

The background of the cover is a photograph of a surgeon in an operating room. The surgeon is wearing a purple surgical cap, a light blue face mask, and glasses with a surgical light attachment. They are wearing blue scrubs and white gloves, and are focused on a surgical procedure. The lighting is bright and clinical.

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Livet är som viktigast
när vi ska dö**

**Fortbildningsdagarna
i hematologi**

Stamceller i CNS

KLINIKEN I FOKUS

"Plastikkirurgen" på Akademiska Sjukhuset

FÖR PATIENTER SOM BEHANDLAS MED KEMOTERAPI

Neulasta[®]

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare
än dagligt G-CSF¹
–med **EN** injektion per
kemoterapicykel²

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

Dosering: En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (Amgen 04/2008) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.lfn.se



Optimal protection

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

2 Produktresumé Neulasta, Amgen 04/2008, www.fass.se

AMGEN

Oncology

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



Kan vi lära av England?

Nu har snart 2008 passerat. Med många små utvecklingssteg, både inom grundforskning, produktutveckling och lansering av nya läkemedel och teknologier. Jag hoppas att ni hittat en del intressant och läsvärt som också bidragit till ökad kunskap i årets utgåvor.

Kan vi lära av vad andra gjort? Jim Easton var en av talarna på årets Blicka, forumet för dialog mellan ledande företrädare för vård, hälsa och läkemedel. I detta nummer finner du en artikel där han resonerar kring de strategier som gjort förändringarna möjliga. Jim Easton är sedan 2007 chef för sjukvårdsregionen NHS South Central i England med ansvar för hälso- och sjukvård för regionens fem miljoner invånare.

I sin tidigare position som chef för York Hospitals NHS Foundation Trust har han lett ett omfattande och framgångsrikt förbättringsarbete som en del av den stora förändring som det engelska sjukvårdssystemet genomgått de senaste tio åren. Har vi något att lära av de erfarenheter man gjort i England?

Vi har även ett par artiklar med kirurgisk inriktning. Vi har besökt Plastikkirurgen på Akademiska och tagit del av deras metoder för bröstrekonstruktion, och vi har en artikel om robotassisterad prostatakirurgi från Sahlgrenska. Jag hoppas och tror att ni ska finna båda intressanta. Kanske de till och med kan ge underlag för diskussion och debatt ute på kliniker.

Under hösten har vi genomfört en läsarundersökning för att i mer strukturerad form stämma av vad ni tycker om det redaktionella innehållet. Resultatet är precis vad vi hoppats! På en femgradig skala, där 1 är mycket dåligt och 5 mycket bra, blev det genomsnittliga betyget 4,4 både för det redaktionella innehållet och totalomdömet om tidningen. Detta värmer självklart och sporrar oss på redaktionen och i redaktionsrådet inför kommande nummer.

En sak vill jag verkligen uppmana er till: Kontakta oss när ni har en bra idé till en artikel! Det händer så mycket på klinik- och forskarnivå i cancersverige som jag är säker på intresserar många andra än de närmaste medarbetarna. Vi vill hjälpa till att sprida denna kunskap och erfarenhet till alla som arbetar med cancer i landet.

Ett snabbt sätt att ta del av nyheter inom cancerområdet är att anmäla sig till vårt nyhetsbrev där vi samlar den senaste veckans digitala nyheter. Du anmäler dig på vår hemsida www.onkologiisverige.se Apropå internet vill jag passa på att nämna att om man söker på "onkologi" på Google hamnar vår hemsida bland de första träffarna.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



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



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad

Avastin Gör första linjen längre



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

AVASTIN[®]
bevacizumab
Turn down angiogenesis

Avastin[®] (bevacizumab) (L01XC07, R, EF) är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2008-08-29.

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

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

I tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med icke-resecerbar avancerad, metastaserad eller reciderad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. I kombination med interferon alfa-2a som första linjens behandling av patienter med avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml.

Dosering: 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. **Varningar och försiktighet:** GI- perforationer, fistlar, sår läkningskomplikationer, hypertension, proteinuri, tromboemboli, blödningar, lungblödning/hemoptys. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För aktuellt pris och ytterligare information: www.fass.se.

22

36



Please hold!

50

60

28

14

Barncancer

Att hantera rädsla hos barn med cancer 14
Agneta Anderzén Carlsson

Biverkningar

Cytostatika ger patienter smak- och lukt-förändringar 22
Britt-Marie Bernhardson

Hjärntumör

Stamceller i CNS - Balans mellan tumörutveckling och regeneration 28
Karin Forsberg Nilsson

Prostatacancer

Nyupptäckt signalväg kan ge säkrare prognos för prostatacancer 36
Maréne Landström

Robotassisterad titthålskirurgi ökar precisionen 68
Ali Khatami

Trender

Cancer en angelägen fråga under Sveriges EU-ordförandeskap 42
Annika Sundström och Arne Modig

Palliativ vård

Livet är som viktigast när vi ska dö 44
Lisa Sand

Kliniken i fokus

"Plastikkirurgen" på Akademiska - Bröstrekonstruktion 2.0 50
Charlotte Schröder

Lungcancer

Cellgiftsbehandling behöver anpassas till äldre patienter med lungcancer 60
Hirsh Koyi

Vårdutveckling

Så kan goda idéer inom vården bli verklighet 76
Malin Skreding

I förändring krävs ett nytt slags ledarskap 78
Malin Skreding

Kongressreferat

Fortbildningsdagarna i hematologi – en vital 24-åring! 82
Lovisa Wennström

Ledare

Redaktionsråd

Notiser & Pressklipp

NYTT LÄKEMEDEL!

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

Det enda godkända läkemedlet som bevisat förlänger medianöverlevnad, jämfört med interferon alfa, hos högriskpatienter med avancerad njurcellscancer.¹⁻²

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

REF Indikationer: *Första linjens behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner se www.fass.se

Senast översyn av produktresumè: 2008-04-02

22

36



Please hold!

50

60

28

14

Barncancer

Att hantera rädsla hos barn med cancer 14
Agneta Anderzén Carlsson

Biverkningar

Cytostatika ger patienter smak- och lukt-förändringar 22
Britt-Marie Bernhardson

Hjärntumör

Stamceller i CNS - Balans mellan tumörutveckling och regeneration 28
Karin Forsberg Nilsson

Prostatacancer

Nyupptäckt signalväg kan ge säkrare prognos för prostatacancer 36
Maréne Landström

Robotassisterad titthålskirurgi ökar precisionen 68
Ali Khatami

Trender

Cancer en angelägen fråga under Sveriges EU-ordförandeskap 42
Annika Sundström och Arne Modig

Palliativ vård

Livet är som viktigast när vi ska dö 44
Lisa Sand

Kliniken i fokus

"Plastikkirurgen" på Akademiska - Bröstrekonstruktion 2.0 50
Charlotte Schröder

Lungcancer

Cellgiftsbehandling behöver anpassas till äldre patienter med lungcancer 60
Hirsh Koyi

Vårdutveckling

Så kan goda idéer inom vården bli verklighet 76
Malin Skreding

I förändring krävs ett nytt slags ledarskap 78
Malin Skreding

Kongressreferat

Fortbildningsdagarna i hematologi – en vital 24-åring! 82
Lovisa Wennström

Ledare

Redaktionsråd

Notiser & Pressklipp



TID ÄR EN GÅVA

Hög andel GIST-patienter uppnår behandlingssvar

- Efter 31 månaders behandling med Glivec uppvisade 83 % av GIST-patienterna i studiegruppen klinisk nytta – 67 % partiella och kompletta behandlingssvar plus 16 % stabil sjukdom.¹
- Medianöverlevnad i studiepopulationen var 58 månader.²

Uthållighet är en dygd

- Var inte för snabb med att klassificera ett uteblivet *snabbt* behandlingssvar som resistens.
 - Mediantid till behandlingssvar var 13 veckor.¹
 - Tiden till optimalt behandlingssvar varierar – det kan ta upp till ett år.³

Glivec® (imatinib) är en protein-tyrosinkinashämmare. Glivec är indicerat för behandling av: • vuxna och barn med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom- (bcr-abl)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling • vuxna och barn med (Ph+)-KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris • vuxna patienter med nyligen diagnosticerad Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) tillsammans med kemoterapi • vuxna patienter med recidiverande eller refraktär Ph+ ALL som monoterapi • vuxna patienter med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD) förenat med rearrangemang av platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-genen • vuxna patienter med avancerat hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL) med FIP1L1-PDGFR-rearrangemang. Effekten av Glivec på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts. Glivec är också indicerat för behandling av: • vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resecerbara och/eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) • vuxna patienter med icke-resecerbara dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) • vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämpliga att operera. Hos vuxna och barn baseras effekten av Glivec på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och progressionsfri överlevnad vid KML, på hematologiskt och cytogenetiskt respons vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologisk respons vid HES/CEL och på objektiv tumörrespons hos vuxna patienter vid GIST och DFSP. Erfarenheten av Glivec hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang PDGFR-genen är mycket begränsat. Förutom vid nyligen diagnosticerad KML i kronisk fas finns det inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar. Senaste översyn av produktresumé: 2007-04-13. Glivec finns i styrkorna 100 mg och 400 mg, båda är receptbelagda. Glivec 100 mg förpackas om 60 tabletter (pris 11 753 kr) och Glivec 400 mg förpackas om 30 tabletter (pris 23 339 kr). Prisuppgifterna är hämtade 3 december 2007. Samtliga läkemedelsförpackningar är subventionerade. ATC-kod L01XE01. För mer information och senaste prisuppgift se www.fass.se.

1. Glivec SPC, 2007.

2. Blanke CD et al. J Clin Oncol 2008;26:620-25.

3. Verweij J et al. Lancet 2004;364:1127-1134.



Erbitux förlänger överlevnaden vid lungcancer

Uppgifter som presenterades vid den första internationella kongressen inom thoraxonkologi (ITOCOD) stöder användning av Erbitux i kombination med platinabaserad kemoterapi som första linjens behandling av patienter med framskriden icke småcellig lungcancer. (Källa: Merck)

Feta dör oftare av prostatacancer

Feta män med prostatacancer löper högre risk att dö av sjukdomen än smalare personer med samma diagnos. Det visar färsk forskning som publicerats i novembernumret av The Lancet Oncology. (Källa SvD)

Nytt uppdaterat nationellt vårdprogram för njurcancer

Det nationella vårdprogrammet för njurcancer 2008 är en uppdatering 2004 års program. Till vårdprogrammet 2008 har speciellt avsnittet om systemisk terapi uppdaterats med de nya godkända behandlingsalternativen vid metastaserad sjukdom. En omarbetning av det rekommenderade uppföljningsprogrammet efter kirurgi har också gjorts. Vidare har en generell mindre uppdatering skett. I arbetsgruppen för detta vårdprogram har det ingått representanter för samtliga regioner med onkologer och urologer och representanter med radiologisk och morfologisk kompetens. Hela vårdprogrammet kan laddas ner på www.onkologiisverige.se

Stiftelsen för insamlingskontroll friar Rosa Bandet

Efter en artikel i Svenska Dagbladet om Cancerfondens Rosa Bandet inledde Stiftelsen för insamlingskontroll, SFI, en granskning av kampanjen. Stiftelsen finner att Cancerfonden har följt alla föreskrifter. I ett uttalande på sin sajt skriver de att man haft en dialog med Cancerfonden och att man inhämtat kampanjmaterial. De skriver:

"Av detta material framgår att kampanjen drivs för att 'öka kunskapen om bröstcancer och stödja forskningen' samt att pengarna som kommer in genom kampanjen går till 'informations- och kunskapsspridning om bröstcancer, bröstcancerforskning och grundforskning som är nödvändig för cancerspecifik forskning'. Dessa ändamål stämmer väl överens med de ändamål som Cancerfonden har enligt sina stadgar".

Stiftelsen för insamlingskontroll anser inte heller att Cancerfonden har haft vilseledande information om kampanjens syfte eller vart insamlingsmedlen går:

"Cancerfondens totala insamlings- och administrationskostnader har inte under något av åren 2004–2007 överstigit 25 procent av de totala intäkterna (för 2007 15 procent). Cancerfonden har således inte brutit mot SFIs föreskrifter". (Källa: Dagens Media)



Utlandsfödda har lägre risk för prostatacancer

Män som har invandrat till Sverige har generellt lägre risk att få diagnosen prostatacancer än svenskfödda män, visar en studie från Karolinska institutet. Forskarna tror att både miljömässiga och genetiska skillnader samt skillnader i tillgång till sjukvård ligger bakom variationen.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män i Sverige och i de flesta länder i västvärlden. Förekomsten skiljer sig dock kraftigt mellan olika länder och etniska grupper. Orsakerna till dessa skillnader är till stor del okända, liksom orsakerna till att sjukdomen uppstår överhuvudtaget.

Med syftet att kasta ljus över orsakerna till prostatacancer har forskarna vid Karolinska institutet nu jämfört förekomsten av sjukdomen mellan svenska män födda i Sverige och utomlands. Studien gäller perioden 1961 till 2004 och genomfördes med hjälp av den nationella databasen för migration och hälsa vid Karolinska institutet och inkluderade 3,8 miljoner svenskfödda och utlandsfödda män över 45 år i Sverige.

Resultaten visar att utlandsfödda män har i genomsnitt 40 procent lägre risk att få diagnosen prostatacancer jämfört med män som är födda i Sverige. Lägre risk sågs för invandrare från de flesta undersökta länder, med undantag för män födda i de baltiska staterna som hade samma risk som män födda i Sverige. Forskarna såg också att risken är större för utlandsfödda som har levt lång tid i Sverige jämfört med män som vistats kortare i Sverige. Risken förblir dock överlag lägre än för svenskfödda män.

Studien leddes av docent Tahereh Moradi och publicerades i International Journal of Cancer, november 2008. (Källa: Karolinska institutet)

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

Tänk framåt.



NOVARTIS
ONCOLOGY

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

Femar **minskar signifikant** den livshotande risken för **fjärrmetastaser** jämfört med tamoxifen hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

19%

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

27%

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

Eftersom bröstcancer inte alltid slutar vid bröstet.

Femar
(letrozol)

* Fjärrmetastastfri överlevnad (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG 1-98 studien. Primär endpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en median-uppföljning på 26 månader.

Femar tolererades i allmänhet väl vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer. Upp till 70-75% av de patienter som erhöll adjuvant behandling fick biverkningar av mild eller medelsvår natur. De vanligaste biverkningarna med Femar var blodvallningar, nattliga svettningar, artralgi, viktökning och illamående. Av dessa inträffade endast artralgi signifikant oftare vid Femarbehandling jämfört med tamoxifen (20% mot 13% för tamoxifen). Femarbehandling var associerad med högre risk för osteoporos (2,2% mot 1,2% för tamoxifen). Följande biverkningar inträffade efter randomisering, oberoende av orsak, i Femar- respektive tamoxi-

fengruppen: tromboemboliska biverkningar (1,5% mot 3,2%, $p<0,001$), angina pectoris (0,8% mot 0,8%), hjärtinfarkt (0,7% mot 0,4%) och hjärtsvikt (0,9% mot 0,4%, $p=0,0006$).

FEMAR® (letrozol, aromatasshämmare) Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor: Effekt har

inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus. Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F. Tablett 2,5 mg: 30 styck blister, 1178,50 kr, 100 styck blister, 3546,50 kr. Produktresumén uppdaterad 2007-03-26. ATC-kod L02BG04. För fullständig information se: www.fass.se

Referenser: 1. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Early Breast Cancer. The BIG 1-98 Collaborative group. N Engl J Med 2005; 353:2747-57. 2. Produktresumé 2006. **FEM 0703:02**

Nytt läkemedel mot HER2-positiv bröstcancer prövas i Sverige

Kvinnor med HER2-positiv bröstcancer erbjuds nu möjlighet att delta i en studie, som leds av överläkare Thomas Hatschek på Radiumhemmet i Solna. Det handlar om ett nytt läkemedel, pertuzumab. Totalt kommer 400 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer och stora tumörer att ingå i den internationella studien. Innan kvinnorna opereras får de behandling i nio veckor med olika kombinationer av Herceptin, pertuzumab och cytotostatika. Syftet är att krympa tumören så att möjligheterna att få bort all cancervävnad ökar. (Källa: Roche)

Positiva siffror för femårsöverlevnad i bröstcancer

Bland dem som får bröstcancer är femårsöverlevnaden i landet i genomsnitt 87,4 procent. Det framkommer i Cancerfondens bröstbarometer 2008 som bygger på nya siffror från Socialstyrelsen. Stockholm ligger högst med 89,2 procent tätt följt av Dalarna och Uppsala. Lägst i landet ligger Blekinge med 85 procent tillsammans med Skåne och Kalmar.

– Det här är glädjande siffror, även de som ligger lägst har bra siffror. Men allt kan bli bättre och vi vill bidra genom att årligen driva frågan och publicera barometern. Cancerfondens delmål är att femårsöverlevnaden för bröstcancer ska vara 90 procent senast år 2015, säger Ursula Tengelin, generalsekreterare för Cancerfonden.

– För 20 år sedan var den i genomsnitt 78 procent. Det visar att forskningen gör framsteg. Men arbetet måste fortsätta framåt och Cancerfonden kommer att publicera barometern varje år för att visa utvecklingen nationellt och på lokal nivå. (Källa: Cancerfonden)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

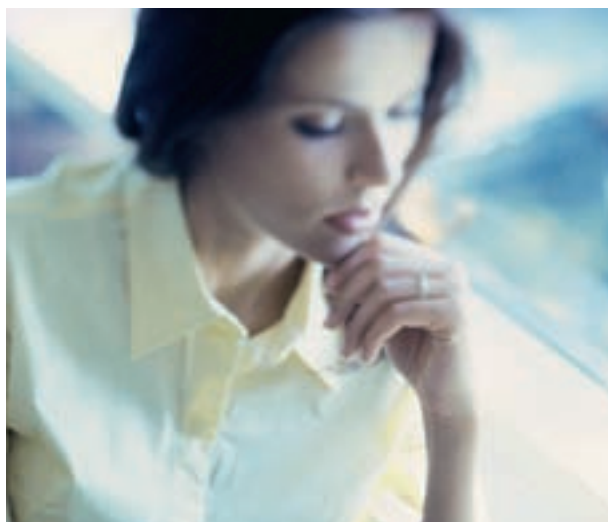
Anmäl dig till vårt
nyhetsbrev du med på
www.onkologiisverige.se

Onkologi i sverige

Förbättrad överlevnad vid lungcancer

I en studie presenterad på 2008 års multidisciplinära symposium inom thoraxonkologi i Chicago i början av november visades att patienter med den vanligaste formen av lungcancer, adenocarcinom, lever fyra månader längre om de behandlas med Avastin i tillägg till cytotostatika. I fas III-studien ingick 878 patienter med spridd lungcancer, varav 70 procent hade adenocarcinom. Patienterna behandlades antingen med enbart cytotostatika (paklitaxel och karboplatin) eller dessa cytotostatika i kombination med Avastin (bevacizumab).

Resultaten visar att patienter med adenocarcinom som fick både cytotostatika och Avastin hade en medianöverlevnad på 14,2 månader, jämfört med 10,3 månader för dem som enbart behandlades med cytotostatika. Avastin ökade patienternas chans till överlevnad med 45 procent. Det är första gången någonsin en medianöverlevnad på över 14 månader har rapporterats för patienter med adenocarcinom i en randomiserad studie. Det innebär att hälften av patienterna lever vidare efter ett år och två månader. (Källa: Roche)



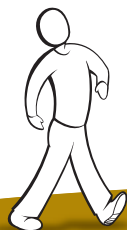
Stöd från arbetsgivaren viktigt vid bröstcancer

De flesta kvinnor i arbetsför ålder som behandlas för bröstcancer återgår till arbetet, visar en avhandling från Karolinska institutet. Kvinnor som inte återgår till arbetet har ofta upplevt ett bristande stöd från sin arbetsgivare. Kuratorn Aina Johnson undersöker i sin doktorsavhandling hur vägen tillbaka till arbetet efter bröstcancer påverkas av en rad faktorer, som behandlingstyp, arbetsförhållanden och den egna inställningen till sjukdomen.

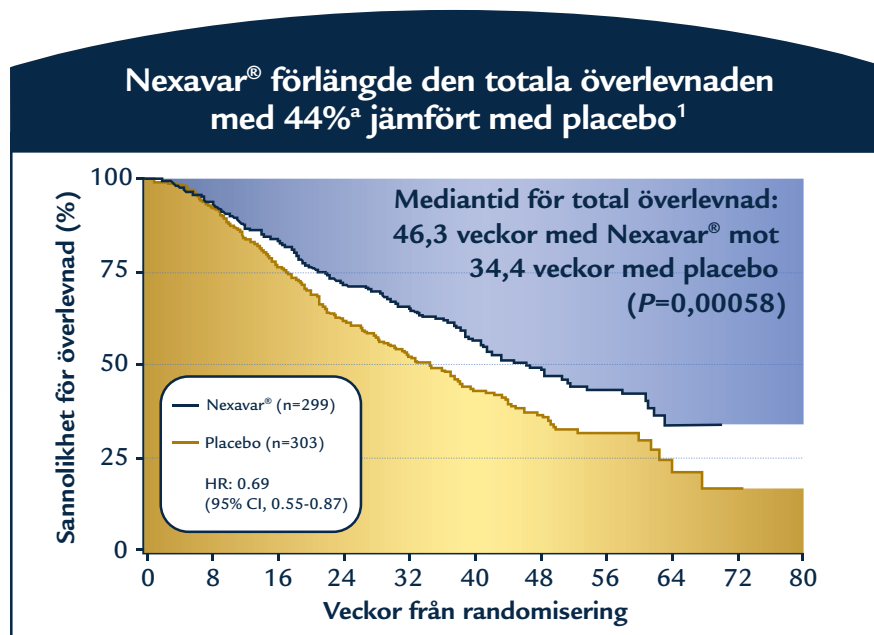
Studierna bygger på enkätundersökningar med 372 kvinnor och djupintervjuer med 16 kvinnor som alla har behandlats för bröstcancer. Av de kvinnor som opererats för bröstcancer hade 83 procent återgått till arbete tio månader senare. Av intervjuerna framgick att kvinnor som snabbt återgått till arbetet hade upplevt mer uppmuntran och stöd från sina arbetsgivare under sjukskrivningsperioden, jämfört med dem som fortfarande var sjukskrivna.

Av de 17 kvinnor som fortfarande var sjukskrivna efter tio månader hade mer än hälften inte ens kontaktats av arbetsgivaren för en diskussion om återgång i arbete. (Källa: Karolinska institutet)

Nexavar® – den första och enda systemiska behandling som är godkänd för levercellscancer (HCC) kan ...



förlänga livet



^a Formel: $(1,0/\text{HR} - 1) \times 100\%$

- Nexavar® fördubblade mediantiden till tumörprogression jämfört med placebo (24 veckor mot 12,3 veckor; $P=0,000007$)¹
- Tolereras i allmänhet väl

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

Materialet granskad oktober 2007.

Referenser: 1. Llovet JM et al. Sorafenib i Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.

www.lakemedelsverket.se



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.
www.bayerscheringpharma.se

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter

Barn som fått cancer upplever rädsla. Rädslan är till stor del förknippad med den egna kroppen, existentiella rädslor och rädslor relaterade till det sociala livet som tonåring. De känner inte igen sin kropp, räds det okända och är rädda att förlora sina kompisar. I avhandlingen "Children with Cancer – Focusing on their Fear and on how their Fear is Handled" lyfts både barnens, föräldrarnas och vårdpersonalens perspektiv fram. Syftet med avhandlingen är att skapa en ökad kunskap om rädsla hos barn och ungdomar med cancer, skriver avhandlingens författare **Agneta Anderzén Carlsson**, forskningshandledare på Vårdvetenskapligt forskningscentrum vid Universitetssjukhuset i Örebro.

ATT HANTERA RÄDSLÅ

Tidigare forskning har beskrivit att barn och ungdomar med cancer kan uppleva rädsla. Rädslan har beskrivits vara förknippad med exempelvis ovisshet^{1,2}, medicinska procedurer¹, att återinsjukna², ett förändrat yttre, att förlora vänner, att inte kunna gå i skolan³ och tankar på döden^{4,5}. Inte i någon av dessa studier har rädsla varit i fokus för forskning, utan varit ett av flera fynd om negativa upplevelser vid cancersjukdom.

Då rädsla verkade vara vanligt förekommande, men inte tidigare varit i exklusivt fokus för forskning startade 2003 ett forskningsprojekt med detta fokus på

dåvarande Centrum för omvårdnadsvetenskap (COV) vid Universitetssjukhuset i Örebro (USÖ). Det var från början ett samarbetsprojekt med Barn- och ungdomskliniken vid sjukhuset. Med tiden utökades projektet och slutligen kom det att omfatta fem studier, vilka 2007 lades samman till en doktorsavhandling¹¹. Projektet finansierades med medel från Barncancerfonden, Nyckelfonden vid USÖ, och Forskningskommittén vid Örebro läns landsting.

I avhandlingen lyfts flera perspektiv på rädsla fram. Den första studien fokuserar på rädsla hos tonårsflickor som tidigare haft cancer⁶, den andra och tredje

studien fokuserar på hur föräldrar till barn i olika åldrar uppfattar sitt cancersjuka barns rädsla⁷ och hur de hanterar den⁸. Den fjärde studien belyser hur erfarna sjuksköterskor och läkare hanterar rädsla hos barn med cancer⁹ och den femte studien knyter ihop alla ovanstående perspektiv, genom att beskriva hur interaktioner mellan föräldrar och barn, samt mellan dem och vårdpersonal kan se ut i en situation där barnet bedömdes vara rädd¹⁰.

INTERVJUER OCH FOKUSGRUPPER

Alla fem delarbetena i avhandlingen har en kvalitativ ansats. I projektet insamla-



HOS BARN MED CANCER

des data på olika sätt. I mötet med tonårsflickorna användes individuella öppna intervjuer, vilket innebar att flickorna fick prata fritt om sin rädsla och forskarna ställde uppföljande frågor⁶. Föräldrarna intervjuades i fokusgrupper. 4–5 mammor respektive 2–4 pappor intervjuades i grupper. De samtalade med varandra och forskarna utifrån några övergripande frågeställningar^{7,8}. Med vårdpersonalen genomfördes individuella öppna intervjuer⁹. I studie fem genomfördes deltagande observationer; forskaren följde tio barn och dess medföljande anhörig under ett ”vanligt” öppenvårdsbesök¹⁰.

Sammanfattningsvis fann vi i våra studier att tonåringsflickor beskrev sina rädslor som en förkroppsligad genomlevd erfarenhet som påverkade dem som människor i sitt livssammanhang. Rädslan var inte bara situationsbetingad. Den tillhörde flickornas vardag som människor med cancersjukdom.

Vidare fann vi att föräldrarna kunde ha svårt att identifiera vilka uttryck som stod för rädsla. De beskrev mångfaceterade uttryckssätt, som tolkades ha lidande som en gemensam faktor. Föräldrarna uttryckte att deras hantering av rädslan baserades på naturlig föräldraomsorg om sitt barn, vilket innefattade

att ge kärlek och trygghet. Föräldrarna sa sig inte veta vilken hantering som var den rätta, men strävade efter att göra gott för barnet, även då de visade mindre hänsyn mot barnets rädsla och använde sin föräldraauktoritet för att få barnet att gå med på viss behandling.

Föräldrars egen oro för barnets hälsa och behandling kan påverka hur de förstår möta barnets rädsla¹¹.

När det gäller vårdpersonalen fann vi att både närhet och distans genomsyrade vårdpersonalens hantering av rädsla. Vid intervjuerna skiljde vårdpersonalen på hur de hanterade existentiell rädsla och hur de hanterade rädsla relaterat till

medicinska procedurer. Genom observationer gick inte detta att lika tydligt skilja ut.

Organisation och vårdkultur på enheten kan påverka personalens möjligheter att möta rädslan. Likaså kan föräldrarnas oro för barnet och dess hälsa vara externa faktorer som kan påverka hur vårdpersonal möter barnet. Inre faktorer som kan spela roll för hanteringen av rädslan är hur lyhörd personalen är för rädslans uttryck och hur villig man är att svara an mot den¹¹.

Här följer en beskrivning av deltagarna och fynden i de olika studierna lite mera detaljerat:

SAMMANFLÄTADE ERFARENHETER

De sex tonårsflickorna som deltog i studie I var i åldrarna 14–16 år. Vid intervju tillfället var de friskförklarade, men gick fortfarande på kontroller för sin cancer. De hade fått varierande cancerdiagnoser för 1,5–6 år sedan⁶.

I resultatet framkom att rädslan till stor del var sammanflätade erfarenheter av rädsla förknippad med den egna kroppen, existentiella rädslor och rädslor relaterade till det sociala livet som tonåring. Rädslorna som flickorna beskrev som förknippade med den egna kroppen var till exempel relaterade till att kroppen förändrades, så att de inte kände igen den. Några flickor gick upp mycket i vikt, andra magrade kraftigt, de beskrev att de var bleka och inte hade något hår på huvudet. När de tittade sig i spegeln kände de inte igen sin spegelbild och de kunde inte längre klä sig som de ville.

Det framkom också att man inte längre kände igen den egna kroppens begränsningar. Innan sjukdomen visste man vad man klarade rent fysiskt, men med sjukdomen följde ett främlingskap för vad kroppen klarade av. Flickorna beskrev också rädslor som var förknippade med lukt- och smaksensationer. De beskrev att lukten av sjukhuset och smaken av viss mat signalerade till dem att de inte hörde hemma i sjukhusmiljön, och detta förknippades starkt med den rädsla som de upplevt där.

Vidare beskrev flickorna rädslor förknippade med medicinska ingrepp, för biverkningar av behandling, men också för hårdhänt personal. Denna rädsla kunde göra att flickorna redan på för-

middagen kontrollerade vem som skulle vara ansvarig för dem på eftermiddagspasset. Av risk för repressalier i form av ännu mera hårdhänt bemötande beskrevs att man inte vågade protestera då vårdpersonal som man inte tyckte om var de som var ansvariga på ett visst arbetspass⁶.

”Den existentiella rädslan handlade om rädsla för det okända. Exempelvis beskrevs en vag rädsla när man kände att något i kroppen var fel.”

Den existentiella rädslan handlade om rädsla för det okända. Exempelvis beskrevs en vag rädsla när man kände att något i kroppen var fel. När detta okända i kroppen tilltog blev rädslan större: Det kunde väl inte vara något fel? När symtomen blev ännu mer tydliga kom insikten och rädslan att något måste vara fel med kroppen.

Rädsla för döden beskrevs också. Den beskrevs vara starkast när kroppen mådde som sämst och att den bleknade när man mådde bättre. Det framkom att det kunde vara svårt att tala om denna rädsla, eftersom det fanns en medvetenhet om att den andre skulle bli obekvämt i situationen, men också för att rädslan i sig var så stark att det var svårt att tala om den.

Att inte kunna kontrollera kroppen eller sin situation beskrevs också kunna orsaka rädsla av existentiellt slag. En flicka beskrev att det var som om hela hennes trygghet försvann då hon var tvungen att bli inlagd på sjukhus. Hon hade inte den egna kudden, den egna nallen eller tandborsten med sig⁶.

RÄDSLOR ATT FÖRLORA KOMPISAR

Rädslan som var förknippad med det sociala jaget handlade till stor del om rädsla att förlora kompisar och att förlora den självklara sociala roll som man haft i ett kompisgäng. Det handlade också om att vara annorlunda mot de friska kompisarna och annorlunda mot den man tidigare varit⁶.

De tre aspekterna av rädsla tolkades tillsammans utgöra ett hot mot det egna själv, att hela tonåringens existens stod

på spel. Eftersom studien hade en beskrivande och tolkande ansats jämfördes resultatet med litteratur om lidande. Vi fann då att tonårsflickornas sammanflätade erfarenheter av rädsla kan tolkas som lidande⁶.

De 15 deltagande föräldrarna i studie II och III hade varierande erfarenhet av

cancer hos det egna barnet. Barnen var i åldrarna 2–15 år och hade fått sin cancerdiagnos för 1–9 år sedan. De flesta av barnen till de deltagande föräldrarna var flickor. Ett fåtal av dem hade fortfarande aktiv behandling för sin cancer^{7,8}.

Det framkom att föräldrarna hade svårt att urskilja vad som var rädsla och vad som var andra känslor av obehag. En del föräldrar gjorde en klar distinktion mellan vad som var rädsla och vad som ”bara” var lite otäckt, andra gjorde det inte. Föräldrarna beskrev att det var svårt att veta vad som var rädsla, därför att situationen som förälder till ett sjukt barn var annorlunda än situationen med ett friskt barn.

De uppfattade att åldern på barnet påverkade barnets upplevelse av rädsla; det mindre barnet visste inget annat än att vara sjuk och behöva utsättas för sjukvårdande behandling. De kunde inte heller känna rädsla för döden, eftersom de inte kunde förstå att cancer kan vara en dödlig sjukdom. Däremot kunde det mindre barnet glömma vad som skett på sjukhus och därför vara rädd för det okända varje gång de kom dit, menade föräldrarna.

De äldre barnen bedömdes ha mera existentiella funderingar och rädslor och beroende på positiva eller negativa erfarenheter av sjukvård inte alls vara rädda inför sjukvårdsbesök, eller det motsatta, vara rädda för att de mindes det otäcka från ett tidigare tillfälle⁷.

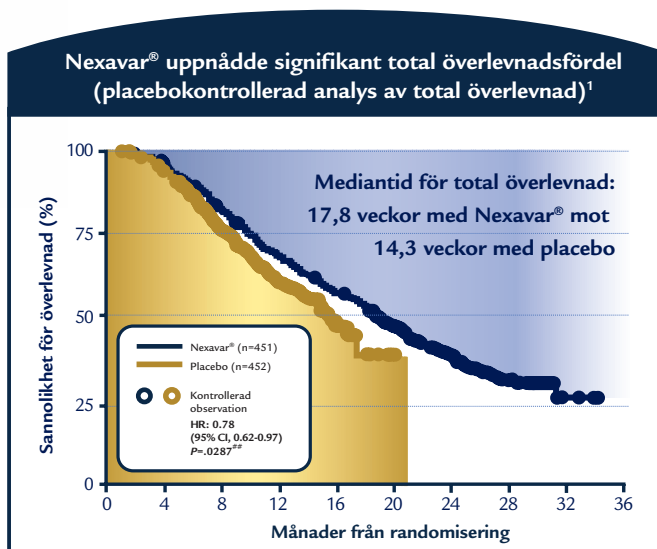
Föräldrarna beskrev att de utifrån barnets uttryckssätt försökte tolka vad som var rädsla. De beskrev att deras barn kunde visa rädsla genom inåtvänd-

Hos patienter med avancerad njurcellscancer (RCC) kan Nexavar® hjälpa till att

förlänga livet



Nexavar® – förlängde signifikant den totala överlevnaden och fördubblade den progressionsfria överlevnaden (PFS)^{1,2,#}



Omarbetad från Bukowski et al.

* II TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), en internationell, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterprövning i fas III på patienter med avancerad RCC, vilka hade fått 1 tidigare systemisk behandling (n=903).

Statistiskt signifikant: O'Brien-Flemings gräns för statistisk signifikans $\alpha=0,037$. Förplanerad placebokontrollerad analys

- Nexavar® fördubblade PFS: 24 veckor med Nexavar® (n=384) mot 12 veckor med placebo (n=385) (HR: 0,44; 95% KI, 0,35–0,55; $P<0,000001$)²
 - Detta ledde till att 48% (216/452) av placebopatienterna gick över till Nexavar®-armen¹
- Nexavar®-behandling visade en signifikant total överlevnadsfördel i en förplanerad placebo-kontrollerad analys: 17,8 månader med Nexavar® mot 14,3 månader med placebo¹
- Tolererades i allmänhet väl
 - Avbrott på grund av biverkningar var jämförbara: Nexavar® 10% mot placebo 8%²

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

Materialet granskat oktober 2007.

Referenser: 1. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Escudier B et al. for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.

www.lakemedelsverket.se

het eller acceptans mot vad de blev utsatta för, genom att skrika och protestera, genom att kontrollera sin omgivning eller genom att berätta för föräldrarna om sin rädsla.

Rent fysiska uttryckssätt beskrevs också, såsom illamående vid ankomst till sjukhus eller förvärrad näsblödning vid hot om att man skulle bli tvungen att uppsöka sjukhus. Föräldrarna beskrev också vad de tolkade som situationer som skapade rädsla. Några exempel var att få en diagnos, att se förälderns rädsla, rädsla för att inte bli frisk, att behöva genomgå olika smärtsamma procedurer, att tappa hår och rädsla relaterad till att förlora kompisar eller att vara annorlunda jämfört med kompisar⁷.

GE TRYGGHET OCH VÄLBEFINNANDE

Föräldrarna beskrev att de inte alltid visste vilken hantering av rädslan som var den rätta och de beskrev att mycket av det de gjorde var naturligt för dem i deras föräldraroll. Hanteringen syntes till stor del handla om en strävan efter att barnet skulle känna trygghet och välbefinnande. I detta framkom att föräldrarna var nära sina barn, både fysiskt och känslomässigt.

De beskrev att de var lyhörda och anpassade sig efter barnet och att de jäm-

bestämmande, vissa saker var inte förhållningsbara. I detta läge sågs en brytpunkt i föräldrarnas hantering av rädslan. Det överordnade var inte längre att sträva efter trygghet och välbefinnande, utan huvudfokus handlade i stället om att barnet skulle bibehålla/återfå fysisk hälsa. Med detta fokus tvingade föräldrarna ibland sitt barn att gå med på olika behandlingar. Ibland var det till och med föräldrarna som höll fast barnet inför provtagning, eller bytte förband, trots att det kändes svårt för dem som föräldrar att utsätta barnet för något han/hon inte ville delta i⁸.

Även dessa två studier hade en beskrivande och tolkande ansats. Utifrån den danske teologen Lögstrups texter tolkades att föräldrarna såg ett etiskt krav att svara an på hos sitt barn⁷. Det tolkades som att föräldrarna också svarade an på kravet, då det gjorde det de ansåg var bäst för barnet, även då det innebar att gå emot barnets vilja och ibland utöva visst tvång⁸.

MELLAN NÄRHET OCH DISTANS

I den fjärde studien deltog tio läkare och sjuksköterskor med mer än tio års erfarenhet av barnonkologisk vård.

I resultatet framkom att hanteringen av den existentiella rädslan befann sig

I det mest stödjande bemötandet beskrev personalen att de efterfrågade hur barnet hade förberett sig, de informerade sanningenligt barn och föräldrar om vad som skulle ske och hur det skulle kunna kännas, de anpassade sig till barnets önskemål och de använde sig av lek som ett kommunikationsmedel.

I det agerande som beskrevs som inte stödjande kunde vårdpersonalen till exempel se att barnet var rädd, men överlata åt föräldrarna att övertala barnet att delta vid undersökningar och provtagning. Det kunde också vara så att vårdpersonalen höll fast barnet och gjorde det man förutsatt sig att göra. Mellan de beskrivna ytterligheterna i hantering fanns många ytterligare beskrivningar av hur man som vårdpersonal hanterade det cancersjuka barnets existentiella och procedurrelaterade rädsla⁹.

Slutligen, i den femte studien deltog tio barn i åldrarna 3–18 år och deras medföljande anhörig samt sju läkare och fyra sjuksköterskor. Under större delen av ett planerat besök på en öppenvårdsavdelning observerades familjen och den vårdpersonal de mötte av en av forskarna, en barnsjuksköterska. Utifrån klinisk erfarenhet, litteratur om kännetecken på rädsla och utifrån vad föräldrar i studie III berättat om uttryckssätt för rädsla identifierades situationer då de besökande barnen bedömdes vara rädda.

De vanligaste uttryckssätten som observerades och bedömdes som rädsla var att barnet var tyst och inte villigt att samtala. De därefter vanligaste beteenden som bedömdes som uttryck för rädsla var tillbakadragenhet och att barnet mycket detaljerat verbalt uttryckte vilka sensationer de upplevde och oroade sig för. Förändringar i beteende, från att vara tystlåten och tillbakadragen, men senare mera öppen och talför bedömdes också som tecken på rädsla.

Vid observationerna kunde två typer av situationer observeras. Dels situationer som kännetecknades av ett erkännande av rädslan, dels situationer där rädslan inte uppmärksammandes. I de förstnämnda kunde man se att vårdpersonal och föräldrar uppvisade ett intresse för barnets rädsla, vårdpersonalen guidade barnet genom att berätta vad som skulle ske vid besöket och hur olika undersökningar skulle kunna upplevas. Vårdpersonalen visade respekt för bar-

”Föräldrarna beskrev att de inte alltid visste vilken hantering av rädslan som var den rätta.”

nade vägen för barnet, till exempel genom att säga ifrån om barnet inte ville träffa en viss personal. Föräldrarna berättade också om många olika sätt att trösta sitt barn; från att bagatellisera skälligheten till att ta med barnet på utflykt för att väcka livsandarna eller att utlova att ytterligare behandling fanns att tillgå, om den pågående inte skulle verka.

Föräldrarna mötte och motade rädsla genom att hjälpa barnet att skaffa den kunskap han eller hon behövde och de skyddade sina barn, till exempel mot vetenskapen att andra barn dog och mot kompisar som undrade över skälligheten⁹.

Men föräldrarna beskrev också att de ibland satte gränser för sitt barns själv-

inom ett kontinuum mellan närhet och distans. Personal berättade om etablerandet av en nära relation till barnet och att man delade barnets tankar och rädslor, bekräftade rädslan om det ansågs befogat och att man använde sig av fysisk närhet när man kände att det var rätt.

I den andra änden av kontinuumet beskrevs att man undvek att prata om det som av barnet kunde upplevas som jobbigt eller att man undvek att gå in i ett rum där man kunde träffa ett barn som hade det känslomässigt jobbigt. Gällande den procedurrelaterade rädslan beskrivs även den befinna sig på ett kontinuum, mellan att agera stödjande och att inte erbjuda stöd för rädslan.

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

Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

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

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



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

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

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje
Telefon 08-553 260 00 • www.cancer.nu



nets rädsla genom att be barnet om lov att få undersöka och genom att backa på krav på hur de ville undersöka barnet.

Både vårdpersonal och föräldrar använde sig av mild övertalning för att få barnet att medverka i undersökning eller att svara på frågor från läkaren. Föräldrarna hjälpte barnet att verbalisera sin rädsla genom att påminna om det barnet ville fråga om vid besöket eller genom att ställa frågorna åt barnet.

”I resultatet framkom att personalens hantering av den existentiella rädslan befann sig inom ett kontinuum mellan närhet och distans.”

Både föräldrar och vårdpersonal använde sig av kroppskontakt och de småpratade och skojade med barnet. Likaså belönade både vårdpersonal och föräldrar barnet. Läkare belönade barnet genom att berömma fina fysiologiska kurvor eller för att barnet skött om den dagliga vården av sin nutritionsknapp (för sondmatning) på ett exemplariskt sätt. Sjuksköterskor berömde barnen för att de var duktiga eller för att ha snygg frisyr eller liknande. Föräldrarna, slutligen, belönade barnet genom att krama och pussa, säga att barnet varit duktigt eller lova att man skulle fika eller köpa någon leksak på vägen hem¹⁰.

DISTANS OCH ATT SKOJA BORT

I situationer som kännetecknades av att rädslan inte uppmärksammades hände det att vårdpersonalen och föräldrarna inte visade något svar på barnets uttryck för rädsla. Ibland fokuserade de på andra saker; ofta var det föräldrarnas oro som tog plats. En distanserad attityd syntes också.

När det gällde vårdpersonalen visade den sig genom att de skojade bort eller förlöjligade barnets rädsla. Föräldrarna å andra sidan kunde observeras distansera sig till exempel genom att vara utom syn- eller räckhåll för barnet i situationer då det uppvisade rädsla. I sådana situa-

tioner sågs vårdpersonalen ibland fokusera på att möta barnet och för tillfället lämna föräldern utanför interaktionen.

Brist på respekt observerades också. Exempel på detta var då annan sjukvårdspersonal kom in för att hämta saker, mitt under pågående behandling. Likaså förekom det att vårdpersonal drog upp läkemedel och kopplade slangar framför ögonen på barnet, samtidigt som barnet uppvisade tecken på rädsla.

Slutligen inbjöds barn att sitta på ett redan använt, skrynkligt och blodfläckigt papper på britsen, vilket kan ses som brist på respekt för barnet och dess rädsla¹⁰.

Kvalitativ forskning, såsom forskningen i denna avhandling, syftar inte till att förklara några orsakssamband eller erbjuda generaliserbara sanningar. I stället är syftet med avhandlingen att skapa en ökad kunskap om rädsla hos barn och ungdomar med cancer, för att ge förutsättningar för en förståelse av barn och föräldrars perspektiv av rädsla och för vilken hantering det cancersjuka barnet kan möta då han eller hon är rädd.

Resultaten kan användas för att skapa reflektion och ge nya insikter hos enskild vårdpersonal. Det kan användas som diskussionsunderlag i personalgrupper och därmed kanske leda till ett ännu bättre bemötande av barn och föräldrar. Resultatet kan också visa ungdomar med cancer och föräldrar till barn och ungdomar att de inte är ensamma om sina erfarenheter av rädsla.

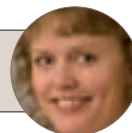
I en alltmer slimmad vårdorganisation med allt kortare vårdtider kan det finnas skäl att som vårdare ibland stanna upp och fundera på det egna utövandet av vårdandet och ställa det i relation till hur den vårdbehövande upplever mötet,

i detta specifika fall hur barn och ungdomar med cancer och deras föräldrar upplever sin situation och mötet med vårdpersonalen.

Referenser

1. Enskar K, Carlsson M, Golsater M, Hamrin E, Kreuger A. Life situation and problems as reported by children with cancer and their parents. *J Pediatr Oncol Nurs* 1997;14(1):18-26.
2. Stewart JL. "Getting used to it": children finding the ordinary and routine in the uncertain context of cancer. *Qual Health Res* 2003;13(3):394-407.
3. Hedstrom M, Ljungman G, von Essen L. Perceptions of distress among adolescents recently diagnosed with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(1):15-22.
4. Hedstrom M, Haglund K, Skolin I, von Essen L. Distressing events for children and adolescents with cancer: child, parent, and nurse perceptions. *J Pediatr Oncol Nurs* 2003;20(3):120-32.
5. McCaffrey CN. Major stressors and their effects on the well-being of children with cancer. *J Pediatr Nurs* 2006;21(1):59-66.
6. Anderzén Carlsson A, Kihlgren A, Sörlie V. Embodied suffering: experiences of fear in adolescent girls with cancer. *J Child Health Care*. 2008;12(2):129-43.
7. Anderzen Carlsson A, Kihlgren M, Svantesson M, Sorlie V. Children's Fear as Experienced by the Parents of Children With Cancer. *J Pediatr Nurs* 2007;22(3):233-44.
8. Anderzén Carlsson A, Kihlgren M, Svantesson M, Sörlie V. Parental handling of fear in children with cancer – caring in the best interests of the child. *Accepted for publication in J Pediatr Nurs* 2008.
9. Anderzen-Carlsson A, Kihlgren M, Skeppner G, Sorlie V. How physicians and nurses handle fear in children with cancer. *J Pediatr Nurs* 2007;22(1):71-80.
10. Anderzén Carlsson A, Sörlie V, Gustafsson K, Olsson M, Kihlgren M. Fear in children with cancer: observations at an outpatient visit. *J Child Health Care*. 2008;12(3):191-208.
11. Anderzén Carlsson A. Children with cancer – Focusing on their Fear and on how their Fear is Handled [doktorsavhandling]. Örebro: Örebro Universitet, 2007.

AGNETA ANDERZÉN CARLSSON, FORSKNINGSHANDLEDARE, VÅRDVETENSKAPLIGT FORSKNINGSCENTRUM, UNIVERSITETSSJUKHUSET I ÖREBRO, VIKARIERANDE LEKTOR, HÄLSOAKADEMIN, ÖREBRO UNIVERSITET, AGNETA.ANDERZEN-KARLSSON@OREBROLL.SE





Förläng nyttan av endokrin terapi

Faslodex –

- endokrin verkningsmekanism – det första rena antiöstrogenet¹
- för patienter som progredierar på endokrin behandling
- injektion en gång per månad garanterar god compliance

Faslodex är ett rent antiöstrogen som nedreglerar östrogenreceptorn. Faslodex har god effekt när tamoxifen inte längre är verksamt. Kvinnan erbjuds en behandling som tolereras väl². Faslodex kan således förlänga nyttan av endokrin behandling vid avancerad bröstcancer.

Flera goda skäl att använda Faslodex

- Kvinnor som progredierar på tamoxifen ges möjlighet att få en effektiv endokrin behandling².
- Kvinnor som tidigare behandlats med endokrin behandling ges ytterligare en möjlighet till respons.
- Vid tumörer som är känsliga för låga nivåer av östrogen
 - Faslodex har ingen östrogenagonistisk effekt.

FASLODEX[®]
fulvestrant

– förläng nyttan av endokrin terapi

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

För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se

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

Cytostatika ger patienter smak- och luktförändringar



"I dag känner vi till fem grundsmaker, salt, sött, surt, bittert och umami.."

75 procent av alla patienter som får cytostatikabehandling rapporterar smak- och luktförändringar. Hälften av patienterna tycker att det är besvärande och en tredjedel tycker att det påverkar deras dagliga liv. Samtidigt rapporterar dessa patienter inte sina besvär till personalen. Detta framgår av en avhandling om smak- och luktförändringar vid cytostatikabehandling. De strategier patienter oftast använder mot luktförändringarna handlar mest om att undvika lukter, skriver avhandlingens författare medicine doktor **Britt-Marie Bernhardson**, Karolinska institutet.

Jag har arbetat som behandlingssjuksköterska på Onkologiska kliniken, Södersjukhuset/Huddinge sjukhus, nuvarande Karolinska universitetssjukhuset, i många år. Det var särskilt en patient som fick mig intresserad. Han kunde inte komma in på avdelningen utan att hålla för näsan med en parfymindränkt näsduk för att dölja lukten av cytostatika. Jag kunde inte förklara för honom vad som gjorde att han fick ett så hyperaktivt luktsinne. Inte heller kunde jag riktigt förstå hur en sådan biverkning kan uppstå. Bristen på kunskap på området blev inspiration till mitt avhandlingsarbete, som jag påbörjade 2004 tillsammans med mina handledare professor Carol Tishelman och professor Lars-Erik Rutqvist.

Människans vetenskap om världen är begränsad till den information vi får genom våra sinnen. Smak- och luktsinnena är de kemiska sinnen som kan uppmärksamma individen på fara, som vid brandrök eller skämd mat. De är starkt förknippade med känslor, som njutning eller obehag. Smaksinnet har även kallats det sociala sinnet, eftersom människor ofta umgås över en bit mat. Mat kan också ha en symbolisk betydelse både i kulturella och religiösa sammanhang, vi

firar olika högtider med mat vilket leder till en känsla av tillhörighet.

I dag känner vi till fem grundsmaker, salt, sött, surt, bittert och umami. Grundsmakerna salt, surt, sött och bittert är något de flesta människor kan relatera till medan umami är mer diffus. Umami brukar beskrivas som den smak man känner när man äter glutamat, en naturligt förekommande aminosyra som används som smakförstärkare. I dag diskuteras det också om det finns receptorer även för metall, fett och kalcium och att de därmed skulle utgöra ytterligare grundsmaker.

LUKTSINNET SVÄRFÅNGAT

Kartläggningen av luktsinnet är mer komplicerat än smaken, bland annat för att försöken att utforska om det finns specifika grundlukter i likhet med de fem grundsmakerna har misslyckats. Carl von Linné var först med att 1756 föreslå sju luktklasser baserade på växtgifter, vilket efter närmare granskning inte var hållbart.

Människan kan urskilja flera tusen olika lukter och luktsinnet är som bäst mellan 20–40 års ålder för att sedan avta, och vid 80 års ålder har många förlorat stora delar av förmågan att känna

lukter. Aromämnen når luktepitelet via luften vi andas in, men aromen från födan kan också frigöras när man tuggar och når då luktepitelet retronasalt. Detta har betydelse när vi skall identifiera vad vi äter. Hur smaken upplevs är en produkt av impulser från flera sinnen, som smak, lukt, syn och känsel.

Smak- och luktsinnena kan påverkas av sjukdom och mediciner. Skador på smak- och luktsinnena förekommer bland annat vid cancersjukdom. Hutton et al. studerade hur smak- och luktförändringarna påverkade matintaget hos patienter med cancersjukdom¹. De såg att de med svåra smakförändringar hade ett minskat näringsintag med 1 000–900 kcal/dag jämfört med dem utan smakförändringar. Många mediciner har

smak- och luktförändringar som biverkning. Lokal påverkan i munnen, som svampinfektioner eller torra slemhinnor, kan också påverka framför allt smakförmågan. Även slemhinne- och svullnader i näsan till exempel vid polyper eller infektioner påverkar smak- och luktförmågan.

”Hur smaken upplevs är en produkt av impulser från flera sinnen, som smak, lukt, syn och känsel.”

SMAK OCH CYTOSTATIKA

Smak- och luktförändringar som biverkning av cytostatikabehandling har mest studerats ur aspekten hur ofta de förekommer, vilket varierar mellan 26–77 procent i olika studier^{2,3}.

Förmågan att känna grundsmaker kan testas. Den vanligast använda metoden är att presentera patienten för olika koncentrationer av de fyra grundsmaker: salt, surt, sött eller bittert⁴. Beroende på hur testet utförs kan det ge svar på vilken koncentration av grundsmaken som behövs för att individen ska upptäcka att det smakar något (tröskelvärde) och vilken koncentration som behövs för att individen ska kunna identifiera smaken (identifikationstest).

Ännu har inget standardiserat test av den femte grundsmaken umami rapporterats. I en del studier lägger man också till en hedonisk bedömning, det vill säga en fråga där patienten får bedöma vad de tycker om den grundsmak de känner. Luktsinnet kan också testas utifrån gränsvärde, urskiljning och identifikation⁵.

Några få studier har gjorts med tester av framför allt smakförmågan i samband med cytostatikabehandling. De visar att patientens upplevelse av en förändring inte alltid kan verifieras med ett test. Bättre tester och en kombination av smak- och lukttest vid samma tillfälle skulle möjligen ge en bättre bild av upplevelsen då smak och lukt interagerar så intimt tillsammans.

Cameron et al. undersökte sex patienters upplevelse av smakförändringar vid transplantation⁶. De såg i sin studie att förändrade matvanor på grund av smakförändringarna blev en symbol för ohälsa. Att äta ”normalt” symboliserade hälsa för dessa deltagare. Wickham et al. relaterar smakförändringarna till nedstämdhet och fann att 40 procent av patienterna med smakförändringar rapporterade nedstämdhet jämfört med 18 procent bland dem som inte rapporterade smakförändringar⁷.

KARTLÄGGNING AV SMAK OCH LUKT

För att få en fördjupad kunskap om hur personer som behandlas med cytostatika och samtidigt erfar smak- och luktförändringar upplevs designades det här avhandlingsarbetet. En kvalitativ longitudinell studie som också låg till grund för utvecklingen av ett frågeformulär för att kartlägga smak- och luktförändringar i en större population är grunden för avhandlingen.

I studie I används en semi-strukturerad intervjuguide⁸. Sammanlagt genomfördes intervjuer med 14 kvinnor och 7 män, intervjuerna varade mellan 20–55 minuter. Efter en månad genomfördes uppföljningssamtal per telefon. Frågeställningen vid uppföljningssamtalet var om smak- och luktförändringarna hade förändrats och, i så fall, på vilket sätt.

Dessa telefonsamtal upprepades tills behandlingen avslutats och deltagaren rapporterade en för dem normal smak- och lukttupplevelse. Sammanlagt genomfördes 54 uppföljningsintervjuer.

Deltagarna behandlades med 12 olika behandlingsregimer, 6 med adjuvant intention och 15 med palliativ intention.

Analysen av studie I visar på en stor variation i beskrivningarna av smak- och luktförändringarna. De kunde beskrivas som en ökad eller minskad känslighet för smak och lukt eller som att smaker respektive lukter uppfattades som annorlunda. Denna förändring kunde upplevas i förhållande till alla smaker respektive lukter, eller för några specifika produkter. De grundsmaker som nämndes oftast var salt och sött medan sura och bittra smaker diskuterades mer sällan. Smakförändringarna var alltid beskrivna som obehagliga medan luktförändringarna i vissa enstaka fall kunde beskrivas som behagliga.

För vissa deltagare var smak- och luktförändringarna besvärande och påverkade deras dagliga liv nutritionellt, socialt och känslomässigt. De sociala konsekvenser som deltagarna berättade om var mest relaterade till måltidssituationen. Svårigheter att laga mat kunde göra att man fick byta roller och fördela om ansvaret inom familjen. Det rapporterades också om svårigheter att vara på vissa offentliga platser och upprätthålla förväntade sociala normer, som att dela en måltid tillsammans med andra.

De känslor som rapporterades relatera till smak- och luktförändringen var bland annat ”irriterande”, ”tråkig”, ”sorglig”, ”tröttsam” eller ledde till ”besvikelse” och brist på behovstillfredsställelse. Även tankar om att man måste ha mod för att äta något som är ”äckligt” framfördes. Deltagarna beskrev att smak- och luktförändringarna kunde påverka eller bli påverkade av andra symptom, som aptitlöshet, illamående och problem i munhålan, exempelvis torra slemhinnor eller svampinfektioner. Detta kunde i sin tur även påverka näringsintaget.

De strategier som fungerade för någon deltagare kunde vara desamma som inte fungerade för någon annan. Tre månader efter avslutad behandling hade den deltagare som haft besvären längst fått tillbaka en för henne normal smak- och luktförmåga.

STUDIESPECIFIKT FRÅGEFORMULÄR

Utifrån den kvalitativa intervjustudien, klinisk erfarenhet och litteratur på området konstruerades ett studiespecifikt

frågeformulär som pilottestades före användning. En powerberäkning indikerade att vi borde inkludera 600 patienter i studien så vi vände oss till de öppenvårdsmottagningar som gav cytostatika i Örebro, Linköping, Falun och Stockholm (sammanlagt 11 enheter). De patienter som besvarade frågeformuläret hade erhållit cytostatika sex veckor eller mer, kunde kommunicera på svenska och hade inga andra hinder att självständigt kunna fylla i frågeformuläret. Sammanlagt analyserades 518 frågeformulär.

Resultaten från analysen av frågeformuläret visade att smak- och luktförändringar rapporterades av 75 procent av patienterna⁹. Förändringarna fördelade sig så här mellan patienterna:

- 40 patienter hade enbart luktförändringar.
- 133 patienter hade enbart smakförändringar.
- 214 patienter hade både smak- och luktförändringar.
- 131 patienter hade varken smak- eller luktförändringar.

De flesta deltagarna rapporterade att deras smak- och luktförändringar började efter första behandlingen men några rapporterade att förändringen startade upp till tio veckor efter behandlingsstarten. För cirka en tredjedel av deltagarna var förändringarna konstanta och för dem som rapporterade att de kom i perioder varade perioden mellan en och fjorton dagar för de flesta. För de flesta kom smak- och luktförändringarna gradvis och försvann också gradvis.

67 procent av deltagarna (n=347) noterade att en eller flera av grundsmakerna var förändrade (salt 41 procent, sött 36 procent, bittert 24 procent, surt 21 procent, annat 48 procent). Andra smakförändringar som rapporterades, som: metallsmak, nedsatt smakförmåga och att smakförändringen var obeskrivbar.

Av de åtta efterfrågade lukterna som deltagarna ansåg sig vara mer känsliga för var parfym (44 procent) och matos (41 procent) mest rapporterade. För övrigt rapporterades lukten av rök, toalettbesök, kaffe och plastartiklar som besvärande.

I det här materialet fann vi att smak- och luktförändringar var mer relaterade

till sociodemografiska faktorer än kliniska. Det var vanligare att kvinnor, yngre, högutbildade, de som inte ansvarade för matlagningen och/eller de som var sjukskrivna rapporterade smak- och luktförändringar. Bland de kliniska faktorerna påverkades rapporteringen av smak- och luktförändringar av om man tidigare haft luktförändringar och om deltagaren fick andra mediciner än de som ingick i cytostatikaregimen.

Det fanns ingen statistisk skillnad i rapporteringen av smak- och luktförändringar mellan diagnosgrupperna. Bland de tio cytostatikaregimerna var det endast gemcetabingruppen (22 patienter) som skiljde sig från de övriga regimerna genom att färre i den gruppen rapporterade smak- och luktförändringar. Resultaten visade också att de som rapporterade illamående, munproblem, nedstämdhet och/eller aptitlöshet i relation till cytostatikabehandlingen också oftare rapporterade smak- och luktförändringar.

HÖG NIVÅ AV BESVÄR

En närmre analys av de 340 deltagarna som angav smakförändringar, varav 214 också rapporterade luktförändringar gjordes¹⁰. De 40 deltagarna med enbart luktförändringar och de sju deltagarna som enbart markerat förändringar i grundsmakerna (inte rapporterat smakförändringar på en direkt fråga) exkluderades. Hälften av de 340 patienterna rapporterade en hög nivå av besvär från smak- och luktförändringarna och nästan en tredjedel rapporterade också en hög nivå av påverkan på dagliga livet (99 patienter).

Kvinnor och patienter med bröstcancer rapporterade oftare hög nivå av besvär och hög nivå av påverkan på dagliga livet (HBHP) medan lågutbildade och respondenter behandlade med regimen fluorouracil, kalciumfolinat och oxaliplatin oftare rapporterade låg nivå av besvär och låg nivå av påverkan på dagliga livet (LBLP).

Av de 340 respondenterna beskrev 40 procent sina besvär och hur deras dagliga liv påverkades av smak- och luktföränd-

”Resultaten från analysen av frågeformuläret visade att smak- och luktförändringar rapporterades av 75 procent av patienterna.”

ringarna. Dessa be-

skrivningar fanns statistiskt signifikant oftare i HBHP-gruppen än i de andra grupperna. Det resultatet tolkades som att det inte räcker med höga besvär för att uttryckligen beskriva dem utan påverkan på dagliga livet har stor betydelse för hur man uttrycker besvär av smak- och luktförändringar. Trots det var det bland de 29 procent som inte berättat om sina förändringar 18 procent som har rapporterat HBHP.

57 procent av deltagarna rapporterade att de använde någon strategi för att försöka lindra besvärerna. De självhjälpsstrategier som rapporterades var både specifika och generella. De specifika strategierna kunde vara till hjälp för den enskilda individen, men inte alltid fungera för andra. Bland de strategier som var mer generella fanns:

- någon form av förändring i matval,
- rengöra munnen oftare,
- krydda mer eller mindre på maten,
- tugga tuggummi,
- be om hjälp vid matlagning,
- använda smak- och luktminnet och på så sätt framkalla någon form av sinnesupplevelse,
- förbereda mat i förväg, så att man när smak- och luktbesvärerna kom inte behövde laga mat,
- undvika lukter på olika sätt, som att hålla för näsan, städa och vädra oftare, tvätta kläder eller genom att mer frekvent vårda sin personliga hygien och
- be andra personer att undvika till exempel parfymer eller rengöringsprodukter.

Dock fanns nästan inga strategier som var riktade mot psykosociala aspekter vilket dock var det besvär som var oftast rapporterat. De självhjälpsstrategier som rapporterades i förhållande till känslomässiga aspekter var att försöka distrahera sig med uppmuntrande åtgärder som att duka trevligt eller idka avslappning.

Under analysarbetet uppmärksammades att några patienter enbart rapporterade luktförändringar som inte var relaterade till mat, vilket gjorde att vi analyserade rapporteringarna från dessa patienter separat¹¹. Det var tre patienter i studie I och 40 deltagare i studie II.

Dessa 43 deltagare rapporterade alla en ökad känslighet för en eller flera lukter. De som rapporterade luktförändringar rapporterade oftare än de med både smak- och luktförändringar att de gick upp signifikant i vikt. De rapporterade inte aptitlöshet och munproblem lika ofta som de med smak- och luktförändringar, däremot rapporterade de illamående lika ofta.

En intressant observation var att en hög känslighet för lukter inte alltid tolkades som en förändring. Patienterna kunde kryssa i att de blivit känsliga för en eller flera lukter sedan cytostatikabehandlingen började, men sedan på en direkt fråga ange att de inte hade några luktförändringar. Bland de lukter som dessa patienter rapporterade obehag ifrån fanns kroppslukter, cytostatika och sjukhuset. Luktförändringarna kunde ge dessa patienter en känsla av äckel och till exempel en osäkerhet över hur man själv luktade.

Ibland rapporterade deltagaren att lukten de kände inte kunde kännas av andra. Om detta är vad Nasse et al.¹² beskrev som en pseudohallucination eller om det är en reell fysisk förmåga dessa deltagare besitter besvarar inte detta avhandlingsarbete.

SVÅRT ATT FINNA ORD

I resultaten från alla delarbeten har det framkommit att det funnits svårigheter med att finna ord för att beskriva smak- och luktförändringarna. En del har haft svårt att beskriva de smaker eller lukter de kände och några i studie I berättade att de inte kunde skilja på smak och lukt. Ett tecken på svårigheten att särskilja på speciellt grundsmakerna var att

det vanligaste svarsalternativet för dem med smakförändringar var att förändringarna påverkade "annat" än salt, surt, bittert eller sött. Det kunde beskrivas som metallsmak, sågspån, eller att det var svårt att beskriva vad man kände för att man aldrig känt något liknande tidigare.

En annan förklaring till att många hade svårt att beskriva sin förändring var att de inte hade någon relation till den, det var en ny upplevelse. Denna nya känsla var för en del svår att förstå i början. Smak- och luktförändringen kunde ge en del deltagare en känsla av att de trodde att de var psykiskt sjuka eller att något hade hänt i "huvudet", en inbillning eller en hallucination.

I det här sammanhanget kan man diskutera ordval. En del av dessa patienter har tagit till metaforer för att beskriva sin känsla. Dessa metaforer kunde vara anknutna till vad deltagaren benämnde som "cellgiftet" som sedan fått ge namn åt den smak- och luktförändring de upplevde, till exempel "det smakar som flugsvamp" eller "det luktar som gift".

KLINISKA IMPLIKATIONER

De flesta cytostatikabehandlade patienter vårdas i dag på öppenvårdsavdelningar och därmed går de hem direkt efter administreringen av cytostatika. I båda studierna rapporterades att smak- och luktförändringar kom en till två dagar efter behandlingen. Detta innebär att för de flesta patienterna kommer den första bedömningen och åtgärden för att hantera smak- och luktförändringen att ske på egen hand i hemmet. För att bäst stödja patienten i hemmet när förväntade biverkningar kommer är uppföljningsrutiner viktiga.

Utifrån de här studiernas resultat skulle en patient som rapporterar smak- och luktförändringar förutom frågor om hur smak- och luktförändringen ter sig också följas upp med frågor om:

- aptit och näringsintag,
- munproblem,
- illamående,
- påverkan på dagliga livet och
- påverkan på känslolivet (inkluderade nedstämdhet).

Svaren på dessa frågor kan leda till specifika åtgärder och råd till självhjälpsstrategier i samband med SoL-förändringar.

Denna avhandling har genomförts med stöd från Nationella forskarskolan i vård och omsorg vid Karolinska institutet och tack vare en för mig unik möjlighet att ha mitt skrivbord vid Stockholms sjukhems FoUU-enhet i Stockholm där en kreativ och stimulerade forskarmiljö finns.

"Av de åtta efterfrågade lukterna som deltagarna ansåg sig vara mer känsliga för var parfym och matos de mest rapporterade."

AVHANDLINGEN

Avhandlingen finns på KI:s hemsida www.ki.se eller kan fås via författaren.

Referenser

1. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 33 (2): 156-65, 2007.
2. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, Tattersall MH. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 7 (2): 189-95, 1996.

3. Rhodes VA, McDaniel RW, Hanson B, Markway E, Johnson M. Sensory perception of Patients on selected antineoplastic chemotherapy protocols. Cancer Nurs 17 (1): 45-51, 1994.

4. Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllof G, Ringden O. Alterations in Taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. J Oral Pathol Med 21 (1): 33-7, 1992.

5. Yakirevitch A, Talmi YP, Baram Y, Weitzen R, Pfeffer MR. Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. Br J Cancer 92(9): 1611-1613, 2005

6. Cameron B, Quested, Evans. A matter of taste: the experience of chemotherapy related taste changes. Australian Journal of Cancer Nursing 4 (1): 3-9, 2003.

7. Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, Potter C, Blendowski C. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. Oncol Nurs Forum 26 (4): 697-706, 1999.

8. Bernhardtson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Chemosensory Changes Experienced by Patients Undergoing Cancer Chemotherapy: A Qualitative Interview Study Journal of Pain and Symptom Management 2007 okt;34(4):403-12

9. Bernhardtson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy Supportive Care of Cancer 2008 Mar;16(3):275-83

10. Bernhardtson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Taste and smell changes in patients receiving cancer chemotherapy: Distress, impact on daily life, and self-care strategies. Finns online beräknad publicering Cancer Nursing vol.32, no1, 2009.

11. Bernhardtson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Olfactory changes among patients receiving cancer chemotherapy. Accepterad för publikation European Journal of Oncology Nursing

12. Nasse R, Carli T, Curtis G, Kleinman P. Pseudohallucinations in cancer chemotherapy patients. Am J Psychiatry 140 (4): 483-485, 1983.

BRITT-MARIE BERNHARDTSON, MEDICINE DOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR NEUROBIOLOGI, VÅRDVETENSKAP OCH SAMHÄLLE, SEKTIONEN FÖR OMVÅRDNAD, KAROLINSKA INSTITUTET, BRITT-MARIE.BERNHARDTSON@KI.SE



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX – Now approved for 1st line

Merck Serono Oncology | *Combination is key*

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad augusti 2008.

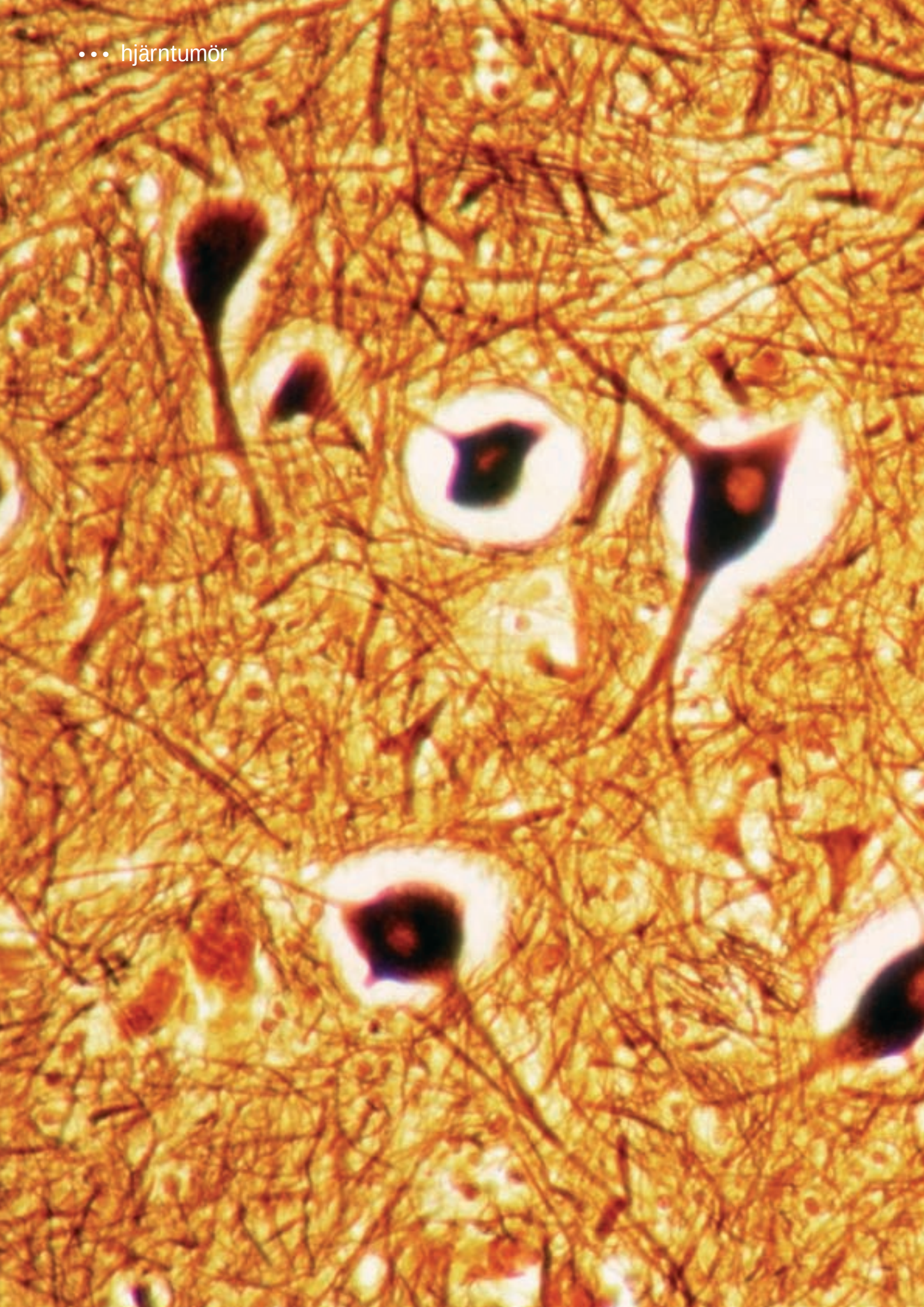
Indikation: Erbitux (cetuximab 5 mg/ml) är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv, KRAS wild type metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi och som singelbehandling för patienter som sviktat på oxaliplatin- och irinotecan baserad behandling, samt för patienter som inte tolererar irinotecan. Behandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med radioterapi. **Beredningsform och förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **Varningar och försiktighet:** Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner.

Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmacancer.nu

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

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





Stamceller i centrala nervsystemet

BALANS MELLAN TUMÖRUTVECKLING OCH REGENERATION

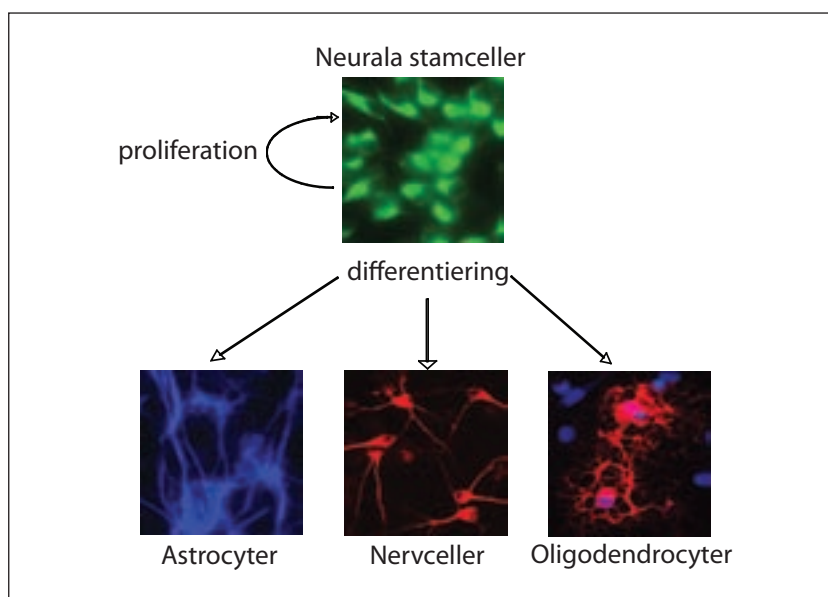
Hypotesen om cancerstamceller är mycket attraktiv. Stamceller kan betraktas som en våg som måste vara i balans mellan sjukdom och hälsa. I den ena vågskålen ligger risken för tumörutveckling från okontrollerad celltillväxt, i den andra finns möjlighet till regeneration. Docent **Karin Forsberg Nilsson**, Biomedicinskt Centrum, Uppsala och hennes forskargrupp studerar de mekanismer som styr den tidiga utvecklingen från neural stamcell till nervceller och glia. Målet är nya målsökande tumörterapi.

Stamceller från nervsystemet har tilldragit sig stort intresse sedan de karakteriserades för cirka 15 år sedan. Dessa celler är omogna, delar sig snabbt och har förmåga till självförnyelse, det vill säga de kan bilda nya stamceller samtidigt som de kan bilda flera olika typer av dotterceller.

Under embryoutvecklingen finns det neurala stamceller i stor mängd. De ger upphov till alla nervceller, astrocyter och oligodendrocyter, i hjärna och ryggmärg¹ (figur 1). Även i vuxen hjärna finns det neurala stamceller, dock i mindre mängd. Den första beskrivningen av stamceller i vuxen hjärna hos människa föregicks av studier i möss och råttor². Långt tidigare, på 1960-talet, hade forskare fått indikationer på nybildning av nervceller i vuxna råttthjärnor.

Den förhärskande dogmen vid den tidpunkten – att vi föds med en färdig uppsättning nervceller – var dock alltför

DET CENTRALA NERVSISTEEMET UTVECKLAS FRÅN NEURALA STAMCELLER



Figur 1. Neurala stamceller, infärgade med antikropp mot nestin (grönt) kan ge upphov antingen till nya stamceller eller till mogna celltyper: astrocyter (GFAP-antikropp, blått), nervceller (Tuj1-antikropp, rött) eller oligodendrocyter (CNP-ase-antikropp, rött, cellkärnorna blåa).

stark och dessutom saknades tekniker för att bevisa iakttagelserna. Numera vet vi att nya nervceller bildas från stamceller även i hög ålder hos människor och andra däggdjur.

Stort hopp har satts till nervsystemets stamceller för reparation vid sjukdomar och skador på hjärna och ryggmärg. De senaste årens forskning har alltmer kommit att koppla stamceller till tumörutveckling i hjärnan. Man kan betrakta stamceller som en våg som måste vara i balans mellan sjukdom och hälsa; i den ena vågskålen ligger risken för tumörutveckling från okontrollerad celltillväxt, i den andra finns möjlighet till regeneration, det vill säga att kroppen antingen på egen hand eller med stamcellsterapi återskapar förlorad vävnad från stamceller.

STAMCELLER OCH HJÄRNTUMÖRER

Trots intensiv forskning inom området maligna hjärntumörer har behandlingsframgångarna låtit vänta på sig. För glioblastom är prognosen fortsatt mycket dålig³. Bland barnhjärntumörer, dit medulloblastom och primitiva neuroektodermala tumörer (PNET) räknas,

"Det är fortfarande en öppen fråga i hur stor utsträckning tillväxt av hjärntumörer endast kan drivas av cancerstamceller."

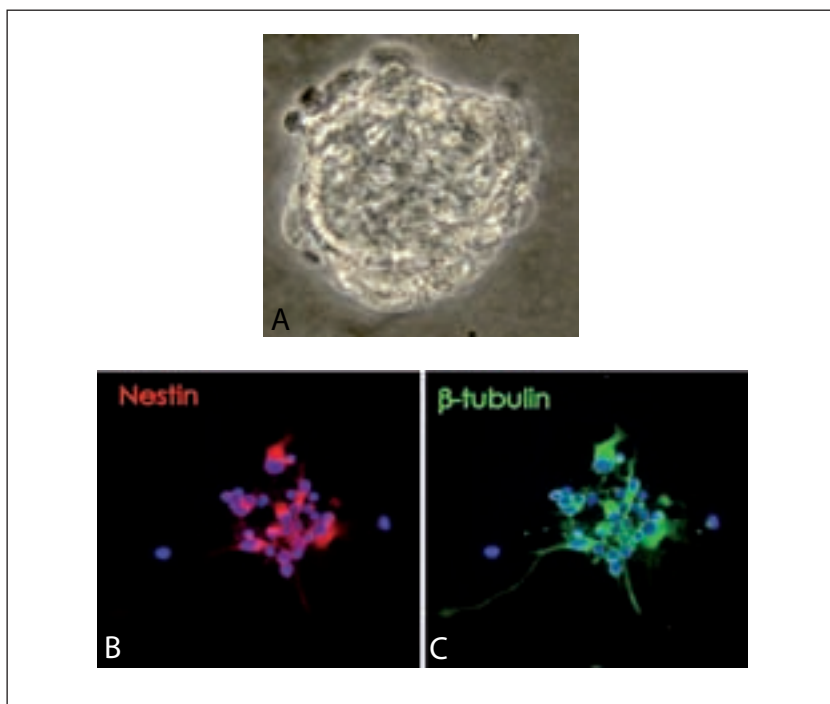
rapporteras för medulloblastom betydligt förbättrade behandlingsresultat, men de komplikationer som uppstår av behandlingen är ett stort problem för de överlevande barnen.

Fenotypiskt finns stora likheter mellan hjärntumörceller och neurala stamceller. Maligna hjärntumörer har snabb tillväxt av celler med omoget utseende, och invasion av neoplastiska celler i normal hjärnvävnad är ett kännetecken för till exempel gliom.

Stamceller och deras avkomma, progenitorcellerna, delar sig snabbt och har en mycket stor kapacitet att vandra i vävnaden.

Att stamceller och tumörer hänger samman är egentligen inte nytt. De första cancerstamcellerna isolerades från akut myeloid leukemi för över tio år sedan. Man fann en omogen population

STAMCELLSLIKNANDE CELLER KAN ODLAS FRÅN HJÄRNTUMÖRER



Figur 2. Cellkultur från ett medulloblastom som odlats under stamcells-betingelser (A) och sedan mognat varpå cellerna uttrycker markörer för både stamceller (nestin, B) och nervceller (b-tubulin, C). Cellkärnor blå (DAPI, kärnfärgning).

att den vilar så mycket på transplantationsförsöken och det är fortfarande en öppen fråga i hur stor utsträckning tillväxt av hjärntumörer endast kan drivas av cancerstamceller.

TILLVÄXT OCH MOGNAD

I min forskargrupp studerar vi de mekanismer som styr den tidiga utvecklingen från neural stamcell till nervceller och glia. Kunskap om de tillväxtfaktorer och andra reglerande proteiner som påverkar tillväxt, differentiering och migration av stamceller är central inom forskning som rör centrala nervsystemets tumörer.

Vi fokuserar på gener som är gemensamma för stamceller och hjärntumörer, för att på så vis hitta nya målmolekyler för diagnos och behandling. Det inbegriper både gener som redan har en känd koppling till tumörutveckling och hittills okända samband mellan genuttryck och cancerceller.

Multipotenta stamceller från embryonal eller adult rått- eller mushjärna kan odlas som primärkultur in vitro under definierade betingelser⁴. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) har visat sig vara en nyckelfaktor för att få neurala stam-

celler, mindre än en procent av tumör-cellerna, som uttryckte markörer för stamceller och som var de enda cellerna som kunde ge upphov till nya tumörer i immundefekta möss.

Det har varit svårare att identifiera cancerstamceller från solida tumörer som hjärntumörer. Det beror bland annat på att kunskapen om differentieringsprogram varit större för blodbildande stamceller än för exempelvis hjärnan.

Mellan 2002 och 2004 publicerades de första studierna som visade att celler med stamcellsliknande egenskaper kunde isoleras från patienter med gliom och medulloblastom⁴ (figur 2). Hypotesen om cancerstamceller är mycket attraktiv. Kan man finna vägar att slå ut just dessa celler skulle nya målsökande tumör-terapierna kunna designas. Det som talar mot hypotesen om cancerstamceller är

björnkram fleecemössa choklad med kanelbullar
ppor jobbarkompisar sammanträde höstfärger sil
rdgubbar födelsedagar höstpromenader snart är
en fikapaus och varma kanelbullar björnkram fleec
oklad med kanelbullar solvarma klippor jobbarkom
manträde Signifikant förlängd överlevnad höstfär
nkram kan sägas på många sätt jordgubbar födels
stpromenader yoga dagishämtning fikapaus och
llar björnkram fleecemössa choklad med kanelbu
obarkompisar sammanträde höstfärger jordgubba
stpromenader yoga dagishämtning fikapaus och v
nelbullar björnkram fleecemössa choklad med ka
rma klippor jobbarkompisar sammanträde höstfä
rdgubbar födelsedagar höstpromenader yoga fika

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



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

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

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

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

Metastaserad bröstcancer: a) som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter. b) i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt. c) i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. d) i kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Beredningsform och förpackningar: Herceptin 150 mg. Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab. **Varningar och försiktighet:** Hjärtbiverkningar har observerats hos patienter som behandlats med Herceptin. Patienter som bedöms lämpliga för behandling skall därför genomgå hjärtundersökning och hjärtfunktionen bör kontrolleras regelbundet under Herceptinbehandling. Överkänslighetsreaktioner och allergliknandereaktioner inträffar vanligtvis under eller omedelbart efter den första infusionen. De flesta händelser inträffar inom 2,5 timmar efter starten av den första infusionen. Produktresumé uppdaterad 2007-04-24. För fullständig information och aktuellt pris, se www.fass.se.

celler att dela sig och behålla sin stamcellskaraktär i cellkultur. Dessa celler kan anses uppfylla kraven på en stamcell eftersom de dels kan dela sig med bibehållen omogen karaktär, dels ge upphov till både nervceller och glia.

Att studera stamceller från embryonal rått- eller mushjärna har dock den begränsningen att man inte kan komma åt de tidigaste differentieringsstegen i CNS-utvecklingen. Därför har embryonala stamceller (ES-celler) som utvecklas till specifika celltyper genom in vitro-differentiering alltmer kommit att användas för studier av neurala stamceller.

Vi finner dessa celler lättare att manipulera genetiskt än celler som isoleras från möss och råttor. De kan också expanderas och frysas in i stor mängd för senare bruk och man sparar på så vis försöksdjur då ständigt nya dissektioner inte krävs för cellodlingsförsöken.

PDGF OCH NEURALA STAMCELLER

Min forskargrupp har undersökt hur tillväxtfaktorn platelet-derived growth factor (PDGF) påverkar neurala stamcellers tillväxt och mognad. Man vet att PDGF är viktig för proliferation och differentiering i normal fosterutveckling och faktorn har också kopplats till tumörutveckling, bland annat i CNS-tumörer. Gliom och medulloblastom uttrycker PDGF och PDGF-receptorer och i försök där PDGF överuttrycks i nyfödd mushjärna med hjälp av retrovirus bildas tumörer som liknar glioblastom⁵.

Vi har visat att PDGF har en specifik effekt på neurala stamceller. Till skillnad från tillväxtfaktorn FGF, som stimulerar självförnyelse, inducerar PDGF en partiell differentiering till snabbt delande progenitorceller och ökar också överlevnaden hos dessa⁶. PDGF-behandlade progenitorceller uttrycker markörer för nervceller men har en omogen fenotyp och fortsätter dela sig. Förmågan att mogna ut till funktionella nervceller har alltså bromsats av PDGF och i stället underhålls celldelningen av dessa omogna nervceller.

När vi bestämde den genetiska profilen för PDGF-behandlade stamceller i en microarraystudie fann vi att den var en intermediär av prolifererande stamceller och mogna celltyper. Eftersom överuttryck av PDGF tidigare kopplats till tu-

mörutveckling och då neurala stamceller, eller progenitorceller, kan vara hjärntumörers ursprungscell var våra fynd en ny utgångspunkt som visade hur en normal stamcell kunde påverkas av PDGF att försättas i ett intermediärt tillstånd av snabb celldelning.

I en uppföljningsstudie fann vi att neurala stamcellskulturer även har en endogen PDGF-produktion⁷. PDGF-nivåerna mättes med proximitetsligering, vilket ger en mycket precis koncentrationsbestämning av proteinmängden i små provvolymmer.

PDGF-produktionen tyder på att faktorn kan understödja tillväxt av tidiga förstadietceller till nervceller och glia som är på väg att mogna ut från neurala stamceller. När vi blockerade den endogena PDGF-signalerings med tyrosinkinashämmaren STI571 (Glivec) resulterade det i betydligt färre celler, vilket visar att det PDGF som producerades av cellerna används för deras tillväxt.

Vi kunde dessutom se att i frånvaro av aktivt PDGF mognade progenitorcellerna snabbare till nervceller och glia.

Resultatet, att primära neurala progenitorceller reglerar sin egen tillväxt genom autokrin PDGF-stimulering, det

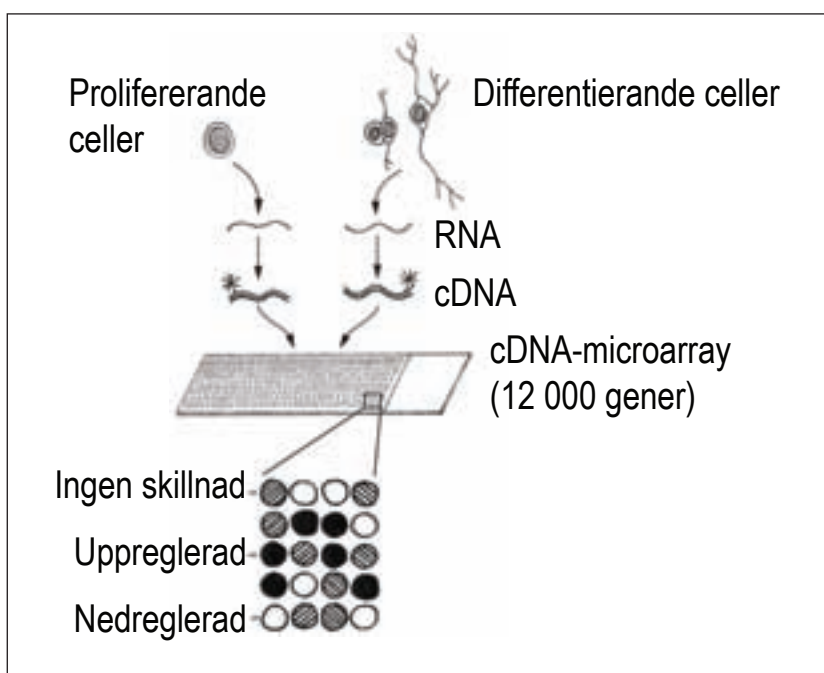
vill säga att samma cell kan både tillverka och använda tillväxtfaktorn eller parakrin stimulering (signalerings mellan celler), visar ett nytt samband mellan normal celltillväxt och de störda signalvägar som föreligger i maligna hjärntumörer.

Våra studier är gjorda på neurala stamceller från embryon och liknande fynd har samtidigt rapporterats från studier av adulta neurala stamceller vilket styrker detta samband.

KARTLÄGGNING AV GENER

För att mera förutsättningslöst klarlägga vilka gener som styr tillväxt och mognad av stamceller har vi använt oss av storskalig genprofilerings med en så kallad microarray (figur 3). Det globala uttrycksmönstret hos prolifererande neurala stamceller jämfördes med expressionsprofilen hos stamceller, dels efter 12 timmar, i början av differentieringsprocessen, dels efter sex dagars differentiering, då utmognade nervceller och glia bildats i kulturen⁸. På det sättet kunde vi fånga upp både de förändringar i genuttryck som driver mognadsprocessen och de förändringar som är associerade med en mogen fenotyp.

STORSKALIG GENPROFILERING MED MICROARRAY



Figur 3. I ett microarray-experiment jämfördes det globala genuttrycket från stamceller med uttrycket hos mer differentierade celler. Olika intensitet (färg) av signalen visar om RNA för specifika gener ökat eller minskat i mängd.

Bild: Mia Niklasson.



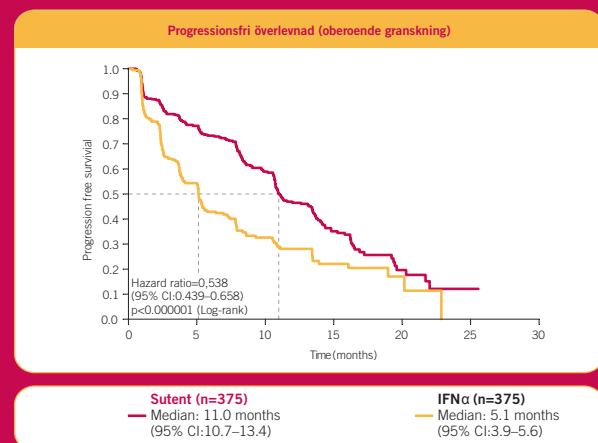
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

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

Studiedesign²:

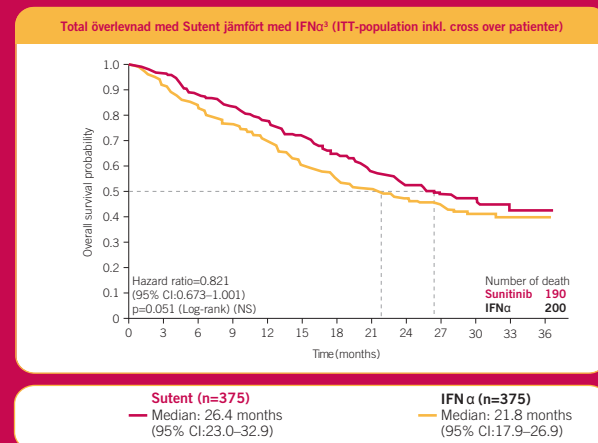
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och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

Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



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

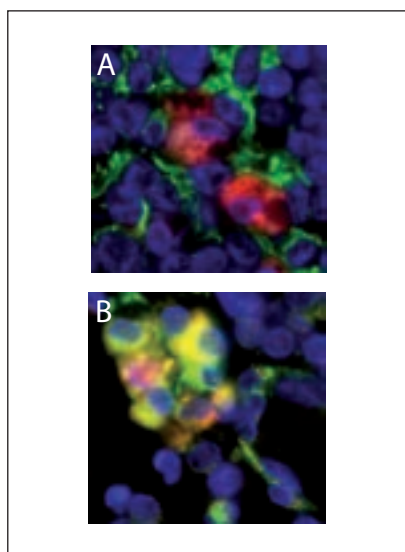
Sekundär endpoint: total överlevnad



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

Referenser: 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU's riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).
Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. November 2007.

NRBP2-FÄRGNING AV MEDULLOBLASTOM



Figur 4. Immunfärgning av medulloblastom som visar att de tumörceller som uttrycker NRBP2 (rött) inte överlappar med astrocytmarkören GFAP (A) men sammanfaller (gult) med markören för nervceller, neurofilament (B). Cellkärnor blå (DAPI, kärnfärgning)

Klassificering av generna i funktionella grupper visade att 70 procent av de gener vars uttryck minskar och som har en känd funktion var inblandade i celledning. Gener med specialiserad funktion i nervsystemet återfanns bland uppreglerade transkript, särskilt efter sex dagar.

I en tidigare publicerad jämförelse mellan gener som uttrycks under cellcykeln i normala celler och i tumörer föreslog författarna att flera av de periodiskt uttryckta cellcykelgenerna bidrar till tumörfenotypen. I vår studie har vi konfirmerat och utökat dessa observationer genom en global jämförelse mellan våra data och publicerade microarray-analyser av gliom. Vi fann att det finns överlappning mellan den globala uttrycksprofilen hos neurala stamceller och den expressionsprofil som ses hos experimentella hjärntumörer. Detta tyder på att aggressiva hjärntumörer och neurala stamceller har samma transkriptionella signatur. Våra resultat kan därför vara en källa till identifiering av gener för förbättrad diagnos av dessa högmaligna tumörer.

Vi studerar nu gener som regleras när stamceller mognar och som vi tror kan vara intressanta ur ett hjärntumörperspektiv, och kartlägger deras uttrycksmönster i nervsystemets utveckling samt

i tumörmaterial. I cellkulturer undersöker vi hur ändrat uttryck av dessa gener påverkar tillväxt och mognad av stamceller.

NRBP2 CYTOPLASMATISKT

En av de gener som vi identifierade i microarray-studien var nuclear receptor binding protein 2 (NRBP2), vars RNA uppregleras under stamcelldifferentiering⁹. NRBP2-genen kodar för ett protein med dittills okänd funktion som fått sitt namn av det humana genomkonsortiets (HUGO) nomenklaturkommitté på grund av likhet med NRBP1-genen. Både NRBP1- och NRBP2-genen innehåller en möjlig, men inkomplett kinasdomän för serin/threonin-fosforilyering och en nukleär lokalisationssignal.

Inga data tyder dock på att NRBP1, eller som vi visat, NRBP2 finns i kärnan. Tvärtom, med den antikropp mot NRBP2 vi tagit fram, kunde vi visa att proteinet huvudsakligen är cytoplasmiskt. Namnet nuclear receptor binding protein verkar därför illa valt för denna genfamilj. NRBP2 hade tidigare nämnts i en studie där mer än 500 proteinkinaser i humana gliom sekvensbestämts för att finna somatiska mutationer som kan vara inblandade i tumöruppkomst¹⁰.

Med in situ hybridisering och immunfärgning undersökte vi uttrycket av NRBP2 i vävnadssnitt från mushjärna under utveckling. NRBP2-uttrycket är reglerat både temporalt och spatialt, med en början från embryonal dag 10,5, i celler i ventrikelväggen och alltefter som andelen stamceller sjunker och progenitorceller med mer begränsad potential ökar, ökar också uttrycket av NRBP2.

I vuxen hjärna var NRBP2-uttrycket kraftigt i Purkinje-neuroner i cerebellum. Genom hela embryoutvecklingen fanns NRBP2-färgning i fjärde ventrikelns ventrikulära zon, som är ursprunget för Purkinjecellerna. Det ligger i linje med våra in vitro-data att NRBP2 korrelerar med differentiering.

Nästa steg var att undersöka NRBP2:s funktion i stamcellskulturer. Vi valde neurala stamceller från ES-celler för att lättare kunna göra genetiska modifieringar. Genom att transfektera dessa stamceller med siRNA (small interfering RNA strands) för NRBP2 kunde vi

hämna produktion av proteinet. Det orsakade ökad känslighet för inducerad celldöd vilket antyder att NRBP2 kan ha en roll i cellöverlevnad under processen från stamcell till funktionella och mogna celltyper. Detta studerar vi vidare genom utökade analyser av det apoptotiska svaret i progenitorceller.

NYA DIAGNOSVERKTYG MÅLET

Eftersom lillhjärnan under utveckling visade tydlig NRBP2-färgning analyserade vi vävnadssnitt från medulloblastom hos barn och fann infärgning av distinkta grupper av tumörceller. NRBP2-uttryck i tumörcellerna överlappade med en markör för neuronal differentiering, neurofilament, men inte med en markör för astrocytdifferentiering, GFAP (figur 4).

I fortsatta studier kommer vi att kartlägga uttrycksmönstret för NRBP2 i ett stort antal CNS-tumörer. Djurmodeller för hjärntumörer blir sedan nästa steg för att verifiera resultaten. Genom att även kartlägga NRBP2 och andra genes uttryck i tumörcellinjer och patientmaterial hoppas vi upptäcka nya diagnosverktyg och i bästa fall nya målmolekyler för tumörterapi.

Referenser

1. McKay R: Stem cells in the central nervous system, *Science* 1997, 276:66-71
2. Eriksson P, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson D, Gage F: Neurogenesis in the adult human hippocampus., *Nature medicine* 1998, 4:1313-1317
3. WHO: WHO Classification of tumors of the central nervous system. Edited by Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavanee W. Lyon, International agency for research on cancer, 2007, p
4. Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA: Brain tumour stem cells, *Nat Rev Cancer* 2006, 6:425-436
5. Shih AH, Holland EC: Platelet-derived growth factor (PDGF) and glial tumorigenesis, *Cancer Lett* 2006, 232:139-147

6. Erlandsson A, Enarsson M, Forsberg-Nilsson K: Immature neurons from CNS stem cells proliferate in response to PDGF, *J. Neurosci* 2001, 21:3483-3491

7. Erlandsson A, Brannvall K, Gustafsdottir S, Westermark B, Forsberg-Nilsson K: Autocrine/Paracrine platelet-derived growth factor regulates proliferation of neural progenitor cells, *Cancer Res* 2006, 66:8042-8048

8. Demoulin J-B, Enarsson M, Larsson J, Es-saghir A, Heldin C-H, Forsberg-Nilsson K: The gene expression profile of PDGF-treated neural stem cells corresponds to partially differentiated neurons and glia, *Growth Factors* 2006, 24:184-196

9. Larsson J, Forsberg M, Brannvall K, Zhang XQ, Enarsson M, Hedborg F, Forsberg-Nilsson K: Nuclear receptor binding protein 2 is induced during neural progenitor differentiation and affects cell survival, *Mol Cell Neurosci* 2008, 39:32-39

10. Hunter C, Smith R, Cahill DP, Stephens P, Stevens C, Teague J, Greenman C, Edkins S, Bignell G, Davies H, O'Meara S, Parker A, Avis T, Barthorpe S, Brackenbury L, Buck G, Butler A, Clements J, Cole J, Dicks E, Forbes S, Gordon M, Gray K, Halliday K, Harrison R, Hills K, Hinton J, Jenkinson A, Jones D, Kosmidou V, Laman R, Lugg R, Menzies A, Perry J, Petty R, Raine K, Richardson D, Shepherd R, Small A, Solomon H, Tofts C, Varian J, West S, Widaa

S, Yates A, Easton DF, Riggins G, Roy JE, Levine KK, Mueller W, Batchelor TT, Louis DN, Stratton MR, Futreal PA, Wooster R: A hypermutation phenotype and somatic MSH6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy, *Cancer Res* 2006, 66:3987-3991

KARIN FORSBERG NILSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH MIKROBIOLOGI, BIOMEDICINSKT CENTRUM, UPPSALA UNIVERSITET, KARIN.NILSSON@IMBIM.UU.SE



Denna symbol står för effektivitet



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

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

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

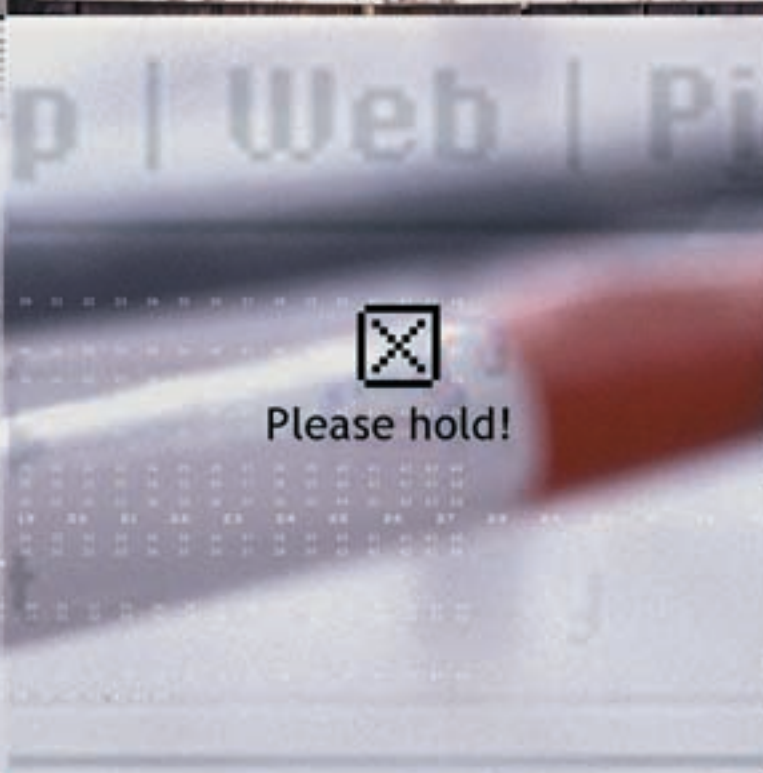


Mundipharma AB • Mölndalsvägen 26 • 412 63 Göteborg
Telefon 031-773 75 30 • www.mundipharma.se

OxyContin®
oxikodon

... prostatacancer

Road under
Constuction!





Nyupptäckt

while we
reroute you!

signalväg kan ge säkrare prognos för **PROSTATACANCER**

TGF- β förhindrar uppkomst av cancer genom att hämma celltillväxt och inducera apoptos i normala epitelceller med DNA-skador. Dessvärre har TGF- β även potent tillväxtsbefrämjande effekt på cancerceller som har förvärvat mutationer i tumörsuppressorgener. Cancerceller som blivit beroende av TGF- β -aktiverade onkogena signalvägar blir invasiva och metastaserande. Att få en ökad förståelse för hur detta sker är målet för docent **Maréne Landströms** forskning på Ludwig-institutet för cancerforskning och på Rudbecklaboratoriet för genetik och patologi, Uppsala universitet, en forskning som kan leda till en säkrare individuell prognos för prostatacancerdrabbade.

Transforming growth factor β (TGF- β) är en tillväxtfaktor som dirigerar våra cellers genetiska program såväl under fosterperioden som hos den vuxna individen. Vi skulle inte födas och se ut som människor om inte TGF- β hade skulpterat och format oss in i minsta detalj. TGF- β svarar dessutom för att vi blir av med den svans som fostret har i moderlivet genom att aktivera programmerad celledöd eller apoptos. Denna proapoptotiska kaskad av signaler regleras bland annat av ett stressinducerat proteinkinase som kallas för p38 mitogen activated protein kinase (MAPK).

De signaler som når till cellens inre överförs från dess yta av specifika cellmembranbundna receptorer. Varje till-

växtfaktor har en egen receptor. När tillväxtfaktorn binder till sin receptor, som ofta är ett kinas, leder det till att receptorn fosforyleras och aktiveras. Då kan receptorn i sin tur aktivera andra intracellulära kinaser genom att fosforylera dem.

Att TGF- β använder två serin/threoninkinaser-receptorer (typ II respektive typ I) för att aktivera sina intracellulära budbärarproteiner, vilka kallas för Smads, har varit känt sedan mitten av 90-talet¹.

Upptäckten att Smad-proteinerna aktiverades genom att de fosforylerades i sin extrema C-terminal var ett stort genombrott för forskningsfältet. Det visade sig dessutom att Smad-proteinerna

fungerade som latent transkriptionsfaktor som kunde bestämma vilka gener som skulle få komma till uttryck i cellen. Genom upptäckten blev det förstabeligt hur TGF- β -signalen kunde bestämma vad cellen skulle bli och göra.

TGF- β kan reglera cellernas förmåga att proliferera och tillväxa, genom sin potenta effekt på tillväxtinhibition och genom att aktivera programmerad celledöd (apoptos) i epitelceller. Vid den tidpunkt som Smad-proteinerna identifierades som unika, intracellulära budbä-

visats producera höga nivåer av TGF- β , vilket leder till tumörprogression genom, till en del, fortfarande okända molekylära mekanismer.

Under de senaste fem åren har det allt tydligare framstått som att TGF- β spelar en utomordentligt viktig roll för att omprogrammera bland annat normala bröstepitelceller till att bli cancerceller i en process som kallas för "epithelial to mesenchymal transition" (EMT)⁶.

Denna process kan studeras och följas i forskningslaboratoriet genom att mik-

dar det också framgångsrikt kan deponeras. Läkemedlet skyddas effektivt av blodhjärnbarriären från att spridas systemiskt via blodströmmarna till resten av kroppen.

Dessa preparat testas nu vidare i kliniska prövningar. Förhoppningen att utveckla nya cancerläkemedel, där vi specifikt kan hämma de onkogen signalerna som styrs av TGF- β , är stora eftersom man nu vet ganska mycket om hur TGF- β kan stimulera cancercellväxt och metastasering⁷. Ett viktigt problem som kvarstår att lösa är dock hur vi ska kunna hämma TGF- β -signalen enbart i tumörceller, eftersom TGF- β spelar en viktig roll bland annat för vårt normala immunsystem¹⁰.

"Det finns ett starkt samband mellan höga nivåer av TGF- β i cirkulationen hos män med avancerad prostatacancer och risken att utveckla metastaserande cancer."

rare för den aktiva TGF- β -signalen identifierades en annan signalväg nedströms TGF- β . En japansk forskargrupp ledd av professor Kunihuri Matsumoto identifierade ett kinas som fick namnet TGF- β associated kinase 1 (TAK1)².

De kunde visa att vissa cellulära svar som initierades av TGF- β berodde på aktiviteten hos TAK1, bland annat genom att p38 MAPK aktiverades. De demonstrerade också att TAK1 tillhörde en helt annan familj av kinaser än TGF- β type I-receptorn, nämligen MAPKKK (MAP-kinas-kinas-kinas).

Under många år har man alltså känt till att TGF- β kan signalera dels via den så kallade kanoniska Smad-signalkedjan men också via vad som har kommit att kallas för den Smad-oberoende signalvägen, där just TAK1 spelar en viktig roll. Mekanismerna för hur TGF- β aktiverar TAK1 har min forskargrupp nyligen beskrivit i en publikation i *Nature Cell Biology*³. Detta kommer att diskuteras senare i denna artikel.

ETT STARKT SAMBAND

Det finns ett starkt samband mellan höga nivåer av TGF- β i cirkulationen hos män med avancerad prostatacancer och risken att utveckla metastaserande cancer^{4,5}. Vad det är som gör att prostatacancerceller börjar uttrycka och sekrera höga nivåer av TGF- β är dock inte så väl kartlagt. Också andra tumörer har

roskopera cellernas morfologiska utseende efter att de har blivit exponerade för TGF- β under några dagar. Det som händer hos epitelceller som utsätts för TGF- β under längre tid är att deras kontaktpunkter, så kallade "tight junctions" bryts upp. De proteiner som är viktiga för att etablera "tight junctions", nedregleras på olika sätt av cellen.

I stället börjar cellerna uttrycka proteiner som visar att de har blivit till bindvävsceller som har förvärvat förmåga att förflytta sig och bli invasiva. Detta är möjligt då uttrycket av tumörsuppressorproteinet E-cadherin, som förhindrar epitelcellers rörlighet genom att de låses fast vid varandra, trycks ner av TGF- β i den så kallade EMT-processen.

I ett stort antal studier genomförda vid forskningslaboratorier över hela världen har man nu en ganska klar bild av att den traditionella TGF- β -Smad-signaleringskedjan leder till transformering av initialt normala epitelceller till cancerceller⁷. Detta har uppmärksamats av såväl enskilda forskare som läkemedelsindustrin, vilka har funnit olika sätt att hämma den onkogen TGF- β -signalkedja⁸.

Genom att hämma överföringen av TGF- β -signalen har man framgångsrikt kunnat behandla patienter med hjärntumörer som är beroende av TGF- β ⁹. Läkemedlet pumpas via en kateter in i det område i hjärnan där tumörerna sitter,

HELT NYA BEHANDLINGSSTRATEGIER

Vi har funnit att TGF- β använder TRAF6, ett så kallat ubiquitinligas, för att aktivera TAK1 och p38 MAPK för att inducera apoptos³. Fyndet är en viktig pusselbit i hur TGF- β bestämmer vilka signaler som ska vara aktiva i celler som exponeras för TGF- β . Observationen att aktivering av TRAF6 och TAK1 leder till apoptos oberoende av kinasaktiviteten i TGF- β -typ I-receptorn öppnar upp för helt nya behandlingsstrategier för avancerad cancer. Det innebär att vi förmodligen framgångsrikt kan intervensera med den onkogen signalering som styrs av kinasaktiviteten i TGF- β -receptorn och dess aktivering av Smad-proteinerna (som leder till cancertumörbildning genom EMT-processen). Genom att använda ett antal cellbiologiska och biokemiska experiment visar vi hur auto-ubiquitineringen av TRAF6 styrs av att TGF- β -receptorkomplexet oligomeriseras. En forskargrupp ledd av J. Chen har varit pionjärer för att beskriva hur ubiquitinligaser som TRAF6 används och aktiveras nedströms andra cytokiner såsom interleukin 1 β (IL-1 β) och tumor necrosing factor- α (TNF- α). De har påvisat att TRAF6 aktiveras som ett ubiquitinligas när TRAF6 artificiellt oligomeriseras¹¹.

I vårt arbete visar vi att när TRAF6 väl har aktiverats som ett ubiquitinligas av TGF- β , slår det i sin tur på kinasaktiviteten hos TAK1 genom en unik process som kallas för lysine63-beroende ubiquitinering. Därigenom kan TAK1 fosforilera de kinaser som fungerar ned-

FRÅN OLIDLIG SMÄRTA TILL EFFEKTIV SMÄRTLINDRING PÅ NÅGRA MINUTER

SNABB ABSORPTION,¹ KORTVARIG EFFEKT²



NYHET FÖR GENOMBROTTSMÄRTA VID CANCER

AbstralTM
SUBLINGUAL FENTANYL RESORIBLETT

Löses upp på några sekunder.³
Verkar på några minuter¹

AbstralTM Förkortad förskrivningsinformation

Produktbeskrivning: AbstralTM (resoriblett, sublingual) 100 mikrogram fentanyl, 200 mikrogram fentanyl, 300 mikrogram fentanyl, 400 mikrogram fentanyl, 600 mikrogram fentanyl och 800 mikrogram fentanyl

N02AB03



Indikationer: Behandling av genombrottsmärtor hos patienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta.

Dosering: Abstral skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas.

Initialt bör en Abstral-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyckorna. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls, d.v.s. en dos som ger adekvat analgesi med acceptabla biverkningar för varje episod av genombrottsmärtor.

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Abstral per dag.

Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dostitreringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Abstral är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättande av MAO-hämmare.

Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år.

Varningar och försiktighet: Innan behandling med Abstral påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Efter upprepad administrering av opioider kan beroende utvecklas. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral. Särskild försiktighet bör iaktas under dostitrering av Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemisk hypotension, munsår eller mukositt.

Interaktioner: Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska

clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analogika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda.

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral.

Graviditet: Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

Amning: Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn.

Trafik: Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigheit eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral.

Biverkningar: De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: Illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar.

Förpackningar

Resoriblett, sublingual 100 mikrogram, 30 st i blister	Resoriblett, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 200 mikrogram, 30 st i blister	Resoriblett, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister	Resoriblett, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister

För ytterligare information se: www.fass.se

Referenser

1. Data on file – Study SuF-002.
2. Lennernäs B et al. Br J Clin Pharmacol 2005; 59(2): 249-253.
3. Bredenberg S et al. Eur J Pharm Sci 2003; 20: 327-334.

Datum för sammanställning: Augusti 2008

ProStrakan AB
Geijersgatan 2, 216 18 Malmö
Tel: 040-15 45 70

ProStrakan
www.prostrakan.se

ströms, det vill säga MKK3/6 och p38. Att kinaser kan aktiveras via så kallad lysine63-beroende poly-ubiquitinerings eller inaktiveras via lysine48-beroende poly-ubiquitinerings genom att små korta och specifikt uppbyggda proteinkedjor fästes till kinaset, har blivit klarlagt genom de senaste årens intensiva forskning¹¹.

Vi kommer nu att undersöka om vi kan hämma TGF- β -inducerad EMT hos epitelceller genom att använda specifika inhibitorer för TGF- β -receptorkinaset typ I, utan att vi hämmar den signalväg som styrs av TRAF6-TAK-p38 för att aktivera apoptos. Våra fynd att TGF- β använder TRAF6 för att specifikt slå på den pro-apoptotiska signalvägen antyder att så kanske är fallet. Detta måste dock undersökas noggrant i såväl cellodlingsförsök som i kommande studier av tumörtillväxt i djurförsöksmodeller, innan det kan komma i fråga för kliniska prövningar.

SPÄNNANDE UPPTÄCKT

Cancer cellers förmåga att undgå upptäckt av immunsystemet när de övergår från att vara normala epitelceller till att bli maligna är ett av flera viktiga steg för att cancer ska kunna uppstå. Därför är vår upptäckt av att TRAF6 används för att aktivera specifika signalvägar nedströms det aktiverade TGF- β -receptor-komplexet mycket spännande eftersom det kan betyda att olika cytokiner, som TGF- β och IL-1 β , använder TRAF6 för att samordna vissa intracellulära signaler i vävnader som är påverkade av inflammation.

Det finns ett starkt samband mellan kronisk inflammation och cancer där cytokiner som TNF- α och IL-1 β aktiverar NF κ B som är en transkriptionsfaktor som har visat sig spela en viktig roll för initiation och progression av cancer¹¹.

I samstämmighet med vårt fynd att TAK1 aktiverar en pro-apoptotisk signalväg i prostatacancer celler har man hos män med prostatacancer funnit att genen för TAK1 ofta är deleterad¹². Vi vill därför undersöka om aktiviteten av TGF- β och Smad-signaleringskedjan, eller aktiviteten hos TAK1 i human prostatacancer, kan vara användbara faktorer för att bättre kunna förutsäga prognos hos den enskilde mannen.

I dag är det väl känt att det fortfarande är en utmaning för sjukvården att framgångsrikt kunna ge en individuell prognos för män med prostatacancer. Därför genomgår en del män avancerad kirurgi med risk för biverkningar, trots att vinsterna för att genomgå en total prostatektomi för den enskilde mannen är svåra att förutsäga.

Vi står också inför det faktum att incidensen för bland annat antalet män som insjuknar i prostatacancer förmodligen kommer att öka. Befolkningen i Sverige förväntas få en ökad livslängd, med en högre risk att utveckla cancer som följd. Förmodligen kommer vi att se en förändring av de socioekonomiska förutsättningarna i utvecklingsländer som Kina och Indien, där incidensen av prostatacancer hittills har varit låg. Dessa länder förutspås nu få en stark tillväxt av sina ekonomier, vilket troligen kommer att ha effekt på invånarnas kostvanor och livsstil. Det är väl känt att de asiatiska män som flyttade från Japan till USA och ändrade sin livstil, också ökade sin risk för att utveckla prostatacancer. Detta visar ett starkt samband mellan socioekonomisk struktur och incidens av prostatacancer.

Det är därför utomordentligt viktigt att vi fortsätter att undersöka hur vi specifikt ska kunna hämma de onkogen signalvägar som initieras av TGF- β för att i framtiden kunna utveckla och erbjuda bättre behandlingsalternativ för prostatacancer, som är en av våra stora folksjukdomar.

Referenser

- Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature*. 1997 Dec 4;390(6659):465-71.
- Yamaguchi K, Shirakabe K, Shibuya H, Irie K, Oishi I, Ueno N, Taniguchi T, Nishida E, Matsumoto K. Identification of a member of the MAPKKK family as a potential mediator of TGF-beta signal transduction. *Science*. 1995 Dec 22;270(5244):2008-11.
- Sorrentino A, Thakur N, Grimsby S, Marcussen A, von Bulow V, Schuster N, Zhang S, Heldin CH, Landström M. The type I TGF-beta receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor kinase-independent manner. *Nat Cell Biol*. 2008 Oct;10(10):1199-207. Epub 2008 Aug 31.
- Teicher BA. Malignant cells, directors of the malignant process: role of transforming growth factor-beta. *Cancer Metastasis Rev*. 2001;20(1-2):133-43.
- Zhu ML, Kyprianou N. Androgen receptor and growth factor signaling partnerships in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Jul 30.
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol*. 2003 Dec;15(6):740-6.
- Massagué J. TGFbeta in Cancer. *Cell*. 2008 Jul 25;134(2):215-30.
- Li HY, Wang Y, Yan L, Campbell RM, Anderson BD, Wagner JR, Yingling JM. Novel and potent transforming growth factor beta type I receptor kinase domain inhibitor: 7-amino 4-(2-pyridin-2-yl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-quinolines. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004 Jul 5;14(13):3585-8.
- Bogdahn U, V. E. Oliushine, V. E. Parfenov, M. Kunst, A. Mahapatra, K. V. Sastry, K. N. Venkataramana, P. Jachimczak, P. Hau, K. Schlingensiepen, AP 12009 study group. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 1553.
- Li MO, Flavell RA. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell*. 2008 Aug 8;134(3):392-404.
- Adhikari A, Xu M, Chen ZJ. Ubiquitin-mediated activation of TAK1 and IKK. *Oncogene*. 2007 May 14;26(22):3214-26.
- Liu W, Chang BL, Cramer S, Koty PP, Li T, Sun J, Turner AR, Von Kap-Herr C, Bobby P, Rao J, Zheng SL, Isaacs WB, Xu J. Deletion of a small consensus region at 6q15, including the MAP3K7 gene, is significantly associated with high-grade prostate cancers. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 1;13(17):5028-33.

MARÉNE LANDSTRÖM, DOCENT, LUDWIGINSTITUTET OCH AVDELNINGEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, MARENE.LANDSTROM@LICR.UU.SE



Effektiv behandling bekväm dosering

För behandling av patienter med:
**Ovarialcancer, Metastaserande bröstcancer,
Kaposi's sarkom Multipelt myelom**



 **CAELYX**
peglyerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

Caelyx® (peglyerat liposomalt doxorubicinhydroklorid 2 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Cytotoxiskt antracyklinantibiotikum.
För fullständig information om indikationer, beredning och dosering se produktresumén på www.fass.se. Receptbelagt, ingår i förmånssystemet.
Caelyx ska bara administreras under överinseende av en onkolog specialiserad på administrering av cytotoxiska medel.

Förpackningar: *Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml* halvgenomskinlig, röd suspension 10 ml injfl, 3841.50 kr. 25 ml injfl, 9467 kr.
Ovanstående information sammanställd 081110.

 **Schering-Plough**
Box 6185, 102 33 Stockholm
Tel: 08-522 21500
www.schering-plough.se
www.caelyx.se



Svenska folket vill prioritera andra hälsofrågor än politikerna under Sveriges ordförandeskap. Det visar en ny undersökning av Mix Public Relations och Novus Opinion. Allmänheten lyfter i första hand fram barnmisshandel och cancer, medan politiker talar om alkoholmissbruk och antibiotikaresistens, följt av psykisk ohälsa och cancer. Ett oväntat resultat är att kvalitetsregister prioriteras högt i båda grupperna. Undersökningen presenteras av **Annika Sundström**, Mix Public Relations och **Arne Modig**, Novus Opinion.

EU:s nuvarande ordförandeland Frankrike har lagt fokus på bland annat Alzheimers sjukdom, hälsosamt åldrande, trygga livsmedel och patientsäkerhet. Den 1 juli 2009 tar Sverige över ordförandeskapet. Det innebär att Sverige under ett halvår kommer att leda arbetet i EU och vara ansvarigt för att driva utvecklingen framåt i ett antal viktiga EU-frågor.

Mix Public Relations och Novus Opinion har frågat politiker och allmänheten vilka hälso- och sjukvårdsfrågor Sverige bör driva som ordförandeland. Undersökningen, som genomfördes i september och presenterades den 8 oktober, omfattar 1003 personer mellan 18 och 74 år och 213 landstings- och riksdagspolitiker.

CANCER HÖGT PRIORITERAT

Svaren visar att det finns delvis skilda meningar om vilka hälso- och sjukvårdsfrågor som anses angelägna ur ett EUperspektiv. Räknet som summan av alla tillfrågades första-, andra- och tredjehandsval prioriterar allmänheten barnmisshandel (43 procent), cancer (41 procent), psykisk ohälsa (33 procent), hjärtsjukdomar (31 procent), antibiotikaresistens (30 procent) och alkoholmissbruk (30 procent).

Politiker prioriterar alkoholmissbruk (45 procent), antibiotikaresistens (44 procent), psykisk ohälsa (35 procent), cancer (27 procent) och barnmisshandel (24 procent).

– Det är imponerande att antibiotikaresistens har fått ett så brett fäste i den allmänna opinionen, säger Eva Nilsson Bågenholm, ordförande för Sveriges läkarförbund, i en kommentar till undersökningen. Sverige är bäst i Europa i arbetet med att förebygga antibiotikaresistens. Här finns mycket att dela med sig av.

Det är värt att notera att blocktillhörighet tycks prägla engagemanget i frågan om cancervård i Europa. Det är fler av de tillfrågade borgerliga politikerna som prioriterar cancer (33 procent), jämfört med oppositionen (21 procent). Däremot prioriterar oppositionen psykisk ohälsa högre (38 procent), jämfört med

de borgerliga (31 procent). När det gäller hjärtsjukdomar är det ingen större skillnad, 25 procent för de borgerliga och 20 procent för oppositionen.

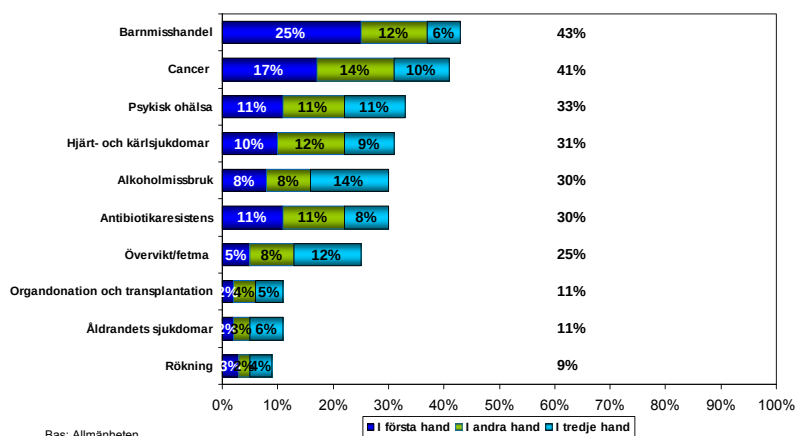
När det gäller allmänheten finns det också skillnader i synen på cancer. Fler män (46 procent) än kvinnor (33 procent) tycker att Sverige ska prioritera cancer under EU-ordförandeskapet 2009.

Men det finns även en fråga där det saknas engagemang hos beslutsfattarna, tycker Eva Nilsson Bågenholm:

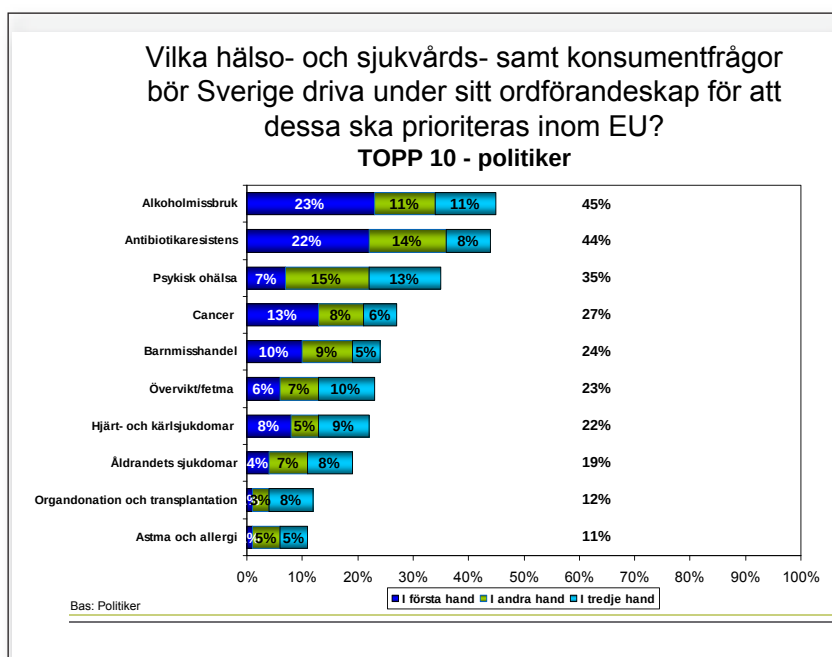
– Organdonation är en tydlig fråga i EU. Vi kan lära oss mycket av framför allt Spanien.

Vilka hälso- och sjukvårds- samt konsumentfrågor bör Sverige driva under sitt ordförandeskap för att dessa ska prioriteras inom EU?

TOPP 10 - allmänheten



CANCER EN ANGELÄGEN FRÅGA UNDER SVERIGES EU-ORDFÖRANDESKAP



KVALITETSREGISTER INOM EU

När det gäller vilka hälsopolitiska insatser som bör prioriteras inom EU har allmänheten och politikerna samma syn om vilka de fyra viktigaste insatserna är:

- iA vskaffa st^det till tobaksodling.
- iI nf^ra obligatoriska alkohol^ i bilar.
- iI nföra kvalitetsregister för olika sjukdomar och v^Adresultat.
- i Uppmuntra egenv^Ad genom ^kad tillgänglighet till information och receptfria l^kemedel.

B^de svenska politiker (54 procent) och allm^nheten (53 procent) tycker att EU:s medlemsländer bör prioritera kvalitetsregister. Kvinnor % n^got mer m^na om j^mf^relser av kvalitet och re-

sultat i sjukv^rden % m^na (57 respektive 50 procent).

– Sverige har erk^nt h^g kvalitet p^ sin sjukv^rd. Bland annat kan vi dela med oss av kvalitetsregistrens betydelse för kvalitetsförbättringar, sade Eva Nilsson B^genholm.

Inom EU diskuteras nya regler f^r gr^ns^verskridande h^lso- och sjukv^rd, det vill säga ett gemensamt regelverk som möjliggör för EU-medborgare att s^ka v^rd i ett annat EU-land. Men debatten har inte n^tt den svenska allm^nheten. Endast nio procent svarar att fr^gan om gr^ns^verskridande v^rd har f^tt särskild uppmärksamhet under det senaste ^ret, medan 21 procent av politikerna svarar detsamma.

Unders^kningen visar ocks^Att allmänhet och politiker i Sverige har höga krav p^Arbetsgivare i Europa. Det handlar i första hand om att erbjuda företags-h^lsov^rd, det tycker 95 procent av politikerna och 89 procent av allm^nheten. Men enligt unders^kningen b^r arbetsgivare %en l^kna bidrag till friskv^rd/tr^ning, erbjuda friskv^rd/tr^ning p^Arbets- och inf^ra r^kfri arbetstid.

ARNE MODIG, NOVUS OPINION, ARNE.MODIG@NOVUSGROUP.SE



ANNIKA SUNDSTRÖM, MIX PUBLIC RELATIONS, ANNIKA.SUNDSTROM@MIX-PR.SE



... palliativ vård



LIVET ÄR SOM VIKTIGAST NÄR VI SKA DÖ



Upplevelser av existentiell ensamhet är vanligare än förväntat för en patient som fått en palliativ cancerdiagnos. Likaså känslor av vanmakt, maktlöshet och hjälplöshet. Men patienterna skapade sina högst individuella copingstrategier, med utrymme både för närhet till döden och ett skyddande avstånd. Det visar socionomen och med dr **Lisa Sand** i sin avhandling "Existentiella utmaningar och coping i palliativ cancervård. Erfarenheter hos patienter och anhöriga."

Avhandlingen studerar den existentiella kris som en palliativ cancerdiagnos väcker och som berör både patient och anhöriga. Avhandlingen bygger på djupintervjuer med 20 patienter med en palliativ cancerdiagnos och 20 familjemedlemmar till dem, och på enkätsvar från 103 patienter. I avhandlingen beskrivs olika aspekter av krisreaktionen hos patienterna och deras anhöriga, men även hur patienterna skapar strategier för att hantera sin situation.

Resultatet visar att upplevelser av existentiell ensamhet är vanligare än förväntat, och att de skapar ett stort lidande. Detsamma gäller känslor av vanmakt, maktlöshet och hjälplöshet. Dessa känslor uppkom när något plötsligt inträffat utan att man alls varit förberedd, när olika besvär varit omöjliga att kontrollera eller förklara, när man upplevt sig vara utlämnad till andra för hjälp och stöd, när man känt sig negligerad, varit ofrivilligt ensam eller om man upplevt ovisshet.

Patienterna förnekade inte den egna, förestående döden men de försökte hålla den på ett visst avstånd genom att fokusera på länkar till livet. Dessa livslänkar var "gemenskap", "delaktighet", "hopp" och "fortsättning".

EXISTENTIELL ENSAMHET

Upplevelser av existentiell ensamhet var vanligt förekommande både hos patienter och anhöriga^{1,2}. De beskrev olika förändringar som inträffat under sjukdomstiden och som medfört en alltmer begränsad vardag. De, både patienter och anhöriga, orkade inte arbeta längre eller fortsätta med sina fritidsintressen. Umgänget med andra minskade, dels för att de själva inte orkade men också för att människor dragit sig undan. De hade i allt större utsträckning blivit hänvisade till sig själv och sina egna tankar och känslor. Därmed hade också en del av möjligheterna till skydd mot ofrivilliga tankar och känslor inför döden, som en tillvaro utan sjukdom annars erbjuder, gått förlorade.

Det här gjorde att de var sämre rustade och mer sårbara när de konfronterades med det som direkt eller indirekt påminde om den annalkande döden och konsekvenser av denna. Så här uttryckte en av informanterna detta:

"... och jag har ju inte varit ute på länge beller och sett livet på riktigt. Jag har tid {beviljad av hemtjänsten} att vara ute en gång i veckan men det är aldrig nån som har tid att dra ut mig i rullstolen (...) Jag vet, det är förfärligt men det är som det är och det gör ju också att jag liksom kommer bort från livet, så jag har inte hjälp av det beller när ångesten kommer. (65-årig kvinna)

Olika situationer och händelser som fungerade som utlösande faktorer för den existentiella ensamheten beskrevs. Det kunde vara när man blivit lämnad ensam då man hade behövt stöd, när man blivit ovärdigt bemött eller behandlad på ett sätt så att man känt sig osynliggjord. Upplevelser av att människor dragit sig undan för att de verkat rädda eller obehagligt berörda, var ytterligare sådana situationer som kunde väcka känslor av existentiell ensamhet.

DEN SJUKA KROPPEN

Den sjuka kroppen hade ett grundläggande inflytande på patienters och anhörigas upplevelser under sjukdomstiden^{3,4}. Det var i patientens kropp sjukdomen fanns och det var kroppen som gav signaler som tolkades som tecken antingen på förbättring eller på försämring och som gav upphov till hopp eller förtvivlan.

Patienterna beskrev hur deras kroppar förändrades. Den kropp de var förtrogen med och litade på började göra motstånd och uppvisa tecken på sjukdom. Den gick inte längre att kontrollera som förr och den kunde ha förändrats så påtagligt av sjukdom och behandlingar att de kände sig främmande inför den.

Sjukdomen hade medfört en ökad känslighet för hur den egna kroppen bemöttes och behandlades av andra. När någon berört den egna kroppen på ett icke empatiskt sätt kunde detta framkalla känslor av att vara, inte en människa i gemenskap med en annan människa, utan ett djur. En kvinna med bröstcancer, där hela bröstet måste tas bort, berättade om besöket av den kirurg som skulle operera henne. Denne lyfte upp det sjuka bröstet och sa:

"Jaha, det här tunga hängande, det behöver du väl inte i alla fall!"

Det sätt han tog i hennes bröst och det sätt på vilket han uttryckte sig framkallade känslor hos den här kvinnan av att vara en gris.

"Han stod och ritade på mig som om jag jäklar var en gris som han skulle skära i!" (56-årig kvinna)

Intervjuerna både med patienter och närstående vittnar om hur tiden med sjukdomen varit förenad med en allt större lyhördhet inför den sjuka kroppens signaler och en medvetenhet om kroppens betydelse vid svår sjukdom. Det var utifrån kroppens välbefinnande patienten planerade sin vardag och "ritade kartan för dagen" och det var den som avgjorde hur präglad av sjukdom de närmaste timmarna skulle komma att bli. Också de närstående tolkade tecken från den sjukas kropp och utifrån dessa förhöll de sig och agerade på olika sätt.

Även om man vanligtvis inte räknar med kroppen ur en existentiell aspekt framgår det i denna studie tydligt att livet ytterst vilar på en kroppslig grund.

16 procent av patienterna uppgav att de hade upplevt vanmakt, maktlöshet eller hjälplöshet flera gånger i veckan eller varje dag under vårdtiden, 49 procent hade gjort det då och då medan 35 procent aldrig hade haft dessa upplevelser⁵.

Faktorer som bidrog till patienternas upplevelser av vanmakt, maktlöshet och hjälplöshet var när något inträffat plötsligt, utan att patienten alls varit förberedd, när olika besvär varit omöjliga att kontrollera eller förklara, när de upplevt sig vara utlämnade till andra för hjälp och stöd, när de känt sig negligerade, varit ofrivilligt ensamma eller om de upplevt ovisshet.

"Beskedet om den första diagnosen var mycket psykiologiskt framförd. Ungefär som: 'Gå hem och planera din begravning'. (...) De skulle ha lämnat ett hopp. Deras 'dom' var så kategorisk, 'om ett halvår är du död.'" (50-årig kvinna)

Vanmakt, maktlöshet och hjälplöshet hade sin upprinnelse i en djupt existentiell dimension och berodde ytterst på en oförmåga att kontrollera känslor förknippade med den egna förestående döden⁵.

DE ANHÖRIGAS ANSVAR

Under en existentiell kris provas livsvärden och prioriteringar^{2,6}. Vem är jag? Vad vill jag? Vad är viktigt? är exempel på frågor som är vanliga att patient och närstående ställer sig. Det som är oviktigt väljs bort och skalas av, man kommer nära sin kärna. Detta blev tydligt i familjemedlemmarnas berättelser om sina bevekelsegrunder för att ta ansvar.

De anhöriga hade tagit ansvar för att de verkligen ville göra det men trots detta hade det varit en process som innefattat både med- och motgångar. De hade lärt sig mycket både om sig själv och om viktiga värden i tillvaron, men det hade också varit både fysiskt och känslomässigt påfrestande^{7,8}. Långvariga relationer, kärlek, tillgivenhet och den egna livssynen var de faktorer som starkast bidrog till att ta ansvar.

Är man medmänniska tar man ansvar för en familjemedlem som blivit sjuk. Det är bara så man gör. Att inte göra det hade vara att svika både sig själv och den andre. Under sjukdomstiden fick de sedan en allt större medvetenhet om viktiga värden i tillvaron. De prioriterade sin tid annorlunda och valde bort det som var oviktigt. Detta resulterade i fördjupade relationer inom familjen. Informanterna framhöll också att de lärt sig mycket om sig själva, att de mognat känslomässigt och att det hjälpt dem att fortsätta ta ansvar även när det varit påfrestande.

Från början hade de anhöriga enbart haft patientens välbefinnande i fokus. Under sjukdomens gång hade de emellertid fått en fördjupad insikt om att sjukdomen inte enbart påverkade den som var sjuk utan hela familjen. Ansvaret breddades då till att omfatta hela familjens bästa, inräknat det egna.

"Och nu är det min uppgift att se till att Eva och jag får en så bra tid som möjligt tillsammans. (...) Det viktiga nu är att jag vill stötta Eva. Jag vill ställa upp på henne på alla vis. Samtidigt vill jag inte utplåna mig själv totalt, det vill jag inte göra. Jag har ju också ett liv!" (65-årig make)

Genom att värna om patientens kvarvarande kroppsliga och känslomässiga förhållanden och hennes värdighet och genom att bevara vardagens rutiner, balanserades känslor som förknippades med döden med upplevelser som hör livet till.

De anhöriga underströk att det inte alltid varit enkelt att axla ansvaret, men att inte göra det hade varit att svika både sig själv och den andre. Om de avstått från att axla ansvaret för att bevara en meningsfull vardag fanns risken att känslor av uppgivenhet och meningslöshet skulle sprida sig och prägla tillvaron. Då hade de dessutom exponerat sig för eget dåligt samvete och omgivningens



Patienterna beskrev att det var viktigt för dem att vara en del av en livsflöda, något som hade ett ursprung långt tillbaka i tiden och en fortsättning även sedan de själva dött."

fördömande. Att inte ta ansvar för en familjemedlem som är svårt sjuk betraktas inte med blida ögon av andra.

COPING INFÖR DÖDEN

Alla patienter som intervjuades visste att deras sjukdom var omöjlig att bota. För att orka höll de sin insikt på tillbörligt avstånd men de förnekade den inte. Deras strävan var i stället att begränsa tankar och känslor inför den egna förestående döden och inte låta dessa sprida sig och invadera tillvaron. De behövde helt enkelt vila från döden ibland och gjorde detta genom strategier som hjälpte dem att balansera döden med liv⁹.

I sin "coping" (strategier för att hantera svåra situationer) sökte patienterna byggstenar som överensstämde med deras livssyn och som därför kunde hjälpa dem att bevara en inre struktur och känslomässig balans¹⁰. Det är viktigt att understryka att livet var av primär betydelse i denna process. Genom att hålla fast vid det som länkade patienterna till liv och mening kunde skadliga tankar och känslor inför döden hållas i schack.

Dessa livslänkar var "gemenskap", "delaktighet", "hopp" och "fortsättning", det vill säga motsatsen till dödens ensamhet och upphörande. När patienterna skapade sina copingstrategier använde de sig av alla meningsfulla resurser som fanns att tillgå: egen kraft, andra män-

niskor, djur, natur, en högre makt, hopp, fantasi, dagdrömmar och magiskt tänkande.

Alla former av **gemenskap** var viktiga. Naturligtvis med människor och gärna i vardagen. Våra liv är förankrade i vardagliga rutiner och vardaglighet är därför lugnande. Relationer man tidigare kanske tagit för givna, ofta med de allra närmaste, uppskattades nu mer.

Gemenskap med djur och natur var också viktig och patienterna beskrev att de fått en större känslighet för allt som lever. Tankar om att de själv är en del i ett större kretslopp beskrevs också.

De patienter som intervjuades definierade sig själva som icke religiösa. Det är viktigt att understryka att de trots detta kunde känna gemenskap med en personligt skapad gudsgestalt, skyddsängel, vägledare eller en vakande hand.

Delaktighet är liv och därför är det så viktigt att patienter kan vara delaktiga både i sin vardag och sin vård så länge de önskar det. Som svårt sjuk har man en större känslighet för att bli behandlad som om man inte riktigt räknas. Det blir en påminnelse om att vara på väg mot en avskiljning från den tillvaro man befinner sig i just nu.

"Museer tycker jag mycket om att gå på. Så tar jag mig en kopp kaffe och sitter där. 'Jag kunde ta mig bit', tänker jag när jag sitter där och då känner jag mig triumfatorisk. Det är som att man pressar sig lite för att orka göra saker och så kan man tänka 'Jag är inte sjuk, jag är frisk, titta här sitter jag bland alla friska!'. Med massor av friska människor runt omkring mig, då blir jag nöjd! Då känner jag att jag får en kick, en kick av att jag funkar." (66-årig kvinna)

Att **hoppet** är viktigt i svåra situationer, det vet vi alla. Som svårt sjuk och

som anhörig kan man hoppas på så mycket mer än att den som är sjuk ska bli frisk^{11,9}. Informanterna i den här studien hoppades på att sjukdomen skulle stanna av, att man skulle hinna uppleva våren, en resa eller en dotters bröllop, att den som var sjuk skulle slippa smärta och ångest, att vården skulle kunna fortsätta i hemmet, att närstående skulle orka fortsätta ta ansvar, att slutet inte skulle bli för svårt, att barnen skulle få det bra och mycket, mycket mera.

"Men det sista 'balmstrået', det kommer alltid att vara kvar, det tror jag. Det har ju hänt mirakel förr, visserligen var det 2000 år sen, när Jesus levde, men ändå, va. Mm... Man får ju inte låta sig nedslås av att det var så länge sen, då är det ju snarare så att det är dags nu igen, egentligen."

Tror du på mirakel?

"Ja, det gör jag." (50-årig kvinna)

Patienterna beskrev att det var viktigt för dem att vara en del av en livsfläta, något som hade ett ursprung långt tillbaka i tiden och en **fortsättning** även sedan de själva dött⁹. Att vara bärare av arv, traditioner och kunskaper och att lämna något efter sig var väsentligt.

De trodde också på och satte sin tillit till att döden inte behöver vara det samma som ett absolut upphörande eller totalt utplånande av liv utan att det finns en fortsättning. Både tankar om gemenskap och delaktighet efter döden kunde vara viktiga byggstenar i patienternas copingstrategier⁹. Möjligheten att tillvaron fortsätter efter döden var lugnande.

"Då ser man det, i dödsögonblicket får man veta det, vad man själv kommer att bli... (...) Och sen när man är död då får man träffa dom som har dött i sina nya gestalter, då förstår man det, vilka dom är eller rättare sagt, har varit tidigare...men dom kommer inte och hälsar på dom som är levande." (54-årig man)

"Jag vet inte var jag kommer att ta vägen (efter döden), jag far nog omkring så där. Till mina barnbarn säger jag 'Jag ser er hela tiden men ni kommer inte att se mej'. 'Du kanske kommer att känna min hand på din axel om du har hittat på nåt extra bus'. (56-årig kvinna)



Patienterna skapade sina copingstrategier under en högst personlig och individuell process som rymde såväl närhet till döden som tillbörligt avstånd."

VIKTIGT FÖR VÅRDEN

Den existentiella ensamheten är en del av människans väsen och den kan därför inte elimineras². Däremot kan vi inom vården lindra det lidande som existentiell ensamhet och upplevelser av makt och maktlöshet ger upphov till, genom att bemöta både patienter och anhöriga med respekt och empati så att de känner sig delaktiga och trygga^{12,1,5}. Vi kan sträva efter att lämna allvarliga och svåra sjukdomsrelaterade besked successivt och dessutom erbjuda en generös och effektiv symtomkontroll och låta denna omfatta också psykosociala och existentiella svårigheter.

Trots att anhöriga ofta tar ett stort ansvar i palliativ vård på ett till synes självklart sätt kan där också rymmas utmattning, ambivalens och motstridiga känslor⁸.

Resultaten i den här studien ska inte tolkas som att svårt sjuka ska översköljas av liv för att skonas från tankar om och känslor inför sin död. Patienterna skapade sina copingstrategier under en högst personlig och individuell process som rymde såväl närhet till döden som tillbörligt avstånd⁹. Den processen kan stödjas genom lyhördhet och respekt men den kan aldrig tas över och styras av andra.

Referenser

1. Sand L, Strang P. Existential loneliness in a palliative home care setting. *Journal of Palliative Medicine*. 2006;9(6):1376-87.
2. Yalom I. *Existential psychotherapy*. New York: Basic Books, Inc., Publishers; 1980.
3. Kay Toombs S. *The Meaning of Illness*. London: Kluwer Academic Publishers; 1992.

4. Svenaeus F. *Sjukdomens mening* (Swe). Stockholm: Natur och Kultur; 2003.

5. Sand L, Milberg A, Strang P. Dying cancer patients' experiences of powerlessness and helplessness. *Supportive Care in Cancer*. 2008;Jul;16(7):853-62.

6. Strang P. *Livsglädjen och det djupa allvaret* (Swe). Stockholm: Natur och Kultur; 2007.

7. Hudson P. Positive aspects and challenges associated with caring for a dying relative at home. *International Journal of Palliative Nursing*. 2004;10(2):58-65.

8. Kristjanson LJ, Aoun S. Palliative Care for Families: Remembering the Hidden Patients. *Cancer Journal of Psychiatry*. 2004;49(6):359-65.

9. Sand L, Olsson M, Strang P. Coping Strategies in the Presence of One's Own Impending Death from Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008;Aug 1. [Epub ahead of print].

10. Park C, Folkman S. Meaning in the Context of Stress and Coping. *Review of General Psychology*. 1997;1(2):115-44.

11. Benzein E, Norberg A, Saveman B-I. The meaning of the lived experience of hope in patients with cancer in palliative home care. *Journal of Palliative Medicine*. 2001;15:117-26.

12. Cassell E. *The Nature of Suffering and the Goals of Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2003.

LISA SAND, MED DR, SOCIONOM, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, LISA.SAND@KI.SE



Xeloda i alla linjer och alla kombinationer vid metastaserad kolorektalcancer

Dags att byta ut traditionellt 5-FU mot Xeloda.

Resultaten från XELOX-studien visade att XELOX har minst lika bra effekt som FOLFOX avseende progressionsfri överlevnad.¹ I XELOX-studien jämfördes XELOX (Xeloda + oxaliplatin) med FOLFOX (iv 5-FU/LV + oxaliplatin). Xeloda har nu därför fått en utökad indikation och kan användas i kombination med all kemoterapi i samtliga linjer vid behandling av metastaserad kolorektalcancer.

Xeloda är minst lika effektivt som 5-FU. Men friare.²

Xeloda[®]
capecitabin
VERKSAM DÄR DET BEHÖVS

Referenser: 1. Cassidy J et al. Proc ASCO 2007. 2. Scheithauer et al. ASCO 2007 (Abstr 4098).

XELODA[®] (capecitabin) L01BC06 (R, F), är ett peroralt cytostatikum, en pyrimidinanalog som har indikation: Adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer och för behandling av metastaserad kolorektalcancer. I kombination med docetaxel vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika (tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat) och som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig. Första linjens behandling av avancerad ventrikeltcancer i kombination med en platinabaserad behandlingsregim. Varningar och begränsningar: Dosisbegränsande biverkningar omfattar diarré, buksmärta, illamående, stomatit och hand-fot-syndromet. Kontraindikationer finns för patienter med gravt nedsatt leverfunktion, med gravt nedsatt njurfunktion, anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling, patienter med känd dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) brist, vid behandling med sorivudin eller kemiskt relaterade analoger. Förpackningar och priser (AUP): tablett 150 mg (580 kr) och tablett 500 mg (3597 kr). Produktresumé uppdaterad 2008-01-31. Fullständig produktinformation finns på www.fass.se

”Plastikkirurgen” på Akademiska **BRÖSTREKONSTRUKTION 2.0**

Till avdelning 79B på Akademiska sjukhuset reser kirurger från hela världen för att lära av Rafael Acosta och teamet i Uppsala som har effektiviserat metoden att rekonstruera bröst med så kallad DIEP-lambåteknik. Resultatet är omtalat: halverad operationstid och färre postoperativa komplikationer.

Tisdagsmorgonen är hög och klar och över Uppsalaslätten drar en kylig nordvästlig vind. Inne på avdelning 79B, plastikkirurgiska kliniken på Akademiska sjukhusets är det lugnt i de ljusgula sextiotalskorridorerna. En arbetsplats för totalt cirka 40 personer. Här arbetar man med alla typer av plastikkirurgiska ingrepp, bröstrekonstruktion är ett av dem. I dag är två operationer inbokade, den ena är redan igång. Innan dagens slut kommer två mastektomerade kvinnor att ha fått nya bröst, skapade av kroppsegen vävnad.

– Våra kirurger Rafael och Thorir kommer hit mellan operationerna och äter en sallad om allt går enligt plan. Då får ni chans att ställa frågor, säger Marianne Lindé, sjuksköterska och operationskoordinator i Mikroteamet. En specialiserad arbetsgrupp som ansvarar för bröstpatienterna och som består av två mikrokirurger, två sjuksköterskor, två undersköterskor och en läkarsekreterare.

Marianne och hennes kolleger Kirsi Karhu, sjuksköterska, och Veronica Petersson, samordnande undersköterska, visar vägen till sammanträdesrummet längst ner i den slitna korridoren. Att man här bedriver högspecialiserad vård och får ta emot gäster från hela världen för sina fina resultat rimmar illa med ”utseendet”: gamla lysrör i taket, gulnade furumöbler och nötta plastgolv.

Men man ska som bekant inte döma hunden efter håren. Avdelning 79B är berömd av helt andra skäl än för lokalerna.

– Här utförs troligen flest DIEP-lambåer i Skandinavien, vi har till och med fått indikationer på att vi gör flest i hela Europa. Förra året gjorde vi drygt 100 operationer här, säger Marianne Lindé stolt och håller upp kaffe ur termosen.

DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator) innebär att man flyttar hud, fett och blodkärl från området mellan naveln och pubisbe håringen till bröstkorgen. Blodkärlet sys ihop under mikroskop. S-GAP-lambå innebär att man i stället tar vävnaden från stussen. Bokstäverna står för namnen på vissa blodkärl. Kirurgerna bygger upp ett nytt bröst av vävnaden som på flera sätt är lik bröstvävnad, framför allt på grund av fettsammansättningen.

DIEP-metoden används för att rekonstruera bröst på mastektomerade bröstcancerpatienter på flera håll i landet. I dag utförs operationerna i Uppsala, på Karolinska sjukhuset i Stockholm, i Umeå, Malmö, Göteborg och Linköping. Först med att använda sig av metoden var man i Malmö.

CT-STÖD FÖRKORTAR OP-TIDEN

På Akademiska sjukhusets avdelning 79B arbetar man sedan 2006 med CT-



Det är allt som oftast gäster med när Rafael Acosta och hans kolleger opererar. De senaste besökande läkarna var hemmahörande i Australien, Spanien, Argentina, Storbritannien, Turkiet och Holland.

angio som ett förberedande verktyg för att uppnå bättre resultat vid DIEP-lambåoperationer. Det vill säga man utför en datortomografiundersökning för att i första hand se om patienten är en lämplig kandidat för operation, och om så är fallet kartlägger man de bästa blodkär-



... kliniken i fokus

len i buken. Med CT-angio kan mikrokirurgerna också utföra en virtuell operation.

Användningen av CT-angio har lett till ett minskat antal "översaskningar" vid operation, som annars kan visa sig först när patienten ligger på operationsbordet.

– Tack vare CT-undersökningen tar våra operationer i genomsnitt 3,5 timmar, från snitt till slutet av omläggningen. Före 2006 kunde de ta cirka 10 timmar, berättar Marianne Lindé.

En annan faktor som bidragit till kortade operationstider är ett väl fungerande vårdlag kring bröstrekonstruktionspatienterna. Operation, anestesi och vårdavdelning – samarbetet är väloljat tack vare att alla är väl förtrogna med rutinerna kring bröstpatienterna.

– Tack vare den fungerande vårdkedjan kan vi här på avdelning 79B utföra två DIEP-operationer på en enda dag, och det är unikt.

För att bygga spetskompetens hos mikrokirurgerna har de besökt andra kliniker i världen där de har goda kunskaper i mikrokirurgi och utför många fria lambåer.

Genom att organisera hela personalen på avdelningen i mindre enheter med tillhörande ansvarsområden, har de också bidragit till ökad kompetens, och trivsel.

– Vi arbetar med vår "specialitet" ett par dagar i veckan, resten av tiden roterar vi och arbetar med alla typer av patienter. På så sätt kan vi bygga upp en specialkompetens men ändå ha ett varierat arbete där vi lär oss nytt hela tiden, säger Veronica Pettersson.

– "Man kan alltid bli bättre", är ett av mina favorituttryck. Det går alltid att utveckla och förbättra vårdrutiner. För våra patienter är det en trygghet att samma personal följer patientens väg genom hela vårdkedjan, från det första informationsmötet till att bröstvårtan pigmenteras och behandlingen är avslutad, säger Kirsi Karhu.

NÄTVERK MELLAN PATIENTER

På avdelning 79B finns en medvetenhet om vikten av det psykologiska omhändertagandet av patienten, och här spelar sjuksköterskorna och undersköterskorna huvudrollen. Det handlar om att få patienten att känna sig trygg, och erbjuda



Tränade ögon vet vad de ska leta efter. Efter att ha använt sig av CT-angio sedan 2006 är kan Rafael Acosta och hans kolleger i detalj förbereda operationen när ett bröst, eller båda brösten, ska rekonstrueras med hjälp av mikrokirurgi. På CT-bilderna av buken framträder tydligt det kärl som ska få följa med och bli nytt "bröstkärl".

möjligheter och tillfällen att ställa frågor om bröstrekonstruktionen. Eller bara att få samtala. Teamet har utarbetat ytterligare en lösning för att få omvårdnadsdelen att fungera optimalt.

– Även om vi på avdelningen kan det medicinska och har förståelse för den psykologiska och känslomässiga upplevelsen som är kopplad till bröstrekonstruktion, kan vi inte erbjuda det där som bara en annan kvinna med samma

erfarenheter kan erbjuda. Därför har vi byggt upp ett nätverk där våra före detta patienter fungerar som kontaktpersoner för nya patienter, berättar Marianne Lindé.

– Det fungerar väldigt bra. Vi får ofta höra i efterhand att möjligheten att träffa andra kvinnor som också genomgått bröstrekonstruktion har varit ett enormt stöd.

Man ska minnas att även om bröstrekonstruktion upplevs som någonting positivt i de flesta fall, är operationen och konvalescensen krävande och kan väcka obehagliga minnen till liv hos de kvinnor som tidigare har gått igenom bröstcancer och mastektomi. Plötsligt kan känslorna komma tillbaka.

– Då är det skönt att få höra att det blir bra med tiden, av någon som fak-



tiskt har gått igenom samma sak själv, säger Veronica Pettersson.

För att öka patientsäkerheten på avdelning 79 B använder man sig av en invasiv doppler som kopplas på kärlet under operation. Med den övervakar man blodflödet i lambån under hela vårdtiden. Genom täta kontroller av blodkärlet under det första dygnet har antalet postoperativa komplikationer minskat bland de bröstopererade.

– Vi vet av erfarenhet att risken för komplikationer är som störst det första

Undersköterska Ida Larsson har fått lära sig att pigmentera hos "landets bästa" skönhetsstauerare på privatklinik i Stockholm: – Jag pigmenterar en vårtgård runt den nya vårtan i en färg som stämmer med patientens. Oftast fyller jag på med färg på det "gamla" bröstet, så de blir så lika varandra som möjligt.

dygnet efter operationen. Med hjälp av dopplern kan vi snabbt agera för att avhjälpa problemet. Det vanligaste är att det fastnat koagel i något kärl, berättar Marianne Lindé.

Efter en vecka på avdelningen får patienten åka hem, och därefter är det återbesök vid ett par tillfällen. Tidigast efter 6–8 månader görs bröstvårtan.

– Kirurgen skär en stjärna i huden på platsen där bröstvårtan ska vara, och snurrar flikarna som en kanelbulle. Ingreppet tar cirka 30 minuter och görs under lokalbedövning, berättar Kirsi Karhu.

Ytterligare tre månader senare kommer patienten till mottagningen för att pigmentera vårtgård och bröstvårta, och även fylla på med lite färg på det "gamla" bröstet så att bröstet blir så lika som

... kliniken i fokus



På kliniken har man investerat i en invasiv doppler som placeras på det blodkärl som är att betrakta som "huvudkärl" i det nyskapade bröstet. Genom täta kontroller av blodflödet kan eventuella postoperativa komplikationer upptäckas tidigt.

möjligt. Därmed är patienten färdigbehandlad.

Hur kommer det sig att just ni på avdelning 79B har blivit så framgångsrika i att rekonstruera bröst med DIEP-lambåteknik?

Marianne, Kirsi och Veronica tittar på varandra och svarar, nästan med en mun:

– Rafael.

Rafael Acosta är mannen bakom den framgångsrika vidareutvecklingen av DIEP-lambåmetoden på Akademiska sjukhuset, enligt hans medarbetare. En engagerad läkare som alltid ser möjligheter till förbättringar i den kliniska vardagen och som har ett stort kontaktnät ute i världen. En kirurg som inser värdet av kunskapsutbyte.

– "Man ska alltid jämföra sig med de bästa", är ett uttryck som Rafael ofta använder. Frågan är vem han ska jämföra sig med nu när han hör till de bästa, säger Marianne Lindé och de andra nickar instämmande.

Från Argentina, Storbritannien, Holland, Turkiet, Spanien kom besökarna i den senaste studiegruppen. Kirurger som tagit sig till den lilla staden i norr där man har genomfört 900 fria lambåoperationer, varav 600 bröst, sedan starten oktober 1999.

Hur ofta får ni besök av kirurger från svenska kliniker?

Marianne Lindé funderar ett slag:

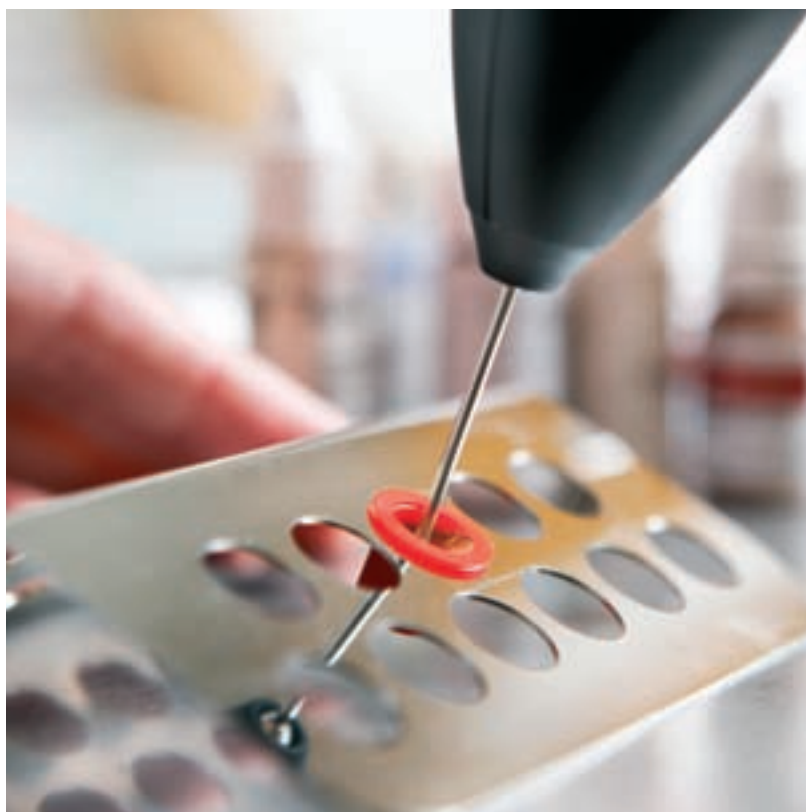
– En gång tror jag det har hänt...

Dörren öppnas och in kommer Rafael Acosta med operationsmössan på sned. Om en stund ska nästa patient tas om hand på Op, där kollegan Thorir Audolfsson har avlöst honom.

Vi har fått höra att det är tack vare dig som kliniken har blivit världsledande inom diep-operationer?

– Nej, nej! Det är hela avdelningen: läkare, sjuksköterskor, undersköterskor – det är allas förtjänst, säger han snabbt och allvarligt.

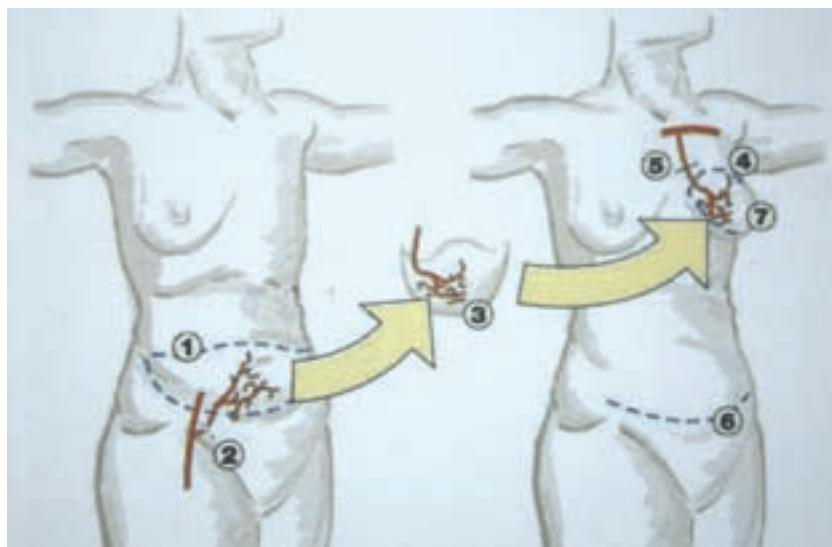
Rafael Acosta vill absolut inte ta åt sig någon ära utan berättar om beslutet



Mastektomi och rekonstruktion

- I USA gör 30 procent av mastektomerade kvinnor bröstrekonstruktion. I Danmark är motsvarande siffra 10 procent. Ingen svensk studie har gjorts i ämnet, men man uppskattar att minst 10 procent av de svenska kvinnorna går igenom bröstrekonstruktion.
- Erfarenheten av att förlora ett bröst upplevs som oväntat "stort" och påverkar självkänslan negativt. Många kvinnor drabbas av någon form av depression.
- Den första tiden efter att kvinnor har tagit bort bröst upplever många att utseendet "inte är så viktigt" och utesluter därför tanken på ett nytt bröst. Man har fullt upp med att vara tacksam för att man lever. Efter ett tag upplever dock många att de saknar sitt bröst, mer än de kunde ha föreställt sig, och att det kan vara traumatiserande att se annorlunda ut. Dessutom upplever många att avsaknaden av bröstet är en ständig påminnelse om cancer.
- Kvinnor som väljer att genomgå bröstrekonstruktion gör det av både psykiska och fysiska skäl eftersom man längtar efter normalitet. Symmetri är ett vanligt förekommande skäl till att genomgå rekonstruktion, liksom att undvika en extern protes.
- Det vanligaste är att göra bröstrekonstruktion cirka ett år efter mastektomin. Då är operationssåret läkt, och patienten har haft tid på sig att hantera den livskris som en cancerdiagnos innebär för de allra flesta.
- Kvinnor vill gärna ha stöd från andra kvinnor som genomgått mastektomi och rekonstruktion.
- Många kvinnor som gått igenom rekonstruktion har upplevt att omgivningen ibland betraktat dem som fåfänga för att de har gått igenom bröstrekonstruktion. Fortfarande finns en syn på ingreppet som "lyx".
- Kvinnor som avvaktar ett tag efter mastektomin innan de går igenom rekonstruktion, upplever förbättrad kroppsuppfattning och självkänsla efter rekonstruktion, i högre utsträckning än de som går igenom direkt rekonstruktion.

Källor: Harcourt & Rumsey, 2001, Elberg, et. Al, 1995, Abu-Nab & Grunfeld 2007; Nissen, et.al 2002; Contant, et.al 2004, Hill & White, 2008, Wehrens et al. 2005,



– Kvinnor som har opererat bort ett bröst säger ofta att de inte känner sig hela. Ibland kan vi se skillnad i kroppshållningen på våra före- och efterbilder. Före rekonstruktion åker axlarna framåt. På efterbilderna sträcker de på sig, glada över båda sina bröst, säger Kirsi Karhu.

som fattades av klinikledningen för snart 10 år sedan.

– När det handlar om kompetenssatsningar krävs alltid att någon på ledningsnivå tror på idén, och är beredd att satsa. Som alltid med ny teknik är det dyrt i själva investeringsögonblicket. Men det blir ändå alltid billigare än att inte göra investeringen. Det gäller bara att någon tar ansvar och fattar ett beslut.

– Jag har för mig att vi fick 250 000 kronor för att bygga upp verksamheten – då 1999 när jag presenterade mitt förslag för sjukhusledningen. Men vi använde bara hälften. De pengarna har man räknat hem flera gånger vid det här laget, säger Rafael och sveper ett glas vatten.

SMÅ SMARTA JUSTERINGAR

Det handlar om hur man använder sina resurser, menar Rafael Acosta som framstår som en gammaldags hemmafru som vet hur man får hushållspengarna att räcka länge. Och det genom att göra små smarta justeringar i vardagen, läs: arbetsgången. Allt från att använda tekniken på bästa sätt – för att lära sig så mycket som möjligt om patienten före och efter operation. Till att komma på att man sparar tid om man tar hiss 6 i stället för 7 när patienten ska transporteras mellan operation och vårdavdelning. Allt är Rafael Acosta och petar på, för att förbättra både för patient och personal.

– Det finns till och med en studie som visar att det är bäst att låta operatören välja musik i operationssalen, för

då blir resultatet som bäst, säger Rafael Acosta och ler.

När det gäller resultaten av olika typer av bröstrekonstruktion, i estetisk bemärkelse, är många överens om att bröst skapade av kroppsvävnad är de mest naturtrogna, inte minst för att de med tiden blir lagom hängiga. Många kvinnor som har genomgått bröstrekonstruktion anger att de önskade så naturliga bröst som möjligt, och dessutom ville undvika främmande material i kroppen och att det var därför de valde DIEP-metoden. Att resultatet av kroppsegna bröstrekonstruktioner är bland de bättre är något som till och med Socialstyrelsen tillstår:

”... de autologa rekonstruktionerna ger ett följsamt bröst med naturlig form” och ”Autolog vävnad ger mer bestående symmetri, eftersom form och volym bättre följer kvinnans åldrande och viktförändring”.

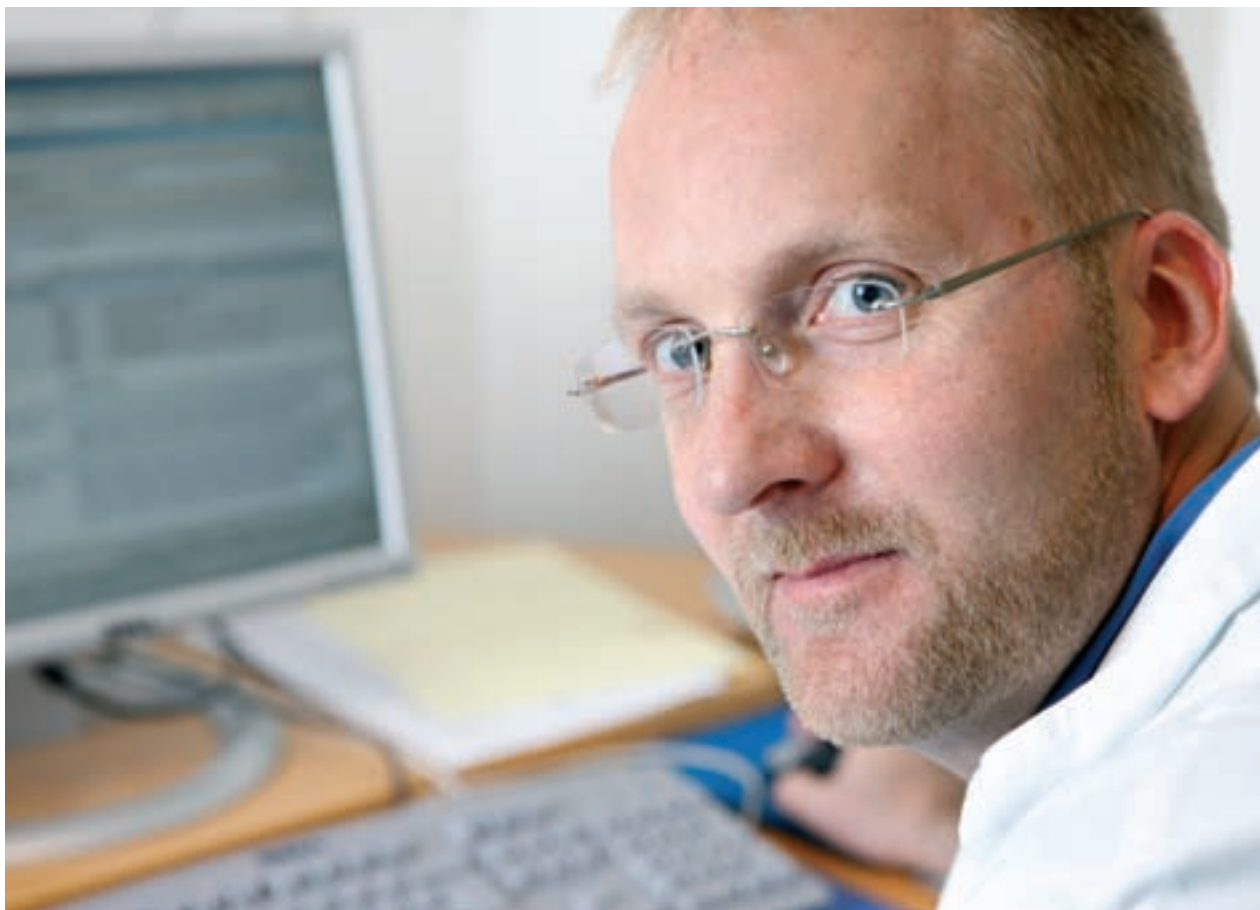
– En klar fördel med ett DIEP-bröst är att det åldras som ett vanligt bröst. Tyngdlagen påverkar det nya bröstet precis som det befintliga. I går talade jag med en av våra första patienter, hon gjorde sitt bröst för åtta år sedan. Hon sa: ”Jag har gått upp i vikt men det har mitt bröst också – det ser jättebra ut”, berättar Marianne Lindé.

– Trots att DIEP-metoden är den bästa är det många kvinnor som förvägras att få nya bröst med metoden. Trots att de önskar det! Det gäller att bo i rätt landsting, säger Rafael Acosta med en rynka i pannan: 6 000 svenska kvinnor får bröstcancer varje år i Sverige, 600 av dem blir mastektomerade. Det vore intressant om någon ställde frågan till dem: vilken slags bröstrekonstruktion vill du helst ha?

INTE LÄNGRE DYRARE

Varför har då inte DIEP-lambåarna slagit igenom större, om det är ”den bästa” av metoder? Det handlar om kostnader förstås. DIEP-operationer tar tid och kräver mikrokirurgkompetens. Patientens sjukskrivningstid är 4–6 veckor eftersom konvalescensen gäller både bröstrekonstruktion och bukplastik. Rafael Acosta viftar med handen i protest.

– DIEP-metoden har haft ett rykte om sig att vara dyr, men det har vi kunnat motbevisa flera gånger vid det här laget, och det har vi studier på. Tack vare CT-angion, kompetenssatsningen



Thorir Audolfsson är en av de två mikrokirurgerna i teamet. Han kom till Sverige och Akademiska sjukhuset från Island under sin specialistutbildning, och blev kvar. – Både jag och Rafael har periodvis arbetat i andra länder för att lära oss av andra.

– Vi får remisser hit från olika onkologer och bröstkirurger i hela regionen. Alltså de landsting som har avtal med Akademiska sjukhuset. Bröstpatienterna får komma på en informationsträff där vi berättar om de olika metoder som finns för att rekonstruera bröst. Därefter får patienten tänka över om hon vill genomgå bröstrekonstruktion och med vilken metod”, säger Marianne Lindé och Veronica Pettersson.



och dopplern har behandlingen effektiviserats så att den inte längre är dyrare än andra metoder. En DIEP-opererad patient är nämligen färdigbehandlad när den nya bröstvårtan är klar. Till skillnad från bröstopererade med silikonimplantat som måste genomgå flera korrigeringsingrepp under en livstid. Och det kostar.

Finns det några kvinnor som inte kan gå igenom DIEP-operationer?

– Allt är beroende av CT-angion. Man måste vara kärldfri och dessutom nikotinfri, sedan tre månader. Det handlar trots allt om mikrokirurgi – att flytta och sy ihop kärl. Därför har rökare sämre möjligheter, säger Rafael Acosta.

Koagulationsrubbing är ett annat hinder för DIEP-operation, och hos kvinnor som har genomgått flera bukoperationer kan det vara svårt att hitta vävnad och kärl i buken.

– Högt blodtryck är däremot inga problem, om man medicinerar korrekt, förklarar Marianne Lindé.

På avdelning 79B är man väl medveten om att evidensbaserad medicin är den enda vägen till att vinna gehör för framtidens behandling.

– Bara i år har Rafael varit delaktig i åtta studier, säger Marianne Lindé. Alla är antagna för publicering i olika internationella tidskrifter.

METODER FÖR BRÖSTREKONSTRUKTION

1. Rekonstruktion med implantat

a. Permanent protes

Protesen placeras submuskulofasciellt. Lämpar sig för kvinnor med små bröst med bra kvalitet på vävnaden.

b. Expanderimplantat

Implantatet är påfyllningsbart och fylls på successivt under 1–2 månader via en subkutan påfyllningsnippel för att få önskad volym. Ofta är implantatet lite överfyllt under 3 månader för att sedan tappas ur till planerad volym för att få ett mjukare bröst med mer naturlig form. Rekonstruktion med implantat kan göras som ett- eller tvåstegsförfarande. Vid tvåstegsförfarande byts det temporära expanderimplantatet ut mot en permanent protes.

2. Rekonstruktion med lambå och implantat

a. Fasciokutan lambå

Ex. killambå med samtidig implantatinläggning.

b. Muskelokutan lambå

Ex. latissimus dorsilambå (LD-lambå) med samtidig implantatinläggning. Metoderna används framför allt på patienter med vävnadsbrist efter mastektomi och kan även vara ett alternativ för vävnadstäckning vid excision av utbredda lokala metastaser. Rekonstruktion med LD-lambå lämpar sig väl för strålbehandlade patienter.

3. Rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad (plastikkirurgisk kompetens krävs)

a. LD-lamba

LD-lambå utan implantat vid små bröst eller om mycket subkutan vävnad medtages i lambån, s.k. "extended" LD-lambå.

b. TRAM-lambå (transversell rectus abdominis muskulokutan lambå) Brösten rekonstrueras med hud, fett och muskelvävnad från buken. Det utförs antingen som stjälkad lambå eller med mikrokirurgisk teknik, så kallad fri TRAM. Risken för bukväggsbräck är 5–10 procent och i en tredjedel av fallen uppstår en svaghet eller buktning av främre bukväggen.

c. DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforatorlambå) eller andra så kallade perforantlambåer. Detta är mycket avancerade operationer som endast utförs på universitetssjukhus med rekonstruktiv mikrokirurgisk kompetens.

Operationsmetoderna under punkt 2 och 3 ovan ger patienten nya ärr, men särskilt de autologa rekonstruktionerna ger ett följsamt bröst med naturlig form. Tidigare genomgången bukkirurgi, övervikt och rökning begränsar möjligheterna vid denna kirurgi, som bäst lämpar sig för strålbehandlade patienter.

Ur Socialstyrelsens: "Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård"



De flesta patienter som kommer till Kirsi Karhu och de andra i DIEP-teamet är födda på 50-talet. – Vi har också ett fåtal unga patienter som efter cancergenetisk utredning har fått besked om att de bär på genen för den ärftliga formen av bröstcancer, och som väljer att ta bort båda bröstet i förebyggande syfte.

Behovet av säkra och ändamålsenliga bröstrekonstruktioner ökar stadigt enligt Rafael Acosta.

– "There is a need for speed". Vi är redan många som betraktar DIEP-lambåerna som the golden standard, nu är det upp till politiska beslutsfattare och sjukhusledning att göra sitt för att kvinnor som gått igenom bröstcancer och mastektomi ska få möjlighet att få välja bröstrekonstruktionsmetod.

Det finns ett EU-beslut på att de metoder som ska användas vid bröstrekonstruktion ska vara effektiva och ändamålsenliga, både för samhället och patienten.

– Mitt mål är att visa alla kolleger att DIEP-metoden är något de ska satsa på, eftersom den ger de bästa resultaten för patienten och inte är så dyrbar som den tidigare har varit. Vi har erbjudit våra tjänster och sagt att vi kan bilda ett rikstäckande centrum här på Akademiska sjukhuset om sådana önskemål finns. Vi får väl se vad som händer, säger Rafael Acosta och tittar på klockan.

Det är dags för dagens operation nummer två. Han rättar till sin pappmossa och vinkar när han försvinner ut genom dörren.

HELENA LINDSTRÖM, 35 ÅR.

Fick ett nytt bröst för ett år sedan på avdelning 79.

– Min tumör i bröstet upptäcktes vid mammografi. Den var liten och man sa att den hade upptäckts i ett tidigt skede. Därför beslöt man att bara ta bort bröstkörteln. Alltså man tömde bröstet på sitt innehåll och lät hud och bröstvärta vara kvar. Så när Rafael och teamet på Akademiska skulle återskapa mitt bröst "fyllde de på" med material från mig mage.

– Nu har det gått ett år sedan rekonstruktionen och resultatet är jättefint. Det nya bröstet är lite mer välfyllt och fastare än det gamla, men vad jag har hört kommer det att hänga till sig med tiden.

– Jag är väldigt nöjd med behandlingen på Akademiska. De bildar ett helt otroligt team sköterskorna och läkarna. De är inte bara

proffsiga rent medicinskt, de är också vänliga och förstående och allt är så välorganiserat. Inte bara jag utan även min sambo kände sig mycket väl omhändertagen.

ULRIKA TISELIUS, 44 ÅR.

Fick två nya bröst i mars i år, på avdelning 79.

– I februari förra året fick jag och min syster reda på att vi bar på cangergen BRCA1 som innebär hög risk för bröst- och äggstockscancer. Många i min släkt bär på samma genförändring, bland annat min mor, moster och tvillingsyster. Jag beslöt mig för att ta bort bröstet i förebyggande syfte.

– Jag skilde mig från de andra på första informationsmötet. Jag var där med en känsla av oro, de andra som alla haft cancer var där med "lättnad". Men jag fick ett bra bemötande på avdelningen. Jag kunde

ställa frågor, de visade bilder och framförallt allt förmedlade de kontakt med andra bröstopererade kvinnor.

– Personalen förstår verkligen hur viktigt det är att skapa nätverk för bröstopererade. Och Rafael och hans team hör ju till de bästa i världen!

– Min tvillingsyster som bor i Göteborg tog också bort sina bröst och bestämde sig för rekonstruktion. Vi har helt olika upplevelser. Hon stångade sig blodig hos sjukhusledning och politiker för att få DIEP-bröst precis som jag. Men hon erbjöds bara metoden med silikonimplantat.

– Vi är enäggstvillingar med samma genförändring och bor i samma land – men vi fick inte samma behandling. Mycket märkligt.

CHARLOTTE SCHRÖDER, MEDICINJOURNALIST



JEANETTE HÄGGLUND, FOTOGRAF



multiferon®

human leukocyte interferon-alpha

Six α -subtypes in play

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

Multiferon® humant leukocyt interferon-alfa.

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

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se. Senaste översynen av informationen 2008-01-30.

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



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

Drottninggatan 98, 111 60 STOCKHOLM
Tel: 08-412 98 00, www.swedishorphan.com

Det finns stora problem med att finna rätt behandling till rätt åldersgrupp vid behandling av äldre med lungcancer. Varje patient bör till exempel ha en fullständig bedömning av den fysiska funktionen vid behandlingsstart. Det är endast genom stora prospektiva randomiserade studier som tillämpats på äldre som vi kan få svar på våra frågeställningar, skriver överläkare **Hirsh Koyi**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, och lungenheten, Medicincentrum, Gävle sjukhus, som gjort en sammanställning utifrån ett möte med "International Expert Panel" om behandling av äldre med avancerad icke småcellig lungcancer som hölls för cirka fyra år sedan.

Aldrandet i populationen i västvärlden har blivit ett växande hälsoproblem. På grund av den ökade livslängden i utvecklingsländerna har proportionen äldre i dessa länder ökat. I Japan på 70-talet var till exempel 7,9 procent av befolkningen 65 år eller äldre. En siffra som har ökat till 17,3 procent i början av år 2000 och som beräknas öka till 29,6 procent år 2030¹. Cirka 60 procent av all cancer och två tredjedelar av dödsfallen drabbar personer som är äldre än 65 år².

Mer än hälften av alla patienter med lungcancer är äldre än 65 år och 30 procent är äldre än 70 år³. Åldersgränsen för att bli kallad gammal är inte helt fastställd men man brukar sätta en gräns vid 70 år. Det låga antalet studier genomförda med äldre patienter med lungcancer och det generellt låga antalet äldre deltagare i studier har lett till att det finns många obesvarade frågor kring äldre och lungcancer⁴. De flesta data kommer från retrospektiva studier.

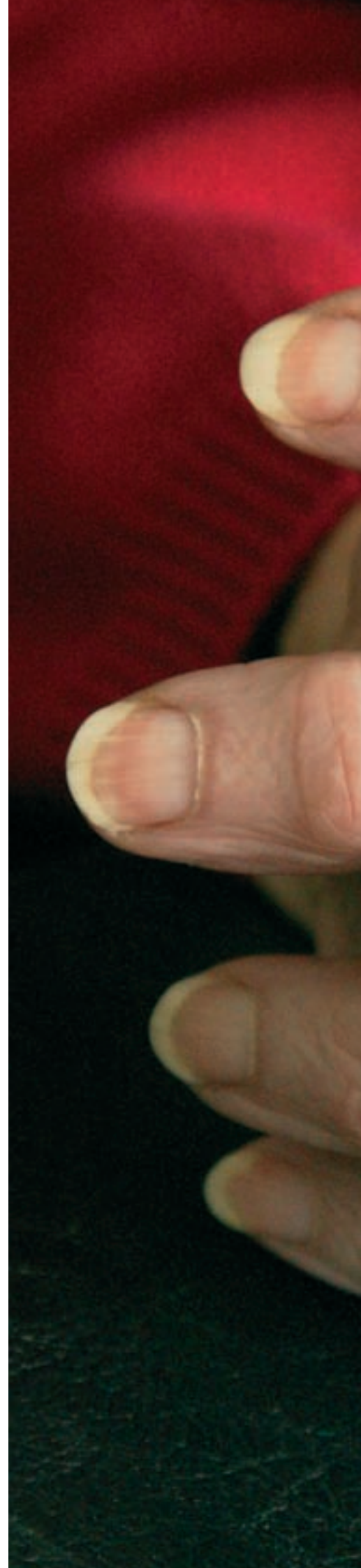
HAR ÄVEN ANDRA SJUKDOMAR

Äldre patienter tolererar cellgifter sämre än yngre på grund av försämrad organfunktion och komorbiditet. Nedsatt le-

ver-, njur- och benmärgsfunktion har en negativ inverkan på toxicitet, speciellt av cisplatin. Generellt har äldre patienter dubbelt så många andra sjukdomar som den yngre populationen, vilket bör tas med i beräkningen när man behandlar äldre med cellgifter⁵.

Många studier (eller retrospektiva översiktsartiklar) har visat att ålder inte är en negativ prognostisk faktor när det gäller överlevnad vid icke småcellig lungcancer⁶. Den största studien analyserade prognostisk betydelse av 77 variabler, inklusive ålder, för 5 000 patienter med icke operabel icke småcellig lungcancer⁷. Ålder hade ingen påverkan på överlevnad. Den viktigaste prognostiska faktorn var i stället performance status (PS), tumörutbredning, tumöromfattning och viktnedgång de sista sex månaderna. Trots dessa observationer har man övervägt att använda kronologisk ålder som en absolut eller relativ kontraindikation vid behandling av patienter med icke småcellig lungcancer.

Earle och medarbetare studerade 6 308 patienter, äldre än 65 år med diagnosen icke småcellig lungcancer stadium IV och noterade att endast 21,5 procent av patienterna hade fått cell-





Cellgiftsbehandling

BEHÖVER ANPASSAS TILL ÄLDRE PATIENTER MED LUNGCANCER

giftsbehandling någon gång under sjukdomstiden⁸.

De senaste åren, sedan påvisande av den positiva effekten av cellgifter hos äldre⁹ och användningen av bättre tolererade läkemedel, har den nihilistiska attityden vid behandling av äldre patienter med lungcancer minskat.

citet (HR 0,61; 95 procent CI, 0,38–0,98; P=0,04). Författarna sammanfattar med att adjuvant cellgiftsbehandling inte bör undanhållas äldre patienter¹³. Däremot kan studier som är genomförda på yngre patienter inte appliceras rakt av på äldre patienter. I själva verket tål äldre cellgifter sämre på grund av komor-

vändes vid behandling av äldre med icke småcellig lungcancer. I fas II-studier hos äldre med avancerad icke småcellig lungcancer har responsen på cellgiftsbehandling varierat mellan 5 och 39 procent med medianöverlevnad mellan 5 och 10 månader^{20,21,22,23,24}. Toxicitetsprofilen i studierna var milda med låg frekvens av hematologiska och icke-hematologiska biverkningar.

I en randomiserad fas III-studie från Italien, ELVIS (the elderly lung cancer vinorelbine italian study), visades för första gången nyttan av cellgiftsbehandling hos äldre patienter med avancerad icke småcellig lungcancer²⁵. Patienter äldre än 70 år randomiserades antingen till allmän palliation eller vinorelbin 30 mg/kvadratmeter dag 1 och 8 var tredje vecka, högst sex kurer. Primär endpoint i studien var livskvalitet.

När 161 patienter analyserades visade det sig att patienter i vinorelbingruppen hade signifikant längre överlevnad (28 jämfört med 21 veckor; log-rank test P=0,03), bättre överlevnad vid sex månader (55 procent mot 41 procent) och vid ett år (32 procent mot 14 procent) jämfört med de som inte fick cellgiftsbehandling. Som väntat hade patienterna i vinorelbingruppen mer illamående och kräkningar, förstoppningar, perifer neuropati och håravfall. Dock hade patienter i vinorelbingruppen bättre kognitiva, sociala och fysiska funktioner samt mindre trötthet, smärta, andfäddhet och hosta jämfört med kontrollgruppen. Senare visade studier med peroralt vinorelbin hos äldre acceptabel toxicitet och jämförbar överlevnad^{26,27}.

Gemcitabin är en av de mest använda läkemedlen vid behandling av icke småcellig lungcancer. Före användandet av gemcitabin i fas II-studier visade retrospektiva data lovande tolerabilitet och aktivitet och ingen skillnad i resultat mellan äldre och yngre patienter 57–59 år gamla. I några fas II-studier på äldre patienter (70 års ålder) med avancerad icke småcellig lungcancer visade gemcitabin en respons mellan 18 och 38 procent och medianöverlevnad var mellan 6,8 och 9 månader^{28,29,30,31,32}. Gemcitabin var tolerabel. Endast två av studierna visade grad 3–4 grad hematologisk toxicitet.

I en genomgång av två fas II-studier med paklitaxel 210 mg/kvadratmeter var tredje vecka jämfördes skillnaden i

”Mer än hälften av alla patienter med lungcancer är äldre än 65 år och 30 procent är äldre än 70 år.”

ADJUVANT CELLGIFTSBEHANDLING

En nyligen publicerad metaanalys, LACE (lung adjuvant cisplatin evaluation), har utvärderat fem randomiserade fas III-studier med sammanlagt 4 584 patienter som fick cisplatinbaserad kombinationsbehandling. I analysen fastslogs att cisplatinbaserad adjuvant cellgiftsbehandling är standard vid stadium II–IIIA vid radikalkirurgi¹⁰. Uppdaterade riktlinjer från Cancer care Ontario och American society of clinical oncology (ASCO) bekräftar detta¹¹.

Inga specifika prospektiva data är tillgängliga när det gäller adjuvant cellgiftsbehandling hos äldre. En marchande analys gällande effekten av cisplatinbaserad adjuvant cellgiftsbehandling vid radikalopererade patienter hos tre åldersgrupper visade ingen signifikant överlevnadsskillnad (yngre än 65 år HR 0,82; 65–69 år HR 1,01; äldre än 70 år HR 0,90). De äldre patienterna fick färre antal cellgiftskurer och toxicitetsfrekvensen var lika i de olika åldersgrupperna¹².

Nyligen har en retrospektiv genomgång av patienter äldre än 65 år som behandlats med adjuvant cellgiftsbehandling i JBR10-studien publicerats. Patienter med stadium Ib–II, som genomgick radikalkirurgi, inkluderades postoperativt till observation eller cisplatin plus vinorelbin fyra kurer. Totalt 155 äldre patienter inkluderades (78 i observationsgruppen och 77 i cellgiftsgruppen).

Trots att de äldre patienterna fick lägre cellgiftsdoser än de yngre hade de förbättrad överlevnad och acceptabel toxi-

biditet och nedsatt organfunktion och efter operation föreligger hög risk för cellgiftsrelaterad toxicitet.

ANITA-02-studien (adjuvant navelbine international trialist association) – adjuvant cellgiftsbehandling med endast vinorelbin hos patienter som inte kunde behandlas med cisplatinbaserad kombinationsbehandling – kommer förhoppningsvis att visa intressanta data trots att studien avslutades tidigare än beräknat på grund av långsam rekrytering. Randomiserade studier med neo-adjuvant kemoterapi designad för äldre har aldrig genomförts tidigare och i dagsläget finns inga planer på att genomföra sådana studier heller. Däremot finns det en del pågående neo-adjuvanta studier för hela populationen. Neo-adjuvant är intressantare och lämpligare än adjuvant behandling för äldre patienter, på grund av biverknings- och toxicitetsprofilen.

SINGELTERAPI SOM STANDARD

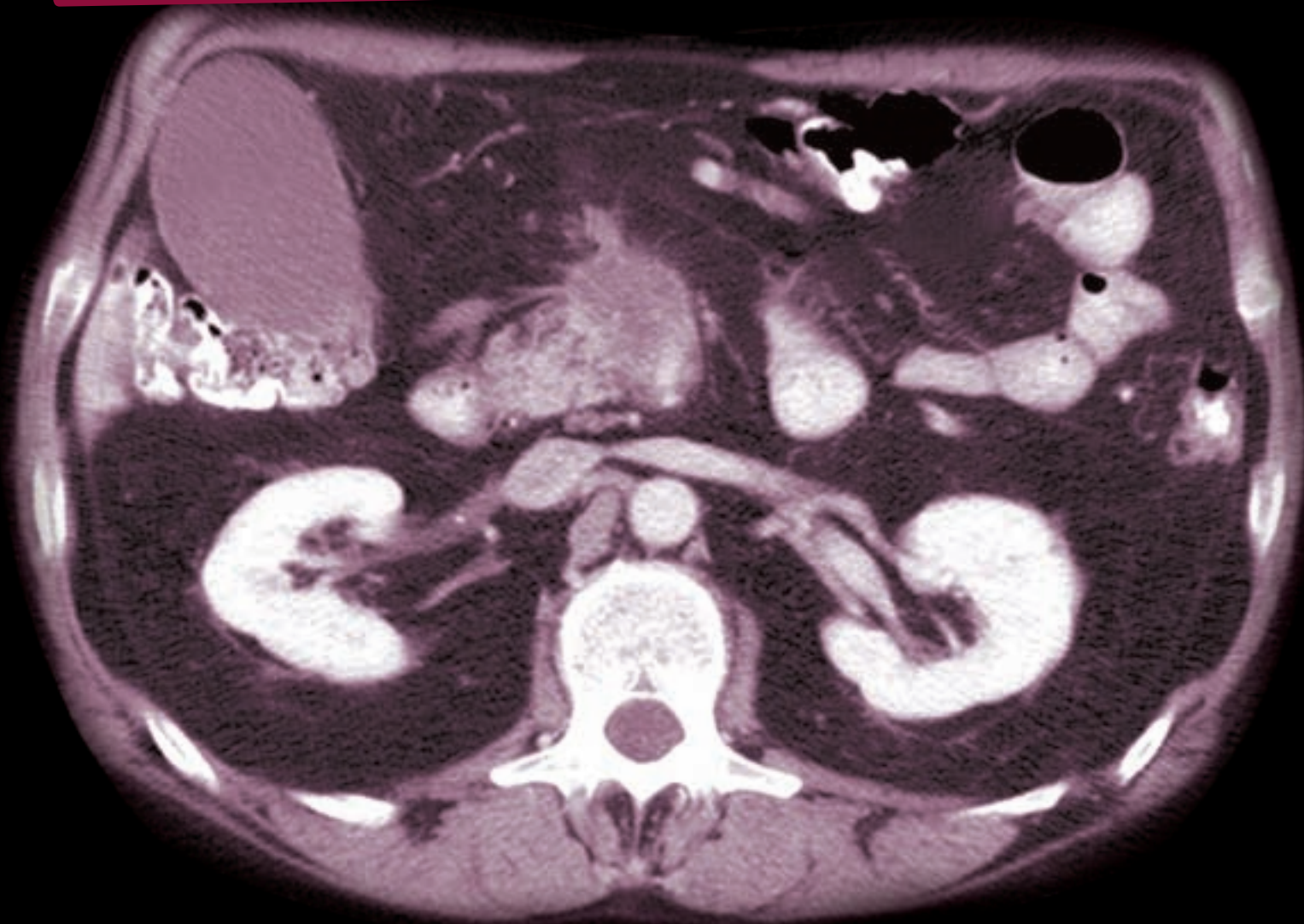
De flesta patienter med lungcancer har avancerad sjukdom vid diagnos. Därför är cellgift det första behandlingsalternativet. En singelterapi med tredje generationens cytostatika är därför ett standardalternativ vid behandling av äldre patienter med avancerad icke småcellig lungcancer. Denna rekommendation kommer från fyra fas III-studier^{14,15,16,17} från senaste uppdaterade ASCO-riktlinjerna¹⁸ och från expertgruppen International consensus on elderly patients¹⁹.

Cellgiftsbehandling med endast ett läkemedel (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel) var det första som an-

Diagnos: **AVANCERAD PANKREASCANCER**

Ettårsöverlevnad med Tarceva plus gemcitabin: **23,8%**^{1,2}

Ettårsöverlevnad med enbart gemcitabin: **19,4%**^{1,2}



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

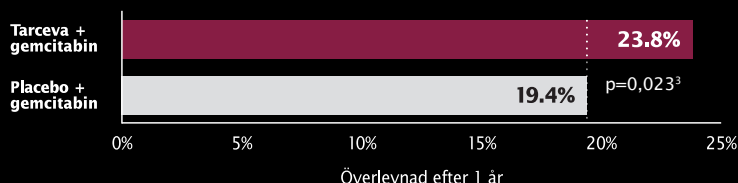
Tarceva är ett framsteg inom förstahandsbehandling av pankreascancer. Den patient som fått diagnosen avancerad pankreascancer kan leva längre med Tarceva.

Tarceva är det första läkemedlet som i kliniska studier visat en förbättrad överlevnad jämfört med enbart gemcitabin i den här patientgruppen.

Kliniska studier visade att ettårsöverlevnaden med Tarceva plus gemcitabin var 23,8 %, jämfört

med 19,4 % med placebo plus gemcitabin.^{1,2}

Förskriv Tarceva och ge patienter med diagnosen avancerad pankreascancer chansen att leva längre.



1. Tarceva® (Erlotinib) produktresumé, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2. Data on file, OSI Pharmaceuticals, Inc. 3. Malcolm Moore et al. JCO 25:1960-66 (2007).

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

Produktresumé uppdaterad 18 januari 2008. Indikationer: *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. **För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.**

Tarceva®
erlotinib

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

resultat mellan patienter yngre än 70 år och patienter äldre än 70 år med icke småcellig lungcancer. Studien visade ingen skillnad i respons och överlevnad mellan de två åldersgrupperna. Däremot förekom mer toxicitet och neutropenier hos de äldre patienterna (89,3 jämfört med 73,9 procent)³³. I ett försök att minska på toxiciteten har paklitaxel använts i tre fas II-studier med en total respons (OR) på 3 till 23 procent, medianöverlevnad mellan 6,8 och 10,3 månader och en acceptabel tolerabilitet^{34,35,36}.

När det gäller docetaxel, har en fas I-studie med veckovis docetaxel 30 mg/kvadratmeter visat hög andel av benvärgstoxicitet (myelosuppression) hos äldre patienter med avancerad icke småcellig lungcancer, medan ingen hematologisk toxicitet visades hos de patienter som startade behandlingen med 25 mg/kvadratmeter³⁷. En partiell respons (PR) med 20 procent visades. I en annan fas II-studie visade sig docetaxel 36 mg/kvadratmeter veckovis vara väl tolererad med endast 8 procent av patienterna som visade grad 3-leukopeni och ingen grad 4-benvärgstoxicitet³⁸.

Objektiv respons noterades hos 18 procent av patienterna, medianöverlevnaden var fem månader och ettårsöverlevnaden var 27 procent. En fas II-studie med två olika behandlingar med docetaxel (veckovis eller var tredje vecka) hos äldre eller hos patienter med nedsatt allmäntillstånd (PS 2) bekräftade likvärdig effekt men lägre hematologisk toxicitet för veckovis schema (30 mg/kvadratmeter)³⁹.

ITALIENSKA STUDIER

Den mest studerade icke cisplatinbaserade kombinationen var gemcitabin plus vinorelbin. I fas II-studier hos äldre patienter eller patienter med dålig PS har responsen varit mellan 18 och 65 procent, medianöverlevnad mellan 7 och 10 månader och ett års överlevnad mellan 31 och 37 procent^{49,63,64,65,66}.

Två fas III-studier med kombinationsbehandling har genomförts i Italien. Den första av Frasci och medarbetare⁴⁰. I studien jämfördes gemcitabin plus vinorelbin med endast vinorelbin. Patienterna fick vinorelbin 30 mg/kvadratmeter dag 1 och 8 var tredje vecka antingen som singelbehandling eller i kombination med gemcitabin 1 200 mg/kvadratmeter dag 1 och 8.

Trots att studien var designad för 240 patienter, 120 patienter i varje grupp, visade en interimanalys av de första 120 patienterna en signifikant nytta i kombinationsbehandling. Medianöverlevnaden var 7 månader i kombinationsgruppen jämfört med bara 4,5 månader i endast vinorelbingruppen; ett års överlevnad var 30 respektive 13 procent. Trots att kombinationsbehandlingen ledde till signifikant mer toxicitet, hade patienterna en klar fördröjning till försämrad livskvalitet. På grund av den bättre överlevnaden i kombinationsgruppen avbröts studien efter interimanalysen.

I en annan större italiensk studie jämfördes vinorelbin 25 mg/kvadratmeter plus gemcitabin 1 000 mg/kvadratmeter med antingen vinorelbin 30 mg/kvadratmeter eller gemcitabin 1 200 mg/kvadratmeter⁴¹. Cytostatika gavs dag 1 och 8, högst sex kurer var tredje vecka. I studien inkluderades sammanlagt 698 patienter, 275 av dem (39 procent) var 75 år gamla.

”Många studier har visat att ålder inte är en negativ prognostisk faktor när det gäller överlevnad vid icke småcellig lungcancer.”

I kombinationsgruppen noterades en lätt ökad toxicitet, trombocytopeni och levertoxicitet jämfört med vinorelbingruppen, och mer neutropeni, kräkningar, trötthet, hjärttoxicitet och förstoppning jämfört med gemcitabingruppen. Olyckligtvis fanns ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan dessa tre grupper: medianöverlevnad var 36, 28 och 30 veckor och ett års överlevnad var 38, 28 och 30 procent för respektive vinorelbin, gemcitabin och kombinationen vinorelbin plus gemcitabin. Ingen skillnad i livskvalitet bland de tre grupperna.

I en annan fas III-studie inkluderades äldre patienter, även en del yngre, till antingen gemcitabin plus paklitaxel eller vinorelbin eller singelbehandling med endast gemcitabin eller paklitaxel⁴². Pa-

tienter i kombinationsgruppen hade signifikant längre överlevnad och acceptabel toxicitet. Medianöverlevnaden var 5,1, 6,4, 9,2, och 9,7 månader för respektive gemcitabin, paklitaxel, gemcitabin plus paklitaxel och gemcitabin plus vinorelbin.

PLATINUMBASERAD TERAPI

Platinumbaserad cytostatikabehandling är rekommenderad vid avancerad icke småcellig lungcancer. Behandlingen ger bättre livskvalitet och symptomkontroll^(43,44,45). Däremot finns hittills inga fas III-studier som visat nyttan av platinumbaserad kombinationsbehandling hos äldre patienter. Cisplatin är förknippad med signifikant ökad hematologisk och icke hematologisk toxicitet (nefro-, hörsel- och neurotoxicitet). Äldre patienter har försämrad kreatinin clearance, har andra sjukdomar och nedsatt PS.

En retrospektiv analys av cisplatinbaserad cellgiftsbehandling vid icke små-

cellig lungcancer visade en signifikant ökad mortalitet med stigande ålder 30 dagar efter cellgiftsstart (0,5, 3,3, 3,2, 7,1 och 12,5 procent för patienter i respektive ålder yngre än 54 år, 55–59 år, 60–64 år, 65–69 år och äldre än 70 år ($P=0,001$)⁴⁶.

Nefrotoxicitet har studerats i flera studier med cisplatin hos äldre. I endast en studie har man visat ökad nefrotoxicitet⁴⁷. De övriga studierna har visat acceptabel njurfunktionsförsämring utan korrelation till åldern⁴⁸.

Dessa resultat bekräftar att det går att behandla äldre patienter med cisplatin men detta bör ske i prospektiva studier som är särskilt designade för äldre patienter. Rekommendationer att behandla äldre med avancerad icke småcellig lungcancer med platinumbaserad



Campto vid avancerad kolorektalcancer.

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

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

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

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

”Äldre patienter tolererar cellgifter sämre än yngre på grund av försämrad organfunktion och komorbiditet.”

kombinationsbehandling kommer från analyser av subgrupper från retrospektiva studier^{49,50,51,52}. Dessa analyser visar likvärdiga resultat hos äldre som behandlats med platinumbaserad cellgiftsbehandling jämfört med yngre patienter när det gäller respons och total överlevnad, även när det gäller toxicitet. Det bör poängteras att antalet äldre i studierna var cirka 20 procent av hela studiepopulationen.

Jämfört med cisplatin har karboplatin lägre andel toxicitet när det gäller illamående, nefrotoxicitet och neurotoxicitet. Karboplatin är ett bra alternativ till cisplatin åtminstone hos äldre patienter. Analys av studierna 509 och 930881 från Southwest oncology group stödjer tolerabilitet av karboplatin jämfört med cisplatin, åtminstone vid dosen 100 mg/kvadratmeter; 46 procent av de äldre patienterna som fick cisplatin och vinorelbin avbröt behandlingen på grund av uttalad toxicitet, som var signifikant jämfört med andelen yngre som avbröt behandlingen av samma skäl. Däremot avbröt endast 16 procent behandlingen i karboplatin plus paklitaxelgruppen på grund av toxicitet, oavsett ålder.

En studie från the Cancer and Leukemia Group B⁵³ har visat fördel med att kombinera karboplatin med paklitaxel jämfört med endast paklitaxel till patienter med avancerad icke småcellig lungcancer. En analys av studien visade bättre överlevnad hos äldre som fick kombinationsbehandling (8 jämfört med 8,5 månader), trots att skillnaden inte var signifikant på grund av att för få äldre patienter var inkluderade i studien.

Det behövs randomiserade fas III-studier med platinumbaserad kombinationsbehandling med tillräckligt många äldre patienter för att kartlägga effekt och tolerabilitet.

PERORALA HÄMMARE

Gefinitib och erlotinib är perorala hämmare av epidermal growth factor recep-

tor (EGFR). Låg toxicitet och klinisk effektivitet har rapporterats för gefinitib hos äldre patienter med avancerad icke småcellig lungcancer som tidigare behandlats med cellgifter^{54,55,56,57}.

I en fas II-studie har effekt och tolerabilitet av gefinitib i kombination med antingen gemcitabin eller vinorelbin studerats⁵⁸. Trots kombinationen var gemcitabin plus gefinitib säker, vinorelbingruppen stängdes före slutinklusionen på grund av biverkningar; 72 procent grad 3–4 neutropeni, 12 procent grad 3–4 diarre och tre dödsfall inträffade på grund av toxicitet⁵⁹. Effekten av behandlingen var inte så imponerande.

Nyligen visade erlotinib bättre överlevnad jämfört med placebo i en fas III-studie hos patienter med avancerad icke småcellig lungcancer, givet som första eller andra linjens cytotostatikabehandling⁶⁰. I en fas II-studie gavs erlotinib 150 mg/dag till patienter äldre än 70 år; sex patienter (13,3 procent) hade partiell respons och 22 patienter (48,8 procent) hade stabil sjukdom. Biverkningarna var av mild karaktär trots att alla sex patienterna utvecklade hudreaktioner⁶¹.

Generellt finns det väldigt lite data om kemoterapi hos patienter äldre än 80 år med icke småcellig lungcancer, som är en snabbt växande åldersgrupp. En retrospektiv journalgenomgång av 111 patienter äldre än 80 år med olika stadier av icke småcellig lungcancer visade att de flesta fick antitumörbehandling, men endast en tredjedel av dem fick behandling enligt rekommenderade riktlinjer⁶².

I en åldersspecifik subanalys från ECOG 1594-studien inkluderades 1 139 patienter med avancerad icke småcellig lungcancer som behandlades med en platinumbaserad kombination, var endast nio patienter äldre än 80 år. De nio patienterna klarade sig sämre, jämfört med patienter i åldrarna 70–79 år, när det gäller tid till progress och överlevnad⁶³.

En sammanställning av resultat från två studier har givit ytterligare informa-

tion om patienter äldre än 80 år med lungcancer⁶⁴. I ena studien jämfördes veckovis docetaxel med docetaxel var tredje vecka. I studien inkluderades 26 patienter äldre än 80 år.

I den andra studien testades sekventiell vinorelbin och docetaxel. I studien inkluderades 23 patienter äldre än 80 år. Tolerabiliteten var lika mellan åldersgrupperna 70–79 och äldre än 80 år. Överlevnaden hos patienter med PS 0–1 var kortare i äldregruppen jämfört med 70–79 år gamla (7 jämfört med 11 månader). För patienter med PS 2 var överlevnaden dålig båda grupperna (4 jämfört med 5 månader).

Baserat på tillgängliga data bör kliniker vara försiktiga med att inte applicera existerande studieresultat på denna åldersgrupp. Det behövs klara rekommendationer och mera studier på åldersgruppen äldre än 80 år. Det är intressant att genomföra studier med målriktade terapier och mindre toxiska perorala singelterapier på denna åldersgrupp.

SAMMANFATTNING

Vi kommer att möta åtskilliga utmaningar när det gäller behandling av äldre med lungcancer. Största problemet är att korrelera rätt behandling till rätt åldersgrupp. Varje patient bör ha en fullständig bedömning av den fysiska funktionen vid behandlingsstart. En del patienter kommer att ha nytta av singelterapi och en del av platinumbaserad kombinationsbehandling. Målriktad terapi verkar vara ett bra alternativ till äldre med något nedsatt allmäntillstånd. Det är endast genom stora prospektiva randomiserade studier som tillämpats på äldre som vi kan få svar på våra frågeställningar.

Artikeln är baserad på en sammanfattning av ett möte med ”International expert panel” om behandling av äldre med avancerad icke småcellig lungcancer som hölls för cirka fyra år sedan.

Referenser

Fullständig referenslista (1–64) finns på redaktionen och kan fås via e-post: ois@pharma-industry.se

1. National Institute of Population and Social Security Research: Population Projections for Japan: 2001–2050, 2005. <http://www.ipss.go.jp>

2. American Cancer Society Centers for Disease Control and Prevention, Proceedings of the National Conference on Cancer and the Older Person Atlanta, Georgia, February 10–12, Cancer 74 (1994), pp. 1995–2214. R. Yancik and L.A. Ries, Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives, Hematol Oncol Clin North Am 14 (2000), pp.17–23.

3. E. Silverberg and J.A. Lubera, Cancer Stat 38 (1988), pp. 5–22. C. Gridelli, F. Perrone and S. Monfardini, Lung cancer in the elderly, Eur J Cancer 33 (1997), pp. 2313–2314. C. Gridelli, P. Maione, G. Colantoni and A. Rossi, Chemotherapy of non-small cell lung cancer in elderly patients, Curr Med Chem 9 (2002), pp. 1487–1495

4. L.F. Hutchins, J.M. Unger, J.J. Crowley, C.A. Coltman and K.S. Albain, Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials, N Engl J Med 341 (1999), pp. 2061–2067.

5. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA et al. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. Lung Cancer 1998; 21: 105–113

6. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al: Survival determinants in extensive-stage nonsmall cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 9:1618-1626, 1991. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC: Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 4:702-709, 1986. Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst 65:25-32, 1980

7. Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst 65:25-32, 1980

8. Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, et al: Who gets hemotherapy for metastatic lung cancer? Chest 117:1239-1246, 2000

9. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311:899-909, 1995. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, et al: Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: Instrumental variable and propensity analysis. J Clin Oncol 19:1064-1070, 2001

10. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. J Clin Oncol 2006; 24(18S): 366s (abstract 7008)

HIRSH KOYI, MED DR, ÖVERLÄKARE, LUNG- OCH ALLERGIKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA OCH LUNGENHETEN, MEDICINCENTRUM, GÄVLE SJUKHUS, HIRSH.KOYI@KAROLINSKA.SE



Procren Depot® (leuporelin) – nu även som 6-månaders depot

När 25 patienter insjuknar i prostatacancer varje dag.¹

När 2 300 män dör årligen av sjukdomen.¹

Då spelar möjligheten till behandling en stor roll.

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

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

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

SWE/281/12Nov2008

PROCREN®
DEPOT PDS
30 mg LEUPORELIN ACETATE
6 MONTH

 **Abbott**
A Promise for Life



NYHET



PSA-testet har lett till att prostatacancer upptäckts i ett mycket tidigt stadium hos yngre män. Dessa män är oftast helt symtomfria medan botande behandling i form av kirurgi och strålning kan leda till livskvalitetssänkande biverkningar i form av inkontinens och impotens. Med robotassisterad laparoskopisk radikal prostatektomi (RALP) får operatören en överlägsen operationsprecision och förhoppningen är att metoden ska leda till färre biverkningar och snabbare återställning efter operation. Överläkare **Ali Khatami**, Urologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, beskriver den nya tekniken och dess potentiella fördelar i jämförelse med traditionell öppen kirurgi.



Bild 3. Trocarer är placerade i bukväggen. På dessa kopplas robotarmar.

PROSTATACANCER

Robotassisterad titthålskirurgi ökar precisionen

För cirka fem år sedan fick jag i samband med EAU-mötet (European association of urology) information om en "operationsrobot". Denna skulle kunna förstora operationsfältet cirka tolv gånger, förbättra precisionen och rörelseomfånget i urologens händer 3–5 gånger och helt ta bort normalt förekommande tremor. Dessutom skulle den kunna skapa förutsättningar att i princip kunna operera i ett blodfritt operationsfält. Jag blev utomordentligt intresserad samtidigt som jag var mycket skeptisk inför sanningshalten i påståendet. Det fick mig att fördjupa mig i ämnet för att utvärdera sanningshalten.

I dag, efter att ha arbetat intensivt med frågan i fyra år, kan jag utan tvekan säga att påståendet är sant. Robotkirurgi erbjuder samtliga ovanstående fördelar plus några till. Samtidigt vill jag poängtera att trots att hundratusentals robotassisterade laparoskopiska radikala prostatektomier (RALP) har utförts med denna teknik saknas prospektiva randomiserade studier som jämför de funktionella resultaten efter operation mellan RALP och traditionell öppen radikal retropubisk prostatektomi (RRP).

EXPLOSIONSARTAD UTVECKLING

Grundprojektet till världens mest använda operationsrobot Da Vinci utvecklades från början av amerikanska försvaret. Tanken var att kunna placera en robot i

första eller andra försvarslinjen i händelse av krig och på det vis kunna ha tillgång till kvalificerade kirurger så nära skadeplatsen som möjligt samtidigt som telekommunikation möjliggjorde att specialister inte behövde vara nära själva krigszonen.

Så småningom lämnade projekten det amerikanska försvaret och robotsystemet vidareutvecklades och lanserades för den civila marknaden. 2001 genomförde Marescaux och hans team en cholecystektomi på en patient i Strasbourg medan kirurgen som genomförde ingreppet befann sig i New York¹.

Validering av Da Vinci-systemet började inom thoraxkirurgi^{2,3} för att därefter spridas till bland annat urologin. Menon och medarbetare från Henry Ford Hospital, Detroit, USA, rapporterade resultat från 50 RALP och 48 laparoskopiska prostatektomier⁴. Urologer i USA tog till sig metoden mycket snabbt, antalet RALP steg explosionsartat, från cirka 2 600 operationer 2003 till 16 500 under 2005. Antalet DaVinci-system i USA har stigit från två 1999 till över 450 system 2007.

I Sverige genomfördes den första robotassisterade radikala prostatektomi av professor Peter Wiklund 2002. I dag finns det tolv Da Vinci-system i Sverige och ytterligare sjukhus planerar att införskaffa systemet.

••• prostatacancer

Ett inköpspris på 15 miljoner kronor, ett serviceavtal på cirka 1 miljon per år och en engångskostnad på cirka 8 000–12 000 kronor per operation har varit bland de främsta orsakerna till en av-vaktande attityd från många sjukhus i Sverige och Europa.

På Sahlgrenska utfördes en mini-HTA (health technology assessment) som utvärderade RALP i jämförelse med traditionell öppen radikal prostatektomi. I HTA-metoden ingår bland annat en systematisk litteraturgenomgång av allt publicerat material om metoden.

Vi kunde inte hitta "level 1 evidens", det vill säga prospektivt randomiserade studier, som jämförde dessa två metoder när det gäller cancerkontroll, risk för postoperativ inkontinens och impotens. Men det fanns flera observations- och case-controlstudier som visade resultat minst i nivå med eller bättre än de kliniker som har hög volym av traditionell öppen kirurgi^{5,6,7}.

Sammanfattningsvis tyder dessa studier på mindre peroperativ blödning och minskade behov av blodtransfusion samt möjligen kortare postoperativ rehabilitering vid RALP.

Samtliga patienter som genomgår RALP på Sahlgrenska följs upp i ett standardiserat och mycket noggrant pre-, per- och postoperativ uppföljningsprogram som registrerar komplikationer, vårdtid, behov och i förekommande fall längd av sjukskrivning efter operationen. Patienterna fyller dessutom i ett utförligt validerat livskvalitetsformulär före och vid ett par tillfällen efter operation.

BESKRIVNING AV TEKNIKEN

Robotsystemet, som är ett så kallat "slave-master"-system, består i princip av två huvuddelar som kommunicerar med varandra via ett kommunikationscenter: Dels en robotmaster, en operationskonsol (bild 1) där operatören styr robotarmarna (bild 2) med hjälp av speciella handkontroller. Dels själva robotkroppen, som har tre eller fyra armar.

Operationen börjar med att skapa access till bukhålan via en titthållsport och fylla på med koldioxidgas, som vid andra typer av laparoskopiska operationer. Därefter placeras 5–6 trocarer, eller portar, genom bukväggen (bild 3, se sid 73). Dessa är mellan fem och tolv millimeter i innerdiameter vardera.



Bild 1. Robotkonsol (master). Urologen får sin 3D-bild genom att titta i konsolen. Robotarmarna styrs med hjälp av två handtag (detaljbilden).

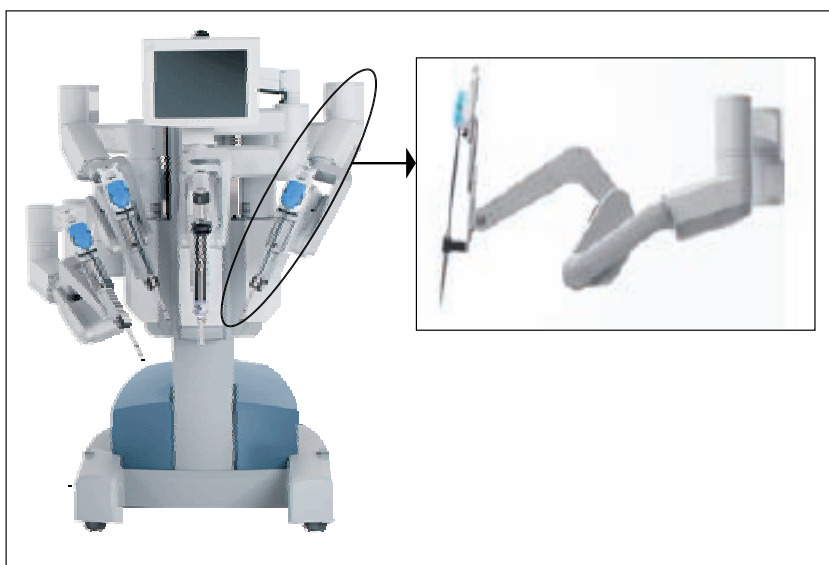


Bild 2. Robotkroppen (slave), med en robotarm i detalj.



Bild 4. Endoscope, två videokameror synkroniseras till att skapa en 3D-bild i konsolen.



Bild 5. Robotarmar "dockas", armarna är kopplade till portarna.

Robotens "öga" består av två kameror (bild 4), som möjliggör för urologen att få en tredimensionell bild av operationsområdet i konsolen. Det är en av de viktiga fördelarna som robotassisterad teknik har gentemot traditionell laparaskopi, där bildåtergivningen enbart är tvådimensionell.

Efter portinläggning "dockas" roboten, det vill säga att robotens armar kopplas till portarna (bild 5). Via dessa portar förs sedan olika robotinstrument in i patienten, som nålförare, sax, griptång, etc (bild 6). Dessa miniatyrinstrument (bild 7) styrs sedan, som tidigare beskrivits, av urologens händer vid konsolen. Kirurgens handrörelser kan här filtreras och reduceras till olika grad, det vill säga plötsliga skakningar tas bort, eller om kirurgen

exempelvis rör sin hand tre centimeter vid konsolen rör sig robotinstrumentet endast en centimeter.

Detta medför förutom stabilare instrument och tremorfrihet också en markant ökad precision, vilket är nödvändigt då kameran förstörar upp bilden cirka tolv gånger. Robotarmarna har dessutom en större rörelsefrihet på grund av "dubbla handleder" (endowrist) än vad en mänskohand skulle kunna uppnå utan robotassistans. (bild 6).

Tack vare de exakta dissektionsmöjligheter som skapas genom möjligheten till 3D-bild, bortfiltreringen av minimala skakningar och möjligheten till reduktion av urologens handrörelser, i kombination med det intraabdominella gastrycket som minskar den venösa

blödningen, skapas ett relativt blodfritt operationsfält.

Själva operationen kan beskrivas i följande 10 förenklade steg:

- 1) Prostatas gränslinje mot urinrör/slutmuskeln, bäckenbottenmuskulaturen och urinblåsan identifieras,
- 2) prostata dissekeras fri från urinblåsan,
- 3) sädesledare och sädesblåsorna dissekeras loss från omgivande vävnad,
- 4) nerver och kärl som är avgörande för bibehållen erektionsförmåga postoperativt fridissecteras från prostata,
- 5) gränsen mellan prostata och urin-

••• prostatacancer



Bild 6. Endowrist, ett robotinstrument med överlägsen rörelsefrihet i jämförelse med människans hand.



Bild 7. Robotens miniatyrinstrument möjliggör bättre precisionen vid operationen, en robotsax i jämförelse med en sax som används vid öppen kirurgi.

- röret/slutmuskeln (ansvarar för bibehållen kontinens efter operation) identifieras och prostata fridissecteras från denna struktur,
- 6) prostata frias från det sista av den omgivande vävnaden och placeras i en särskild plastpåse i väntan på att senare tas ut,
- 7) en vattentät anastomos sys mellan urinblåsan och urinröret och tätheten kontrolleras genom att urinblåsan fylls med 200 ml koksalt,
- 8) kontroll av operationsfält för eventuellt mindre blödningar som enkelt kan åtgärdas,
- 9) prostata tas ut genom hålet i huden från en av portarna,
- 10) hålen i huden efter operationsportarna försluts.

DISKUSSION

Sedan introduktionen av PSA-prov har antalet män med nyupptäckt, tidig prostatacancer ökat i västvärlden. I Sverige diagnostiseras cirka 10 000 nya patienter per år och cirka 2 500 män avlider i sjukdomen per år. Majoriteten av män med PSA-upptäckt prostatacancer är asymptomatiska utan några vattenkastningsbesvär eller potensproblem. Dessa män står i dag inför valet av kurativ behandling eller aktiv monitorering. Olika studier har visat att cirka 60–70 procent av dessa män kommer att, direkt eller någon gång under uppföljningen, välja kurativ behandling⁸.

Det är av stor vikt att dessa patienter erbjuds en kurativ åtgärd som försämrar deras livskvalitet så lite som möjligt. Den första prioriteringen som dessa män

har är att bli av med sin cancer. Att uppnå radikalitet vid operation, det vill säga ett optimalt onkologiskt resultat, är därför den absolut viktigaste faktor som ska utvärderas vid införande av ny teknik.

Inkontinens är en relativt sällsynt men förekommande biverkning vid öppen RRP. Trots att kvalitetsdata från stora center i Sverige och internationellt visar att denna komplikation är relativt ovanlig förekommer svår inkontinens hos 1–3 procent av de patienter som genomgår traditionell öppen RRP.

Att förlora potensen efter operation upplever många av dessa patienter som mycket frustrerande. En man i Sverige med preoperativt god erektionsförmåga har i dag cirka 30 procent risk att förlora sin spontana erektionsförmåga efter en nervsparande traditionell öppen RRP.



Jubileumsfeber

RIKSSTÄMMAN GÖTEBORG 26-28 NOVEMBER 2008

SVENSKA LÄKARSÄLLSKAPET
200 ÅR AV
VETENSKAP
UTBILDNING
KVALITET



Två sekel har passerat sedan de sju grundarna av Svenska Läkaresällskapet höll sin första tisdagssammankomst. Och i 65 år har forskare, läkare, sjuksköterskor och andra professioner inom vården mötts på Riksstämman för att hålla sig uppdaterade, utbyta erfarenheter och blicka in i den medicinska framtiden.

På Riksstämman hålls de inspirerande och kontroversiella debatterna. Här presenteras de senaste läkemedelsnyheterna

och medicintekniska innovationerna. Här möts gamla och nya vänner. Det vetenskapliga programmet mixat med ett kokande mässgolv och årets guldkantade jubileumsaktiviteter bildar en stimulerande och färgsprakande cocktail som höjer temperaturen i höstmörkret med flera grader. Så damma av fracken, packa fjäderboan och polera lackskorna – det är dags för århundradets Riksstämma.

Läs mer:

www.riksstammangoteborg.se

”Robotassisterad laparoskopisk prostatektomi är inte svaret på prostatacancers gåta. Dock är det förhoppningsvis ett steg framåt i kampen mot prostatacancers konsekvenser.”

Den viktigaste åtgärden för att optimera omhändertagande av patienter som är kandidater för kurativ syftande behandling är enligt min mening att skapa center i Sverige där urologer och uroonkologer tillsammans kan erbjuda varje unik patient en individuell och ”up to date” behandlingsplan som är baserad på tumöregenskaper, patientens förutsättningar och önskemål. Behandlingen skall vara baserad på vetenskap och beprövad erfarenhet. Dessa center skulle föra vetenskapen framåt och systematiskt analysera den så kallade beprövade erfarenheten.

Robotassisterad laparoskopisk prostatektomi är inte svaret på prostatacancers gåta. Dock är det förhoppningsvis ett steg framåt i kampen mot prostatacancers konsekvenser. Trots frånvaro av prospektiva randomiserade studier finns det ingenting i de publicerade vetenskapliga artiklar som indikerar att RALP på något sätt är underlägsen den traditionella operationsmetoden, utom möjligen kostnadsmässigt. Tvärtom, de flesta observations- och case-controlstudier som finns tyder på resultat vad gäller postoperativ cancerkontroll, kontinens och potens som är minst lika bra eller bättre än vid en traditionell öppen RRP^{4,5,6,7}. Dessutom verkar patienter som genomgår RALP enligt flera studier ha

mindre peroperativ blödning, minskade behov av blodtransfusion och en snabbare mobilisering efter operation än efter RRP.

En pågående prospektivt jämförande studie mellan RALP och RRP i Sverige (LAPPRO), där bland annat Karolinska och Sahlgrenska inkluderar samtliga patienter som genomgår prostatektomi, oavsett om robotassisterad eller öppen teknik används, kommer förhoppningsvis att ge bättre vetenskapligt underlag för utvärdering av RALP.

Referenser

1. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al. Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature*. 2001;413:379-80
2. Carpentier A, Loulmet D, Aupecle B et al. Computer-assisted cardiac surgery. *Lancet*. 1999;353:379-80
3. Mohr FW, Falk V, Diegeler A et al. Computer-enhanced "robotic" cardiac surgery: experience in 148 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:842-53
4. Menon M, Shrivastava A, Tewari A et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol*. 2002;168:945-9
5. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology*. 2004;63(5):819-22.
6. Menon M, Tewari A, Peabody JO et al. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. *Urol Clin North Am*. 2004;31:701-17.
7. Tewari A, Srivasatava A, Menon M, A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int*. 2003;92:205-10
8. Khatami A, Aus G, Damber JE, et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120(1):170-4

ALI KHATAMI, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSCHEF, UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG.
ALI.KHATAMI@VGREGION.SE





DICOM Connectivity
for Multimodality
Image Import



Multimodality Planning
for Brachytherapy and
External Beam



IMRT Optimization



Efficient Plan Analysis



Optimal Support and Training



Oncentra[®] MasterPlan

Distributed planning solutions

Nucletron Scandinavia AB, tel: +46 1856 5000
e-mail: info@se.nucletron.com, www.nucletron.com

 **Nucletron**
Improving patient care



**"Beslutsamhet kräver mycket energi. Det krävs mod att våga säga
'Vi gör inte det bästa vi kan, vi måste göra mer.'.."**

Maureen Bisognano, vice vd, Institute of Healthcare Improvement, USA

SÅ KAN GODA IDÉER INOM VÅRDEN BLI VERKLIGHET

Det är inte goda idéer som saknas kring förbättringar inom sjukvården – utan effektiva metoder som gör att de kan bli verklighet. Professor Donald Berwick är en av världens främsta nytänkare för att förbättra kvalitet och säkerhet i sjukvården. På vårdforumet Blicka i Jönköping i somras talade han kring hur förändringstakten inom sjukvården kan höjas.

Bland huvudtalarna på årets mötesplats fanns flera internationellt sett framstående experter på kvalitets- och förbättringsarbete inom hälso- och sjukvård: Donald Berwick och Maureen Bisognano från Institute of Healthcare Improvement, USA, och Jim Easton från National Health Service, England.

– Jag anser att Sverige har ett av de mest välpresterande hälso- och sjukvårdssystemen i världen. Därför känns det lite riskabelt att prata med er om vad ni behöver för att bli ännu bättre. Men jag kan se några utmaningar som ni har framför er, sa Donald Berwick när han satt sig tillrätta framför Blickas auditorium för ett samtal kring förändringsprocesser.

ANVÄND NYFIKENHETEN

Han började med en egen reflektion kring kvalitetsutveckling och berättade om ett samtal med en chef inom Singapore Airlines.

– Singapore Airlines är en av de bästa flygbolagen i världen och de ägnar mycket tid åt att studera andra. Jag frågade den här chefen ”ni är ju redan bäst, varför tittar ni på andra bolag?”. ”Vår avsikt är att förbli bäst”, löd svaret. De bygger

sitt kvalitetsarbete kring nyfikenhet. Och det är det beteendet jag upplever här också, på en sådan här konferens där ni träffas och lär av varandra.

Professor Donald Berwick var en av huvudtalarna på årets upplaga av Blicka, som ägde rum i Huskvarna i samverkan med Landstinget i Jönköpings läns konferens Utvecklingskraft.

Han är en av världens främsta experter på kvalitets- och förbättringsarbete inom hälso- och sjukvård. Han driver Institute for Healthcare Improvement (IHI) i USA och har i många år varit rådgivare för engelska National Health Service. Donald Berwick har också regelbunden kontakt med Sverige.

När han nu fick träffa Blickas deltagare, ville han lyfta fram tre stora utmaningar för svensk sjukvård:

– Den första utmaningen är transparens, öppenhet. Ni har ett enormt förråd av jämförande kliniska data. Dessa data används inom traditionell forskning, men det gäller att även använda de kliniska registren i förbättringsarbetet.

KOPPLA UTVECKLING TILL EKONOMI

– En annan utmaning är strategin med att marknadsanpassa hälso- och

sjukvård. Jag skulle vara väldigt försiktig med att konkurrensutsätta vården på det sättet, sa Donald Berwick och hänvisade till sina erfarenheter av den engelska modellen.

– En tredje fråga är utvecklingsarbetets koppling till ekonomi. Här har ni en väldigt bra utgångspunkt med ert system. Förbättringsarbete kan reducera kostnader, eller åtminstone bidra till att de inte ökar. Det behövs ett nära samarbete mellan finansiella och kliniska tanke-sätt, för att ta vara på detta på bästa sätt.

På Blicka/Utvecklingskrafts konferens höll Donald Berwick även ett föredrag om den, enligt honom, onödiga sprickan mellan förbättringskunskap och traditionell forskning.

– Vi behöver bredda slutsatsmetoderna och få ett större utbud i sätten att få kunskap, sa han och tillade:

– Det betyder inte att vi ska ha mindre stränga krav. Jag bara konstaterar att det inte finns endast en metod som passar alla studier. Ofta är det många faktorer som spelar in. Randomisering hindrar dig från att få kunskap om variationer och vilka effekter de ger. Därför är det fel verktyg när man studerar komplexa sammanhang som system.

FRÅN VILJA TILL HANDLING

Att se sin organisation som ett sammanhållet system, identifiera processerna inom systemet och ständigt testa möjligheter till förbättringar – det är utgångspunkten för det kvalitetsarbete som In-

"En annan utmaning är strategin med att marknadsanpassa hälso- och sjukvård. Jag skulle vara väldigt försiktig med att konkurrensutsätta vården på det sättet."

Donald Berwick, professor, Institute of Healthcare Improvement, USA

stitute for Healthcare Improvement (IHI) förespråkar. När IHI:s vice vd Maureen Bisognano talade på Blicka/ Utvecklingskraft var temat att kvalitet är "vilja, idéer och handling". Hon poängterade särskilt ledningens ansvar. Det är lätt att tro att handling och genomförande skulle vara det svåraste att genomdriva. Men Maureen Bisognano ville snarare trycka på viljan och beslutsamheten:

– Beslutsamhet kräver mycket energi. Det krävs mod att våga säga "Vi gör inte det bästa vi kan, vi måste göra mer."

Det bästa sättet att bygga in god vilja inom ledningsfunktionen är att lära mer från vårdens frontlinje, där det vär-

defulla mötet med patienten sker. Det behövs ett närmare samarbete mellan klinisk och ekonomisk expertis och mellan vårdpersonal och ledning. För om man inte delar bild av mål och syfte med uppdraget, kan man inte sträva åt samma håll, menade Maureen Bisognano

SNABB KVALITETSUTVECKLING

En person som jobbat praktiskt med detta under lång tid är Jim Easton, chef för sjukvårdsregionen NHS South Central i England. Tidigare var han chef för York Hospitals NHS Foundation Trust, där han ledde ett omfattande och framgångsrikt förbättringsarbete. Jim Easton har alltså på nära håll följt och varit en

del av den omfattande kvalitetsutveckling som den engelska sjukvården genomgått under det senaste årtiondet. Under "lärandelabbet" med Blickas deltagare resonerade han kring de fyra strategier som gjort förändringarna möjliga: Produktionsmål och ledningsansvar, regleringar, marknadsmotiv och metoder för kvalitetsförbättringar

Alla goda resultat till trots, saknas det fortfarande något för att skapa en långsiktigt hållbar utveckling för det engelska sjukvårdssystemet, menade Jim Easton:

– Det är ännu inte självförbättrande och ännu inte helt accepterat av allmänheten. Vi har inte riktigt lyckats övertyga de människor vi är till för om att systemet verkligen fungerar.

– Nu har vi en samling ingredienser, som måste blandas på rätt sätt för att få långsiktiga resultat. Det är en fråga om ett nytt slags ledarskap på en ny nivå.

JIM EASTON, CHEF FÖR NHS SOUTH CENTRAL, ENGLAND:

I förändring krävs ett nytt slags ledarskap

Det senaste årtiondet har det engelska sjukvårdssystemet National Health Service (NHS) tagit enorma steg när det gäller kvalitet och säkerhet. Sjukvårdens budget har mer än fördubblats. Men i gengäld har staten ställt tuffa krav på resultat. På gott och ont, menar Jim Easton, chef för sjukvårdsregionen NHS South Central.

Kvalitets- och säkerhetsförbättringar är drivkrafter i Jim Eastons ledarskap. Just nu doktorerar han även inom området. Tidigare var han chef för York Hospitals NHS Foundation Trust, där han ledde ett omfattande och framgångsrikt förbättringsarbete. Jim Easton har alltså i allra högsta grad varit delaktig i det senaste årtiondets höga utvecklingstakt. Han konstaterar att

förändringarna till största delen handlar om "push" (en pådrivande kraft från myndigheternas sida), till skillnad mot "pull" (ett sug från medarbetare som vill förbättra sin verksamhet).

STRATEGIER VISAR VÄGEN

Under "lärandelabbet" med Blickas deltagare resonerar han kring de fyra strategier som gjort förändringarna möjliga, och om vikten av ett gott ledarskap för att fortsätta utvecklingen. De fyra strategierna är:

- Produktionsmål och ledningsansvar.
- Regleringar.
- Marknadsmotiv.
- Metoder för kvalitetsförbättringar.

Genom månatliga redovisningar håller myndigheterna koll på hur sjukvårdsregionerna klarar de prioriterade områdena.

– Tidigare kunde man ligga precis under godkänt och klara sig. Då fick man mer pengar i följande års budget för att jobba vidare mot målet. Men nu måste alla nå resultat.

Jim Easton visar en tabell över akutvård, där ynka tiondelar skiljer godkänt från icke godkänt.

– Titta här, säger han med ironisk röst och pekar. Jag är ett geni, eftersom South Central har uppnått 98,1 procent. Men min kollega i West Midlands är en förlorare, för hon har "bara" 97,8 procent.

Varje månad presenteras en ny tabell. De chefer som inte lyckas få upp siffrorna ligger illa till.

– Säg ordet måluppfyllelse och studera människors ansikten, säger Jim Easton med ett snett leende. Det är verkligen tuffa tag.

Själv är han kluven till metoden:

– Om man inte hade sagt "det är ditt jobb att fixa det här", hade vi inte nått resultat. Men samtidigt... Målfokuseringen har visserligen skapat förbättringar, men folk hatar det ändå.

– Jag tycker att det är viktigt att sätta höga mål, men siffrorna kan inte stå för sig själva. De måste in i ett sammanhang.

FRÅN SVAG TILL UTMÄRKT

En strategi som mött bättre gensvar hos personalen är den om regleringar och graderingar. Varje sjukhus placeras på en skala som graderas svag–godkänd–bra–utmärkt.

– Hundratals mätningar samlas ihop för att ge ett enda mätetal för sjukhuset. Det finns inbyggda regleringar i placeringen. "Utmärkta" sjukhus får större frihet, "svaga" får mer kontroll. För läkare och sjuksköterskor är det här en stark parameter, eftersom alla vill vara stolta över sitt eget sjukhus.

– Samtidigt finns det naturligtvis problem med det här. Det kan finnas enorma variationer inom det enskilda mätetalet. Dåliga resultat kan gömmas bland bättre. Dessutom tar det mycket tid att förse systemet med mätresultat. Många nyanställningar har krävts bara för att sköta detta.

För att ytterligare sporra till förändringar, uppmuntrar staten konkurrens på sjukvårdsmarknaden. NHS har protesterat, men Jim Easton tycker att det är en spännande utmaning.

"Tidigare kunde man ligga precis under godkänt och klara sig. Då fick man mer pengar i följande års budget för att jobba vidare mot målet. Men nu måste alla nå resultat."

Jim Easton, chef för sjukvårdsregionen NHS South Central

– Det kommer inte att fungera överallt, men vi måste våga testa det. Patienterna måste ha en valmöjlighet. I undersökningar anger de att de vill gå till sina ordinarie, lokala mottagningar. Men när valet finns, går de ofta till de privata mottagningarna som är nyare, renare, har bättre parkeringsmöjligheter, etc. NHS behöver utmanas!

Den fjärde strategin, metoder för kvalitetsförbättringar, är minst lika viktig som de övriga.

– Sjukvårdschefer har fått det tuffare, men de har också fått stöd i att arbeta med de hårda kraven genom att lära sig ständiga förbättringar. Bara i mitt område får vi 30 miljoner pund per år till kvalitetshöjande åtgärder, berättar Jim Easton.

KRÄVER NYTT SLAGS LEDARSKAP

Alla goda resultat till trots, saknas det fortfarande något för att skapa en långsik-

tigt hållbar utveckling för det engelska sjukvårdssystemet, menar Jim Easton.

– Det är ännu inte självförbättrande och ännu inte helt accepterat av allmänheten. Vi har inte riktigt lyckats övertyga de människor vi är till för, om att systemet verkligen fungerar.

– Nu har vi en samling ingredienser, som måste blandas på rätt sätt för att få långsiktiga resultat. Det är en fråga om ett nytt slags ledarskap på en ny nivå.

Det finns ett antal övertygelser inom vården som måste förändras för att kvalitetsarbetet ska få verkligt genomslag, menar Jim Easton. Och det är ledarskapets utmaning att fixa det.

Den första handlar om medelmåttighet:

– De flesta nöjer sig med att ligga i mitten på listan. När jag var sjukhuschef i York, och resultatlistor visades, sa kolleger "det gick bra, York ligger i mitten". Det är som att de är rädda för att vara alltför bra! Jag hatar det där snacket om "just good enough", fnysar Jim Easton.

Han propagerar för goda exempel, både nationella och internationella, som visar att det är möjligt att vara bäst. Ett visst mått av sund konkurrens är också nyttigt, särskilt på lokalplanet.

En annan övertygelse som är dålig är att det alltid är någon annans fel, när den egna kvaliteten haltar.

– Det är lätt att skylla ifrån sig och säga "om vi bara hade mer pengar...". Men vi vet samtidigt att bättre kvalitet ofta leder till lägre kostnader.

– Det är också viktigt att vara ödmjuk och modig nog att involvera utomstående parter i förändringsarbetet, kanske till och med dem som man helst vill skylla på.

– Och kom ihåg, det här gör dig inte nödvändigtvis omedelbart populär som ledare. När jag drog i gång vårt kvalitetsarbete i York, trodde jag att alla skulle tacka mig. Men så var det ju inte, säger Jim Easton och ler snett.

"NORMALT" ANTAL SKADOR

Men så blir han hastigt allvarlig igen, för den sista dåliga övertygelsen är den som han är mest upprörd över.

– Det är som att det finns en "normal" nivå av skador och misstag, som är helt accepterad. Det är skamligt! Vi måste lära oss av med det!

Den här felaktiga "självbelåtenheten" kan få sig en viktig törn av direkta möten med dem som drabbas: patienterna och deras anhöriga. Jim Easton uppmanar alla ledare att verkligen ta sig tid att lyssna på patienternas erfarenheter. Samtidigt är det en ledares ansvar att förstå den känsliga balansen mellan att både stötta den individuella medarbetaren och att samtidigt slå ner på det felaktiga beteendet, poängterar han.

– Visa också att du menar allvar genom att sätta upp nollvisioner inom vissa nyckelområden. Tuffa mål ger bättre resultat än att visa procentuell förbättring.

För att ge verklig effekt inom sjukvården, måste förbättringsarbete spridas. Jim Easton drar parallellen till spionverksamhet, där enorma resurser avsätts för att hindra spridning och kopiering.

– För oss är det precis tvärtom!

Ett sätt är att skapa stora kampanjer, som IHI:s "Fem miljoner liv". Ett annat är att lära direkt av varandra. Men det är ofta lättare sagt än gjort. Jim Easton berättar om en egen erfarenhet:

– Ganska nära York ligger Harrogate, som har ett av de bästa sjukhussystemen i England. Jag drev igenom att vår personal skulle åka dit och lära av dem, men mötte sådant motstånd på hemmaplan. De hade inga problem med att åka till Florida på IHI-konferens, men att lära av kolleger nästgårds var visst inte lika roligt!

– Om det är en enda sak som vi ledare måste driva, så är det just detta: att lära sig att lära av varandra!

FÅNGA MEDARBETARNAS ENGAGEMANG

Medarbetarnas motivation är förstås avgörande för att förbättringsarbete ska bli en del av vardagen. Jim Easton konstaterar att vårdens frontlinje består av personer som är högt utbildade och behöver rätt sorts motivation.

– Vi måste fånga deras engagemang, säger han och hänvisar till fem punkter:

– Dra ner på deras administration, uppmuntra idériedom, gör det säkert

att misslyckas, uppmuntra egna initiativ och markera samtidigt dina egna expertkunskaper.

– Så har vi ju även de andra som också alltid finns, de negativa som förpestar, säger Jim Easton och suckar. För att slippa ägna 90 procent av din tid åt att hantera dessa tio procent av medarbetarna, finns det några saker att tänka på: Sätt dem aldrig i ledarroller och tackla alltid det dåliga uppförandet direkt och visa att du inte tolererar det. Låt inte deras röster distrahera er andra från förbättringsarbetet. Men du måste ändå lyssna på dem, för, även om det är irriterande, så kan de ju faktiskt ha rätt ibland.

En annan anledning till att det tar tid att skapa en "förbättringskultur", är att det finns en djupt rotad "räddningskultur" inom sjukvården.

– Vård handlar ju ofta om akuta åtgärder. Vi bygger vår självrespekt på att göra något bra i stunden, inte på att utföra rutinuppgifter. Men kvalitetsförbättringar utgår ju ofta från att förbättra rutiner. Så ett av mina budskap är att älska och belöna rutinarbetet!

Som skärmsläckare på sin dator har Jim Easton en vacker bild av en solnedgång över ett hav. På bilden står det "Som förbättringsledare är det ditt uppdrag att alltid beskriva en bättre mor-

gondag", och under det ett antal punkter som beskriver uppdraget utförligare. Till exempel att använda ett klart och tydligt språk och att koppla arbetet till medarbetarnas värderingar. Och att alltid vara optimistisk inför morgondagen, samtidigt som man visar sin realistiska syn på vad som är möjligt i dag. Och, inte minst, att visa passion:

– Det kanske är lika svårt för er svenskar som för oss engelsmän, säger Jim Easton och ler. Men passionen för förbättringar måste finnas med, varje gång du uttrycker dig!

REFLEKTION EFTER JIM EASTONS FÖREDRAG

Vi kan göra samma sak i Sverige

Är det möjligt att översätta den brittiska utvecklingsresan till svenska förhållanden? Och i så fall, var bör man starta och vilka är hindren på vägen? Dessa frågor fick deltagarna på Blickas lärandelabb med Jim Easton reflektera över och diskutera.

Ja, Jim Eastons erfarenheter går att tillämpa även i Sverige. Det är reflektionsgrupperna eniga om, även om en av dem vill trycka på att det ändå handlar om olika sjukvårdssystem – National Health Service (NHS) är ett sammanhållet system, jämfört med Sveriges 21 landsting och regioner. Därför är det viktigt att vara medveten om hur man jämför de båda.

En annan grupp påtalar att den här diskussionen om kvalitetsutveckling ägde rum i den privata industrin för 20 år sedan:

– Vi måste kunna se förbi våra egna gränser och lära av andra!

Jim Easton nickar instämmande:

– När jag har samtalat med personer som jobbar med kvalitetsutveckling utanför vården, säger de två saker: Dels att de gärna hjälper oss, och dels att vår verksamhet är så mycket mer komplex än industrins. Det finns alltså mycket att lära, men det är inte enkelt.

MELLANCHEFEN ÄR VIKTIG

Just lärande, och utbildning, är ett viktigt första steg i utvecklingsarbetet, me-

nar en av grupperna. Kliniska chefer behärskar sin profession till fullo, men har kanske inte de verktyg som behövs för att kunna leda en verksamhet till ständiga förbättringar. Jim Easton berättar att NHS just beslutat att organisationens ledarutbildning ska ha samma innehåll, oavsett chefernas inriktning och bakgrund. Och fokus ska ligga på kvalitetsförbättring.

Chefernas roll har diskuterats även i en annan grupp, som lyfter problemet med att omsätta teori till praktik: Det kan finnas stor enighet kring ledningsbordet, men när mellanchefer ska omsätta besluten på avdelningen, driver de inte igenom arbetet om inte läkarkollegerna är med på det. En viktig fråga, menar Jim Easton, som berättar att han själv lärt sig av sina misstag:

– När vi startade vårt kvalitetsarbete, utbildade vi högre chefer och förstalinjeschefer. Men vi missade mellancheferna och det gjorde att arbetet fastnade och inte kom vidare.

En grupp anser att starten för kvalitetsarbetet bör ligga på primärvårdsnivå. Där finns det mest att vinna, när det gäller tillgänglighet och vårdkvalitet. Men samtidigt är bristen på allmänläkare ett hinder. Jim Easton nickar, han känner igen frågan från sitt eget system.

Öppna jämförelser är en god start för kvalitetsarbete, menar en grupp. Ett problem kan visserligen vara kriterierna. De måste tolkas på rätt sätt. Mätningar i sig driver utveckling, men det räcker inte med att bara mäta, konstaterar man. Jim Easton refererar till de engelska mätetalen och kallar dem både grova, komplicerade och förvrängda.

– Mätningar är ett sätt att driva förändringar, men man måste vara medveten om att det finns inbyggda fel i dem.

– Utvecklingsarbete handlar mer om att arbeta hårt för att få med alla i en hållbar process. Det går inte att lägga något åt sidan, utan arbetet måste fortgå ständigt!

MALIN SKREDING, FRILANSJOURNALIST



BRYT JÄRNGREPPET OM VARDAGEN

Ökad järninlagring till följd av blodtransfusioner kan ge skador på vitala organ, vilket minskar patientens möjlighet till en aktiv vardag.¹ En vardag som kanske redan är kringskuren av en tidskrävande pumpbehandling.

Exjade kan förebygga ökad järninlagring utan pump – ett glas om dagen räcker.² Byt och bryt järngreppet.



EXJADE® (deferasirox, kelatkomplexbindare). **Indikationer:** Exjade är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med övriga former av anemier, patienter i åldern 2-5 år samt patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad). **Varningar och försiktighet:** Månatlig kontroll av serumkreatinin och levertransaminaser. Dosminskning kan behövas i vissa fall av icke-progressiv ökning av serumkreatinin. Exjade skall sättas ut om serumkreatinin uppvisar en progressiv höjning som överstiger övre normalgränsen för åldern. Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas andra orsaker skall Exjade sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en successiv dosupptrappning, övervägas. **Beredningsform och styrka:** Dispergerbara tabletter 125 mg, 250 mg, 500 mg. **Förmån, förpackning:** Rx, F. Tabletter 84 styck per förpackning. Produktresumén uppdaterad 2008-07-23. ATC-kod V03A C03. För fullständig information och pris se www.fass.se

EXJADE
deferasirox

1. Cappellini MD, Taher A. Expert Opini. Pharmacother. 2008;9(13):2391-2401.

2. Exjade produktresumé 2008.



NOVARTIS

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

FORTBILDNINGSDAGARNA

Med Göteborg som värd för Fortbildningsdagarna i hematologi öppnades mötet med det lokalt förankrade temat trombocytforskning, särskilt ITP (idiopatisk trombocytopen purpura). ITP är ett mycket aktuellt område där nya behandlingsmöjligheter är på väg. Professor Hans Wadenvik, Sahlgrenska universitetssjukhuset hade bjudit in Dr Terry Gernsheimer från Fred Hutchinson Cancer Research Center i Seattle som höll en föreläsning med titeln "The pathophysiology of ITP revisited: opportunities for a new therapeutic approach". **Lovisa Wennström**, sekreterare i fortbildningsutskottet i arrangerande Svensk förening för hematologi refererar Fortbildningsdagarna.

Terry Gernsheimer diskuterade ineffektiv trombopoies vid ITP och betydelsen av de nya trombopoietinreceptoragonisterna. Två nya läkemedel av denna typ kommer troligen snart att nå den svenska marknaden; romiplostim och eltrombopag. Romiplostim är ett rekombinant protein som ges som subkutan injektion veckovis, godkänt av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i augusti 2008. Eltrombopag är en liten molekyl som ges som daglig tablett, ännu inte godkänd av FDA. Båda preparaten har i kliniska studier visat tydlig effekt. Resultaten från de kliniska studierna visades och de nya läkemedlens effekter och potentiella risker belystes.





i hematologi – en vital 24-åring!

Terry Gernsheimer är en mycket pedagogisk och entusiasmerande föreläsare. För er som missade tillfället i Göteborg kan vi varmt rekommendera "education program" på ASH i december där hon kommer att medverka. Efter föreläsningen bjöds på buffé på kårhusrestaurangen på Chalmers.

Tidigt torsdag morgon följdes Terry Gernsheimers föreläsning upp med en "meet the expert" – en diskussion om ITP där professor Hans Wadenvik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, tog upp patientfall och där tillfälle fanns för publiken att diskutera egna fall och ställa frågor.

Mötet öppnades officiellt på torsdagen av Jan Westin, hedersledamot i Svensk förening för hematologi. Han var den som startade utbildningsdagarna i hematologi (eller efterutbildningsdagarna som det hette då). Det första mötet hölls i just Göteborg 1985 med Jan Westin som organisatör. Jan höll en kort exposé över föreningens och utbildningsdagarnas historia, med blicken riktad mot framtiden. Årets möte var det tjugofjärde i ordningen och med små förändringar har konceptet varit vinnande sedan dess.

TRANSPLANTATION I TRE RONDER

Torsdag förmiddag ägnades åt en lång session om transplantation, med tyngdpunkt på allogen transplantation. Transplantation är förvånande nog ett ämne som faktiskt aldrig tidigare varit uppe som en egen programpunkt under utbildningsdagarna. Moderatören Jan-Erik Johansson, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, höll först en orienterande bakgrund bland annat om indikationer och kontraindikationer för transplantation, val av donator och stamcellskälla och om graft-versus-host-sjukdomens patofysiologi.

Föreläsningen var därefter utformad som en "boxningsmatch i tre ronder". Stig Lenhoff, Universitetssjukhuset i



Årets avhandling delades ut till Yenan T Bryceson.

Lund, och Hans Hägglund, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, argumenterade för och emot transplantation i olika patientfall. Publiken fick vara med och fälla avgörandet om transplantation skulle genomföras eller inte efter att ha hört argumenten. Det var ett mycket uppskattat föreläsningssupplägg. Vem som vann matchen, Lund eller Huddinge, är dock lite oklart.

Stig Lenhoff avslutade sessionen med att tala om "Livet efter transplantationen", och då naturligtvis om graft-versus-hostsjukdomen och att den alltid måste misstänkas vid de mest varierande symtombilder. Fler och fler patienter har glädjande nog genomgått allogen stamcellstransplantation och blivit långtidsöverlevare och de följs inte alltid upp av enbart transplantationshematologer. Långtidsöverlevarna har nedsatt livskvalitet (egen skattning) under relativt lång tid, 3–5 år, men livskvaliteten närmar sig sedan normalpopulationen. De är dock oftare ensamstående, arbetslösa/sjukskrivna och har en ökad risk för död jämfört med referenspopulationen.

Såväl läkarvetenskap som läkekonst är grundstenar i vår dagliga yrkesroll, men läkekonsten är inte alltid representerad i vår fortbildning. Årets läkekonstföreläsning var mycket uppskattad och innehöll dessutom just konst, skapad av patienter och anhöriga. Kristina Elgenstierna, kurator på Universitetssjukhuset i Örebro, talade om ämnet "Familjen och den svårt sjuka patienten". Hon hade i ett arbete med gestaltningsterapi följt att antal par där den ene partnern var livshotande sjuk i cancersjukdom. Föreläsningen var oerhört sorglig, vacker och samtidigt full av hopp. Många av oss åhörare kände tårarna komma och det hade nog varit på sin plats med en stund av eftertanke, men som vi tidigare under dagen fått höra av Jan Westin är högt tempo något som alltid karaktäriserat fortbildningsdagarna, så även i år.

Så efter detta fick vi snabbt byta fokus, torka tårarna och i stället gratulera vinnaren av "Årets hematologiska avhandling" Yenan T Bryceson, Karolinska institutet, Stockholm, för hans avhandling "Triggering and mechanisms of natural killer cell mediated cytotoxicity". Han belönades med diplom och ett stipendium på 10 000 kronor från Blodcancerförbundet. Förbundets ordförande,



Eva Hellström Lindberg

Christina Bergdahl, var på plats för att dela ut priset. Yenan T Bryceson berättade sedan om sina arbeten, som innefattade såväl studier på drosophilaceller som mer patientorienterad forskning.

Han har med sin grupp studerat natural killer-celler (NK-celler) hos patienter med familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL). De har bland annat observerat en defekt NK-cellsdegranulering. Dessa observationer kan delvis förklara patofysiologin bakom FHL och dessutom kan värdering av NK-cellsfunktionen underlätta diagnostiken vid klinisk misstanke om tillståndet.

CURRICULUM FÖR HEMATOLOGER

På torsdagens eftermiddag fick vi en klargörande och tydlig föreläsning om

myelodysplastiskt syndrom (MDS) av Eva Hellström Lindberg, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. På endast en halvtimme lyckades Eva gå igenom WHO-klassifikationen, aktuell behandling och, med hjälp av Karin Jansson, ST-läkare från Centralsjukhuset i Karlstad, dra ett patientfall utan att det kändes pressat. Imponerande!

Eva Hellström Lindberg, tidigare ordförande i European hematology association (EHA) och fortfarande engagerad i europeisk hematologi, berättade sedan under programpunkten "Recent update" om arbetet med ett europeiskt curriculum för hematologer. Detta syftar till att ta fram rekommendationer för vilka kunskaper en hematolog bör ha, dels för att höja kvaliteten på utbildningen av

hematologer, och därmed patientomhändertagandet, men också för att underlätta rörligheten för specialister inom Europa.

Ytterligare forskningsstipendier till yngre lymfomforskare delades ut innan torsdagens arbete avslutades med Föreningens timme och årsmöte.

På torsdagskvällen hölls middag på Stora Teaterns scen. Herman Nilsson-Ehle, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, även han en före detta arrangör av fortbildningsdagar, guidade oss genom middagen som toastmaster. Vi hade glädjen att välkomna en ny hedersledamot i föreningen, Ingemar Turesson, universitetssjukhuset MAS, Malmö och att gratulera åtta kollegor som klarat sin specialistexamen.

Under middagen berättade en uppskattad gästföreläsare om sina tvillingstudier inom koagulation under vatten med inriktning på blödningsstid. Efter middagen var det traditionsenligt dans, denna gång till bandet Valdemar under ledning av Valdemar Erling, hematolog, Kungälv.

"Årets möte var det tjugofjärde i ordningen och med små förändringar har konceptet varit vinnande sedan dess."

LYMFOM

Fredagens förmiddag var vikt åt lymfom. Den långa sessionen behandlade kronisk lymfatisk leukemi (KLL). För programmet stod svenska KLL-gruppen med Eva Kimby, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, som moderator. I svenska KLL-gruppen pågår aktivitet med forskningsprojekt för att karaktärisera sjukdomen bättre.

Göran Roos, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, talade om de olika nya prognosmarkörerna och deras signifikans. Karin Karlsson, Universitetssjukhuset i Lund, gick igenom aktuell behandling av KLL och visade på en viss renässans för klorambucil. Jeanette Lundin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, gav en uppdatering av behandling med alemtuzumab (MabCampath). Indikationen refraktär KLL är etablerad, men i en svensk fas II-studie publicerad 2002 förelåg en svarsfrekvens på över 80 procent vid primärbehandling med enbart antikroppen, utan allvarliga infektionskomplikationer.

I en nyligen publicerad stor randomiserad studie var svarsfrekvensen för alemtuzumab också över 80 procent (signifikant bättre än de 55 procent klorambucil ledde till), svaret var oberoende av cytogenetik. Progressionsfri överlevnad var också signifikant bättre för alemtuzumab.

Övriga antikroppar som provas vid KLL är rituximab (Mabthera) och en "ny" anti-CD-20-antikropp (ofatumumab, HuMaxCD20). Kommande rando-

miserade studier kommer att inriktas på förstalinjeskombinationer av cytostatika och antikroppar. Redan nu uppnår en del av patienterna molekyllär remission (negativ MRD) och koppling av detta till överlevnad och på sikt kanske bot är mycket spännande. Infektionsproblematiken generellt är hanterbar, med vissa

frågetecken för CMV-reakivering (cytomegalovirus).

Indikationer för allogen stamcellstransplantation av KLL-patienter belystes av Hans Hägglund. EBMT-studien (The european group for blood and marrow transplantation) om autolog transplantation utvärderas fortfarande och rollen för autolog är något oklar. Vid allogen transplantation är det RIC (reduced intensity conditioning) som gäller, enligt Hans Hägglund som visade såväl Huddinges som Seattles erfarenheter.

Resultaten är sämre för patienter med kemorefraktär sjukdom, "bulky" sjukdom och komorbiditet. Han föreslog att patienter med purinalogrefraktär sjukdom, tidigt återfall efter autolog transplantation eller högriskmarkörer i form av cytogenetik och mutationsstatus tidigt ska diskuteras med ett transplantationscenter för att undvika alltför stor cytostatikabelastning innan eventuell allogen transplantation.

Herman Nilsson-Ehle fortsatte med mantelcellslymfom och påminde oss om att sjukdomen kan visa sig vara en "ulv i fårakläder" om man inte är noggrann med diagnostiken. Data från de nordiska mantelcellsstudierna presenterades; intensiv behandling och högdosbehandling med stamcellstöd i första remission har förbättrat prognosen avsevärt för patienter under 65 år. Patientfall presenterades under föreläsningen av Olle Werlenius, ST-läkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset, och Mia Wikström Ekroth, ST-läkare, Kärnsjukhuset Skövde.

SYSTEMISK MASTOCYTOS

En genomgång av en lite ovanligare hematologisk sjukdom brukar alltid finnas med på programmet. I år handlade det om systemisk mastocytos, där man kan räkna med cirka tio nya fall per år bland vuxna i Sverige, varav endast en har den aggressiva varianten av sjukdomen. En tredjedel av fallen är associerade med annan hematologisk sjukdom. Det är inte alla patienter som har hudlesioner eller där histamin och/eller tryptasnivåerna är förhöjda och då kan diagnostiken bli svår.

För sådana ovanliga sjukdomar behöver man bygga upp kunskapscenter dit man kan vända sig med frågor vid behov. Karolinska ingår i ett europeiskt nätverk och är vårt nationella "center of excellence" för mastocytos. Två kollegor i nätverket, Hans Hägglund och Birgitta Sander, båda från Huddinge föreläste om diagnostik, klinik och behandling tillsammans med Johanna Abellsson, ST-läkare, Uddevalla sjukhus, som berättade om ett patientfall som tydligt illustrerade hur knepigt det kan vara.

Avslutningsvis föreläste Gunnar Birgegård, Akademiska sjukhuset, Uppsala, under titeln "Järninlagring – behandling – vem, när, hur och varför?" Även detta ämnes svårigheter belystes med en fallpresentation av Mats Engström, ST-läkare, Södersjukhuset, Stockholm. Gunnars presentation ledde till en livlig frågestund trots den sena fredagen.

Gunnar gjorde också reklam för nästa års fortbildningsdagar, som kommer att hållas i Skellefteå den 7–9 oktober, med Olof Hasslow som lokalt ansvarig. Planeringen för dagarna är i full gång.

Slutligen vill jag som arrangör tacka alla deltagare, utställare och föreläsare som tillsammans gjorde årets fortbildningsdagar till, i mina ögon, riktigt trevliga höstdagar i Göteborg med intressanta diskussioner, spännande nyheter och trevlig samvaro.

Väl mött i Skellefteå nästa år!



Startdos
100 mg
En gång om dagen

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

I was
resistant or intolerant

I am
starting with SPRYCEL®
100 mg once daily

- Förbättrad biverkningsprofil med likvärdig effekt¹
- Varaktiga hematologiska och cytogenetiska responser¹
- Enkel och lätthanterlig dosering¹

SPRYCEL®
dasatinib

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

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

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

Receptbelagt. ATC-kod: L01XE06. För fullständig indikationstext och för övrig pris-, produkt- och förskrivningsinfo, se www.fass.se

(november 2007)

¹ Produktresumé november 2007

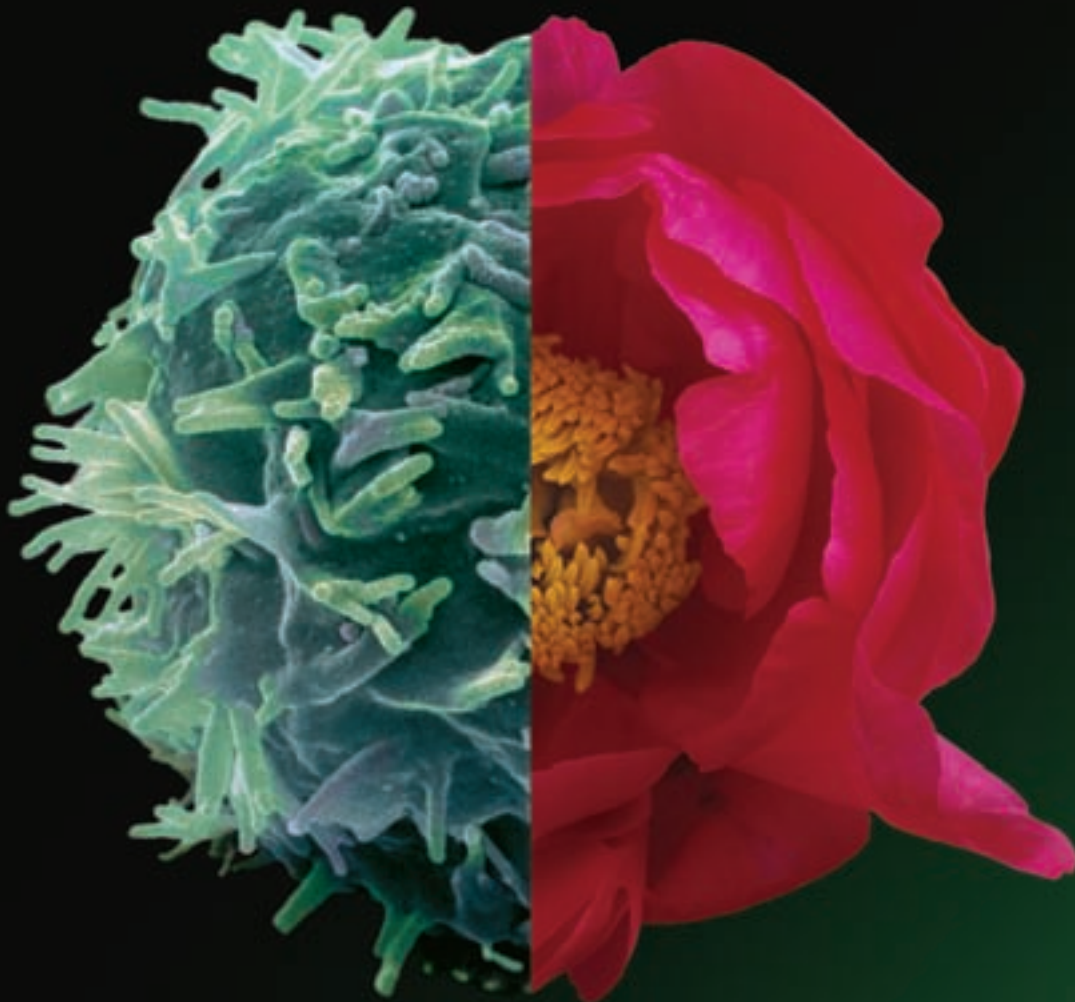


Bristol-Myers Squibb

Tel 08 – 704 71 00 www.bms.se

Nytt läkemedel för
metastaserande ErbB2 (HER2)-
positiv bröstcancer.

Tyverb[®]
lapatinib



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

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

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.

Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.

Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning. Texten är från produktresumén 080610.

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

Referens:

Tyverb produktresumé, SPC 2008



GlaxoSmithKline AB, Box 516 169 29 SOLNA, Telefon 08-638 93 00, Telefax 08-638 94 60, www.glaxosmithkline.se, info.produkt@gsk.com