i tonåren. Risken verkar inte påverkas av hur lång tid man använt p-piller⁴. Do- serna av östrogen och gestagen i p-piller är lägre nuförtiden, vilket skulle kunna medföra lägre bröstcancerriks.

Antalet fall som torde orsakas av p-piller är inte särskilt stort med tanke på att p-piller framför allt används av kvinnor under 40 år, när bröstcancer är ovanligt.

Hormonbehandling i klimakteriet Hormonbehandling mot klimakteriebesvär kom på 1960-talet. Inledningsvis använde man enbart östrogen, men det medförde en ökad risk för endometriecancer, cancer i livmoderns slemhinna. Genom ett tillägg av progesteron försvann den risken, och sedan sent 1980-tal har kvinnor som inte opererat bort livmodern rekommenderats östrogen i kombination med progesteron för klimakteriebesvär.

Under åttio- och nittiotalen hävdades att hormonbehandling var en lämplig "substitutionsbehandling" för så gott som alla kvinnor från klimakteriet och livet ut.

Behandlingen minskade inte bara klimakteriesymtom och risken för osteoporos, utan skulle även skydda mot hjärtkärlsjukdomar och demens. Från andra halvan av nittioåret och framåt har det kommit vetenskapliga fakta, inklusive flera randomiserade studier, som visar att hormonbehandling faktiskt medför en ökad risk inte bara för bröstcancer utan även för hjärtkärlsjukdom, och möjligen också demens⁵.

Kombinationsbehandlingen med östrogen och progesteron medför större risker (förutom för endometriecancer) jämfört med enbart östrogen, men man har inte funnit några säkra skillnader mellan olika doser, och inte heller mellan tablett, gel eller injektionsbehandlingar⁶.

Man har heller inte funnit någon skillnad i bröstcancer risk mellan att ge progesteron varje dag, eller tio dagar per månad.

Budskapet har nått svenska kvinnor. Förskrivningen av östrogen och progesteron för klimakteriebehandling hade år 2005 minskat med 70 procent sedan toppåret 1999. Tilläggas bör att riskerna



» Kvinnor som inom några år före diagnos fött barn får tumörer med aggressivare tumörkaraktäristika och de har också markant sämre prognos. <<

inte är så stora i absoluta tal, men med tanke på att anledningen till behandlingen ofta varit "substitution" utan klimakteriesymtom så är riskerna inte acceptabla.

Reproduktionsfaktorer Barnafödslar medför en ökad bröstcancer risk under ungefär tio år och därefter en minskad risk under resten av livet. Det innebär att livstidsrisken för kvinnor som föder sitt första barn i tonåren är halverad jämfört med kvinnor som föder sitt första barn efter 30–35 års ålder, eller som inte föder några barn alls. Ju fler barn man föder, desto mindre risk.

Detta kan tyckas paradoxalt, eftersom en graviditet innebär en enorm exponering för östrogen och progesteron, men det tros bero på att bröstvävnaden mognar ut i samband med en födsel, och



mognad vävnad delar sig mer sällan och risken för mutationer minskar. Utmognaden är störst efter första födseln, men efterföljande födslar bidrar också. Förklaringen till den ökade risken under de första åren efter en graviditet kan vara att den massiva hormonexponeringen stimulerar redan existerande tumörer.

Om amning skyddar mot bröstcancer har varit svårstuderat på grund av samvariationen med födslar, men det verkar ha en skyddande effekt utöver själva födseln. Tidig ålder vid första menstruation och sen ålder vid menopaus ökar risken. Det kanske kan förklaras av att varje menstruationscykel medför en liten risk. Bröstkörtelcellerna delar sig mycket, prolifererar, i menstruationscykelns lutealfas (andra halvan) när nivåerna av både östrogen och progesteron är höga i blodet.

Vikt och längd Flickor som är stora vid födseln (tunga eller långa) har i vuxen ålder ökad risk framför allt för premenopausal bröstcancer. Havandeskapsförgiftning hos kvinnans mor eller kvinnan själv verkar däremot skydda mot bröstcancer. Man spekulerar i om att egenskapen att vara stor vid födseln helt enkelt medför fler celler i bröstvävnaden, och därmed större risk, eller om högre nivåer i blodet av östrogen eller IGF-1 hos modern eller barnet medför en riskökning.

Sambanden mellan kroppsbyggnad och bröstcancer är komplexa. Medan högt BMI (body mass index, längd i meter/vikt i kg i kvadrat) under barndomen minskar risken för bröstcancer, och kvinnor med högt BMI före menopaus har en antydd minskad risk för bröstcancer, så har kvinnor med högt BMI, eller stor

viktuppgång i vuxen ålder, efter menopaus en tydligt ökad risk för bröstcancer.

Hos de postmenopausala kvinnorna med högt BMI verkar förklaringen vara att de har högre nivåer av östrogen och lägre nivåer av SHBG (serum hormone binding globuline) i blodet jämfört med smalare kvinnor.

Varför högt BMI i barndomen skyddar är oklart. För ett par år sedan kom en intressant studie från Danmark, där man samlat längd och vikt från skolhälsovårdsjournaler⁷. Den fann att flickor med tillväxtpurt i unga år hade en ökad risk för bröstcancer. Samtidigt är det ett etablerat faktum att långa kvinnor har en måttligt ökad risk för bröstcancer, så bilden är långt ifrån fullständig, och bitvis svårbegriplig.

Livsstilsfaktorer Kost, fysisk aktivitet, rökning och alkohol är livsstilsfaktorer som åtminstone teoretiskt är möjliga att förändra. Eftersom fetma ökar risken för postmenopausal bröstcancer, har man trott att det finns ett samband mellan fettintag och bröstcancer. Stora kohortstudier, där personer uppgivit sina kostvanor och man därefter samlat in information om cancerinsjuknande, har dock inte funnit något samband.

I en nyligen presenterad stor amerikansk randomiserad studie där behandlingsgruppen fick kostmodifiering med fettreducerad kost, fann man heller inga säkra samband, men en tendens till lägre risk vid fettreducerad kost⁸.

I Asien har man ett högt intag av soja och en låg incidens av bröstcancer. I soja finns fytoöstrogener som har östrogenlika effekter, medan andra substanser i soja misstänks kunna hämma tumörtillväxt. Dock finns det ännu inga säkra belegg för att soja eller fytoöstrogener skulle kunna minska risken för bröstcancer.

Alkohol verkar öka risken för bröstcancer något.

Rökning ökar ju risken för flera cancerformer, men en stor sammanslagen

analys fann inget samband mellan att ha varit rökare och att få cancer i bröstet.

Fysisk aktivitet, liksom kost, är ju livslånga faktorer som dessutom varierar, vilket gör det svårstuderat. Det verkar ändå som om fysisk aktivitet något minskar risken för bröstcancer, men om detta beror på att fysisk aktivitet medför lägre vikt, eller någon annan störfaktor är inte klarlagt.

Joniserande strålning Joniserande strålning är den enda faktor där mekanismen kan anses vara helt klarlagt. Den medför somatiska mutationer. Sambandet har visats hos kvinnor som strålbehandlats på grund av maligniteter, hos kvinnor som undersökts upprepade gånger med röntgen och hos överlevare från Hiroshima och Nagasaki⁹. Åldern vid exponeringen spelar roll, där man har högst risk från barnåren upp till 20 års ålder, och ingen riskökning alls efter 50 års ålder.

TUMÖRKARAKTÄRISTIKA OCH PROGNOSEN

Jämfört med sambanden mellan riskfaktorer och bröstcancer är antalet studier där man också tittat på tumörkaraktäristika och prognos flerfaldigt lägre, men på senare år har även detta tilldragit sig större intresse, där min avhandling bidrar med några studier¹⁰.

Tumörkaraktäristika är viktiga som prognostiska faktorer, men i och med att de inte bara avspeglar tumörbiologin, utan även om tumören upptäckts i ett tidigt eller sent skede, är sambanden mellan riskfaktorer och tumörkaraktäristika eller prognos svårstuderade.

För kvinnor med hormonbehandling har man till exempel länge rekommenderat regelbundna mammografier, vilket leder till att en jämförelse med kvinnor utan hormonbehandling kan bli svår eftersom mammografi leder till tidigare diagnos och därmed mindre tumörer. Vissa riskfaktorer verkar dock öka risken särskilt för tumörer med vissa karaktäristika, och i förlängningen därmed också ibland prognosen.

Kvinnor som får barn i tonåren har en minskad risk att få bröstcancer, men de kvinnor som ändå får bröstcancer har tumörer med högre grad (lägre differentiering) jämfört med andra kvinnor, och också en något sämre prognos. Med stigande ålder för födsel av det första bar-

net ökar risken för östrogenreceptorpositiv bröstcancer, liksom för lobulär jämfört med duktal histopatologi av tumören.

Kvinnor som inom några år före diagnos fött barn får tumörer med aggressivare tumörkaraktäristika och de har också markant sämre prognos. I en svensk registerstudie fann vi att prognosen förbättrades med ökad tid mellan barnafödsel och diagnos ända upp till tio år efter födseln.

Feta kvinnor, antingen med högt

» Kunskap om riskfaktorer för bröstcancer kan ge kvinnor information om hur de kan minska sin risk för sjukdomen. «

BMI, hög viktuppgång i vuxen ålder, eller hög midja-höftkvot har sämre prognos än andra kvinnor, trots att feta postmenopausala kvinnor har högre andel receptorpositiva tumörer, som kan behandlas endokrint och har lägre dödlighet än receptornegativa tumörer.

Andra saker skulle kunna förklara den sämre prognosen hos överviktiga, som ett lägre deltagande i mammografiscreening, sämre effekt av behandling, och en allmänt sämre hälsa, men forskning saknas kring effekterna av fetma på tumörkaraktäristika.

Flera studier har funnit att hormonbehandlade kvinnor som får bröstcancer har en bättre prognos jämfört med andra kvinnor. En tänkbar förklaring är att hormonbehandling skulle medföra mindre aggressiva tumörer, men det kan också vara så att studierna inte tagit hänsyn till att kvinnor med hormonbehandling kanske genomgår mammografier oftare och då diagnostiseras i ett tidigare skede eller att de på något sätt är friskare eller får bättre behandling jämfört med andra kvinnor.

I mitt arbete har vi tagit hänsyn till mammografianvändande och andra faktorer före diagnos såväl som behandling i samband med diagnos, och vi fann i en fall-kontrollstudie om postmenopausal bröstcancer att kvinnor med pågående hormonbehandling med östrogen i kombination med progesteron vid diagnos framför allt fick tumörer av lobulär eller tubulär och hormonreceptorpositiv typ, med låg grad (hög differentiering).

Vi fann också att de hade en bättre överlevnad räknat från diagnos jämfört med kvinnor utan hormonbehandling. Vi tror att förklaringen är skillnader i tumörbiologin, men vi kan inte utesluta att andra skillnader mellan grupperna är det som förklarar sambandet. Flera andra epidemiologiska studier har liknande fynd, men i den enda randomiserade studien om hormonbehandling och risk för bröstcancer (Women's Health Initiative, USA) fann man inte några skillnader i tumörkaraktäristika mellan tumörerna som diagnostiserades hos de kvinnor som randomiserats till behandling och de övriga.

Trots att studien var mycket stor (och dyrbar), så var antalet cancerfall bara 430 stycken, och ungefär 40 procent av kvinnorna i både hormonbehandlings- och placebogruppen avbröt behandlingen, vilket kanske kan förklara att man inte fann några skillnader. Någon ny randomiserad studie kommer inte att kunna genomföras, eftersom de negativa effekterna av hormonbehandling anses för stora, så vi får hoppas att kommande epidemiologiska och molekylärbiologiska studier kan ge oss en bättre förklaring.

Ännu vet vi inte tillräckligt om hur tumörer utvecklas. Det kan vara som genexpressionsanalyser verkar visa, att bröstcancer kan delas in i ett fåtal olika kategorier som bestäms tidigt i tumörutvecklingen.

Om kvinnor med hormonbehandling till stor del har tumörer som hör till en särskild grupp, så bör slutsatsen vara att tumörbiologin påverkas av hormonbehandling.

Referenser

1. Dapic V, Carvalho MA, Monteiro AN: Breast cancer susceptibility and the DNA damage response. *Cancer Control* 2005, 12(2):127-136.
2. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD: Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005, 6(10):798-808.
3. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE: Endogenous Steroid Hormone Concentrations and Risk of Breast Cancer Among Premenopausal Women. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1406-1415 2006, 98(19):1406-1415.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, 347(9017):1713-1727.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002, 288(3):321-333.
6. Beral V: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362(9382):419-427.
7. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI: Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004, 351(16):1619-1626.
8. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC, Manson JE, Parker LM et al: Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama* 2006, 295(6):629-642.
9. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE: Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005, 7(1):21-32.
10. Rosenberg L: Hormone related factors and breast cancer - studies of risk and prognosis. Stockholm: Karolinska Institutet; 2006.

LENA ROSENBERG, LEGITIMERAD LÄKARE SOM NYLIGEN DISPUTERAT PÅ BRÖSTCANCEREPIDEMIOLOGI VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK VID KAROLINSKA INSTITUTET



Den skyddande barriären...

PhaSeal®
Protects those who care™

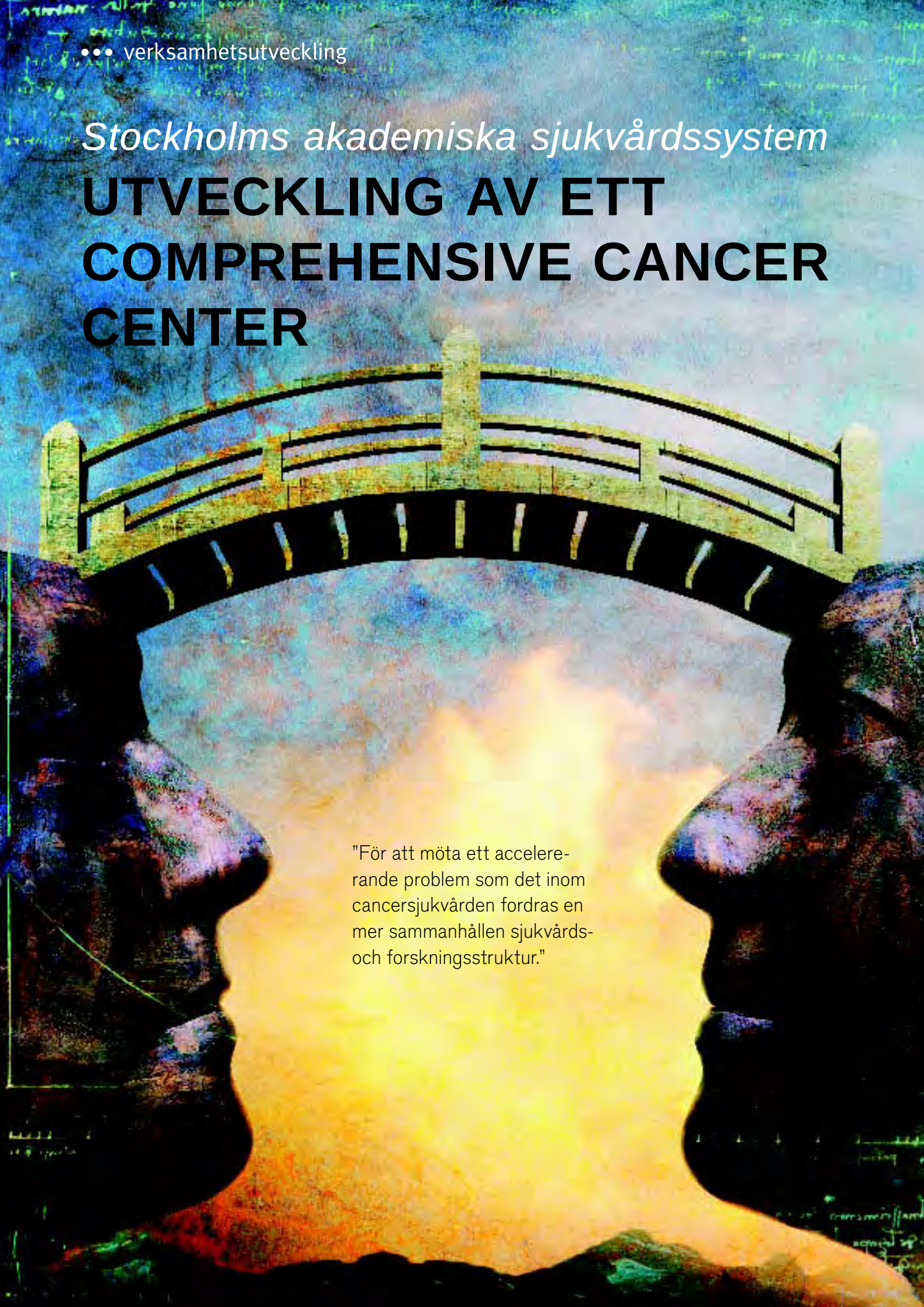
...gör att du själv enkelt kan
kontrollera din säkerhet.

Din säkerhet – se den, hör den, upplev den.

••• verksamhetsutveckling

Stockholms akademiska sjukvårdssystem

UTVECKLING AV ETT COMPREHENSIVE CANCER CENTER



"För att möta ett accelererande problem som det inom cancersjukvården fordras en mer sammanhållen sjukvårds- och forskningsstruktur."



Stockholms läns landsting och Karolinska institutet har kommit överens om att utveckla cancervården så att forskning, utveckling och utbildning (FoUU) bättre integreras med vården. Detta är början på att skapa ett "comprehensive cancer center" inom Karolinska universitetssjukhuset och Karolinska institutet, skriver professor **Ulrik Ringborg**, som menar att detta kommer att leda till en mer innovativ sjukvård och sjukvårdsbaserad förebyggande verksamhet.

Cancer utgör globalt ett växande problem. År 2000 diagnostiserades 10,1 miljoner nya cancerfall i världen. År 2020 räknar man med att antalet nyinsjuknade kommer att vara 16 miljoner fall. År 2000 avled 6,2 miljoner individer på grund av cancersjukdom och motsvarande siffra 2020 förväntas bli 10 miljoner om inte kraftfulla insatser kommer till stånd.

Antalet individer som levde med en cancersjukdom år 2000 var 22,4 miljoner. Hur många som kommer att leva med en cancersjukdom år 2020 är svårt att beräkna, men sannolikt ökar denna siffra betydligt mer än antalet nyinsjuknade^{1,2}.

Svenska siffror är i stort sett parallella med den globala utvecklingen. Ökningen av antalet nya fall är något mindre, 1,2 procent per år. Däremot har ökningen av antalet individer som lever med cancer varit 3 procent under 90-talet^{3,4}. Ökningen beror till stor del på att patienter med kronisk cancersjukdom lever längre. Genom denna positiva trend får vi en ökad belastning på sjukvården.

Även dödligheten på grund av cancer har en positiv trend. Här sker en långsam men ändå minskning de senaste 20 åren.

HELHETSSYN PÅ CANCERPATIENTEN

Förutom att antalet nyinsjuknade och antalet personer som lever med cancer ökar i samhället, identifierar vi allt fler behov hos en cancerpatient, behov som har sina orsaker i sjukdomen. Vi förändrar successivt vår syn på cancerpatienten. Vi behandlar inte längre ett organ utan en

hel individ och uppmärksammar på ett annat sätt de behov som cancersjukdomen orsakar.

Kulturella förändringar leder till ökade krav från patienter och anhöriga. Dessutom finns i dagsläget väsentligen fler metoder inom diagnostik och behandling som kan förbättra tillståndet för cancerpatienter. Allt detta tillsammans skapar frustration i en sjukvårdssituation som präglas av ekonomiska restriktioner och brist på specialiserad personal. Problemet är inte unikt för Sverige, det finns i varierande utsträckning även internationellt.

Den europeiska cancervården kritiserar ofta för att vara fragmenterad. Fragmenteringen gäller i hög grad också Sverige. Ett stort antal medicinska specialiteter är involverade i cancervården och en cancerpatient möter sjukvårdspersonal på flera olika sjukvårdsinrättningar.

Specialiseringen inom diagnostik och behandling bidrar också till en fragmentering som utan tvivel är negativ för den enskilde cancerpatienten. Patienten har behov av en sammanhållen vårdkedja där resurserna kommer så nära denna som möjligt. Skall detta åstadkommas fordras en nära teamsamverkan, men organisation och ekonomi orsakar många gånger i stället konkurrens om patienter. En bristfällig helhetsyn på cancerpatienten leder lätt till att den önskade kvaliteten inte uppnås.

Även den europeiska cancerforskningen utsätts ofta för kritik för att vara fragmenterad. Överförande av ny kunskap från det basalbiologiska området till den kliniska forskningen är en alltför tidskrävande process. Ofta framförs

från politiskt håll att forskningen har för liten effekt på förebyggande verksamhet och vård. Delar av detta beror på organisation och finansiering av forskning-en.

En annan väsentlig aspekt är sjukvårdssystemets bristfälliga förmåga att implementera ny kunskap. För att möta ett accelererande problem som det inom cancersjukvården fordras en mer sammanhållen sjukvårds- och forskningsstruktur.

LIVSKVALITET FRAMTRÄDANDE MÅL

De övergripande målen för en samlad cancerverksamhet är minskad dödlighet, minskad sjuklighet, ökad överlevnad och ökad livskvalitet. Att öka livskvaliteten blir ett alltmer framträdande mål eftersom cancerpatienter med kronisk sjukdom lever längre och förlängningen av livet bör vara meningsfull.

Skall dessa mål uppnås fordras en helhetssyn på de olika cancerverksamheterna. Man måste skapa en integration mellan förebyggande verksamhet, vård, forskning, utveckling och utbildning. En sådan integration syftar till balans mellan förebyggande insatser och vård på ett rationellt sätt. Den möjliggör också en helhetssyn på onkologin som bygger på multidisciplinaritet och skapar förutsättning för innovationer. Det lägger i sin tur grunden för translationell cancerforskning, där frågor som väckts inom vården förs tillbaka i form av nya metoder för behandling och diagnostik.

Den ständiga specialiseringen och kunskapsutvecklingen fordrar utbildningsinsatser som bygger på verksamhetens behov, om en rimlig kvalitet skall kunna upprätthållas.

Begreppet "comprehensive cancer center" (heltäckande cancercenter) har funnits i många decennier. Det handlar om en organisation där man integrerar de grundläggande cancerverksamheterna (med undantag för den populationsbaserade förebyggande verksamheten som bör ligga utanför sjukvården).

De mest framgångsrika comprehensive cancer-centren finner vi i USA där de under det senaste halvsekle har utvecklats till stora cancersjukhus med uttalade forskningsresurser och en systematisk utveckling av translationell cancerforskning. Ett comprehensive

cancer-center kan också vara en virtuell organisation med verksamheter utspridda geografiskt. Ett sådant cancercenter måste alltid innehålla en högspecialiserad kärna för att vård och forskning skall kunna bedrivas kostnadseffektivt.

I Europa ser man ett antal trender som alla pekar mot ett behov att finna lösningar på problemet med en fragmenterad cancerverksamhet. Inom "Organization of European Cancer Institutes" (OECI) finns ett program för utveckling av comprehensive cancer-center i Europa.

Förutsättningarna i Europa är annorlunda än i USA, varför det behövs en europeisk vision av framtida cancerverksamhet och europeiska kriterier för en

"Genom att ha fokus på "comprehensiveness" ökar möjligheterna att utveckla en innovativ sjukvård och sjukvårdsbaserad förebyggande verksamhet."

välfungerande organisation. Bland annat utvecklas en ackrediteringsmetodik som syftar till att definiera ett cancercenter men också att ha mål för utveckling av "comprehensive cancer centers of excellence".

NÄTVERK AV KÄRNINSTITUTIONER

Inom "European Organization on Research and Treatment of Cancer" (EORTC, med säte i Bryssel), har nyligen en ny strategi utvecklats.

I dag arbetar man i vidsträckta nätverk som knyter samman forskargrupper över hela Europa. Dels är detta ineffektivt och svårt att styra från Bryssel. Dels ökar behovet av kliniska studier som också skall svara på biologiska frågor.

Men enskilda forskargrupper har många gånger inte tillgång till mer komplexa forskningsresurser. Därför utvecklas en strategi som benämns NOCI (Network Of Core Institutions), ett samarbete mellan ett begränsat antal större

europeiska center med resurser för translationell cancerforskning. En sådan "core institution" är i praktiken ett comprehensive cancer-center.

I ett pågående EU-finansierat projekt "Eurocan+Plus" genomförs en noggrann analys av den europeiska cancerforskningen med målet att öka forsknings-samarbetet. Dessutom analyseras det eventuella värdet av ett "European Cancer Institute", motsvarande "National Cancer Institute" i USA.

Projektet, som kommer att avslutas om ett drygt år, pekar tydligt mot behovet av att öka samverkan mellan comprehensive cancer-center i Europa. Skapas ett "European Cancer Institute" och detta får inflytande på fördelning av forskningspengar i Europa blir det betydelsefullt att både vara delaktig i samverkan med andra europeiska center men också att ha en organisation och resurser som motsvarar den moderna cancerforskningens krav.

Inom EU kommer inom kort det sjunde ramprogrammet att sjösättas. Det finns flera delar i programmet som är av stort intresse för välutrustade cancercenter. Bland annat kommer en större satsning än tidigare att göras på infrastruktur för cancerforskning, med fokus på translationell cancerforskning.

Det är lätt att inse problemet med en alltmer komplicerad biomedicinsk forskning som fordrar tillgång till välutrustade kliniska prövningsstrukturer, biobanker och olika former av teknikplattformar. Om infrastruktur byggs upp på ett harmoniskt sätt i cancercenter ökar möjligheterna för samarbete dememellan.

En annan betydelsefull fråga är samverkan mellan industri och akademi. Särskilda pengar kommer att satsas på detta. Ett starkt önskemål från den farmaceutiska industrin är långsiktiga samarbeten inom translationell cancerforskning med målet att utveckla mer effektiva anticancerläkemedel. Från industrins sida söker man välutrustade och välfungerande cancercenter.

INFRASTRUKTURFRÅGOR I CENTRUM

Det finns således ett flertal anledningar till att utveckla organisationen inom cancerverksamheten. Världshälsoorganisationen WHO rekommenderar alla länder att ha en nationell cancerplan

för att möta framtida problem⁵. I en cancerplan utvecklas nationella strategier för förebyggande verksamhet. Ett effektivt förebyggande kan bidra till att minska tillflödet av nya patienter i framtiden^{6,7}. En annan väsentlig del av en cancerplan är att utveckla "comprehensiveness", det vill säga att integrera forskning, utveckling och utbildning i vård och förebyggande verksamhet för att skapa en innovativ sjukvård.

Mot bakgrund av ovanstående ter det sig naturligt att de utredningar som genomförts i Stockholms läns landsting nu lett fram till en överenskommelse om att utveckla Stockholms akademiska sjukvårdssystem mellan Stockholms läns landsting och Karolinska institutet om att i högre grad integrera forskning, utveckling och utbildning med vården.

Grunden i överenskommelsen är att skapa en mer innovativ verksamhet baserad på en systematiskt utvecklad translationell medicin. Ett beslut har tagits som innebär att ett mer synligt och välfungerande comprehensive cancer-center av samtliga cancerverksamheter inom Karolinska universitetssjukhuset och Karolinska institutet kommer att utvecklas.

Ett projekt för att nå detta mål påbörjades för ett halvt år sedan. En styrgrupp bestående av Martin Bäckdahl, Tina Dalianis, Ingemar Ernberg, Per Ljungman, Maria Masucci, Johan Permert och Ulrik Ringborg (sammankallande) har bildats. Till styrgruppen är FoUU-direktören Sten Lindahl adjungerad.

Inom Karolinska institutet finns ett väl fungerande cancer nätverk sedan flera år som Ingemar Ernberg är sammankallande för. En grundtanke är att bygga på detta nätverk och samtidigt på sikt utveckla en matrisorganisation liknande den man har vid Harvard Cancer Center och i Heidelberg, där den kliniska verksamheten integreras med Deutsches Krebsforschungszentrum.

"Comprehensiveness" skapas av multidisciplinära team som får ansvar för vård, tillämplig förebyggande verksamhet, forskning, utveckling och utbildning i diagnosrelaterade program. Exempel på funktionella team som bildats efter att Karolinska universitetssjukhuset kom till är de multidisciplinära teamen för bröstcancer och maligna melanom.

Projektet diskuteras i en brett sammansatt referensgrupp och de arbetsgrupper som ska inventera verksamheter och utveckla förslag består av personer med den största kompetensen för de aktuella frågorna. Hittills pågår ett arbete som syftar till en total genomlysning av samtliga cancerverksamheter inom Karolinska universitetssjukhuset och Karolinska institutet.

En särskild arbetsgrupp kartlägger forskningen och i vilken utsträckning den är kopplad till olika diagnosområden. Infrastrukturfrågor befinner sig i fokus och utreds särskilt. Exempel på viktiga infrastrukturer är en klinisk prövningsenhet, biobanker och plattformar för genomikstudier.

"Den europeiska cancersjukvården kritiserar ofta för att vara fragmenterad. Fragmenteringen gäller i hög grad också Sverige."

För biobanker finns ett EU-finansierat projekt som heter TuBaFrost. Det har löpt i fyra år nu och är klart för implementering i europeiska cancercenter. En komplett strategi har utvecklats för att ta hand om tumörvävnad och för hur logistiken ska se ut för en virtuell tumörbank. För närvarande deltar elva europeiska center i detta arbete och en samverkan med detta program är en del av comprehensive cancer-centerprojektet.

BESLUT I RÄTT RIKTNING

Projektet går ut på att successivt kartlägga och utveckla förslag som skall leda till en förbättrad samverkan inom Karolinska för ett optimerat resursnyttjande. Genom att ha fokus på "comprehensiveness" ökar möjligheterna att utveckla en mer innovativ sjukvård och sjukvårdsbaserad förebyggande verksamhet.

En välutvecklad samverkan leder också till att det finns ett system med vilket tunga cancerfrågor kan presenteras och kommenteras med en röst från den samlade professionen. En stärkt samverkan inom Karolinska ökar också möjligheterna till ett ännu mer fruktbart samarbete både nationellt och internationellt.

Framtida forskningsutmaningar, som att utveckla molekyllär patologi/cytologi, implementera molekyllär bildiagnostik, skapa en individualiserad behandling baserad på behandlingsprediktion, förebyggande hos högriskgrupper med mera fordrar stora satsningar där interaktionen mellan vård och en stark forskningskonstellation är en absolut nödvändighet.

Här kommer varje center att vara för litet och en snabb utveckling fordrar att cancercenter harmoniseras och utvecklar ett successivt starkare samarbete.

De beslut som har tagits avseende ett "comprehensive cancer center" inom ramen för Stockholms akademiska sjukvårdssystem är ett konstruktivt beslut i denna riktning.

Referenser

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P. Cancer incidence and mortality Worldwide (IARC Cancer Bases no. 5). Globocan 2000, Lyon. IARCPress.
2. B W Stewart, Kleihues P. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer. WHO. 2003, Lyon.
3. Cancer Incidence in Sweden. The National Board of Health and Welfare, 2003.
4. Stenbeck M, Rosén M, Sparén P. Causes of increasing cancer prevalence in Sweden. Lancet 1999; 354:1093-1094.
5. National Cancer Control Programmes: policies and managerial guidelines. World Health Organization; 2002. 2:a uppl.
6. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, Severi G, Robertson C, Tubiana M, Veronesi U. Measuring progress against cancer in Europe : has the 15% decline targeted for 2000 come about ? Annals of Oncology 2003; 14: 1312-1325.
7. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J et al. European Code Against Cancer and scientific justification : third version (2003). Annals of Oncology 2003; 14:973-1005.

ULRIK RINGBORG, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



Nya behandlingsm

Multipelt myelom betraktas ännu som en obotlig sjukdom även om prognosen har förbättrats avsevärt under de sista åren. Just nu pågår ett intensivt arbete inom myelomforskningen där en mängd studier analyserar effekten av de senaste läkemedlen.

Det är ett stort men synnerligen intressant arbete som ligger framför den kliniska myelomforskningen, skriver överläkare **Ulf-Henrik Mellqvist**, Sahlgrenska universitetssjukhuset och medicinkliniken Borås Lasarett.

I horisonten skimtar ytterligare förbättringar och kanske till och med möjlighet till bot.

Multipelt myelom är en hematologisk tumörsjukdom som skiljer ut sig från de övriga tumörsjukdomarna som har sitt ursprung i benmärgen, både vad gäller behandling och hur sjukdomen yttrar sig. Till skillnad från övriga blodtumörformer ger den till exempel mycket ofta skelettpåverkan. Under flera decennier var standardbehandlingen vid myelom

densamma men sedan slutet av åttiotalet har behandlingsresultaten förbättrats avsevärt och under de allra senaste åren har vi fått en helt ny arsenal av effektiva läkemedel med god effekt vid myelomsjukdom.

Med en årlig incidens av sex fall per 100 000 invånare är multipelt myelom den enskilt vanligaste hematologiska tumörsjukdomen. Den utgår från de plas-

maceller som bildas i benmärgen och som har till uppgift att bilda antikroppar. Trots omfattande epidemiologiska undersökningar har man inte kunnat påvisa några klara etiologiska faktorer. Sjukdomen är vanligare bland män än kvinnor och det finns påtagliga skillnader i antal fall mellan människor med olika ursprung med den högsta bland färgade amerikaner och den lägsta bland asiater.

NY DIAGNOSTISKA HJÄLPMEDEL

Ännu vilar diagnostiken på tre hörnpelare nämligen påvisande av för stor andel plasmaceller i benmärgsaspirat, skelettdestruktioner (eller uttalad osteoporos) och förekomst av M-komponent i serum och/eller urin (se figur 1a-c). M-komponenten utgörs av hela eller delar av den antikropp som bildas av den maligna plasmacellsklonen.

Genom att mäta nivån på patientens M-komponent kan man följa behand-

Metoder för myelom



Figur 1. a) Patologiska plasmaceller i benmärgsutstryk. b) Typiska skelettförändringar. c) M-komponent i elfores.

lingseffekter mycket väl. Det är eftersträvarvärt att den skall bli omätbar vilket ofta är förenat med en lång progressionsfri period.

Andra diagnoser som bör uteslutas vid påvisande av M-komponent är lymfom med M-komponent, solitärt plasmocytom (endast en eller ett par härdar med plasmaceller i skelettet), AL-amyloidosis och så kallad MGUS (monoclonal

gammopathy of undetermined significance). Det sistnämnda, alltså att man endast påvisar en M-komponent men inga tecken på malign sjukdom, är ett mycket vanligt fynd med en förekomst på upp mot 5 procent i den äldre befolkningen.

På senare år har nya diagnostiska hjälpmedel kommit till användning vid myelom. Hos en liten del på cirka 5 pro-

cent av myelompatienterna går det inte att påvisa M-komponent (icke secernerande myelom) med elfores. Med hjälp av en ny metod för att påvisa fria lätta kedjor i serum kan M-komponent nu påvisas för nästan samtliga myelompatienter. Sedvanlig elfores kan också kompletteras med så kallad immunofixation vilket kan vara av värde i vissa fall.

Sedan länge har man känt till att

vanlig slätröntgen kan missa skelettpåverkan vid myelom och i dessa fall kan datortomografi och magnettröntgen vara av stort värde. Det är också visat att vissa cytogenetiska avvikelser i de maligna plasmacellerna är prognostiska markörer. Ännu görs inte cytogenetiska undersökningar rutinmässigt vid myelom då fynden ännu inte påverkar den enskilde patientens behandling. Detta kommer troligen att ändras inom den närmaste framtiden.

Slutligen kan man med hjälp av flödescytometri spåra små mängder av plasmaceller. Denna teknik kommer längre fram troligen att komma till användning för att spåra MRD (minimal residual disease) och ligga till grund för ställningstagande om behandlingen ska fortsätta. För att underlätta kliniska beslut och för att kunna jämföra resultaten av kliniska studier har ett intensivt internationellt arbete pågått de senaste åren i syfte att arbeta fram nya kriterier för respons och stadieindelning och för att särskilja myelom från MGUS.

progressionsfri och total överlevnad vid myelom. En tidigt använd behandlingsform var också strålning som än i dag har oöverträffad effekt vid när sjukdomen uppträder i skelettet.

Under sextiotalet kom också de första framgångarna vid behandling av flera andra hematologiska tumörsjukdomar och under de följande decennierna gjordes ytterligare stora behandlingsframsteg. Bland annat gjorde intensiv cytostatikabehandling det möjligt att bota akuta leukemier och högmaligna lymfom.

Alla försök att tillämpa dessa behandlingar vid myelom visade sig dock fruktlösa. Otaliga studier gjordes där olika cytostatikakombinationer visade goda resultat i fas I och II men när randomiserade kontroller gjordes med MP som standard höll ingen behandling måttet.

En drog som tilldrog sig stort intresse under 80-talet var immunmoduleraren interferon- α som fick stort genomslag inom myelombehandlingen och där

begränsades av medlets uttalade benmärgstoxicitet. Försök började då göras med att samla in blodstamceller från patientens benmärg, ge hög dos melfalan och sedan transfundera tillbaka stamcellerna. Metoden gav god respons med acceptabel toxicitet och samma princip tillämpades för flera cytostatikakänsliga sjukdomar.

Till en början användes metoden främst när sjukdomen inte längre svarade på konventionell behandling, främst MP, men kom alltmer att ges som första linjens behandling. I mitten av nittiotalet kom de första resultaten från randomiserade studier som visade att högdos melfalan följt av stamcellsinfusion gav förlängd progressionsfri och total överlevnad. Metoden kallades initialt för autolog benmärgrtransplantation men nu används beteckningen autolog stamcellstransplantation då stamcellerna nu nästan uteslutande tas fram från perifert blod genom aferes.

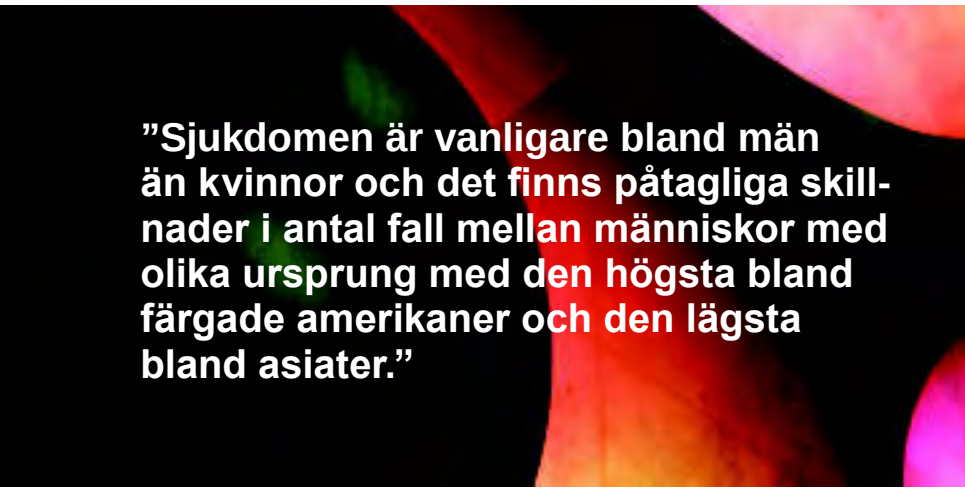
Ganska snart började studier också göras där man provade att genomföra behandlingen två gånger i följd. Resultaten här är inte lika entydiga men det finns data som tyder på att om M-komponenten inte försvunnit helt efter första högdosbehandlingen så kan patienten dra nytta av en andra. Skeptikerna menar att vinsten med detta förfarande är mycket liten jämfört med den toxiciteten behandlingen ger.

Transplantation där stamceller från en annan individ används, allogen stamcellstransplantation, har aldrig fått stort genomslag vid myelom på grund av den uttalade dödligheten, som i vissa serier varit upp mot 40 procent. Intresset för metoden ökade då man för andra hematologiska tumörsjukdomar kunde visa minskad toxicitet med reducerad förbehandling.

Långtidsresultaten förefaller dock ännu underlägsna de som ses efter autolog stamcellstransplantation och rekommendationen i nuläget är att endast yngre patient med syskon som har identiskt HLA-antigen kan vara aktuell för allogen transplantation men att detta bör göras inom ramen för studier.

FRAMSTEG FRÅN OVÄNTAT HÅLL

Nästa stora framsteg inom myelombehandlingen kom från ett något oväntat håll. Thalidomid (Neurosedyn) är ett lä-



"Sjukdomen är vanligare bland män än kvinnor och det finns påtagliga skillnader i antal fall mellan människor med olika ursprung med den högsta bland färgade amerikaner och den lägsta bland asiater."

De nya kriterierna fäster mindre avseende vid nivåer av M-komponent och mer på om någon behandlingsindikation föreligger såsom av myelom orsakad anemi, njurskada, hypercalcemi och/eller skelettskada.

BEHANDLING AV MYELOM

Redan på tidigt sextiotial kunde man visa att kombinationsbehandling med melfalan (Alkeran) och kortison, så kallade MP-kurer, givet per oralt i 4–7 dagar upprepat var 4–6 vecka, förlängde

återigen fas I- och II-prövningar visade mycket goda resultat. Då större randomiserade studier genomfördes visade dessa att interferon- α gav en viss förlängning av progressionsfri överlevnad men hade mycket begränsad effekt på total överlevnad. En annan nackdel var de mycket frekventa biverkningarna som medförde att endast cirka 25 procent av patienterna tolererade behandlingen.

Redan tidigt stod det klart att högre doser av melfalan gav bättre respons än de som gavs i MP-kurer men doserna

kemedel som nästan blev synonymt med svåra oväntade biverkningar då dess påtagliga teratogena effekt ledde till många grava fostermissbildningar i slutet av femtiotalet och början av sextiotalet. Medlet drogs in helt i Europa men levde kvar på andra håll i världen där det bland annat användes vid behandling av lepra och Bechet's sjukdom.

En uppmärksam kliniker noterade att en myelompatient under thalidomidbehandling uppvisade sjunkande M-komponent på grund av Bechet's sjukdom. Denna kliniska observation ledde snabbt till en studie vilken kunde påvisa positiv effekt hos cirka en tredjedel av patienter med avancerat myelom som inte längre kunde påverkas av cytostatika. Effekten är oklar men det har påvisats att thalidomid, förutom immunmodulerande egenskaper, också verkar antiangiogenetiskt troligen via hämning av VEGF (vascular endothelial growth factor).

Benmärgsbiopsier från myelompatienter visar en påtaglig kärnbildning och en hypotes är att thalidomid främst

verkar genom att hämma denna process. Trots att läkemedlet ännu inte återregistrerats så har det kommit till stor användning via licens framför allt vid sjukdomsprogress.

En nyligen publicerad studie har också kunnat visa att tillägg av thalidomid till MP-kurer som initial behandling till patienter som inte skall genomgå autolog stamcellstransplantation ger en påtagligt förbättrad respons och förlängd progressionsfri överlevnad. Uppföljningen är ännu för kort för att uttala sig om effekt på total överlevnad. Eftersom thalidomid en gång började användas som sömnmedel är sedation den mest påtagliga biverkningen för patienten. Andra vanliga biverkningar är perifera neuropatier och svår förstoppning. Dessa effekter kan vara så uttalade att de leder till att behandlingen måste avbrytas.

Den svårhanterliga biverkningsprofilen ledde fram till försök att utveckla preparat ur thalidomid, men med en gynnsammare biverkningsprofil. Först ut som kliniskt tillgängligt läkemedel

är lenalidomide (Revlimid). Preparatet utgår från samma molekyler som thalidomid men har en helt annan verkningsprofil och har sannolikt bättre effekt samtidigt som biverkningarna ter sig betydligt mer hanterliga. Preparatet beskrivs också som en immunmodulerare och man har påvisat att det kan stimulera T-lymfocyter, natural killer cells och att det hämmar VEGF. Det har ännu inte släppts utanför kliniska studier och finns endast tillgängligt för så kallad "compassionate use".

PROTEASOMHÄMNING FUNGERAR

Under sent 70-tal inleddes ett grundforskningsarbete som kartlade hur cellerna kunde reglera nedbrytning av olika proteiner. En viktig faktor i detta är de så kallade proteasomerna, proteinkomplex som katalyserar nedbrytning av proteiner. Det tog många år och flera forskarlags arbete innan man kunde påvisa hur man genom att hämma proteasomer kunde störa celltillväxten och påskynda celldöd (se figur 2).

ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Locally advanced head and neck cancer¹

ERBITUX plus radiotherapy
significantly prolongs survival³

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

Now
approved
for head
and neck
cancer²

Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

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

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

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

² in combination with radiotherapy for locally advanced SCCHN

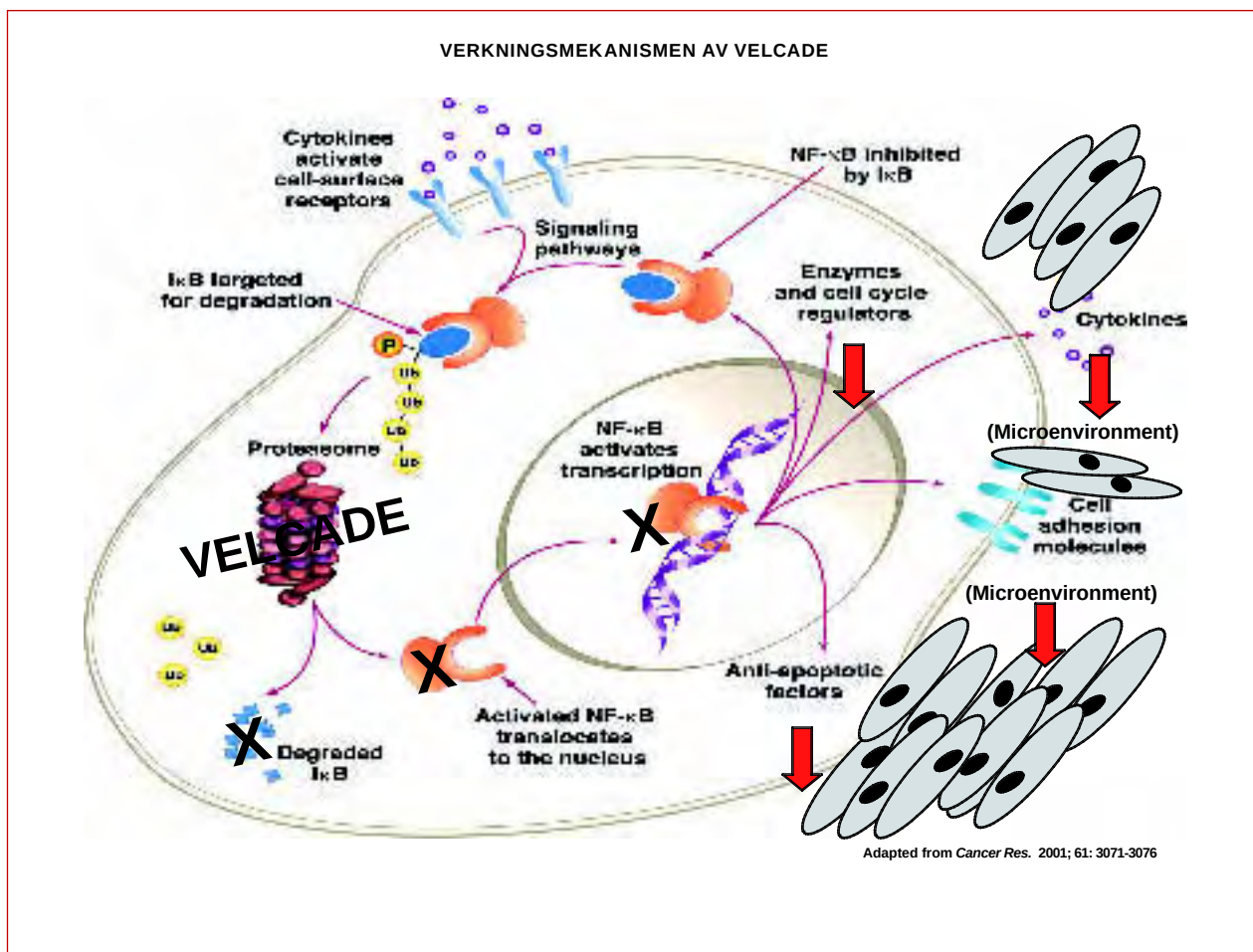
³ vs radiotherapy alone

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

För övrig information se www.fass.se

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





Figur 2. Proteasomhämmningen leder till en kaskad av händelser som leder till minskad celledelning och programmerad celledöd (apoptos). Bilden används med tillstånd från Janssen-Cilag.

Plasmaceller föreföll särskilt känsliga för proteasomhämmning. Nästan 30 år efter de inledande experimenten belönades denna grundforskning med Nobelpriset i kemi 2004. Den första proteasomhämmaren för kliniskt bruk är bortezomib (Velcade). Efter mindre fas I- och II-prövningar där bortezomib visade lovande effekter vid avancerad myelomsjukdom genomfördes en stor randomiserad studie som visade att bortezomib gav förlängd progressionsfri och total överlevnad jämfört med högdos steroid.

Det sistnämnda är extra anmärkningsvärt då 82 procent av patienterna i steroidgruppen bytte till bortezomib efter en första analys. I dag är bortezomib ett registrerat läkemedel vid progressivt myelom.

Som vid de flesta tumörsjukdomar testas nya terapier först vid avancerad sjukdom och om resultaten inte är nedslående provas behandlingen vid allt tidigare stadier av sjukdomen. Inom myelomforskningen pågår nu ett intensivt arbete där en mängd studier analyserar effekten av de nya läkemedlen i första linjens behandling. Bilden blir extra komplex genom att pilotstudier visar att kombinationer av de olika behandlingsmetoderna ger ännu bättre resultat.

Det är alltså ett stort men synnerligen intressant arbete som ligger framför den kliniska myelomforskningen. Det pågår också arbete med att vidareutveckla de nya läkemedlen och man arbetar också på att hitta nya angreppspunkter i behandlingen. Särskilt fokus finns på med-

el som kan påverka det intrikata samspillet mellan maligna plasmaceller och omgivande understödjande celler i stromat.

Sammanfattningsvis kan sägas att myelom ännu får betraktas som obotligt och sjukdomen kan innebära stort lidande för drabbade patienter men prognosen har förbättrats avsevärt under de sista åren och i horisonten skymtar ytterligare förbättringar och kanske till och med möjlighet till bot.



NÄRSTÅENDE

– en resurs i livets slutskede

På Stockholm sjukhem utvecklar en projektgrupp en modell för stöd till närstående till döende patienter. I modellen ingår närståendesamtal och bedömning av stödbehov. Docent **Carl Johan Fürst** och fil dr **Unnur Valdimarsdóttir** presenterar här arbetet, som har som mål att införa den senaste kunskapen från internationell och egen forskning.

Utgångspunkten för arbetet med närstående inom den palliativa vården vid Stockholms Sjukhem är att vi ser sorgen som en naturlig reaktion vid förlust. Man vet också att endast en minoritet av alla efterlevande får komplicerade sorgereaktioner. Utmaningen är att kunna förutsäga vilka av alla anhöriga och närstående som kommer att få det svårt och hamna i långdragna, fördröjda sorgeförlopp med fysiska symtom, depression, ångest, sömnsvårigheter och andra reaktioner.

Det finns vetenskapliga belägg för att intervention och professionellt stöd är nyttigt bara för dem som behöver det. Det finns till och med farhågor om att välmenande stödinsatser som inte efterfrågats kan minska den sörjandes självkänsla och självtillit. Det gäller därför att balansera insatserna till närstående så att de som har ett maximalt behov av stöd också får optimala stödinsatser medan de som har ett litet behov inte heller får så många insatser.

I praktiken kan det ofta vara tvärt om. Anhöriga med ett relativt litet behov av stöd kan ges stora insatser, kanske för att de är lätta att ha att göra med eller att för de ställer krav på organisationen, medan närstående med större stödbehov kan få betydligt mindre. Kanske för att de kan verka avvisande, inte vågar fråga eller inte inser sin utsatthet (se figur 1).

EN MODELL FÖR STÖD

På Stockholms sjukhem pågår ett vårdutvecklingsprojekt för att arbeta fram en modell för stödet till närstående. Arbetet har som mål att införa den kunskap

som kommit fram genom forskning både internationellt och inom den egna gruppen i den kliniska vardagen. I modellen ingår strukturerade möten med närstående (närståendesamtal) och bedömningen av särskilda behov, inklusive erbjudande av riktade stödinsatser till dem som är i störst behov av det.

Det sker både under vårdtiden och efter dödsfallet. Under hela vårdtiden arbetar vi medvetet med både muntlig och skriftlig information. Efter dödsfallet görs alltid en mer eller mindre omfattande uppföljning. Vår målsättning är att arbeta fram en integrerad standardvårdplan för närståendestödet, det vill säga att integrera riktlinjer och checklistor i journalen och därigenom skapa en individualiserad vårdplan, som bygger på den kunskap som finns tillgänglig. Vi kommer att fortsätta att sprida våra erfarenheter och kunskaper (se figur 2).

Familjen är en självklar del av den palliativa vården. Inom den engelska hospice-rörelsen betraktar man den svårt sjuka patienten och familjen som "the unit of care" och familjemedlemmarna brukar benämnas "primary care givers".

I Sverige finns kanske en risk att vi glömmer bort familjemedlemmarnas vårdande roll även om vi vet att den är viktig och många gånger outhärlig och nödvändig. Nutida familjer är ofta fragmenterade vilket gör att begreppet familj många gånger inte är adekvat. Vi använder därför i allmänhet beteckningen närstående för de personer som finns i patientens närmaste omgivning – där ingår oftast familjen men också andra nära, exempelvis vänner.

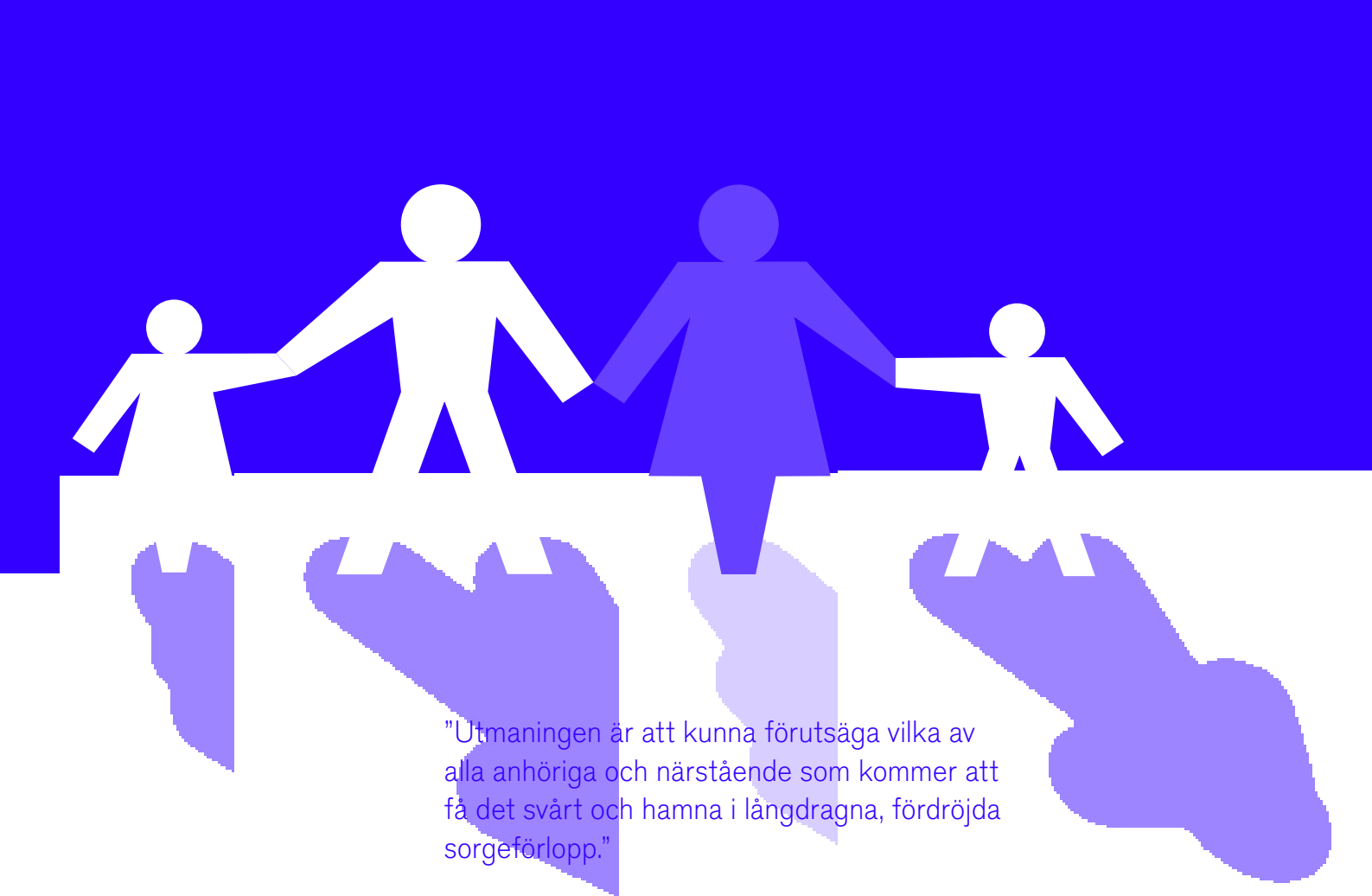
Stödet till närstående finns formulerat i WHO:s definitioner av palliativ vård både från 1990 och 2002. Man beskriver att palliativ vård skall ha ett stödsystem för att hjälpa närstående att orka med situationen under patientens sjukdom och under sorgearbetet. När det gäller vårt eget arbete på Stockholms sjukhem finns stödet till de närstående reglerat i avtalen med Stockholms läns landsting: "...anhöriga/närståendestöd innefattande uppföljande stöd efter dödsfallet skall erbjudas".

Den engelska palliativa vården, hospicevården, bygger till stora delar på volontärinsatser för att samla in pengar,

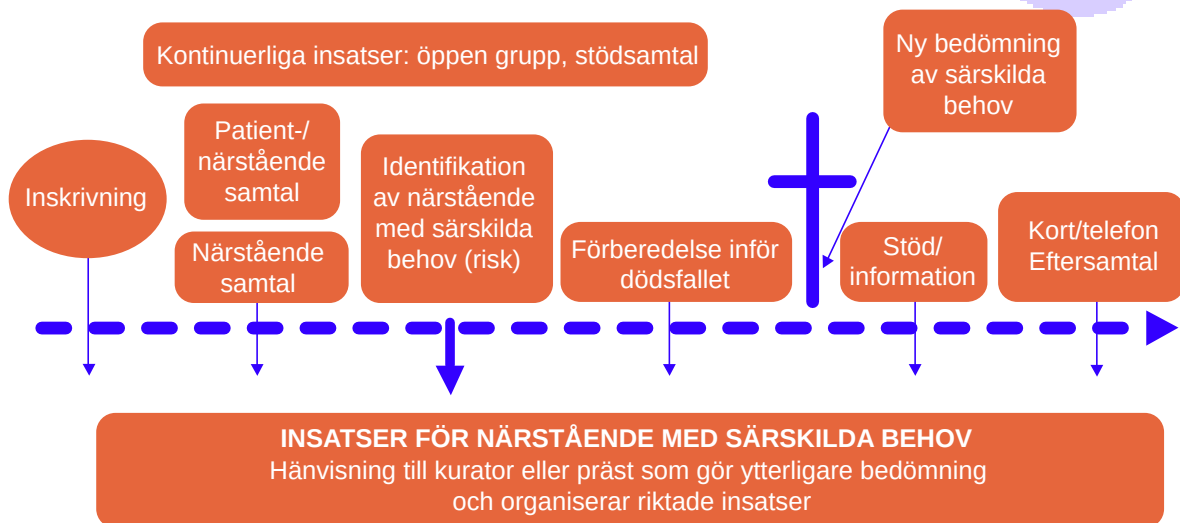
STÖD OCH INSATSER TILL NÄRSTÅENDE

BEHOV/INSATSER	Minimala närståendainsatser	Maximala närståendainsatser
Minimalt behov av stöd	Rätt	Inte nödvändigt
Maximalt behov av stöd	Inte adekvat	Rätt

Figur 1. Stöd och insatser ska riktas till de närstående som bäst behöver det.



FLÖDESSCHEMA ÖVER INSATSER TILL NÄRSTÅENDE



Figur 2. Vi ser stödet till de närstående som en process. Vissa insatser kommer inte i absolut tidsföljd och kan behöva upprepas. Ibland behövs de under hela processen.

men också volontärinsatser i själva arbetet med patienter och närstående. Det är mycket vanligt att ett hospice i England har en organisation med en professionell samordnare och stor grupp volontärer för att stödja närstående. Det vanliga är att närstående först efter själva dödsfallet er-

bjuds stöd från en så kallad "bereavement service", en slags sorgemottagning.

I Sverige har vi inte samma tradition med volontärer eller med stora organisationer för att stödja närstående efter dödsfallet. Inom den svenska palliativa

vården är stödet till närstående mer integrerat i vården och majoriteten av närstående erbjuds en avslutande kontakt med vårdenheten via ett telefonsamtal eller ett kort som skickas ut en viss tid efter dödsfallet.

NÄRSTÅENDESAMTAL VÄLKOMMET

Grundläggande i vårt arbete med närstående är att alla bjuds in till ett särskilt samtal med eller utan närvaro av patienten, ett så kallat närståendesamtal. Om patienten skall vara närvarande avgörs från fall till fall efter samråd med patienten och familjen. Det finns ibland en konflikt mellan anhörigas behov av ett enskilt samtal och synen på patienten och familjen som en helhet där alla skall få ta del av det som sägs.

Närståendesamtalet är ofta väldigt välkommet och många anhöriga beskriver att det är första gången någon i sjukvården tagit initiativ till en kontakt med familjen. Vi har därför ofta en väldigt bra utgångspunkt för samtalet. Läkare och sjuksköterska är närvarande och vid behov även kurator.

Under samtalet går vi regelmässigt igenom de närståendes (och patientens) syn på sjukdomsförloppet och stämmer av det mot vad vi vet från journalkopior eller annan information. Vi frågar om vilken information som givits om sjukdomen och dess prognos, olika behandlingsinsatser som gjorts eller planeras.

I ett närståendesamtal kommer man oftast in på en diskussion om framtiden: det rör sig om förväntningar, farhågor, prognos och sjukdomsinsikt. Vidare berörs ofta familjens möjligheter till stöd och vem eller vilka i familjen som i sin tur behöver särskilt stöd.

Närståendesamtalet dokumenteras, efter överenskommelse, alltid i journalen av läkare eller sjuksköterska. Vid behov eller under samtalet planeras eventuellt fortsatt stöd och ibland behöver det upprepas (se faktaruta).

SVÅRA KÄNSLOR ÖKAR SÅRBARHET

Resultaten av en studie av änkor cirka två år efter att maken avlidit i urologisk cancer visar att ankans grad av insikt om sjukdomssituationen (att maken var döende) och om hon fick uppleva obehandlad depression eller ångest hos maken eller inte (symtomlindringen) var avgörande för ankans välbefinnande ett par år senare.

Vi studerar för närvarande motsvarande reaktioner i efterförloppet hos änkemän och hos unga vuxna där föräldrarna avlidit. Andra faktorer som leder till ökad risk för långvariga psykiska komplikationer som följd av en förlust

"Det är mycket vanligt att ett hospice i England har en organisation med en professionell samordnare och stor grupp volontärer för att stödja närstående."

är ett otillräckligt socialt nätverk med bristande emotionellt stöd. Konflikter och kommunikationsproblem i familjen och svåra känslor, som ångest, skuld och vrede, ökar också sårbarheten hos närstående (eller är symptom på att personen redan är under stark stress eller hög belastning).

Även anhörigas deltagande i vården kan ha betydelse i efterförloppet. Såväl en känsla av att behöva delta för mycket i vårdandet och få ett för stort ansvar, som att inte få komma till, utan bli åsidosatt av vårdpersonal, ökar problemen i efterförloppet. Sedan tidigare är det också känt att exempelvis missbruk och tidigare svåra trauman eller förluster också utgör riskfaktorer.

Barn och unga vuxna är givetvis också särskilt utsatta och sårbara i den separation och sorg som det innebär att mista en förälder (se faktaruta).

Hur kan vi bedöma om närstående har en ökad sårbarhet och risk för en komplicerad sorgereaktion och sorgeförlopp? Finns det en möjlighet att i så fall hitta de som skulle ha särskilt behov av stöd?

Det finns möjlighet att låta de anhöriga själva skatta en del av de nämnda sårbarhetsfaktorerna, exempelvis depression, ångest och andra känslor. Det finns också validerade instrument för att skatta socialt nätverk. Rent vetenskapligt metodologiskt vore det bästa att de när-

Checklista för närstående samtalet

Exempel på frågeställningar som kan belysas.

- Information om verksamheten och avdelningen/hemsjukvården
- Sjukdomsförlopp
- Behandlingar
- Prognos
- Förväntningar
- Önskan om information
- Symtom och symtomlindring
- Kulturella/etiska aspekter
- Brytpunkter

Faktorer som kan ge ökad sårbarhet vid separation och sorg

- Otillräcklig insikt i sjukdomens allvar och prognos
- Otillräckligt socialt/emotionellt nätverk
- Konflikter/kommunikationsproblem
- Svåra känslor (svår ångest, skuld, vrede)
- Patientens olindrade symtom
- Barn under 30 år
- Missbruk

stående själva gjorde en skattning via validerad skattningsinstrument av de nämnda riskfaktorerna.

Vi tror att detta är svårt att genomföra kliniskt eftersom det skulle innebära att varje familjemedlem skulle behöva fylla i ett antal frågeformulär som skulle täcka såväl konfliktsituationer som emotionella aspekter och ett antal frågor om sociala nätverk etc. Det skulle också vara svårt att bedöma sin egen sjukdomsinsikt.

Risikfaktorn barn under 30 års ålder är givetvis väldigt påtaglig. Efter en hel del överväganden har vi kommit fram till att det behövs ett bedömningsinstrument där vårdpersonalen gör bedömningen av det särskilda behovet. Vi håller för närvarande på att arbeta fram ett riskbedömningsinstrument som just nu genomgår validering.

BASUTBUD OCH SÄRSKILT BEHOV

Det basala stödet som alla närstående får är det strukturerade närståendesamtalet, som vid behov upprepas. Det blir naturligt att sjuksköterskor, läkare och kuratorer arbetar vidare med problem och frågeställningar som tydliggörs i samband med samtalet. När döden närmar sig är det viktigt att anhöriga hålls informerade om vad som händer och vad man kan förvänta sig.

Man erbjuds möjlighet att övernatta om vården sker på avdelningen. Det är viktigt att praktiskt handleda närstående, särskilt i hemmet. Vi lämnar ut ett riktat informationsmaterial om döendet, vad som händer med kroppen och vad man kan förvänta sig. Efter döden får de anhöriga alltid broschyrer med information om praktiska saker, om sorg och om vilket stöd som finns. Den närmaste anhöriga kontaktas alltid per telefon eller med ett kort cirka en månad efter dödsfallet. Vi kallar det här för vårt basutbud.

"I Sverige finns kanske en risk att vi glömmer bort familjemedlemmarnas vårdande roll även om vi vet att den är viktig och många gånger oundgänglig och nödvändig."

Närstående med särskilda behov erbjuder vi särskilt stöd. Rör det sig om barn och ungdomar behöver vi stötta av med andra instanser som BUP, skolkuratorer och skolsköterskor så att barnen kan få ett fortsatt adekvat stöd. Den palliativa enheten kan inte tillgodose detta långsiktigt.

Ungdomar och unga vuxna erbjuder vi enskilda kuratorskontakter och samtal i grupp.

Vi för kontinuerligt diskussioner om etiska aspekter kring bedömning och insatser gentemot de närstående. Det finns en risk, inte minst i den palliativa vården, att vi betraktar närstående som en del av "the unit of care" och därmed som ett slags patienter.

Vi behöver komma ihåg att närstående inte har kommit till oss för att bli behandlade (som patienter). Detta är viktigt att klargöra, därför att vi inte har samma roll gentemot dem som gentemot den sjuke. Det finns en risk att bli för terapeutisk utan att ha det uppdraget.

Fotnot

I projektgruppen för Närståendeprojektet vid Stockholms Sjukhem finns sjuksköterskor, kuratorer, läkare och forskare: Ann-Sofie Björn, Tove Bylund Grenklo, Solveig Hultkvist, Johanna Maltén, Annika Norman, Marianne Olsson, Britt-Mari Pla, Anna Karin Tingstig. Projektet har ekonomiskt stöd från Cancerfonden och Stockholms läns landsting.

Referenser

1. Stroebe MS et al ed. Handbook of bereavement research: consequences, coping and care. Washington DC, American Psychological Association; 2001.
2. Valdimarsdottir U, Helgason AR, Furst CJ, Adolfsson J & Steineck G. (2002b). The unrecognised cost of cancer patient's unrelieved symptoms: a nationwide follow-up of their surviving partners. Br J Cancer, 86, 1540-1545.
3. Valdimarsdottir U, Helgason AR, Furst CJ, Adolfsson J & Steineck G. (2002c). The wife's awareness time when a husband dies of cancer: a nationwide follow-up of Swedish widows. Palliative Medicine 2004.
4. Häggmark C et al. (1991). A follow-up of psychological state in relatives of cancer patients one year after the patient's death. Effects of an activation programme. Acta Oncol., 30, 677-684.
5. Parkes CM Bereavement in adult life. BMJ 1998;316:856-859
6. Cameron J, Parkes CM. Terminal care: evaluation of effects on surviving family of care before and after bereavement. Postgrad Med J 1983;59:73-78
7. Kissane DW, Block S. Family focused grief therapy: a model of family centred care during palliative care and bereavement. New York, McGraw Hill; 2002

FÖR PROJEKTGRUPPEN CARL JOHAN FÜRST,
DOCENT, VERKSAMHETSCHEF, STOCKHOLMS SJUKHEM

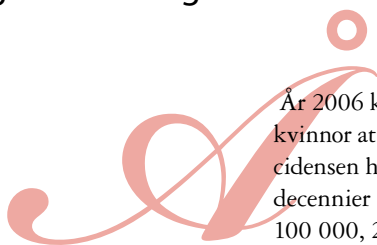


UNNUR VALDIMARSDÓTTIR, FIL DR, ENHETEN FÖR KLINISK CANCEREPIDEMIOLOGI
OCH ENHETEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET



GENEXPRESSIONS ANALYS I BRÖSTCANCER – *på väg ut i kliniskt bruk?*

Genexpressionsanalys med mikroarrayteknik (GE arrays) erbjuder en kraftfull teknik för cancerforskaren för att beskriva tumörcellernas biologi. Den utgör även ett lovande redskap för klinikern för en mer nyanserad diagnostik av heterogena sjukdomar, för indelning av patienter med olika prognos i undergrupper och för val av lämplig behandling.



År 2006 kommer mer än 7 000 svenska kvinnor att få diagnosen bröstcancer. Incidensen har ökat markant under senare decennier (1970: 92 insjuknade fall per 100 000, 2003: 140 fall) medan dödligheten i bröstcancer har varit mer konstant (1970: 35 fall, 2005: 30 fall) (Cancerfonden och Socialstyrelsen, 2005).

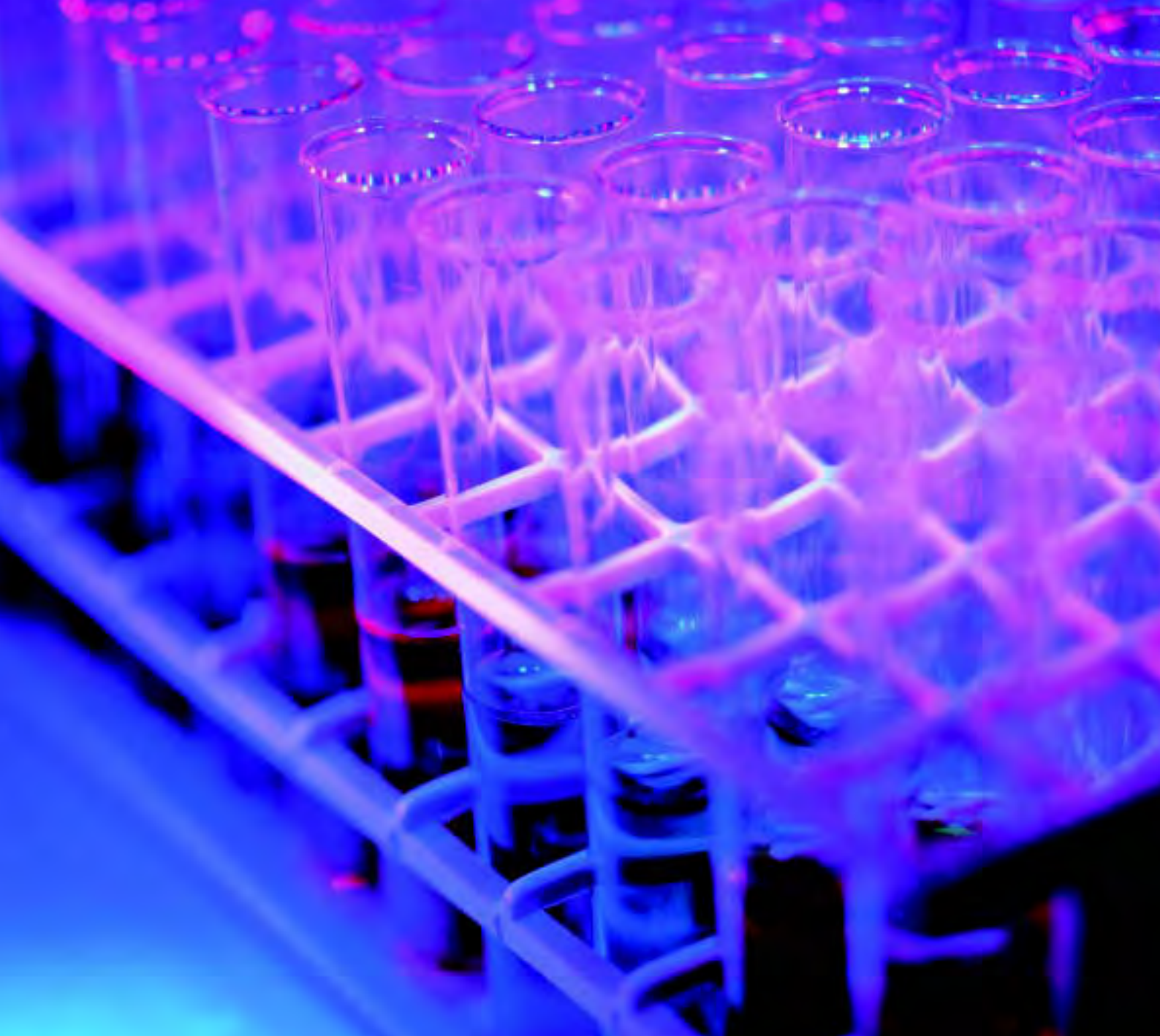
Detta antyder att den intensiva satsningen på förbättrad lokal och systemisk behandling av sjukdomen givit resultat. Alternativt speglar incidensökningen de senare decenniernas mer omfattande mammografiscreening och självundersökning, då en mindre aggressiv indolent tumörtyp oftare uppdagas.

Dödsfallen i dag inträffar troligen i "samma" patient/tumörgrupp som tidi-

gare, och bröstcancer förblir en av de främsta orsakerna till för tidig död hos kvinnor. Bröstcancer utgör en avsevärd utmaning för forskningens och sjukvårdens kompetens och resurser. Ett viktigt problem är att identifiera vilka kvinnor som efter primäroperation löper risk att få återfall i sjukdomen.

MÅNGA PROGNOSTISKA FAKTORER

Traditionella och alltjämt användbara prognostiska faktorer är patientens status (ålder och menopaus), liksom kliniskt och patologiskt mätbara egenskaper som tumörstorlek, spridning till regionala lymfkörtlar, fjärrmetastaser vid diagnostillfället, histologisk typ och gradering av tumören (mitosfrekvens,



tubulär differentiering, kärnpleomorfism).

Dessa faktorer ger en bra bild och förutsägelse av tumörens beteende och kliniska förlopp. De ingår i de etablerade "Nottingham prognostic index" och "St Gallen consensus guidelines", som är standard och rättesnöre i val av adjuvant behandling. Tumörcellernas uttryck av östrogen- (ER α) och progesteron-receptorer (PgR) har länge varit, och kommer även framgent att vara en central guide i diagnostik och val av terapi.

Markörer som etablerats i den kliniska rutinen för att välja rätt behandling är tillväxtfaktorreceptorerna HER2 (ERBB2) och (i mindre utsträckning) EGFR, aktiverade via genamplifiering

och överuttryck, somatiska mutationer, alternativ splicing eller proteolytisk trunkering. Markörer för genomisk stabilitet (flödescytometrisk DNA-ploidi, cyklin E, TP53-mutationer) och proliferationsgrad (S-fas-fraktion, Ki-67-uttryck) belyser också tumörtillväxt och risk för sjukdomsåterfall.

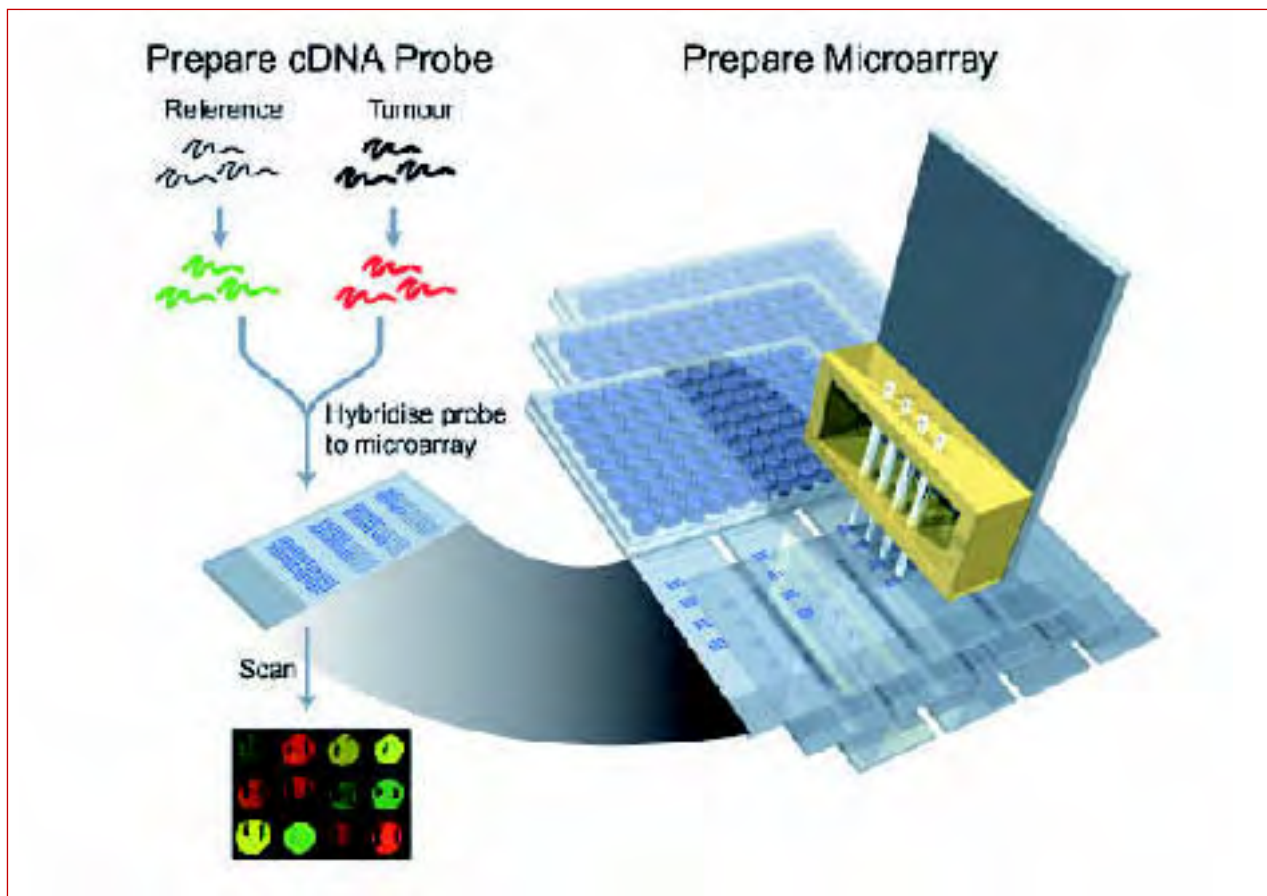
Biologisk relevans kan också tillskrivas markörer för invasivitet och angiogenes (serinproteaser och proteasinhämmare i urokinasplasminogen-systemet, VEGF, etc) som dock inte vunnit klinisk tillämpning i samma utsträckning.

Faktum är att listan över lovande biologiska markörer med prognostisk potential kan göras lång, men få har kunnat konfirmerats eller förblivit oberoende

efter multivariatanalys med etablerade faktorer. Det finns en uppenbar besvikelse och frustration över att det senaste årtiondets revolutionerande kunskap om tumörcellens genetik och biologi inte mer påtagligt har kunnat översättas till klinisk nytta.

Förklaringen är att analys av enskilda faktorer i komplexa signal-kaskader och nätverk inte kan mäta sig med den samlade bild och sammantagna effekten av många cellulära system som till exempel histologisk gradering ger. Med genexpressionsanalys finns det instrument som länge efterfrågats för global analys av tumörcellernas genaktivitet. Frågan är om tekniken infriat löftet?

cDNA MICROARRAYTEKNIKEN



Figur 1. RNA isolerad från tumörvävnad och referensvävnad överförs med omvänt transkriptas till komplementärt DNA (cDNA) och märks samtidigt med olika fluorescerande färger. Dessa blandas och hybridiseras till prober (cDNA kloner eller oligonukleotider) på robotprintade glas. Efter hybridisering (cirka 16 timmar) tvättas glaset och fluorescensen avläses med laserscanner. Färgomvandlade bilder och signalkvoter skapas för varje tumörreferens-hybridisering. Gener med hög mRNA-aktivitet i tumören jämfört med referens lyser rött, gener med lika uttryck lyser gult, och gener som är jämförelsevis nedreglerade i tumören lyser grönt. Varje array kan innehålla kloner eller oligonukleotider för tiotusentals gener. För genomisk profilering används DNA som utgångsmaterial och en något annan inmärkningsmetod, men annars i princip samma förfarande. På numera industriellt tillverkade arrayer och chips nås en ännu högre oligo-densitet, och med en standard som gör direkt jämförelse av prov-signalintensitet mellan chips/arrayer möjlig. Källa: Ingrid Hedenfalk, avhandling, Lund 2002

SPINOFF AV GENOMSEKVENSERING

Teknikens tillkomst är i många avseenden en spinoff av genomsekvenseringsprogrammen, som öppnat möjligheter för storskalig funktionell genomik. Tiotusentals geners mRNA-aktivitet kan mätas samtidigt. Från den stora datamängden definieras med hjälp av bioinformatik det urval av gener vars uttryck (högt eller lågt) är korrelerat med en fenotyp eller ett kliniskt utfall.

Tekniken utvecklades vid Stanford-universitetet och National Institutes of Health i Bethesda för drygt tio år sedan. Den bygger på relativt enkla principer (se figur 1) – hybridisering av fragment med kända komplementära sekvenser – där svårigheten ligger i att på fast underlag (mikroskopglas, silikonskiva) få optimala förhållanden för analys av många gener samtidigt.

Från initiala analyser av arrayer som gjorts med hemmabyggs robotar från PCR-amplifierade bibliotek med 3–4 tusen då tillgängliga cDNA-kloner, har den tekniska utvecklingen gått snabbt. Med dagens industriellt in situ-syntetiserade och oligonukleotid-uppbyggda arrayer och chips, ligger gränsen för vad som kan appliceras och analyser per array långt bortom antalet proteinkodande gener (cirka 23 000), antalet gener (cirka 30–40 000), alternativa transkript (mer än 50 000), till och med antalet exoner (mer än 250 000).

Parallellt har metoder för isolering, inmärkning och linjär amplifiering av nukleinsyror förbättrats, liksom förhållanden för hybridisering och avläsning (laserskanning). Till skillnad från DNA (och i viss mån protein) är RNA en skör molekyl och stabiliteten varierar mellan

olika transkript. Det gör korrekt provhantering nödvändig, speciellt av kliniska vävnadsprover, liksom kvalitetstester som till exempel RIN (RNA integrity number) med Agilent Bioanalyzer.

Även kontroll av tumörprovskvalitet avseende tillblandning av normalvävnad är av vikt. Därmed inte sagt att mikrodisekerade tumörceller är att föredra, eftersom det i en biopsi av tumörvävnad kan finnas viktig biologisk och prognostisk information från infiltrerande stroma (fibroblaster, endotel, inflammatoriska celler) som speglar den omgivande vävnadens förändring och en immunologisk respons på tumören. Oavsett om analys görs retrospektivt på tumörbanksmaterial eller på prospektivt insamlade grovnålsbiopsier, är god provkvalitet en förutsättning för goda resultat.

ROBUST KLASSIFICERING

Bröstcancer är en heterogen tumörform. Det har länge varit känt att till exempel ER α -status definierar diskreta undergrupper som bör behandlas olika. Resultat från GE-analyser understryker detta faktum och indikerar en dramatisk skillnad i genaktivitet mellan ER $^+$ och ER-tumörer¹. En GE-studie av Perou m fl från Stanford och Norska Radiumhospitalet publicerad i Nature 2000 medförde ett genombrott för en ny klassificering av bröstcancer.

Med ett urval av cirka 500 gener som visar stark variation i uttryck mellan tumörer från olika patienter, och liten variation mellan tumörbiopsier från samma individ (i detta fall besynnerligt nog före och efter doxorubicinbehandling), kunde man med "ej övervakad" (unsupervised) hierarkisk klusteranalys definiera fem undergrupper av bröstcancer.

Denna klassificering visar sig vara mycket robust och har verifierats och nyanterats i uppföljande studier, även av andra grupper och med genlistor skapade från olika teknikplattformar (se figur 2).

En hypotes är att undergrupperna speglar tumöruppkomst från olika ursprungsceller, basala eller luminala stam- eller progenitorceller i bröstepitelet. Dessa kan ha specifika repertoarer (kanske epigenetiska program) av aktiva strukturella (till exempel cytokeratiner), adhesiva och metabola gener som delvis bibehålls efter initial transformation och under tumörprogression, och som influeras av starka aktiverade signalvägar eller genkomplex som till exempel HER2-amplifiering.

Klassificeringen visar även korrelation till prognos och kan vara av betydelse för val av riktad behandling. Tumörer från genetiskt predisponerade individer inrättar sig på ett specifikt sätt i denna taxonomi (se figur 2). En studie av ett större oselektat tumörmaterial med gemensam teknikplattform kommer sannolikt att kunna ligga till grund för en ny molekylär taxonomi av bröstcancer.

FÖRHASTADE PROGNOSSIGNATURER?

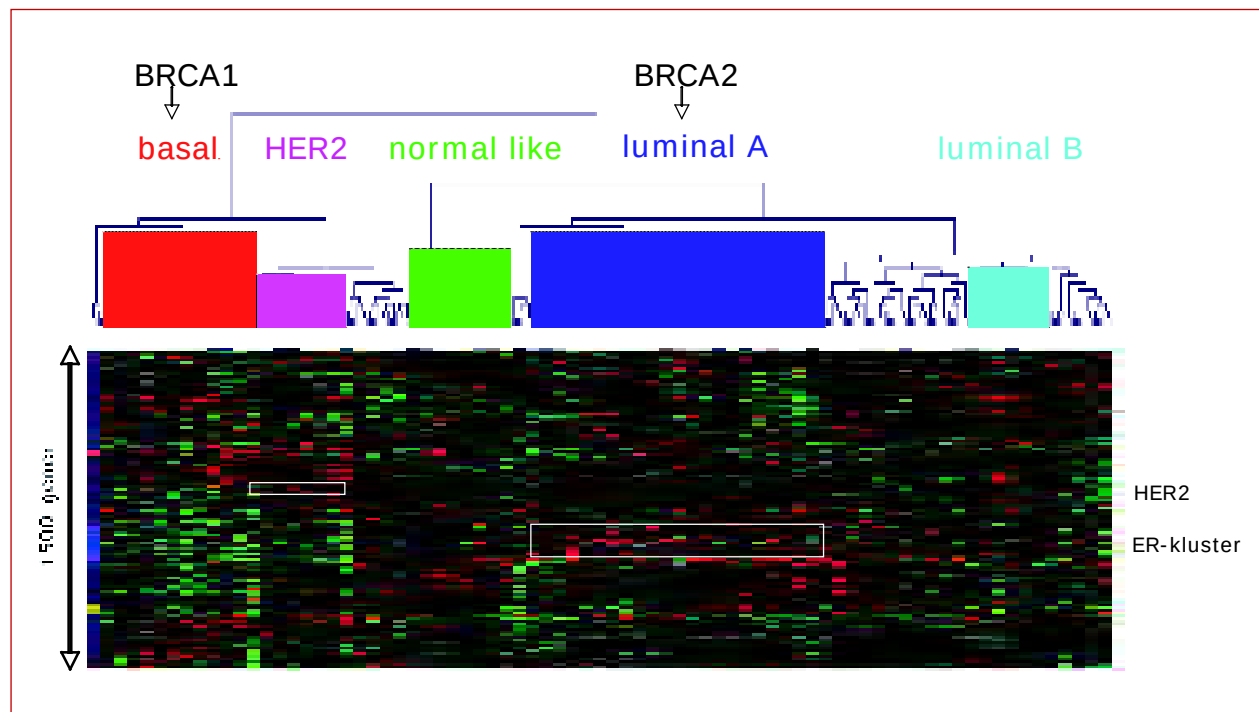
De uppmärksammade studierna från cancerinstitutet NKI i Amsterdam, pu-

blicerade 2002 av van't Veer och van der Vijver i Nature respektive NEJM har starkt bidragit till att sätta GE arrays på den kliniska agendan. I ett material på cirka 100 i stort obehandlade lymfkörtelnegativa tumörer analyserade med Rosetta arrays (sedermera Agilent arrays), kunde man med övervakad dataanalys träna och urskilja ett set av 70 gener vars samlade aktivitet (signatur) var starkt korrelerad till tidigt recidiv och död i bröstcancer.

Man visade att denna prognossignatur även var användbar bland lymfkörtelpositiva patienter, vilket kan spegla att körtelstatus inte är relaterad till biologisk divergens utan snarare till tumörens ålder och sjukdomsstadium. Amsterdamgruppen poängterade att 70-gensklassificeringen är likvärdig med gällande guider (till exempel St Gallen) för identifiering av högriskpatienter, men bättre i att urskilja en lågriskgrupp, med mindre grad av överbehandling som följd.

Trots kritik från flera håll² blev modellen snabbt en kommersiell produkt (Mammaprint, Agendia) och omfattande

BRÖSTCANCERKLASSIFICERING



Figur 2. Cirka 400 brösttumörer analyserade med GE-arrays. "Unsupervised" hierarkisk klusteranalys med 1 500 starkt variabla gener ger en indelning av tumörerna i olika klasser baserat på GE-mönster. Markerat är ett antal gener i ett ER-genkluster som är högt uttryckta i luminal A-tumörer men lågt uttryckta i basal-liknande tumörer. Gener som ingår med HER2 i 17q12-q21-amplifiering är högt uttryckta i HER2-tumörer. BRCA1-tumörer har en GE-signatur som liknar den basala gruppens, och BRCA2-tumörer är luminal A-lik. Källa: Johan Vallon-Christersson och Göran Jönsson, Lund, opublicerade data.

kliniska prövningar planlades (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy–MINDACT) via stora framför allt europeiska sammanslutningar (forskningsnätverket TRANSBIG och cancerforskningsorganisationen EORTC) och med ekonomiskt stöd från EUs sjätte ramprogram.

Parallellt med detta initiativ har ett antal GE-prognosstudier publicerats som ifrågasätter om 70-gensklassificeraren är optimalt framtagen, och nya signaturer redovisas där genlistorna visar föga överlappning³⁻⁵. Sannolikt är den ena genlistan inte bättre än de andra. Det belyser snarare svårigheten att jämföra resultat från olika material och array-plattformar.

Dessutom visade en bioinformatikstudie att man ur ett och samma dataset (Amsterdamgruppens) kan få fram många jämgoda 70-gensklassificerare, beroende på vilket subset av tumörer som används vid träning av prognosmodellen. Detta förklaras med det stora antal gener som är ungefär likvärdigt korrelerade till prognos, men vars rangordning varierar kraftigt mellan fallen⁶.

Lyckade försök har gjorts att ur publicerade dataset modellera en 90-gens "meta-signatur" som är array-plattformsberoende⁷. Glinsky och medarbetare har nyligen (Cell Cycle 2006) tagit ytterligare steg och presenterat en 11-genssignatur (stamcellsinfierad) som korrelerar till tidig metastasering och död efter behandling i en mångfald tumörformer, både av epitelialt och icke-epitelialt ursprung.

Emellertid, för att komma framåt mot konsensus och en mer robust bröstcancer-GE-signatur behövs större (multinationella) studier med gemensam teknikplattform, metodik och bioinformatik. Möjligen kommer de att resultera i, inte en utan ett flertal, subtyps-beroende prognossignaturer som tar hänsyn till sjukdomens heterogena natur.

GE FÖRSTÄRKER ANDRA PROGNOSE

Intressanta studier visar att GE-analyser kan förbättra redan kraftfulla prognostiska faktorer. Histologisk grad är en av de mest etablerade, men 30–60 procent av tumörerna faller i den intermediära grad 2-klassen där bedömningen ofta blir ambivalent och leder till överbehandling. Sotiriou m fl visade att ett

GE-baserat gradindex kunde dela in histologisk grad 2 i två grupper med låg respektive hög risk för återfall, vilket ger en två-gradig skala⁸.

Miller och medarbetare skapade en 32-genssignatur som korrelerade väl till p53-mutationsstatus, men var en starkare prognosfaktor eftersom den även fångade upp en gömd tumörgrupp där signaturen sannolikt orsakats av alternativa förändringar i p53-signalkedjan⁹.

På liknade sätt har en PTEN/PI3K-signatur, som belyser aktivering av en viktig proliferations- och apoptossignalkedja, visat stark korrelation till tidigt återfall och död i bröstcancer och andra tumörformer (Saal, opublicerade data 2006).

Dessa studier antyder vikten av att definiera prognostiska och behandlingsprediktiva signaturer från ett cellbiologiskt perspektiv, i stället för att tillämpa ett set av biologiskt okända eller mindre relevanta gener. Identifiering av de signalkedjor som är aktiverade och drivande i de enskilda tumörerna kan också styra valet av riktad behandling.

Cirka 5–10 procent av all bröstcancer uppstår i familjer där sjukdomens nedärvningsmönster antyder en dominant sjukdomsorsakande muterad gen. GE-analyser har visat att brösttumörer som orsakas av en predisponerande BRCA1- eller BRCA2-mutation har säregna utseenden¹⁰ (se figur 2).

BRCA1-proteinet har en mångfald cellulära funktioner och deltar liksom BRCA2 i reparation av DNA-skador (framför allt dubbelsträngsbrott). En dysfunktion i denna process kan vara orsaken till tumöruppkomst och tumörfenotyp hos mutationsbärare. Det är därför överraskande att BRCA1-tumörer generellt är ER⁻ och av basal-lik subtyp, medan BRCA2-tumörer ofta är ER⁺ och av luminal typ.

Detta faktum gör det dock möjligt att använda GE arrays och tumörstudier som stöd i genetisk utredning vid mottagningar för familjär cancer, och som en guide för mutationsanalys. Sjukdomsorsakande BRCA1- och BRCA2-mutationer identifieras i enbart omkring 20 procent av de patienter som remitteras för analys på grund av familjär ansamling av bröstcancer.

Rådande kunskap antyder att en stor andel av resterande familjär bröstcancer



(och möjligen även icke-familjär "sporadisk" sjukdom) orsakas av en mångfald, frekvent förekommande genetiska varianter, som individuellt ger en marginell riskeffekt, men som i samspel med varandra och med livsstil/miljö kan ge en betydande risk.

Det är sannolikt men ännu okänt att denna polygenetiska bakgrund även påverkar tumörfenotypen. Nya studier antyder dessutom att medfödda genetiska varianter kan styra tumörcellernas metastaseringsförmåga¹¹.

PREDIKTION AV TERAPIEFFEKT

Molekylära analyser har fått stor betydelse för att definiera mål för riktad behandling med cytotoxiska/statiska substanser, antikroppar och tyrosinkinas- eller multikinas-inhibitorer. Bästa exemplet i bröstcancer är förstas ER α och tamoxifen/antihormonell behandling. Mer aktuellt är HER2 och trastuzumab. Genomiska arrayer och GE arrays visar att HER2-positiva tumörer sannolikt är en heterogen grupp, vilket inte avspeglas i ett Herceptest.

Av aktuellt intresse är också behandling med PARP-inhibitorer som kan vara speciellt effektiv i tumörer med defekt reparation av DNA dubbelsträngsbrott. Detta är ett attribut för BRCA1-associerade tumörer men kan även gälla den subtyp av sporadiska tumörer som med GE arrays benämns som basal-lik och som har en trippelnegativ (ER, PgR och HER2) fenotyp (se figur 2).

Om det finns en motsvarande BRCA2-lik sporadisk subgrupp bland luminala tumörer är inte känt. GE arrays har också använts för att definiera ER⁺-tumörer som uppvisar tillväxt under tamoxifenbehandling av avancerad sjukdom¹². Att förutsäga om adjuvant cytostatikabehandling ger resultat är generellt svårt eftersom denna effekt är beroende av så många andra faktorer än primärtumörens fenotyp. Analys av biopsier tagna i samband med start av neoadjuvant behandling kan ge ett bättre svar på tumörens känslighet.

GE I KLINISK ANVÄNDNING

GE arrays erbjuder en fantastisk resurs för nyanserade biologiska och kliniska studier. Motsvarande metoder för genomisk profilering (CGH till BAC, oligo arrays eller SNP arrays) har också ut-

vecklats starkt och medger numera analys av kvantitativa DNA-förändringar med total-genomisk täckning och en upplösning på subgennivå.

Dessa metoder medger analys även av patologisk (formalin-fixerad) vävnad och kommer att följas av andra tekniker för massiv analys av punktmutationer. Metoder för avancerad proteinexpressionsprofilering är på stark frammarsch men jämförelsevis ännu i ett förstadium.

Efter ett decennium av metodutveckling har en mycket hög standard för GE arrays (från till exempel Affymetrix, Nimblegen, Agilent, Illumina) uppnåtts. Robusta protokoll för preparation av vävnad gör analys möjlig även från små biopsier, till exempel inom ramen för neoadjuvanta studier.

Dessutom har kostnaden för analys sjunkit till nivåer som gör analys av större material mer realistiskt. En rad mindre initiala studier med lovande resultat har alltför tidigt avancerat till kliniska applikationer. Det är nu hög tid att definiera en ny standard för genexpressionsanalys i bröstcancer. Den bör tas fram ur ett stort (tusentals tumörer) oselektat och histologiskt väldefinierat kliniskt material, med en teknikplattform och metodik som medger andra grupper att använda resultaten. Detta bör ge GE arrays den efterlängttade kliniska användningen inom diagnostik, tumörklassifikation, prognostik och behandlingsval.

Referenser

1. Gruberger S, Ringner M, Chen Y, Panavally S, Saal LH, Borg A, Ferno M, Peterson C, Meltzer PS. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer Res*. 2001 Aug 15;61(16):5979-84
2. Eden P, Ritz C, Rose C, Ferno M, Peterson C. "Good Old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer*. 2004 Aug;40(12):1837-41.
3. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, Talantov D, Timmermans M, Meijer-van Gelder ME, Yu J, Jatkoe T, Berns EM, Atkins D, Foekens JA. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005 Feb 19-25;365(9460):671-9.

4. Pawitan Y, Bjohle J, Amler L, Borg AL, Egyhazi S, Hall P, Han X, Holmberg L, Huang F, Klaar S, Liu ET, Miller L, Nordgren H, Ploner A, Sandelin K, Shaw PM, Smeds J, Skoog L, Wedren S, Bergh J. Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res*. 2005;7(6):R953-64.

5. Naderi A, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG, Robertson JF, Aparicio S, Ellis IO, Brenton JD, Caldas C. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. *Oncogene*. 2006 Aug 28; [Epub ahead of print] R953-64.

6. Ein-Dor L, Kela I, Getz G, Givol D, Domany E. Outcome signature genes in breast cancer: is there a unique set? *Bioinformatics*. 2005 Jan 15;21(2):171-8.

7. Shen R, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Prognostic meta-signature of breast cancer developed by two-stage mixture modeling of microarray data. *BMC Genomics*. 2004 Dec 14;5(1):94.

8. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, Nordgren H, Farmer P, Praz V, Haibe-Kains B, Desmedt C, Larsimont D, Cardoso F, Peterse H, Nuyten D, Buyse M, Van de Vijver MJ, Bergh J, Piccart M, Delorenzi M. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Feb 15;98(4):262-72.

9. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A, Pawitan Y, Hall P, Klaar S, Liu ET, Bergh J. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 20;102(38):13550-5.

10. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, Meltzer P, Gusterson B, Esteller M, Kallioniemi OP, Wilfond B, Borg A, Trent J, Raffeld M, Yakhini Z, Ben-Dor A, Dougherty E, Kononen J, Bubenendorf L, Fehrl W, Pittaluga S, Gruberger S, Loman N, Johansson O, Olsson H, Sauter G. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*. 2001 Feb 22;344(8):539-48.

11. Crawford NP, Hunter KW. New perspectives on hereditary influences in metastatic progression. *Trends Genet*. 2006 Oct;22(10):555-61.

12. Jansen MP, Foekens JA, van Staveren IL, Dirkszwager-Kiel MM, Ritstier K, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Sieuwerts AM, Portengen H, Dorssers LC, Klijn JG, Berns EM. Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):732-40.

ÅKE BORG, PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, LUNDS UNIVERSITET



Världspremiär för oblodig bot av levertumörer

Som första grupp i världen har leverkirurger vid Radiumhemmet kunnat visa så lång tumörfrihet efter bestrålning av utvalda levertumörer att patienterna med all rimlig sannolikhet är botade. Docenten och överläkaren vid Radiumhemmet **Peter Guvén**, utbildad i leverkirurgi vid National Cancer Center Hospital i Tokyo, redovisar här resultaten av sitt samarbete med precisionsbestrålnings pionjärer fysikern Ingmar Lax och onkologen Henrik Blomgren.

Den första leverresektionen i terapeutiskt syfte beskrevs under 1600-talet. I modern tid utförs ingreppet sedan slutet av 1800-talet.

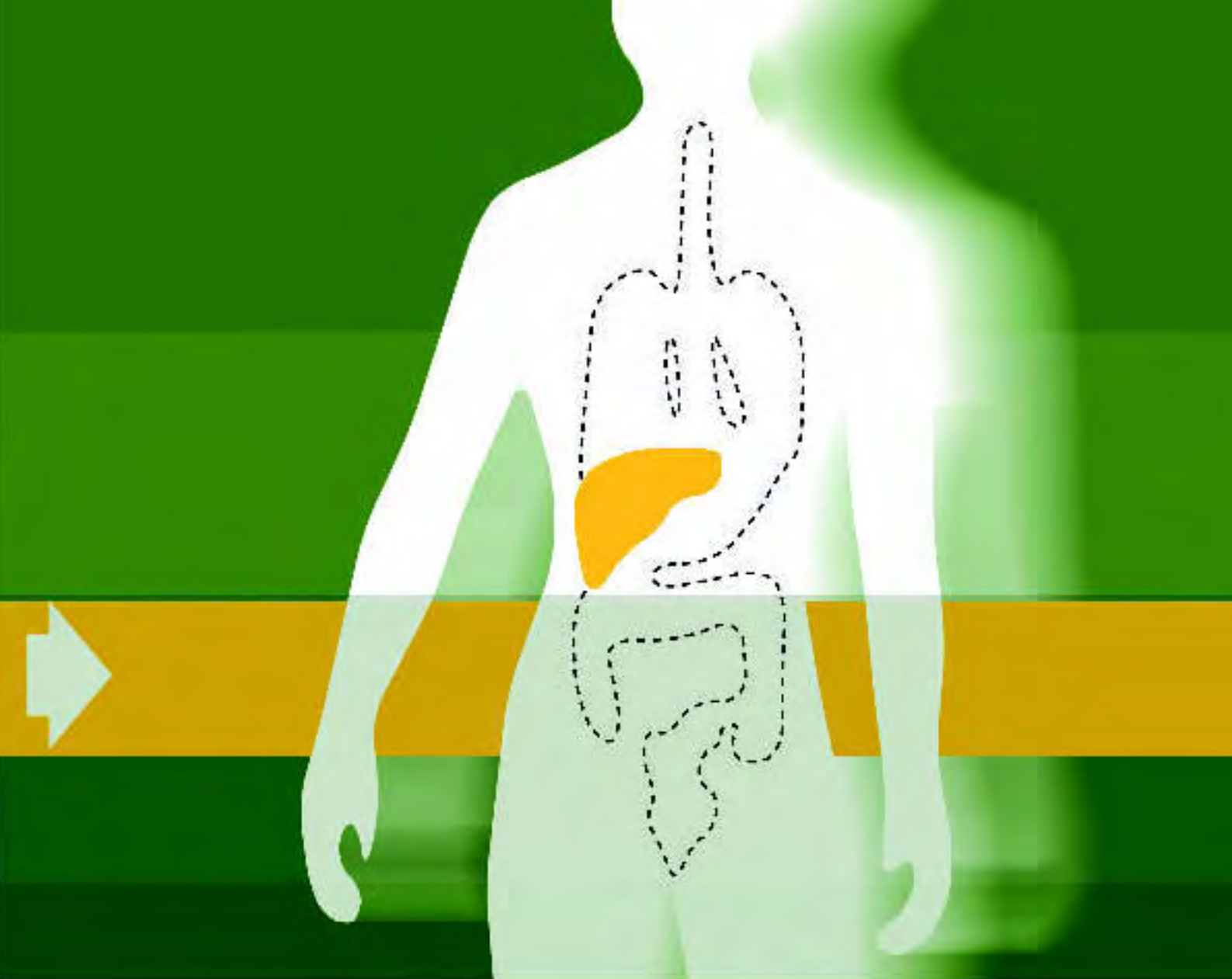
Även om narkos och perioperativ vård har förbättrats i dag beror framgångarna till mycket stor del på förbättrad kirurgisk teknik. I Japan har man på grund av många primära levertumörer utomordentligt stor erfarenhet av leverkirurgi, och den enhet i Tokyo där jag arbetat som kirurg har nyligen rapporterat över tusen ingrepp utan ett enda dödsfall och transfusionsfria operationer som standard. En svensk allmänkirurgisk verksamhet under 2000-talet gav däremot över fem liters medelblodförlust, över tio procents operationsdödlighet och många icke-radikala ingrepp.

Alla med levertumörer kan dock inte opereras. Hög ålder, nedsatt allmäntillstånd, dålig funktionsreserv hos levern

och tekniskt omöjliga tumörlägen, exempelvis nära väsentliga kärl, kan vara absoluta operationshinder. Dessutom är, trots urvalet, en minoritet av leveropererade tumörpatienter tumörfria efter fem år.

De som handlägger levertumörer försöker därför kringgå problemen genom att utveckla mindre påfrestande metoder för att oskadliggöra tumörerna. Termisk påverkan – köld eller hetta tillförd via laser, mikrovågor eller, vanligast, radiofrekvent ström – eller injektionsbehandling med etanol eller ättiksyra har provats.

Alla dessa metoder är åtminstone minimalinvasiva och den mest använda, radiofrekvent ablation (RFA), kan ge en viss dödlighet som närmar sig den som god leverkirurgi ger. Metoden ger dock sämre utsikt än operation till lokal tumörkontroll, till och med för små tumörer (31 procent lokalrecidiv mot 3 pro-



cent), och sämre överlevnad(1). Särskilt gäller detta tumörer som är större än tre centimeter eller som har lägen invid stora blodkärl vilkas flöde kyler. Sämre resultat ses också vid kolorektala cancermetastaser, liksom vid perkutan eller laparoskopisk behandling jämfört med vid laparotomi.

Problemen har till exempel lett till att en stor institution som M D Anderson Cancer Center nu minskar bruket av RFA¹.

Eftersom levern är strålkänslig var det tidigare svårt att strålbehandla levertumörer i botande syfte. Säkerhetsmarginalen som behövs på grund av andningsrörelserna medförde för hög och farlig stråldos till levern.

PRECISIONSBESTRÅLNING

På 1950-talet beskrev den nytänkande neurokirurgen Lars Leksell en stereotak-

tisk ram för skallen som medgav noggrant fokuserad bestrålning mot mål i hjärnan. Det fick sjukhusfysikern Ingemar Lax vid Radiumhemmet i Stockholm att konstruera en stereotaktisk ram som i början av 1990-talet för första gången tillät precisionsbestrålning mot mål utanför skallen. Metoden kallas ofta stereotaktisk radioterapi, SRT.

Ramen är en låda utan lock och kortsidesgavlar och med en vakuum-madrass som formas efter den enskilde patienten (se bilden). Koordinater på ramen ger millimeterprecist läge i förhållande till strålapparaturen vid varje behandlingstillfälle. Vakuum-madrassen och laserstrålar mot tatuerade prickar på kroppsytan säkrar den sjukes läge i förhållande till ramen.

Dessutom måste andningsrörelserna minskas, och detta görs genom gradvis tryck av en platta mot epigastriet tills



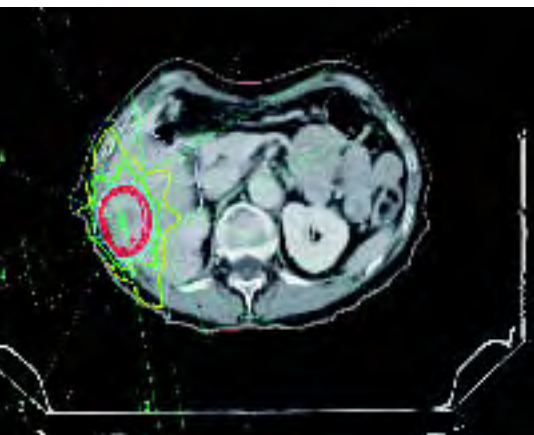
Patient i den stereotaktiska ramen. Vakuum-madrassen omsluter rygg och flanker och säkrar patientläget i ramen, som också kontrolleras med laserstrålar mot tatueringsprickar vid sternum och knän. Bågen används för att skapa tryck mot maggropen för att dämpa diafragmarörelserna. Den ger också sid- och höjdläskoordinat gentemot strålbehandlingsapparaten.

rörelserna av diafragma och levern understiger en centimeter i kraniokaudal riktning. Efter detta kan tumörläget återskapas inom åtta millimeter i kraniokaudal riktning i 88 procent, och inom fem millimeter i sidled i 93 procent av behandlingarna².

Säkerhetsmarginalerna blir då så små att tumörer som inte är för många eller för spridda och inte är allt för stora kan bestrålas. Först bestämdes patienturval och stråldoser av den erfarenhet den kliniske pionjären docent Henrik Blomgren på Radiumhemmet fått av samspillet mellan stråldos, tumörtyp, tumörstorlek, tumörantal och leverfunktion.

Nu när metoden spritt sig över världen har man lärt sig mer om riskerna för allvarlig strålpåverkan på leverfunktionen, som exempelvis är fem procent efter 90 Gray till en tredjedel av levervävnaden³. En dosplanering visas i figur 1, där man ser ett patienttvärsnitt i ramen och hur strålknippen möts runt tumören. Denna tumör är nu helt borta sex år efter behandling.

DOSPLANERING VID TUMÖR I HÖGER LOB



Figur 1. Idealiskt tumörläge utan betydelsefulla riskorgan. Flera strålknippen i samma plan konvergerar mot tumören med säkerhetsmarginal; linjer anger 25, 50, 75 och 100 (blå) procents isodos.

Min första kontakt med precisionsbestrålningen rörde en äldre kvinna som jag tidigare avlägsnat en 16 centimeter stor koloncancermetastas i levern från. När en ny liten metastas något år senare verifierades cytologiskt mitt inne i den kvarvarande levern hade hon åldrats påtagligt och en operation var för riskabel. Henrik Blomgren bestrålade därför kvinnans tumör, som försvann för gott tills hon avled av stroke vid en höftfraktur ett år senare.

Efter den erfarenheten erbjöds alla mina levertumörpatienter som föreföll lämpade för både operation och SRT en bedömning av Henrik Blomgren. Vi fick därför världens första konsekutiva serie av sådana patienter. Även om det inte var en randomiserad kontrollerad studie kunde vi jämföra SRT med tidigare egna och senare allmätkirurgiska resektioner av matchade kolorektala metastaser (den största diagnosgruppen) och med operationsresultaten vid ett världsledande leverkirurgiskt centrum, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, när viktiga och väldefinierade prognosfaktorer var jämförbara⁴.

Avsikten var att reseccera tumören vid senare återväxt. Litteraturen visar nämligen inga nackdelar av resektion efter en

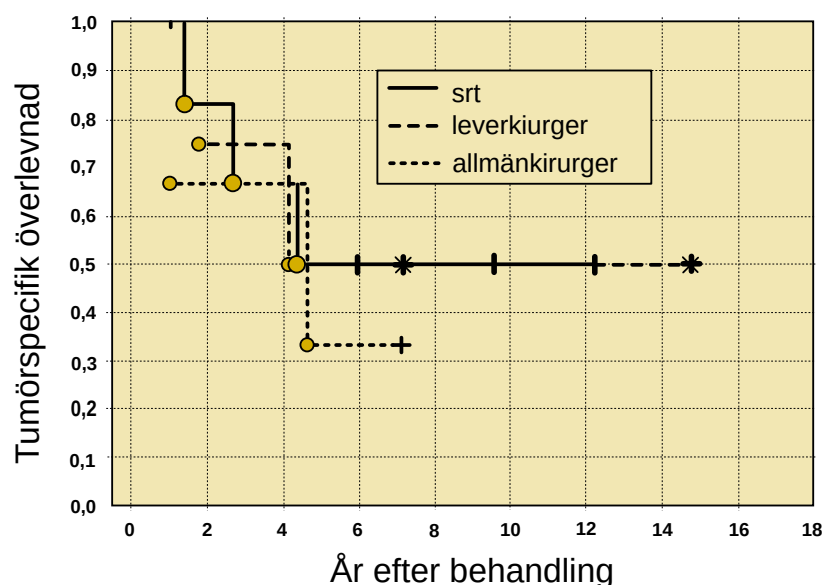
begränsad väntetid. Dessbättre krävdes inga sådana ingrepp. Antingen stoppades växten av den behandlade tumören eller också uppträdde utbredd spridning som inte skulle ha undvikits genom resektion.

LOVANDE ÖVERLEVNADSRISULTAT

Överlevnadskurvor för patienter med likartade kolorektala levermetastaser som genomgått SRT eller reseccerats av leverkirurg respektive allmätkirurger visas i figur 2. I dessa serier var tumörerna solitära, men vi har från annan källa en patient med en metastas i vardera leverloben som nu uppnått snart åtta års tumörfrihet. Som framgår av diagrammet har vi upp till drygt tolv års tumörfrihet efter behandling.

Litteraturen anger 26–70 procents femårsöverlevnad efter operation av solitära kolorektala levermetastaser. Min japanska grupp anser att 50 procent är ett minimum. SRT och reseccion som utförts av leverkirurg uppfyller detta krav medan det är tveksamt för allmätkirurgin – den enda överlevande har ett reseccionslinjesrecidiv och kan tacka utvecklingen inom cytostatikabehandlingen för att han är i livet. Några bestrålade patienter var för övrigt tidigare opererade

ÖVERLEVNADESKURVOR EFTER SRT



Figur 2. Kurvorna visar överlevnad efter SRT eller operationer av leverkirurg och allmätkirurger för jämförbara solitära levermetastaser av kolorektal cancer under nio centimeters storlek. Cirkel representerar avliden patient. Andra symboler representerar patient som lever eller som tumörfri avlidit av annan sjukdom.

för levermetastaser och kunde därför väntas ha sämre prognos än vid "äkt" solitära metastaser.

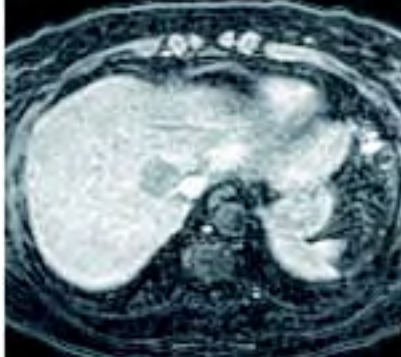
Ser vi till de prognostiska faktorerna (ett minuspoäng för vardera samtidighet av levermetastaser och primärtumör, primärtumör med lymfkörtelmetastaser, multipla levermetastaser, metastasstorlek över fem centimeter och hög nivå av carcinoembryoniskt antigen (CAE) i serum⁴ förstärks skillnaderna till fördel för SRT (-1,7) och ingrepp av leverkirurgi (-1,5) gentemot allmätkirurgi (-1,3 poäng). På grund av små patientgrupper är dock skillnaderna inte statistiskt säkerställda, men inget motsäger likvärdighet mellan god kirurgi och SRT i dessa noga utvalda patienter.

En kontrollerad jämförelse mellan högklassig leverkirurgi och SRT bör därför göras. En teoretisk invändning mot SRT är att den kanske inte upptäcker sådan spridning som inte kan upptäckas radiologiskt och som kan vara botbar. Risken kan nog minskas med modern radiologi – vi har använt FDG-PET (fluorodeoxyglukos-positronemissionstomografi) sedan metoden blev tillgänglig – och med användande av prognosfaktorer⁵ som kan ange när en laparotomi är motiverad för att utesluta sådan sjukdom.

På grund av de små patientgrupperna förstår man kollegors tveksamhet att konsekvent erbjuda sjuka med potentiellt botbara levertumörer SRT. Samtidigt är leverkirurgi utan högspecialiserad utbildning och dokumenterad kvalitet ännu mer oprövad än SRT och största motståndet mot SRT har kommit från sådan verksamhet, medan till exempel två internationellt utbildade och verk samma leverkirurger i Stockholm utnyttjar SRT.

FÖRDELAR MED SRT

SRT är en smärtfri poliklinisk behandling med ytterligt små påfrestningar på de sjuka och till en kostnad i storleksordningen 20 000 kronor, ungefär en femtedel av kostnaden för operation. Dessutom talar tumörbiologiska argument för metoden. Tranfusion med några få deciliter blod försämrade prognosen efter leverresektion och en svensk allmätkirurgisk serie hade 5,6 liters medelblodförlust efter okomplicerade typingrepp. Leverregeneration efter resektion



KOLOREKTAL CANCERMETASTAS I LEVER

Figur 3. Bilden visar en kolorektal cancermetastas (den vänstra mörka cirkulära strukturen) inklädd mellan vena cava och högra och mellersta levervenerna (den högra mörkare cirkulära strukturen med förgreningar i riktning klockan 7 och 10). Ett typfall för SRT men två icke-radikala operationer gjordes, se texten.

tion kan påskynda tillväxt av eventuell kvarvarande sjukdom.

SRT förbrukar inte en droppe blod och bör minska problemet med att tillväxten stimuleras..

I vissa situationer bör SRT vara oundgänglig men utnyttjas ändå inte alltid. I figur 3 ses en tumör inklädd i klykan mellan vena cava och levervenen. De flesta leverkirurger som angripit denna situation fick ökad operationsdödlighet, så inte min japanska grupp som dock fann sämre utsikt till bot än vid liknande tumörer med andra lägen⁶.

Patienten med denna tumör var inresserad av SRT-behandling men övertalades till operation. Efter en icke-radikal resektion fick patienten ett snabbt randrecidiv trots cytostatikabehandling. Efter en andra icke-radikal operation fick hon ett nytt obotligt randrecidiv och avled av spridning i bukhinnan eftersom man vid de två operationerna skar genom tumören.

Som kontrast visas i figur 4 en hepatocellulär cancer i lobus caudatus med vena cavainväxt som för nio år sedan efter laparotomi bestrålades utan resektionsförsök. Den har därefter inte återkommit och trots skrumplever har leverfunktionen varit acceptabel.

Hindret från att operera kan också ligga hos den sjuke, ett hinder som kan kringgåas med SRT. En 90-årig man med tidigare infarkt och stroke, med bara en fungerande njure och opererad för både claudicatio (fönstertittarsjuka), och aortaaneurysm hade en sex centimeter stor cytologiskt verifierad hepatocellulär cancer. SRT gavs, med något låg stråldos på grund av underliggande leversjukdom.

Efter nära tre år uppträdde en liten lokal utbuktning från den i övrigt oförändrade tumören. Den bestrålades igen

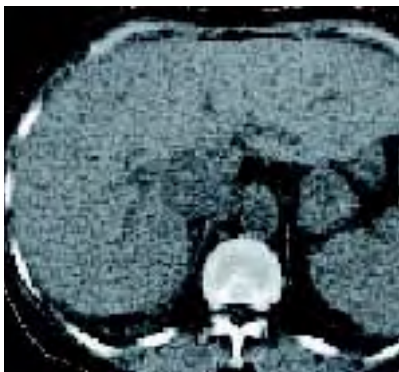
utan att leverfunktionen eller allmäntillståndet påverkades, och den i dag 93-åriga mannen lever i högönsklig välmåga.

OKONVENTIONELLA INDIKATORER

Förutom vid tekniskt inoperabla tumörer och patienter som inte tål ett kirurgiskt ingrepp kan man tänka sig ytterligare användningsområden för SRT. Ett sådant, där balansen mellan å ena sidan utsikt till framgång och å andra sidan påfrestningarna på den sjuke och sjukvårdsekonomin kan vara olika för SRT och operation, är tumörformer för vilka leverresektion inte är en väletablerad behandling.

Tillsammans med övriga sektioner på onkologkliniken i Stockholm har vi behandlat olika tumörtyper där till exempel isolerad metastasering i lever eller annorstädes bestrålats för att ge den sjuka en välbehövlig paus från cytostatikabehandling eller vid cytostatikaresistens. Enstaka långtidsöverlevande sådana patienter, till exempel en tumörfrihet som utan annan behandling kvarstår tre och ett halvt år efter SRT mot två levermetastaser av ovarialcancer, måste nog tillskrivas också tumörbiologin. Klart är dock att livskvaliteten ökat för många som sluppit kemoterapi och som utan stor påfrestning på dem eller sjukvårdens resurser dessutom fått en viss möjlighet till bot.

Metoden går inte att tillämpa på sjuka med allt för många eller stora lever-



STOR HEPATOCELLULÄR CANCER

Figur 4. Bilden visar en stor hepatocellulär cancer i lobus caudatus med cavainväxt. Patienten har nio år efter SRT inga tumörförändringar men något snäv vena cava med någon förkalkning i.



tumörer på grund av för stor strålbelastning på normal lever. Skrumplever är extra strålkänslig men inte en absolut kontraindikation. Tumören måste förstås gå att identifiera på datortomografin som är underlag för dosplaneringen. Och magsäck eller tarm som befinner sig för nära tumören riskerar strålskador, även om vi tillsammans med kirurgen Eduard Jonas på Danderyds sjukhus börjat att laparoskopiskt sy in kroppsegen vävnad, till exempel oment, mellan tumor och riskorgan med goda resultat. Kraftig övervikt kan dock hindra användandet av ramen, ett problem framför allt i USA.

Någon annan icke-invasiv metod finns ännu inte. Teknologprofessorn Hans Wiksell i Stockholm har försökt att med fokuserat högintensivt ultraljud koagulera djupt liggande vävnader. Dålig ljudpassage genom till exempel revben och vandrande fokus på grund av vävnadernas förändrade akustiska impedans under upphettningen har hindrat användandet. Positiva rapporter från Kina har inte heller varit övertygande.

För att få säkrare lokal tumörkontroll försöker vi nu höja stråldoserna – de flesta stora leverkirurgiska centra tillåter ett

par procents dödlighet när man opererar för att bota, och SRT ger dessbättre så gott som ingen dödlighet. Det bör alltså finnas utrymme för en doshöjning även om den skulle kunna påfresta leverfunktionen mer än tidigare. Våra tidigare stråldoser har ibland med hänsyn till nyare rön varit låga och ibland medgett tumöråterväxt som förhindrar bot. Med utgångspunkt i leverkirurgiska rön har vi också ändrat targetinritningen och tar numera hänsyn till risker för satellitmestaser.

Vi har också börjat lägga in guldmarkörer nära stråltarget för att öka precisionen och eventuellt göra lägesstyrd bestrålning möjlig. Trots att syrebrist anses minska strålkänslighet finns rapporter om gynnsam samverkan mellan arteriell leverembolisering och SRT av levertumörer, två metoder som vi har lång erfarenhet av och som kanske kan förbättra resultaten.

Referenser

1. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006; 141: 460-6.
2. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994; 33: 677-83.
3. Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS. Partial irradiation of the liver. *Semin Radiation Oncol* 2001; 11: 240-46.
4. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-18.
5. Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Hasegawa K, et al. Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 366-72.

PETER GUNVÉN, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE VID RADIUMHEMMET, TIDIGARE GÄSTPROFESSOR I LEVERKIRURGI VID NATIONAL CANCER CENTER HOSPITAL, TOKYO



Anteckningar från ett studiebesök på Malzoni radiosurgery center, Agropoli, Italien, den 19 oktober 2006

I Agropoli söder om Neapel har den svenske läkaren Henrik Blomgren byggt upp en enhet för stereotaktisk strålning. En grupp anställda vid Sophiahemmet reste dit för att titta på den – och på Vesuvius, Pompeij och all övrig historisk kultur i trakten. **Elisabet Lidbrink** förde anteckningar under studiebesöket.

Henrik Blomgren, välkänd läkare från Radiumhemmet övergav för drygt två år sedan sin gamla arbetsplats där han tjänstgjort i mer än trettio år. Henrik, också kallad Hempa, byggde upp en verksamhet med stereotaktisk strålbehandling på Radiumhemmet.

Förutom svenskar från hela landet kom många utländska patienter till Radiumhemmet för att få behandling. Intrycket för behandlingsformen var stort, framförallt hos italienska patienter. När Henrik fick ett erbjudande att bygga upp en enhet för stereotaktisk strålbehandling i Agropoli i Italien nappade



Henrik Blomgren på väg med gruppen till kliniken.

han och bosatte sig därnere och har nu drivit en klinik i Agropoli i två år.

DEN MÄKTIGA VESUVIUS

I oktober reste en liten grupp sjuksköterskor, sekreterare och läkare från bröstmottagningen på Sophiahemmet till Italien för ett studiebesök på Malzonikliniken. Gruppen bestod av Eva af Trampe, Kerstin Ekbäck, Eva Persson, Ing-Mari Rangfast, Helen Löthman, Anna-Maria H Häll och jag själv Elisabet Lidbrink. Vi flög till Neapel där vi möttes

av en minibuss. Resan till Hotel Carola i Agropoli där vi skulle bo tog en och en halv timme. Med på bussen var Sophia, vår tolk som pratade bra engelska. Vi passerade den mäktiga för stunden lugna Vesuvius, liksom Pompei och Pestum.

Efter en god natts sömn kom Henrik och hämtade oss från hotellet och lotsade oss på en trevlig promenad i gamla staden. Utsikten var hänförande från den



lilla platsen framför kyrkan och vi kunde härifrån se ända bort till Henriks och Birgittas lägenhet med sin fina balkong med utsikt över havet. Vi promenerade till Henriks arbetsplats, Centro Studio Recersa, Casa di Malzoni.

Initiativet till att denna klinik byggdes stod Rafaelo Carola för. Han var hjärtläkare från Agropoli och led av en coloncancer med metastaser. Han lärde känna Henrik på Radiumhemmet dit han kom flera gånger för att få stereotaktisk strålbehandling. Han bestämde sig för att satsa pengar på att bygga upp en stereotaktisk strålklinik i Agropoli. Rafaelo Carolas tumörsjukdom hölls i schack med strålbehandling men tyvärr avled han i en infektionssjukdom i anslutning till att han fick ett gallldränage.

Rafaelo övertygade Henrik att satsa på projektet och Henrik har varit med från början och hjälpt till med uppbyggnaden av strålenheten. Från början var också Eija, en duktig sjuksköterska från Radiumhemmet med. Hennes kunskaper om dosplanering var oundgängliga för kliniken och hon fick förmedla sina kunskaper till de fysiker som anställdes.

Sjukvården på kliniken skiljer sig markant från svensk dito. Det finns inga datajournaler. Henrik skriver på engelska och sekreteraren översätter till italienska. Patienterna får aldrig läsa sin journal. Man anser att det är för betungande för de sjuka. Ibland skickar man dock journalen till släktingar och även till "doctor de base", husläkaren.

SOM KATTEN KRING HET GRÖT

När patienterna kommer till kliniken har de ofta handskrivna italienska rapporter med sig som Henrik får läsa med hjälp av sekreteraren. Det finns ingen röntgenläkare på den lilla kliniken utan Henrik får själv bedöma bilderna. Det finns två fysiker, Laura och Valentina, båda i viss mån upplärda av Eija.

När Henrik får en ny patient brukar han/hon ha med sig cirka fem kilo röntgenbilder och ingen information om vilken diagnos som är aktuell. PAD-utlåtande saknas för det mesta. Släktingar är alltid med på besöket och man pratar aldrig om cancer. Man går som "katten kring het gröt" och pratar om fläckar, molnigheter, inflammationer och dylikt.

Om patienten inte är med kan man möjligen prata i klartext och kalla en cancer för en cancer. De som skall få behandling och som inte kommer från området bor på hotell Carola. Hotellet tillhör Rafaelos barn och hustru efter hans bortgång. Det finns inga sängplatser på sjukhuset.

Sjukvården är allmänt sett under all kritik i Syditalien och patienterna är beroende av att kunna få privat vård om de överhuvudtaget skall få strålbehandling inom rimlig tid. Extern strålbehandling fick man inte ge på Malzoniklinken. Anledningen till detta var att en annan familj i regionen hade monopol på extern strålbehandling.

Den stereotaktiska strålbehandlingen ges varannan dag. Det finns njurcancerpatienter som har fått ända upp till tio behandlingar. Många underliga föreställningar härskade på kliniken. Ett exempel var en märklig historia som Henrik berättade, om ett manligt sjukvårdsbiträde som fick giftstruma och därför stängdes av från arbetet.

Enligt italiensk lag får man inte arbeta på radioterapiklinik om man har



Blå vakuüm-kuddar är inte populära i Italien.

giftstruma oavsett om man får medicinsk behandling eller radioterapi. Andra konstigheter är att man överhuvudtaget inte vågar spruta kontrast om en människa har lite protein i urinen. Anestesiläkaren som sköter patienten när hon går igenom datortomografin vägrar om det finns spår av protein i urinen oavsett om serumkreatininet är bra.

KUDDAR MED DÅLIG ASSOCIATION

Alla som har hand om patienter är ständigt rädda för att bli stämda för felbehandling. Henrik har en ansvarighetsförsäkring som kostar 40 000 kronor per år.

Rökning är mycket utbredd i Italien och det finns storrökare som röker fem

paket per dag. Dessa har alltid emfysem och om de får en lungcancer så är de omöjliga att operera, varför de ofta kan bli aktuella för stereotaktisk strålbehandling.

Man ger ibland ända upp till 30 fält på den här typen av patienter. En sådan behandling tar en timme. Man använder en så kallad laxlåda för att fixera patienten, likadan som den som finns på Radiumhemmet. För fixationen behövs också vakuüm-kuddar. Eftersom de vanliga vakuüm-kuddarna är dyra, de kostar 10 000 kronor, har man skaffat billigare blåa kuddar för 3 000 kronor. Men många patienter vägrar ligga i de blå kuddarna, eftersom de har samma färg som liksvepningstyg i Italien.

Vår lilla rundvandring på sjukhuset gav bilden av ett spatiöst vackert havsblått hus. Med 14 anställda och 21 toaletter och mycket vilsamma fina lokaler. Ett fint kafferum fanns där vi serverades extremt stark espresso. Kliniken har två exakt likadana linjäracceleratorer så att om den ena står still så kan man bara göra det man vill på den andra utan att göra nya planeringar. I genomsnitt ger man två behandlingar per dag på kliniken.

Den vänliga mestadels italienskspråkiga personalen tog emot oss med öppna armar och svarade villigt på våra nyfikna frågor. Vi lämnade sjukhuset mycket nöjda och gav oss ut för att njuta av det stora kulturutbudet i omgivningarna.

ELISABET LIDBRINK, LÄKARE, BRÖSTMOTTAGNINGEN, SOPHIAHEMMET





Hamnen i Agropoli



Procren Depot

Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



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

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



Abbott
A Promise for Life

Onkologiska kliniken på Karolinska universitetssjukhuset

GAMMAL ÄR ÄLDST – OCH STÖRST

Onkologiska kliniken på Karolinska universitetssjukhuset innefattar i dag Radiumhemmet och onkologavdelningarna på Södersjukhuset och Danderyds sjukhus. Radiumhemmet är landets äldsta cancerklinik. Numera är onkologen på KS norra Europas största klinik för cancervård. Storleken sätter press på effektivisering och man prövar nu nya vägar för att motverka köbildning till strålbehandling.

Onkologiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset är geografiskt uppdelad på tre platser – Danderyds sjukhus, KS i Solna och Södersjukhuset. Detta är början till en ny klinikstruktur som syftar till ökad samverkan, bättre resursutnyttjande och större möjligheter till forskning och utveckling av cancer vården.

Radiumhemmet är en tung mittpunkt i den sammanförda onkologiska kliniken, geografiskt, personellt och historiskt. Men eftersom man i den nya organisationen är mån om allas betydelse kan det vara lämpligt att börja med de nytillkomna enheterna.

Vid Södersjukhuset ansvarar man inom den onkologiska verksamheten för allmän onkologisk utredning, behandling och vård av vuxna cancerpatienter bosatta inom Stockholms läns landstings södra del och Gotlands kommun.

Verksamheten är till största delen förlagd till lokaler inom Södersjukhuset. På Södersjukhuset disponerar kliniken en öppenvårdsmottagning, en vårdavdelning, en medicinsk behandlingsavdel-

ning, en enhet för psykosocial onkologi och konsultverksamhet, CUP-mottagning (utredning av patienter med okänd primärtumör) samt en strålbehandlingsavdelning med fyra linjäracceleratorer och brachyterapienhet. Strålbehandlingsavdelningen genomgick under 2002 en omfattande renovering och utbyggnad.

PROJEKT UTE PÅ AVDELNINGEN

Ett omvårdnadsprojekt, Elvira-projektet, startades mars 2004 på Södersjukhuset i samarbete med Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, sektionen för omvårdnad på Karolinska institutet. Syftet med projektet, som leds av Carol Tischelman, är att förbättra vården genom ett intensifierat samarbete mellan klinisk verksamhet och utbildning och forskning. För att underlätta kontakt mellan klinik och akademi har projektmedarbetarna sitt arbetsrum på vårdavdelningen.

Inom projektets ram ordnas aktiviteter t.ex. omvårdnadsluncher och seminarier för vårdpersonalen. Exempel på aktiviteter som är riktade mot utbildning

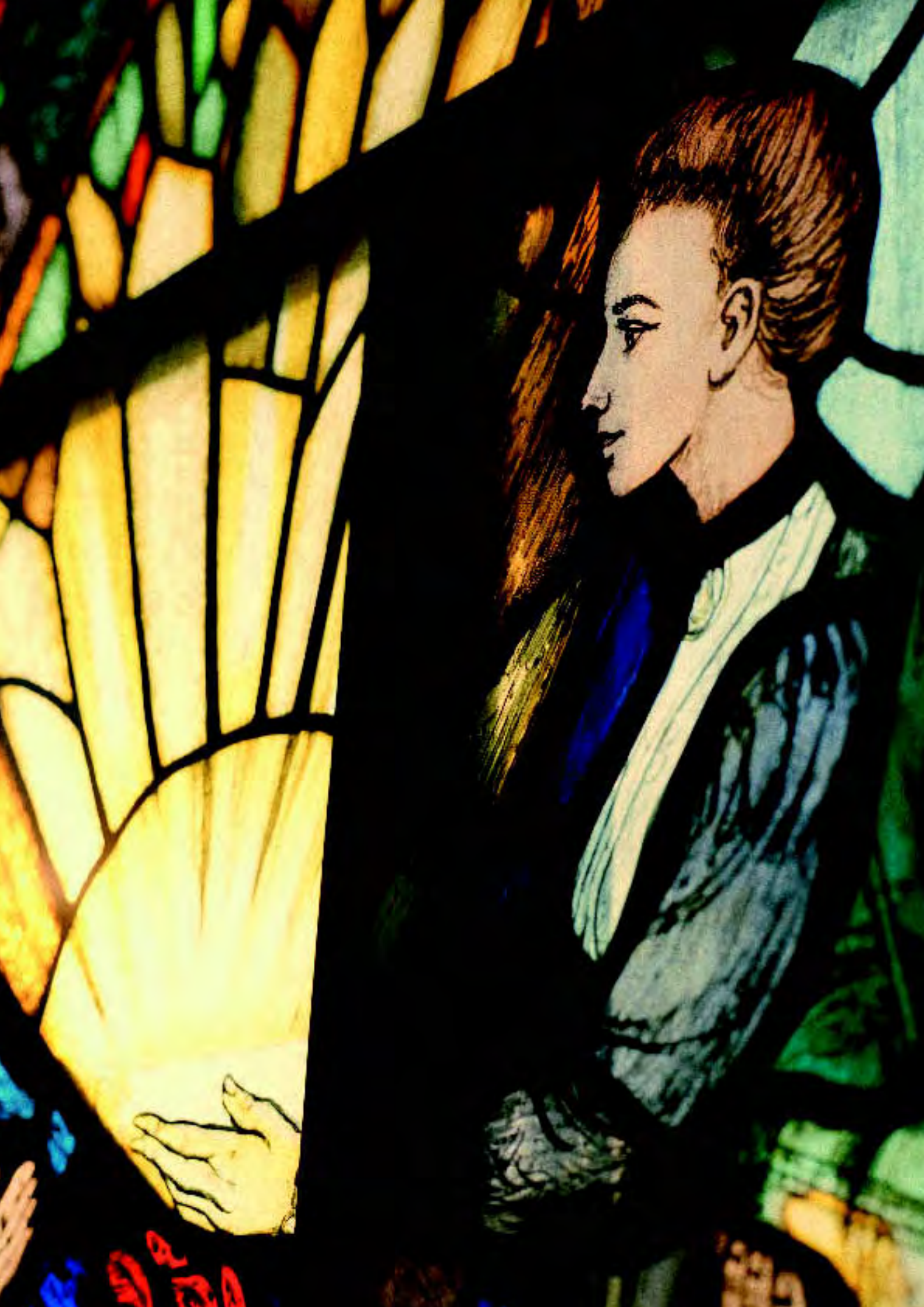
är onkologiska orienteringsveckor (integrerad teori med praktik) för blivande distriktssköterskor i syfte att förbättra vårdkedjan för patienter med cancersjukdom.

Totalt arbetar cirka 170 personer inom den onkologiska verksamheten vid Södersjukhuset.

På Danderyds sjukhus utreds och behandlas tumörer i bröst och mag-tarmorgan. Utredningen sker i samarbete med kirurg, röntgenklinik och avdelningen för cytologi/patologi vid Danderyds sjukhus. Öppenvården omfattar specialistmottagningar för de vanligaste tumörsjukdomarna, medicinsk behandlingsavdelning och enheten för psykosocial onkologi och konsultverksamhet.

Vid enheten bedrivs även forskning och utvecklingsarbete inom cancerområdet.

Marie Curie tittar ner från ett glasfönster på Radiumhemmet. Fönstret, som har gjorts av konstnären Harald Lindberg, är en gåva till läkaren Elis Berven på hans sextioårsdag 1945.



••• kliniken i fokus

Radiumhemmet, beläget något bakom Karolinska sjukhusets huvudbyggnad, är Sveriges äldsta och största onkologiska klinik. Dess historia är starkt förknippad med cancervårdens historia i Sverige.

Som del i onkologiska kliniken vid KS ansvarar Radiumhemmet för den icke kirurgiska onkologiska sjukvården, vilket omfattar strålbehandling, medicinsk cancerbehandling, förebyggande verksamhet och understödjande behandling.

Den nya onkologiska kliniken skall utgöra grunden till ett "comprehensive cancer centre", det vill säga en organisation för integrerad vård, förebyggande verksamhet, forskning, utveckling och utbildning. Totalt har hela kliniken närmare 700 anställda.

Den är en av Europas största och mest forskningsaktiva cancerkliniker. Årligen handläggs cirka 200 000 patientkontakter. Till kliniken är ett flertal professurer vid Karolinska institutet knutna. Kliniken omsätter årligen en budget på drygt 700 miljoner kronor.

Vad finns det för fördelar respektive nackdelar förknippade med en så stor verksamhet? Frågan går till verksamhetschefen Sten Nilsson.

– Storleken står i proportion till att vi har ett upptagningsområde med två miljoner människor. För patienterna är det en stor fördel att ha sin cancerklinik nära. Vi har en slimmad organisation och försöker utnyttja resurserna optimalt för att så många som möjligt skall få tillgång till dem. Vi har exempelvis alltid hundra procents beläggning på sängplatserna.

– Det negativa är väl att lokalerna är överutnyttjade och omgående behöver byggas ut.

Enligt enkäter gjorda bland patienterna överväger det positiva klart. Hela 97 procent är nöjda med det bemötande och den vård de får.

Att verksamheten är stor märks även vid Onkologi i Sveriges besök. Intervjuer får avbrytas när klinikuppgifter kallar, andra intervjuer måste göras per telefon och någon rundvandring hinns inte med. Det är förståeligt med 2 miljoner invånare som patientunderlag. Följden blir att vissa delar av artikeln är direkt hämtade från Karolinska universitetssjukhusets eget material.



Sten Nilsson

Onkologiska kliniken i siffror (2005)

- 120 000 besök hos läkare
- 30 000 kontakter m sjuksköteska/paramedicinsk personal
- 50 000 strålbehandlingsbesök
- 3 800 vårdtillfällen
- 700 miljoner kronor i budgetomsättning
- 700 anställda

STÄNGD AVDELNING ÖPPNAD IGEN

För att patienterna skall få samma höga kvalitet på cancervården över hela upptagningsområdet finns tio behandlingsprogram utarbetade för olika cancerdiagnoser.

Vården är organiserad i fem sektioner: 1. Bröstcancer, sarkom; 2.: Gastrointestinal cancer (mage/tarm); 3. Urologisk cancer, nuclearmedicin, endokrin cancer; 4. gynekologisk onkologi; 5. cancer i huvud, hals, lunga, hud, centrala nervsystemet samt barncancer.

– Vi bedriver verksamheten multiprofessionellt, med ett strukturerat sätt att konsultera andra specialiteter inom sjukhuset som röntgen, patologi, kirurgi och laboratorier, säger Sten Nilsson.

Han framhåller en stor skillnad mellan cancervård i dag och för 15 år sedan.

– Fram till dess hade vi två patientgrupper, dels patienter som gick att bota, dels de som bara kunde få palliativ vård i väntan på slutet.

– Idag har vi en helt ny patientgrupp som lever sina liv med cancer som en kronisk sjukdom. Det har blivit möjligt tack vare alla nya läkemedel som forskats fram.

De nya medicinerna botar inte alltid cancer, men gör att patienterna kan leva längre än tidigare och med mer eller mindre fullvärdiga liv.

– Det gör att behandlingarna blir långvariga och medför att vi får tillfälle att träffa patienterna ofta och att vår verksamhet blir ännu mer multiprofessionell.

Vad är det som utmärker onkologien vid KS, förutom att den är störst i landet och i norra Europa?

– Det är den enda cancerkliniken i landet som har sjukhusbunden jour med

akutmottagning dygnet runt, året runt, svarar Sten Nilsson. Det är det nog inte så många som vet att vi har.

Läkemedlen som ger patienterna längre liv ger dock en del oönskade biverkningar. Patienterna kan behöva komma in akut med frakturer, blödningar och andra besvär.

Med tillfredsställelse konstaterar Sten Nilsson att det uppmärksamade problemet med för få sängplatser har fått sin lösning. Den stängda avdelningen på Radiumhemmet har öppnats igen.

– Vi kommer på sikt att få totalt 72 sängplatser på hela kliniken. Det är oerhört viktigt för ett så stort upptagningsområde. Vi har väldigt många patienter varje dygn som söker akut och behöver tillgång till sängplats. Kliniken tar även emot patienter från övriga riket för vissa specialbehandlingar. Även utrikes patienter kan få behandling.

RADIUMHEMMETS AVDELNINGAR

På Radiumhemmet finns medicinsk behandlingsavdelning, radioterapiavdelning, öppenvård, slutenvård och onkologisk rehabilitering.

Den medicinska behandlingsavdelningen har 20 vårdplatser för poliklinisk cytostatikabehandling, blodtransfusioner och nutritionsbehandling. Cytostatika bereds på Karolinska apotekets beredningscentral, som finns på Radiumhemmet i nära anslutning till avdelningen.

Stor vikt läggs vid antiemetikabehandling, det vill säga att motverka illamående. Avsikten är att minska direkt behandlingsframkallat och betingat illamående. Till detta används bland annat videofilmer som kan visas för patienten under behandlingen liksom musik och avslappningsövningar. Lokalerna är åtskilda från mottagningarnas stress och

vårdavdelningarnas mat- och sjukvårdsrutiner.

Radioterapiavdelningen har åtta linjäracceleratorer. Extern strålbehandling (utanför kroppen) ges till cirka 200 patienter varje vardag. Varje år strålbehandlas cirka 2 700 patienter med extern strålbehandling.

Här finns även en datortomograf, två simulatorer och dosplaneringssystem. Till avdelningen hör även en enhet för brachyterapi (strålbehandling via kateter inne i kroppen).

På radioterapiavdelningen pågår många forskningsprojekt, bland annat utveckling av metoder för att mäta strålkänslighet och utveckling av utrustning för patientpositionering.

Öppenvården vid Radiumhemmet är uppdelad i flera mottagningar efter olika diagnostyper.

Gynekologisk onkologi är en regionspecialitet och mottagningen har det övergripande vårdansvaret för gynekologiska cancersjukdomar inom Stockholm-Gotlandregionen.

Behandling av tumörer i blodbildande organ, till exempel Hodgkins sjukdom, och lymfom är för närvarande huvudsakligen förlagd till Hematologiskt centrum.

Slutenvårdsenheten omfattar tre vårdavdelningar för inlagda patienter med totalt 54 vårdplatser och två polikliniska behandlingsavdelningar med en sammanlagd behandlingskapacitet på för närvarande 300 behandlingar per vecka.

Enheten för psykosocial onkologi och rehabilitering ger stöd till patienter vid Radiumhemmet och deras anhöriga. Enheten består av tre avdelningar onkologiskt rehabiliteringscentrum, psykosocial mottagning och en forskningsenhet.

Forskning vid onkologiska kliniken

Forskning med koppling till onkologkliniken via CancerCentrum Karolinska (CCK) och Institutet för Onkologi-Patologi:

- 23 forskargrupper
- 17 professorer
- 29 docenter
- 88 forskare
- 115 forskarstuderande
- 116 doktorsavhandlingar (CCK) från 1998-
- 18 licentiatavhandlingar (CCK) från 1998-

Omsättningen vid institutet var år 2005 121 miljoner, varav cirka 17 miljoner kommer från Radiumhemmets forskningsfonder, 11 miljoner från EU, 6 miljoner från Vetenskapsrådet och 30 miljoner från Cancerfonden. Huvuddelen av forskningsmedlen går till så kallad translationell forskning, det vill säga överföring av vetenskap från laboratoriet till kliniken. Tre tunga forskningsprogram med finansiering på 80–100 miljoner tillkommer, varav två från EU och ett Linnéanslag.

••• kliniken i fokus

Här arbetar psykiater, psykoterapeut, psykosociala sjuksköterskor, musikterapeut och familjeterapeut som tillsammans med kuratorer, sjukgymnaster, rehabassistent, dietister, arbetsterapeuter, administrativ personal och vårdinna arbetar för att ge kvalificerat psykosocialt stöd och rehabilitering till cancerpatienter och deras närstående inklusive barnen, enskilt eller i grupp.

Ett annat stöd för patienter, anhöriga och andra som har frågor kring cancer är Cancerupplysningen. För den som har möjlighet att besöka Radiumhemmet finns Cancerupplysningen i ett inglasat och trivsamt inrett litet rum i entréhallen. Här får man tala med erfarna cancersjuksköterskor som också håller sig uppdaterade på den senaste forskningen.

Cancerupplysningen finns också tillgänglig via e-post och telefon. Den har cirka 5 000 kontakter årligen och var den första i sitt slag när den öppnade för några år sedan.

GYNONKOLOGIN I CENTRUM

När Sten Nilsson ombeds att lyfta fram verksamhet som utmärker cancervården vid huvudstadskliniken nämner han den gynekologiska onkologin som funnits vid Radiumhemmet sedan 1917.

Chef för denna verksamhet är i dag docent Elisabeth Åvall-Lundqvist. Bland företrädarna på posten finns namnkunniga personer som James Heyman, Hans-Ludvig Kottmeier och Nina Einhorn.

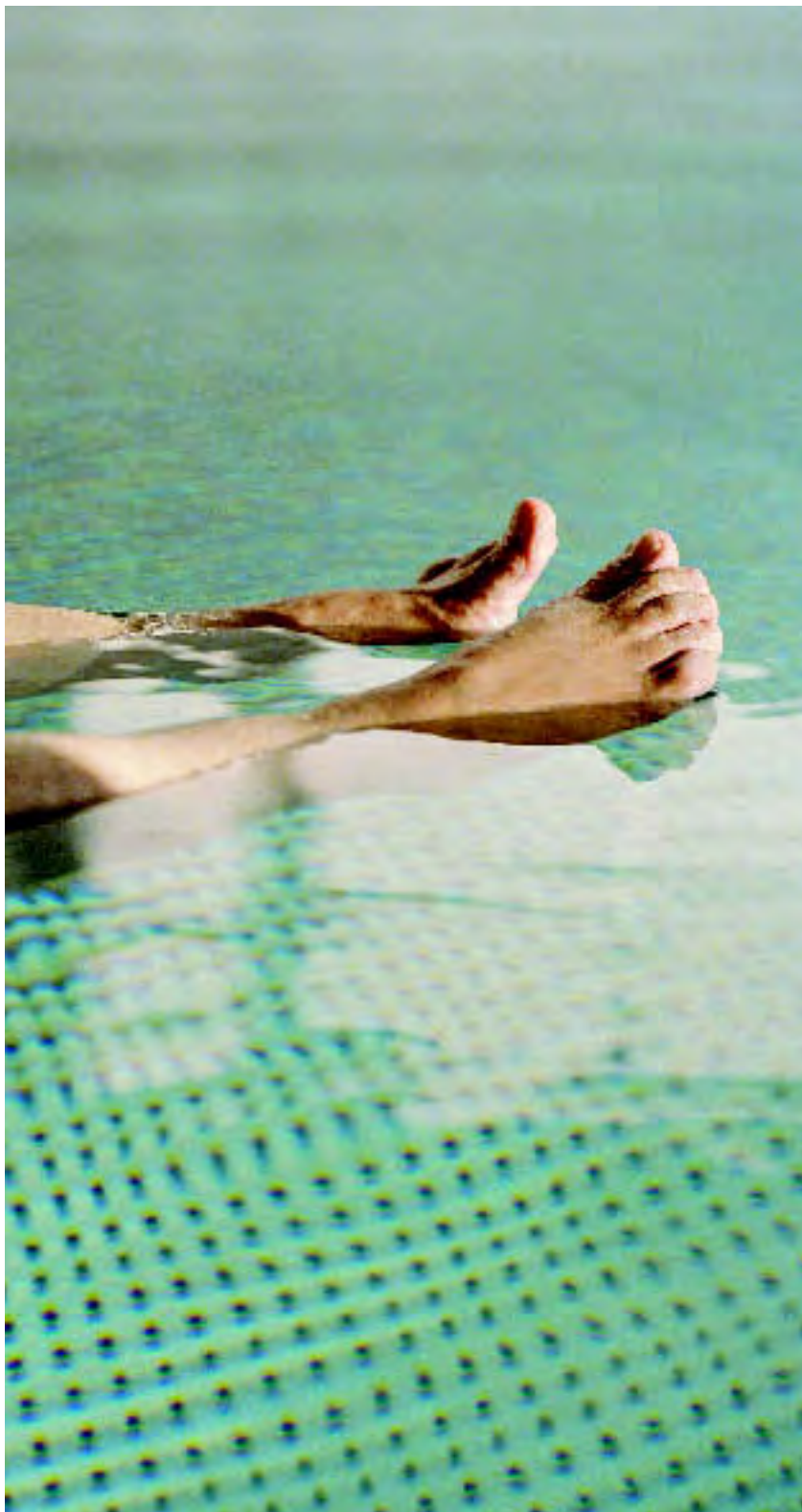
Verksamheten är centraliserad till Radiumhemmet. Sektionens 13 specialistläkare bedriver även konsultresor till Gotland, kvinnokliniken i Falun och onkologkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Sektionen ansvarar för all ickekirurgisk cancerbehandling. Den gynekologiska tumörkirurgin är även den centraliserad till Karolinska universitetssjukhuset vilket möjliggör ett nära multidisciplinärt samarbete.

Årligen remitteras över 600 nya patienter till sektionen. Förutom sjukvård bedrivs en bred utbildningsaktivitet och en hög forskningsaktivitet.

Utmärkande för landets största cancerklinik blir med nödvändighet den stora kunskapsmassan hos alla medarbetare. Den förs vidare i en väl utbyggd utbildningsverksamhet. Ett 50-tal ut-

Cancercentrum Karolinska (CCK)

CCK är en stiftelse som har uppfört en laboratoriebyggnad i anslutning till Radiumhemmet. Stiftelsens uppgift är att verka för en välfungerande infrastruktur för translationell cancerforskning. I laboratoriebyggnaden arbetar cirka 200 personer.



Comprehensive Cancer Center (CCC)

Beslut har tagits att skapa en samverkan mellan samtliga cancerverksamheter inom sjukhuset och Karolinska institutet till ett CCC. "Comprehensiveness" innebär integrering av vård med forskning och utbildning. Centralt är att utveckla en välfungerande multidisciplinaritet men att också skapa en kritisk massa som fordras för att innovation.

Arbetet har pågått sedan april och fokuserar i ett första skede på tunga infrastrukturer för forskning, exempelvis klinisk prövningsverksamhet för biologiskt drivna studier, biobanker, teknikplattformar för genomik/proteomik och molekylär patologi. Ulrik Ringborg är sammankallande i projektgruppen för CCC vid KS/KI och beskriver i separat artikel tankarna bakom CCC.

bildningar anordnas årligen för samtliga yrkesgrupper inom kliniken. Främst bedrivs multidisciplinära och multiprofessionella grund- och fortsättningsutbildningar inom det medicinska området.

Utbildningarna riktar sig även till medarbetare från övriga kliniker inom Karolinska universitetssjukhuset och övriga nationella sjukhus och vårdinrättningar. Utbildningsserier för patienter och anhöriga bedrivs årligen. Klinikens bibliotek har en av landets största samlingar med onkologisk litteratur.

Ett mått på cancerklinikens och institutionens tyngd inom KS är att den får in mest pengar i externa forskningsanslag, föregående år hela 121 miljoner. I år tillkommer fler EU-stödda anslag.

– Forskning präglar vår verksamhet mycket. Att vi har många läkare i forskningens frontlinje betyder att vi har förmågan att snabbt börja använda nya behandlingar. Patienterna här förväntar sig att få ta del av det senaste.

Men i linje med sin lågmälda framtoning poängterar Sten Nilsson att modern onkologi bygger på nätverk.

– Det vore förmätet att påstå att vi här i Stockholm är bäst. Det är sant att vi utför mycket forskning här, men vårt arbete bygger mycket på samarbete med såväl svenska universitet och kliniker som internationella forskningscentra. Framtidens forskning kommer alltmer att baseras på välfungerande nätverk inom området.

INSPIRERAD AV BILINDUSTRIN

På Karolinska universitetssjukhusets onkologiska klinik har man nyligen inlett Toyota-projektet. Med bilservicefirman i Göteborg som förebild hoppas kliniken kunna motverka köbildning till strålningsbehandling genom att bättre ut-

nyttja apparaturen. Det gäller de linjära acceleratorerna för extern strålning.

– Vi är tvungna att öka kapaciteten i Stockholm, säger Peter Ceder, områdeschef för radioterapi. I synnerhet på vårdarna blir det köer.

Att bygga ut med fler accelerators finns det varken pengar eller plats till.

Alternativet blev att schemalägga arbetet i tvåskift efter den framgångsrika modell som Toyota infört för fyra år sedan.

– De har lyckats öka produktiviteten och minska sjukfrånvaron. Givet att det är skillnad på bilservice och cancerbehandling av människor, handlar det ändå i bägge fallen om att producera något så effektivt som möjligt, säger Peter Ceder.

Hittills har kliniken haft traditionella kontorstider för strålbehandlingar. Nu kommer behandlingar att ges från 07.00–19.00. Personalen arbetar i tvåskift med förkortad arbetstid och bibehållen lön. Veckoarbetstiden för en sjuksköterska blir 31,26 timmar. Arbetsspassen är 07-13.30 respektive 12.30 -19. Vart sjunde pass är 07-16.

– Vi räknar med att kunna öka kapaciteten med 30 procent, trots att vi bara bemannar tio av de tolv accelerators. Det skapar dessutom utrymme för service, utbyte av maskiner och oplanerade driftstopp.

Det blir en lättare arbetssituation även för ingenjörer och fysiker. För patienterna innebär nyordningen att väntan på strålningsbehandling blir kortare. Möjligheten blir också att få sina behandlingar utanför normal arbetstid.

– Majoriteten av personalen är positiva till förändringen, säger Peter Ceder. Några är tveksamma hur de skall få ihop de nya arbetstiderna med privatlivet.

Toyota-projektet inleddes med en första fas i september, med två accelerators vardera på Södersjukhuset och Radiumhemmet. Den tredje och sista fasen inleds i mars 2007. Projektet skall utvärderas i september 2008.

Radioterapi är en av Europas största strålbehandlingsverksamheter med totalt cirka 175 medarbetare. Årligen ges cirka 50 000 behandlingar.

Förutom de 12 accelerators finns två spiral-CT med simulatorprogram, tre konventionella simulatorer och dosplanering. Man genomför en rad specialbehandlingar som till exempel intraoperativa, stereotaktiska och helkroppsstrålning.

Kliniken har en av Europas största brachyterapiavdelningar där bestrålningar görs med högdos (HDR), lågdos (LDR) och pulsdos (PDR). Brachytekniken innebär att nålar förs in i tumören som bestrålas mer precist, stråldosen kan göras kraftigare men biverkningarna blir färre. Sammanlagt finns fyra behandlingsrum, tre för HDR och en för PDR. De patientgrupper som behandlas är prostata-, gyn-, och huvud-halscancer.

Under 2005 behandlades 625 patienter. Verksamheten kommer att byggas ut ytterligare under 2007 för att kunna möta det ökande behovet. Framför allt ses en ökning av prostatacancer, men nya indikationer som exempelvis postoperativ behandling vid bröstcancer tillkommer.

KVALITETSSÄKRAD FORSKNING

Naturligtvis är forskningsverksamheten också stor på universitetssjukhusets onkologiska klinik. Här finns en hel klinisk prövningsenhet med 30 medarbetare. På vardera Södersjukhuset, Danderyds sjukhus och Radiumhemmet finns en genomförande-grupp. På Radium-



Rolf Zimmerman, Södersjukhuset

WHO collaborating center for urologic tumors

Centret, som nu leds av professor emeritus Lennart Andersson, startade sin verksamhet 1976 under dåvarande chefen för U-sektionen på Radiumhemmet, Folke Edsmyr. Det skall ägna sig åt att stödja forskning inom urologiska cancersjukdomar och arrangera konferenser som befrämjar sådan forskning.

Konsensuskonferenser som WHO centret arrangerat i Stockholm.

1990 - "Conference on early prostatic cancer"

1993 - "Diagnosis and prognostic parameters in localized prostate cancer"

1996 - "Design of clinical trials on prostate cancer"

2000 - "Public health and clinical significance of premalignant alterations in the genitourinary tract"

2004 - "Prediction of patient outcome in prostate cancer: Prognostic factors"

Konsensuskonferenserna brukar samla 50–100 världsledande experter inom området. Nästa konsensuskonferens som WHO-centret anordnar våren 2008, handlar om "The global burden of urinary bladder cancer".

hemmet finns även en datamanagement-grupp som under längre tid samlar in patientdata, en kvalitetsgrupp som kontinuerligt håller sig uppdaterad på det föränderliga regelverket kring kliniska prövningar, ett så kallat "Team tidiga prövningar" och provtagningskoordinator.

– Kliniska prövningsenhetens uppgift är att hjälpa alla läkare och annan vårdpersonal som genomför kliniska prövningar på hela onkologiska kliniken, berättar enhetschefen Clementine Molin.

Vanligen är det läkemedelsföretag som initierar och har huvudansvaret för de kliniska prövningarna, där ett nytt läkemedel testas eller nya kombinationer prövas.

Men en växande verksamhet på onkologen vid KS är studier som initieras inifrån av akademiskt knutna forskare.

– Den spännande utmaningen för oss är att de akademiskt styrda kliniska prövningarna numera skall följa samma internationella strikta regelverk som läkemedelsstudierna, säger Clementine Molin.

För att stödja forskarna i de akademiska projekten har prövningsenheten sedan fyra år skapat funktionen Clinical Trial Office, CTO.

– Forskarna kan delegera till CTO att organisera prövningar och kvalitetskontrollera dem enligt regelverket. Det är något vi inom sjukvården måste lära oss, att kvalitetssäkra genom hela processer. Forskarna kanske upplever oss som petiga ibland, men det är en styrka att hålla hårt på reglerna inom det som kallas Good Clinical Practise, GCP.

Utmaningen blir desto större eftersom kvaliteten skall vara lika hög som på studier bekostade av läkemedelsindustrin, men tillgängliga medel är betydligt mindre.

– Vi klarar vår ekonomi tack vare anslagen från Radiumhemmets forskningsfonder, framhåller Clementine Molin.

För närvarande pågår totalt inom enheten närmare 60 kliniska studier, varav drygt 20 är akademiskt initierade.

– Bland många spännande projekt kan nämnas de där den nya generationen cancerläkemedel utvecklas, de målriktade preparat som mer precist angriper tumörer och därigenom minskar biverkningar.

Hon påpekar att för dessa så kallade "target"-läkemedel är den translationella forskningen extra viktig, det vill säga forskning som syftar till att föra över nya rön till patientvården.

– Vi måste anpassa vår verksamhet och vi är väldigt beroende av samarbeten med många andra enheter, bland andra patolog- och röntgenavdelningarna.

Nära samarbete sker också med stiftelsen Cancercenter Karolinska, CCK, och Karolinska Biomics Center vars forskningsverksamhet är inriktad på den translationella forskningen. På CCK har all experimentell cancerforskning vid kliniken samlats. Tanken med verksamheten på CCK är att nya forskningsrön med bättre diagnostik och behandlingsmetoder snabbare ska kunna omsättas i praktiken. Den fysiska närheten med Radiumhemmet underlättar detta.

INTERNATIONELLA SAMARBETEN

Ett flertal långsiktiga internationella samarbeten pågår. Sedan ett par år har Radiumhemmet-CCK ett formaliserat samarbete med Institut Gustave-Roussy i Villejuif, Frankrike. Institut Gustave-Roussy är Europas största "comprehensive cancer center". Samarbetet syftar i första hand till involvering av genomik och proteomik i den kliniska forskningen.

Samarbetet har initierats och drivs av Thomas Tursz och Ulrik Ringborg. Rodrigo Arriagada är koordinator för ett antal samarbetsprojekt som har utvecklats. Han delar sin tid lika mellan Radi-

umhemmet-CCK och Institut Gustave-Roussy.

Ett av projekten, som syftar till ökad förståelse av cytotatikaresistens vid behandling av malignt melanom och lungcancer, har finansierats av EU med 8,7 miljoner Euro (se separat artikel av Ulrik Ringborg).

Radiumhemmet har ett nära samarbete med EORTC (European organization for research and treatment of cancer). Nu utvecklar EORTC en ny strategi, NOCI (Network of Core Institutions). Karolinska är ett av 26 europeiska "core institutions". Avsikten är att öka europeisk samverkan runt biologiskt drivna kliniska studier och translationell cancerforskning.

För att underlätta samverkan i EORTC- prövningar finns inom Radiumhemmet ett så kallat "Liaison office" under ledning av Nils Wilking. Tre personer vid kliniken är för närvarande presidenter i europeiska organisationer: Håkan Mellstedt i ESMO (European society of medical oncology), Yvonne Wengström i EONS (European oncology nursing society) och Ulrik Ringborg i OECI (Organization of european cancer institutes).

Vid Radiumhemmet finns sedan 1970-talet WHO:s center för Urologiska tumörsjukdomar (WHO collaborating center for urologic tumors) (se faktaruta).

Ärftlighetsmottagningen på Radiumhemmets bröstsektion öppnade 2001. År 2004 inkorporerades motsvarande

mottagning från Danderyds onkologiklinik. En tredje mottagning finns på Södersjukhuset. Verksamheten har vuxit successivt och i dag finns cancergenetiker, genetisk vägledare, mottagnings-sköterska och ST-läkare på deltid knutna. I familjer där man kan misstänka ett ärftligt samband mellan bröst- och eventuellt äggstockscancerfall som förekommer i familjen, bekräftas diagnoserna, riskbedömningar genomförs och genetiska analyser erbjuds när det är motiverat.

Kvinnor med ökad risk erbjuds regelbundna kontroller och remitteras för eventuella äggstockskontroller. Högriskkvinnor med knöl i bröstet undersöks akut. Kvinnor med kraftig riskökning informeras även om möjligheten till riskreducerande operationer. Mottagningarna ingår i ett multidisciplinärt team som består av genetiker, onkolog, kirurg, plastikkirurg, psykolog, genetisk vägledare, gynekolog och kontaktsköterskor med lång samlad erfarenhet av denna patientgrupp.

HISTORIEN EN TILLGÅNG

"Konung Gustaf V:s jubileumsklinik till de kräftsjukas hjälp och värn. Ett hem för strålningsforskningen".

Så står det på den stora bronsplattan innanför entrédörrarna till Radiumhemmet. Längs med trappor och korridorer hänger bronsreliefer och porträtt av personer som betytt mycket för cancervårdens utveckling. Historien är allestädes närvarande. Hur känner en nytilträd

Historik Radiumhemmet

Radiumhemmet grundades 1910 som ett litet sjukhem nära Serafimerlasarettet med 10 vårdplatser. Här fick patienterna behandling med de nya behandlingsmetoderna, röntgen- och radiumbehandling, vid tumörsjukdomar. Fram till slutet av 1800-talet hade kirurgi varit den enda behandlingsformen.

Skaparna av Radiumhemmet var Gösta Forssell och John Berg, efter ett initiativ av drottning Victoria som var ivrig att få de nya tumörbehandlingarna till Sverige.

Röntgenstrålarna upptäcktes 1895 och togs genast i medicinskt bruk precis som radium något år senare. Den medicinska specialiteten radioterapi utvecklades snabbt.

Efter att ha legat på Fjällgatan på söder under 20 år flyttade Radiumhemmet 1937 in på det nya sjukhusområdet och blev en del av Karolinska sjukhuset. Det nybyggda klinikhuset fick namnet Konung Gustaf V:s Jubileumsklinik, eftersom pengarna kommit från riksinsamlingen till kungens 70-årsdag 1928. Kungen valde själv ändamål.

På 1970-talet omvandlades de så kallade radioterapeutiska klinikerna i Sverige till onkologiska kliniker med ansvar för all icke-kirurgisk cancerterapi. Sedan 1982 drivs sjukhuset av Stockholms läns landsting.

Namnet Radiumhemmet - efter grundämnet radium som Marie Curie renframställt - antyder att man ville skapa en så hemlik miljö som möjligt för patienterna som till en början kom från hela landet.



Mai Näsström, Chefssjuksköterska, Danderyds sjukhus

verksamhetschef inför all denna tradition och dessa anor som blickar ner från väggarna? Är det betungande?

– Nej, säger Sten Nilsson på sitt lågmälda sätt. Jag visste vad jag gav mig in på.

Sten Nilsson tillträdde som chef i maj 2006. Han kom till kliniken 1998 då han flyttade sin kliniska verksamhet och forskning från Akademiska sjukhuset Uppsala.

– Men det handlade inte alls om någon schism, poängterar han.

Han är professor vid Karolinska institutet och har tidigare varit chef för en av sektionerna vid onkologiska kliniken och har varit verksam inom området urologisk onkologi sedan många år.

Han upplever alltså inte historien som en hämsko utan framhåller i stället det starka varumärket i namnet Radiumhemmet och den tyngd det får genom historiken.

– Radiumhemmet var troligen först i världen att i klinisk verksamhet behandla patienter med radium.

Ordet radium är inte som lekmannen skulle tro föråldrat i modern cancervård.

– Radium har kommit tillbaka, berättar Sten Nilsson. Vi provar just nu en ny substans, Radium-223, som målsökande strålbehandling mot skelettmetastaserande prostatacancer.

Däremot är den hemlika miljö med tio sängplatser i lägenheten på Schéégatan, som 1910 inspirerade till namnet Radiumhemmet, ett minne blott. Det är nog två miljoner människor i upptagningsområdet nöjda med.

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



11:th International Gynecological Cancer Society FÅ NYHETER, MEN BRA OCH VIKTIGA DISKUSSIONER

HPV-vaccination (humant papillomvirus) var ett av den elfte gyncancerkongressen IGCS hetaste ämnen. Hoppet står till att kunna förebygga den i utvecklingsländerna så utbredda cervixcancer. Läkarna **Maria Bjurberg** och **Susanne Malander**, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund rapporterar.

Isenator Schwarzeneggers Kalifornien gick "11th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society" av stapeln med strålande sol och med havets bränningar alldeles intill. Detta är gynonkologins största och viktigaste kongress näst efter ASCO. I år inte lika välbesökt som tidigare då många kongressdeltagare, framför allt från utvecklingsländerna, tyvärr har haft problem med visum.

Från onkolog-Sverige deltog en stor delegation med samtliga universitetsorter representerade. Vi bjöds kanske inte på så många nyheter, men väl många intressanta och givande diskussioner och vi fick en uppdatering av pågående studier.

Naturligtvis var HPV-vaccination ett av kongressens hetaste ämnen och hur detta skall komma utvecklingsländerna till godo. Eftersom cervixcancer är den vanligaste cancerformen hos unga kvinnor i stora delar av utvecklingsvärlden öppnar sig kanske möjligheten att kunna vaccinera bort denna cancerform. I Sverige diskuteras för närvarande om ett

nationellt vaccinationsprogram skall kunna komma till stånd och hur det i så fall skulle se ut.

KONTROVERSIELL BEHANDLING

Intraperitoneal (ip) cytostatikabehandling vid avancerad ovarialcancer med enbart mikroskopisk sjukdom postoperativt har varit ett hett ämne allt sedan ASCO 2005 där GOG172-studien presenterades. Efter publicering av studien utfärdades en så kallad "NCI alert" där man rekommenderade att ip-behandling starkt skulle övervägas för denna patientgrupp.

Man rekommenderade däremot inte någon specifik regim eftersom den kombination och de doser som använts av dr Armstrong i GOG172 medförde kraftig toxicitet. Kontrollarmen i denna studie utgjordes inte av den behandling som i dag anses vara etablerad standard. Under hela IGCS-kongressen debatterades detta uttömmande.

Trots bristen på studier där man jämför effekt och toxicitet med dagens standardbehandling (paklitaxel 175mg/m² +

karboplatin AUC 5 iv) finns en stark trend för ip-behandling i Nordamerika.

Gynonkologin i Sverige och Europa är enig i att invänta resultat av de studier som är planerade inom området. Debatten lär fortsätta framöver i väntan på kommande resultat.

I en holländsk kohortstudie av 18 298 kvinnor som genomgått åtminstone en in vitro-fertilisering (IVF) jämfördes cancerrisken hos dessa kvinnor med en kontrollgrupp på 6 320 subfertila kvinnor. Efter en uppföljningstid på 5,4 år sågs man en liten men signifikant ökad risk för endometriecancer. Mest intressant var dock att man efter 11,3 års uppföljningstid fann en signifikant ökad risk för ovarialcancer och en ännu högre risk för borderline-tumörer i ovariet. Däremot sågs ingen förhöjd bröstcancerrisk.

I de flesta svenska sjukvårdsregioner har behandling av lokalt avancerad cervixcancer stadium IB:2 fram till nyligen varit föremål för diskussion. Flera symposier berörde dessa behandlingsstrategier. Konsensus i dag är att radikal strålbehandling med konkomitant cis-



Maria Bjurberg och Susanne Malander





Santa Monica, Kalifornien

platin innebär förlängd överlevnad och mindre biverkningar jämfört med tidigare standard, vilket var operation med efterföljande strålbehandling.

FÖRSMÅK AV OVAR-9

Vi fick även lite försmak på vad som kommer att presenteras på kommande internationella möten. Bland annat presenterades toxicitetsdata från Ovar-9, en fas III-studie i första linjens behandling av ovarialcancer FIGO stadium IC-IV. 1 742 patienter randomiserades till antingen kontrollarmen paklitaxel-karbo-platin eller trippelkombinationen paklitaxel-karboplatin-gemcitabin.

Någon signifikant ökad toxicitet observerades inte. Effekt- och överlevnads-siffror väntas i början av 2008. Flera svenska centra deltog i studien. Vi ser fram emot dessa data.

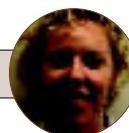
Vidare rapporterade professor Jacobs om den stora ovarialcancerscreeningstudie som pågår i Storbritannien där så många som 202 638 kvinnor ingår. Inklusionen är slutförd och spännande data väntas även här.

Centralisering diskuteras inom så gott som alla tumörområden. Våra finska kollegor rapporterade att centralisering av ovarialcancerkirurgin förbättrar överlevnaden signifikant.

1999 inkluderades 88 procent av alla ovarialcancerfall i Finland. 51 procent opererades på universitetssjukhus och dessa patienter hade vid femårsuppföljningen en totalöverlevnad på 61 procent jämfört med 53 procent för dem som opererats vid övriga sjukhus. Någon skillnad i fördelning av stadier, komplicerande faktorer eller postoperativ behandling observerades inte.

Uppfyllda av nya intryck, spännande möten och med luftkonditioneringen vinnande kring öronen styrde vi kosan till flygplatsen för vidare färd hemåt till vardagen.

MARIA BJURBERG, AVDELNINGSLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



SUSANNE MALANDER, AVDELNINGSLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



FOTOGRAF: LOUISE BOHR

Psykosocial onkologi på internationell frammarsch



Den psykosociala onkologins världskongress samlar ett ökande antal delegater. På IPOS i Venedig den 16–21 oktober diskuterade 1 300 delegater bland annat screeningmetoder och konsten att tala om felbehandlingar. Onkolog **Pia Dellson** och psykolog **Maria Hellbom**, onkologiska kliniken vid Universitetssjukhuset i Lund rapporterar.

International Psycho-Oncology Society (IPOS) grundades 1984 och är en tvärprofessionell organisation som samlas kring kliniska aspekter och forskning inom ämnesområdet psykosocial onkologi. Organisationen har i dag medlemmar från fler än 30 länder över hela världen.

Världskongresser har anordnats med två års mellanrum och den senaste, den åttonde i ordningen, ägde rum i oktober i år. 1 300 delegater samlades i Venedig kring temat "Multidisciplinär psykosocial onkologi: dialog och interaktion". Psykosocial onkologi är ett växande område och antalet delegater har fördubblats från 700 på kongressen i Köpenhamn 2004. Från och med nu kommer världskongresserna att hållas årligen och nästa blir den 16–20 september 2007 i London.

Liksom vid tidigare kongresser var uppslutningen av världsnamnen inom området massiv. I år saknades dock dr Peter Maguire, känd i Sverige för sina kommunikationsutbildningar och boken "Att mötas i samtal inom cancervården". Peter Maguire avled strax innan konferensen och hans betydande arbete, såväl kliniskt som inom forskningsområdet, fick en stor plats. Bland annat skulle han ha tilldelats the Arthur Sutherland Memorial Award "for lifetime achievement

in the field of psycho-oncology", och hållit en hedersföreläsning.

Utmärkelsen fick i stället utdelas postumt.

TERMOMETER FÖR HUR MAN MÅR

Vid de senaste två världskongresserna har screeningmetoder fått allt större utrymme. I år fanns flera symposier kring den av Jimmie Holland (USA) utvecklade "distress thermometer", som översätts och valideras för kliniskt bruk i många länder.

Det är ett kort formulär där patienten skattar sin grad av hur dåligt han/hon mår på en skala 1–10 och sedan kryssar för de specifika orsakerna i en lista som innehåller fem huvudområden: praktiska problem, familjeproblem, emotionella problem, existentiella problem och fysiska symptom. Om patienten anger högre värde än 4–7 rekommenderas mer omfattande utredning. Vilken gräns man sätter för vidareremittering beror på hur stora resurser man har att tillgå.



David Spiegel

Liksom för andra screeningmetoder framhölls värdet av termometern som ingång till diskussion och kommunikation med patienten kring den psykosociala situation han eller hon befinner sig i, snarare än som ersättning för kommunikation.

Ett intressant symposium rörde sårbarhetsfaktorer för utvecklandet av psykosociala problem, där man visade att det kan räcka långt att fråga patienter om de genomgått perioder av oro eller nedstämdhet tidigare i livet. Resultat tyder på att man med en sådan enkel fråga skulle kunna identifiera en stor del av de patienter som behöver ett utökat stöd.

Ett genomgående tema under kongressen var hur det växande behovet av fortbildning inom området skall tillgodoses, och vilka viktiga delar som utbildningar inom psykosocial onkologi bör innehålla. Psykosocial onkologi har i och med ökad internetanvändning fått nya plattformar internationellt.

Sedan ett par år har IPOS en serie onlineföreläsningar som kan nås via deras hemsida (www.ipos-society.org). Dessa har översatts till franska, italienska, spanska, ungerska och tyska för att kunna nå ett bredare auditorium. IPOS-press har just givit ut en mycket bra handbok i fickformat med titeln "Quick reference for oncology clinicians: The psychiatric and psychological dimensions of cancer symptom management" som kan beställas via hemsidan.

POLSK INSPIRATION FÖR SVENSKAR

Man diskuterade också hur nätverk på nationell och internationell nivå skall kunna utvecklas. Ett underbart symposium ägnades hur man mot alla odds bildat en polsk förening för psykosocial onkologi, där man inom loppet av ett par år byggt upp såväl en nationell utbildning som ett omfattande nätverk för professionella. Flera av de närvarande svenskarna inspirerades av detta att påbörja förberedelser för en svensk förening

för psykosocial onkologi (se artikel 76).

Massimo Biondi (Italien) föreläste om psykoneurologiska implikationer för kommunikation och patient-läkarrelationen. Med funktionell MR har man kunnat se ökad aktivering i de affektiva systemen i hjärnan då försökspersoner såg bilder av smärtsamma situationer, till exempel fingrar som kläms i en dörr. Samtidig skattning av empatisk förmåga visade att ju mer empatisk en person är, desto mer aktiveras vissa neurala kretsar då personen ser en annan människas smärta.

Man kan alltså identifiera ett socialt/empatiskt system i hjärnan, och här finns kanske början till en psykoneurologisk förklaring av såväl god empatisk förmåga som utbrändhet.

Ett symposium kring symptomkontroll lyfte bland annat fram den roll psykoterapi, framför allt kognitiv beteendeterapi, kan spela vid exempelvis sömnproblem hos cancerpatienter. Där aktualiserades även metoder som hypnos i behandling av illamående eller smärta.

Inkludering av patienter i kliniska prövningar är inte helt enkelt. Phyllis Butow's (Australien) randomiserade kontrollerade studie visade vikten av att undvika inkluderande/exkluderande ordval, att undvika att tona ner bieffekterna för olika behandlingar och vikten av att ägna lika lång tid åt att förklara vart och ett av de olika behandlingsalternativen.

Leslie Fallowfield (UK) har utvecklat ett helt utbildningsprogram för att träna samtal vid inkludering i studier. Just nu startar ett projekt som involverar hela Wales: "Teams Talking about Trials" och man kommer där även att studera om denna träning av vårdteamet leder till fler inkluderade patienter i studierna.

"Error disclosure", det vill säga att berätta om felbehandlingar som blivit begångna, är något som vi inom sjukvården är dåliga på och mår dåligt av. Antonella Surbone (Italien) föreläste om vikten av träning inom detta område.

Det patienterna önskar är enligt studier bemötande på en rad olika nivåer: En bekräftelse av att felet har hänt, en förklaring av vad som hände och hur det påverkar patientens hälsa, orsakerna till varför det hände, hur man tänker förhindra en upprepning av felet för andra pa-

tienter och en allvarligt menad ursäkt. Får patienten detta och samtidigt emotionellt stöd har det en läkande psykologisk effekt och mildrar traumat.

Surbone tog upp flera orsaker till att felbehandlingar är så svåra att tala om, däribland att vi som arbetar med sjukvård ofta är perfektionister och avskyr att ha gjort ett dåligt jobb, att vi vill våra patienter väl och inte orkar med att ha skadat dem i stället för att ha hjälpt dem, och att det ibland handlar om prestige.

Emotionellt stöd även till sjukvårdaren skulle också behövas.

TRAUMA AV BEHANDLINGEN

Workshops arrangerades i anslutning till kongressen i Ferrara. David Spiegel (USA) höll en workshop om traumatisk stress hos cancerpatienter. Tidigare trauma i livet predisponerar för att utveckla posttraumatiskt stressyndrom, och det centrala i traumat tycks vara graden av hjälplöshet. Människor vill gärna hitta en orsak till att de drabbats, ibland därför att det är lättare att känna skuld än hjälplöshet.

Inom cancervård finns ett särskilt perspektiv kring att behandlingen för cancer kan upplevas som ett värre trauma än sjukdomen i sig. Patienten mår kanske bra och har bara en knöl utan märkbara symptom, men i och med operation och andra behandlingar upplever hon sig bli sjuk av alla biverkningar. I det fallet är traumat något som patienten kanske omedvetet upplever att sjukvården har orsakat och därför kan det vara viktigt för sjukvårdarna att fråga patienten om hur hon upplever behandlingen.

Cancer påverkar ofta patienternas sociala klimat påtagligt, vilket kan vara svårt att uthärda eftersom de flesta av oss är sociala varelser. Arbetskamrater, familj och vänner betar sig annorlunda. Cancer får människors relationer att bli antingen bättre eller sämre, men de brukar inte förbli oförändrade. I det läget



Massimo Biondi

kan det hjälpa att ingå i en stödgrupp för cancerpatienter eller närstående eftersom gruppinterventioner återställer en social kontext och främjar en social läkning.

Även grupper för kroniska cancerpatienter, där deltagare dör i sin cancer, uppfattas ofta vara till hjälp. David Spiegels erfarenheter av detta var att det är annorlunda att engagera sig i någon annans smärta eller död, främst för att det är ett eget val och således motsatsen till

hjelplöshet. Därigenom kan de övriga deltagarna indirekt bearbeta sin egen förestående död, vilket kan vara lättare än att direkt konfrontera den. För mera detaljerad beskrivning av metoden kan man läsa hans bok "Group therapy for cancer patients", liksom även David Kissane's "Family focused grief therapy" som beskriver en gruppintervention riktad till hela familjen.

PIA DELLSON, ONKOLOG, PSYKOSOCIALA ENHETEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND.



MARIA HELLBOM, PSYKOLOG, PSYKOSOCIALA ENHETEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND.



BRED HEMATOLOGISK FORTBILDNING I MALMÖ

Landets hematologer samlades den 4–6 oktober för en genomgång av det senaste inom området. **Anders Lindblom**, medicinkliniken vid Universitetssjukhuset MAS rapporterar från Svensk förening för hematologis fortbildningsdagar i Malmö.



Onsdagskvällen inleddes sedvanligt internationellt med professor Giuseppe Saglio från Turin, som redogjorde för det senaste inom behandling och uppföljning av kronisk myeloisk leukemi, KML. Han inledde med en kort historisk exposé över hur kunskapen om KML har utvecklats.

Aktuella resultat från bland annat IRIS-studien är exempelvis att inciden- sen av transformation till accelererad fas/ blaststransformation (AP/BT) ger intryck av att avta efter de två första åren med komplett cytogenetisk remission (CGR) under imatinib-behandling, medan återfallsfrekvensen är högre hos dem som påbörjar imatinib först vid AP/BT.

KML-patienter med högrisk enligt Sokal/Hasford tycks ta längre tid innan de uppnår CGR, medan prognoskillnaderna tycks försvinna när väl detta mål uppnåtts. Imatinib-behandling av Phi-

ladelphia-positiv ALL, akut lymfatisk leukemi, har visat sig endast ha kortvarig effekt, medan kombination imatinib med hyper-CVAD omväxlande med högdos methotrexate visat mycket lovande resultat.

En genomgång av standarder för bedömning av behandlingssvar visade att den anrika (men arbetskrävande) cytogenetiken vid KML kanske efterhand kommer att ersättas av ett enklare pcr-förfarande och man föreslår då följande definitioner:

- Kompletta cytogenetisk remission (CGR) om kvoten bcr-ABL/ABL är mindre än eller lika med 1 procent.
- Major molecular response (MMR) om kvoten är mindre än eller lika med 0,1 procent.
- pcr-negativ om kvoten är mindre än eller lika med 0,001 procent.

Det är i nuläget inte helt klart vilka strategier som ska rekommenderas vid enbart ökning av MRD (minimal residual disease) men med fortsatt hematologisk remission. Tiden till uppnådd CGR kan vara av prognostisk betydelse.

Behandling med imatinib och andra tyrosinkinashämmare står inför två problem: resistensutveckling med påföljande progression, och patienter som inte når CGR/MMR. Beträffande resistensproblemet har det tagits fram åtminstone en tyrosinkinashämmare som är aktiv vid den svåraste mutationen T315I. Dess övriga egenskaper får vi förhoppningsvis höra mera om framöver. En ännu inte klarlagd komplikation vid senare faser av KML är ökande genetisk instabilitet. Vidare tycks imatinib inte vara verksamt mot den "sjuka stamcellen" vid KML. Allogen stamcellstransplantation är kanske här ännu det effek-



tivaste, trots att man även där ser en del mycket sena återfall.

Efter Saglios digra föreläsning med efterföljande diskussion ledd av Bengt Simonsson, kunde vi avnjuta en välbestyckad fisk- och skaldjurs-buffé i den magnifika Knutssalen på Malmö Rådhus.

MODERN KOAGULATIONSKUNSKAP

Torsdag morgon höll Erik Berntorp och Jan Astermark en bred genomgång av blödnings- och trombos-problem. Koagulationscentrum UMAS är det nya namnet på koagulationsverksamheten i Malmö som omfattar såväl mottagningsenhet som laboratorium och som har förgreningar inom ortopedisk, pediatrik och angiologisk verksamhet.

Den komplicerade blodkoagulationen presenterades i sin modernaste tappning. En engagerad diskussion ägnades åt den kliniska bedömningen av den primära

hemostasen, trombocyternas adhesion och aggregation. Blödningsstid enligt Duke eller Ivy är gamla och ganska välkända metoder, som dock inte håller måttet vid modern evidensprövning och därför föreslås utmönstras från modern koagulationsdiagnostik.

Detsamma gäller senare utvecklade metoder som trombocyttaggregation eller PFA 100. Anamnes inklusive hereditet föreslås ersätta samtliga dessa laborativa metoder.

En genomgång av diagnostik och behandling av tromboembolism och blödningsproblem vid hematologiska sjukdomar visade bland annat att risken för trombos generellt är förhöjd vid inflammatoriska och maligna tillstånd. Några av mekanismerna för detta är ökat uttryck av tissue factor på monocyter, en ökning av FVIII och en sänkning av protein C-koncentrationen i blod.

Komplicerade patientfall togs upp, och substitution med såväl plasma som högrenade koncentrat av vitamin K-be-roende faktorer som faktor VII (Novoseven) berördes. Terapi mot grundsjukdomen är hörnsten vid bedömning av blödningsrubbnings vid promyelocyt-leukemi (APL). Trombosrisken vid thalidomid-behandling tycks vara mest uttalad i tidigt behandlingsskede.

Eva Hellström Lindberg talade om det europeiska samarbetet inom EHA, där hon är president. Möten och gemensamma forskningsprojekt är bara en del av verksamheten, nu arbetar man också för ett gemensamt europeiskt "curriculum" för hematologispecialiteten och för fortbildning enligt ett ackrediterat CME-system. Här föds förhoppningar om ett i framtiden ännu rikare internationellt samarbete och utbyte, och utvecklingen går snabbt.

Ingemar Turesson, nestor från Malmöhematologin, tog vid efter lunch och höll en bred och personlig föreläsning om Jan Waldenström, en av de tidigaste ledargestalterna inom hematologin och internmedicinen i Sverige.

Waldenströms mångfacetterade verksamhet beskrevs i god historisk ordning, varvid man bland annat fick ta del av SFH:s (Svensk förening för hematologi) första sammanträdesprotokoll avfattat i Malmö för 43 år sedan.

Ingemar Turesson hann även med att presentera de viktigaste aspekterna av den sjukdom som alltsedan 1944 bär Waldenströms namn: Makroglobulinemia Waldenström.

Lars Rönnstrand, biolog från Uppsala och numera professor i experimentell klinisk kemi på Wallenberglaboratoriet i Malmö, beskrev sedan livfullt och pedagogiskt några av grundfunktionerna och reglermekanismerna för tyrosinkinasen. Denna ganska omfattande proteinfamilj kan ju sägas utgöra en helt ny manöverpanel i den medicinska terapiarsenalen.

Den enastående effekten av imatinib och några andra substanser vid KML (och GIST-tumörer) har redan berörts, nya substanser för hämning av Flt3 vid AML/ALL, ALK vid T-cellslymfom,

JAK2 vid myeloproliferativa tillstånd är under utveckling, med mera.

Mera grundfakta behöver dock samlas om tyrosinkinaserna vid hematologiska sjukdomar, vilket utgör Rönnstrands spännande forskningsfält.

MODERNISERING AV KRITERIER

Myeloproliferativa sjukdomar (MPD) andra än KML fick därefter en välbehövlig genomgång. Jan Samuelsson från SÖS inledde med en presentation av förslag till utredningsgång vid MPD. Jan deltar i en arbetsgrupp som har till uppgift att modernisera diagnoskriterierna för dessa sjukdomar.

Särskilt intresse väckte förstås implementeringen av JAK2 som molekyllärt diagnosinstrument. Färska studier visar att minskat JAK2-uttryck speglar terapieffekten av interferon- α -2a vid PCV (polycytemia vera). Bedömningen av polycytemia är stundom svår, och JAK2-bestämning kan vara till hjälp i tveksamma fall med Epo i det lägre normalområdet. Betydelsen av trombocytosgraden för senare utveckling av myelofibros berördes också.

Björn Andréasson från Uddevalla och Sahlgrenska universitetssjukhuset gick in mera i detalj på hur JAK2 är involverat i patogenesen vid ET och PCV. Den

lite förbryllande utvecklingen av homozygoti för JAK2 kan vara ett led i utveckling från ET till PCV.

JAK2-mutationen är även vanligare hos ET/PCV-patienter med trombos än hos dem som inte haft trombos, och det verkar också vara vanligare bland patienter med behov av behandling av grundsjukdomen. Å andra sidan tycks det som att JAK2-mutationen försvinner hos patienter vars ET/PCV genomgår transformation till akut leukemi. Hämmare av JAK2, lestaurtinib, finns redan och tycks vara under klinisk prövning.

Under torsdagskvällen bjöds deltagarna på en guidad busstur genom ett Malmö i förvandling, där färden gick från Stortorget via Västra hamnen ut till brofästet. Väl framme var det där dukat för en festlig måltid, som följdes av underhållning av såväl Boel-spexare som en jazzgrupp med sångerskan Miriam Aida.

SVINDLANDE ANTAL GENAVVIKELSER

Fredagsförmiddagen ägnades huvudsakligen åt AML och återspeglade bland annat aktuella projekt och erfarenheter inom den nystartade nationella AML-gruppen. Gruppen har som bekant redan sammanställt nya riktlinjer för diagnostik och behandling av AML, tillgängligt



via <http://www.sfhem.se>. Preliminära erfarenheter av den nya AML-behandlingen håller på att sammanställas.

Bertil Johansson från Lund gjorde en av sina eminenta uppdateringar för det genetiska stödjebeinet i den hematologiska diagnostiken, ibland kallad den "billströmska kvadraten" (med morfologi, immunfenotyp och klinik i de övriga hörnen). Antalet olika kromosomavvikelse hittills (oktober 2006) rapporterades vid AML uppgår till svindlande 7690, varav 1576 i >1 fall. Befintliga indelningar i lågrisk- och intermediär risk-AML hotar att sönderfalla i mindre grupper med hänsyn till eventuell förekomst av mutationer i KIT, CEBPA, NPM, FLT3 ITD med flera. Sekundära kromosomavvikelse saknar dock betydelse vid lågrisk- och signifikansen är osäker vid högrisk-AML.

Rolf Billström från Kärnsjukhuset i Skövde funderade över en del frågeställningar som morfologins ibland konstanta och ibland obefintliga koppling till vissa cytogenetiska avvikelse och betydelsen av riskgruppering vid klinisk handläggning. Riskgruppering kan ibland variera mellan olika internationella studiegrupper, vilket utgör en "fallgrop" vid tolkning av publicerade studier.

I nuläget bedöms intermediärriskgruppen vara den mest heterogena och det är den svenska AML-gruppens ambition att ha en så okontroversiell och vetenskapligt dokumenterad indelning som möjligt. En annan viktig fråga som berördes är hur man ska sammanväga cytogenetik med övriga riskvariabler, bland annat tidigare MDS (myeloplastiskt syndrom)/sekundär AML, svar på induktionsbehandling, och hyperleukocytos.

Lars Möllgård från Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge redogjorde för publicerade resultat av olika remissionsinducerande cytostatikaterapier vid AML. Tidigare resultat av studier jämförande idarubicin och daunorubicin gav en liten fördel till den förstnämnda, men resultaten har inte hållit i sig vid senare uppföljning.

En annan fråga gäller doseringen av cytosar, standard- eller högdos? En metaanalys av tre studier drar slutsatsen att högdos AraC förbättrar överlevnaden hos yngre patienter, men det är ännu oklart huruvida högdos bör ges vid induktion

eller konsolidering. Tillägg av fludarabin eller etoposid har inte givit någon förbättring. Vad gäller dubbelinduktion med DA3+7 följt av MA dag 8–10 har en fransk studie visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad hos patienter yngre än 50 år.

Övriga terapier som nämndes var olika hittills väsentligen negativa resultat av att reversera multi drug resistance (MDR), samt engelska studier (Medical Research Council) av tillägg av Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) till induktionsbehandling. I det sistnämnda fallet sågs lovande resultat, dock fanns en del hotfulla inslag av levertoxicitet. Försök till singel-terapi med FLT3-inhibitorer vid återfalls-AML har visat måttlig effekt, för närvarande pågår studier av kombinationer med cytostatika.

STAMCELLSTRANSPLANTATION

Mats Brune från Sahlgrenska gick igenom resultat av stamcellstransplantation vid AML. Svårigheterna vid tolkning av behandlingsresultat sattes i skarp belysning: Riktigt "ärliga" studier enligt intention-to-treat kompliceras av stort bortfall, smalare "subgruppsanalyser" är helt enkelt alltför selekterade.

I bägge fallen finns sedan problemet att riskgrupper definieras olika i olika länder. Värdet av stamcellstransplantation vid AML kan därför ifrågasättas på strikt vetenskapliga, kanske rentav på epistemologiska (vetenskapsteoretiska) grunder. Utfallet för svenska AML-patienter som genomgått stamcellstransplantation föreföll dock lovande enligt Bruness preliminära bedömning, med en TRM på omkring 15 procent.

Åsa Derolf från Karolinska universitetssjukhuset i Solna beskrev LAIP (leukemia associated immunophenotypes) och deras användning vid flödescytometrisk MRD-analys. Användbarheten jämfört med pcr-metoder är större vid AML eftersom de senare fordrar kända specifika kromosomavvikelse.

Påvisande av MRD är en oberoende riskvariabel inom riskgrupper, men den optimala handläggningen av stigande MRD är mestadels ofullständigt känd (undantag exempelvis vid stamcells

transplantation med möjlighet till DLI, eller vid tillgång till stamcellsdonator vid lågrisk-AML). Antigenerna LAIP sades oftast vara stabila vid återfall, även om nya kan tillkomma.

Gunnar Juliusson visade leukemiregistrets uppföljningsdata om akuta leukemier i Sverige. Intressanta skillnader föreligger mellan olika regioner, vilket kan återspegla olika terapeutisk tradition men även olikheter beträffande kunskaper och resurser.

Konstruktiv utvärdering och bättre samordning är sannolikt nödvändigt för utveckla verksamheten på en del håll. Det känns överhuvud helt rätt i tiden att det sker en kontinuerlig kvalitetsuppföljning av leukemivårdens resultat.

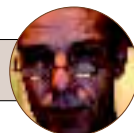
Ett foto av en nyfiken terrier inledde Hans Wadenviks intressanta föredrag om hyper-eosinofila syndrom. Även denna ytterst exklusiva patientgrupp sönderfaller med modern diagnostik i två patogenetiskt skilda grupper. Vid lymfoproliferativ HES (l-HES) orsakas hypereosinofili av en ökad IL-5-produktion från abnorma och ibland klonala T-celler, medan det vid myeloproliferativ HES (m-HES) är eosinofilerna som är monoklonala, ibland (alltid?) till följd av en fusion av PDGFR och FIP1L1.

I de förstnämnda fallen har immunsuppressiv behandling oftast god effekt, medan de senare tycks svara oerhört bra på imatinib. En vetgirig åhörare ställde den svåra frågan om kanske l-HES är samma entitet som klassiskt Churg-Strauss syndrom, vilket enligt Wadenvik kanske inte är helt klarlagt.

Undertecknad hade tyvärr förhinder att närvara under fredagseftermiddagen då Eva Kimby, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, höll en uppskattad föredragning om follikulära lymfom, inkluderande en del fallbeskrivningar. Vidare utdelades priset för bästa hematologiska avhandling till Anna Andersson, Genetiska kliniken, Lund.

Avslutningsvis är vi i Malmö mycket nöjda med det arrangemang som utbildningsutskottet hade sammansatt, och vi riktar också ett särskilt tack till alla föreläsare som ställde upp med fina insatser över hela linjen.

ANDERS LINDBLOM, SEKTIONEN FÖR HEMATOLOGI OCH KOAGULATIONSSJUKDOMAR, MEDICINKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET MAS



PSYKOSOCIAL ONKOLOGI BILDAR EN NATIONELL FÖRENING

Nätverket för kliniker och forskningsaktiva i svensk psykosocial onkologi planerar att vid sitt nationella nätverksmöte i april nästa år starta en nationell förening. Fördelarna gentemot ett nätverk är många, skriver psykologen **Maria Hellbom** och onkologen **Pia Dellson**. Inte minst saknas i dag en remissinstans för psykosociala frågor inom onkologin.

Sverige har i dag inte någon nationell förening för psykosocial onkologi. Ett nationellt nätverk för professionella som är verksamma inom svensk psykosocial onkologi har funnits sedan slutet av nittioalet i mer eller mindre formaliserad form.

En nationell förening skulle ha många fördelar framför ett nätverk. Föreningen kan vara ett forum och en kontaktyta för kliniskt aktiva inom området. Den kan verka som en påtryckningsgrupp för att tillgodose de psykosociala behoven hos cancerpatienter i vården.

I dag saknas en självklar remissinstans för de psykosociala frågorna för exempelvis vårdprogram eller kliniska riktlinjer, och där skulle föreningen kunna vara ett betydelsefullt kunskapscentrum. En annan viktig uppgift vore att sprida kunskap om området till patienter, allmänhet, beslutsfattare och

sjukvårdande instanser, exempelvis via en hemsida.

Det finns även behov av att samordna forsknings- och utbildningsinsatser inom det psykosociala området. Föreningen skulle kunna vara en plattform för exempelvis större studier med flera onkologiska center involverade, och den skulle kunna knyta samman forskningsfältet med klinisk praktik för att säkerställa ett evidensbaserat omhändertagande.

INTERNATIONELL FÖRENING FINNS

Nationella föreningar finns i flera europeiska länder, och föreningen skulle därför ha goda möjligheter att snabbt etablera ett internationellt samarbete med kunskapsutbyte. En internationell paraplyorganisation, International psycho-oncology society (IPOS), existerar redan och kan stå bakom en nationell förening.

Ett nationellt möte i nätverket för kliniskt verksamma och forskningsaktiva i svensk psykosocial onkologi äger rum i Göteborg 26–27 april 2007. En programpunkt vid mötet är att utse en arbetsgrupp som inleder processen med att bilda en svensk förening för psykosocial onkologi. Tanken är att engagera så många professioner, sjukhus och föreningar som möjligt för att få en bred och representativ bas för föreningen, där inte minst patientföreningar ses som viktiga samarbetspartner.

Är du intresserad av mer information om nätverksmötet i Göteborg eller bildandet av en svensk förening för psykosocial onkologi är du välkommen att kontakta pia.dellson@skane.se eller maria.hellbom@med.lu.se

PIA DELLSON, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI, PSYKOSOCIALA ENHETEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



MARIA HELLBOM, LEGITIMERAD PSYKOLOG, PSYKOSOCIALA ENHETEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND

