

Finska Läkaresällskapet Handlingar

Årgång 167 Nr 2, 2007

Tema: Cancersjukdomar

Specialredaktör: MD Pia Österlund

Johan Lundin: Den intelligenta gemenskapen	1
Pia Österlund: Cancer drabbar snart var och varannan person	5
Risto Sankila: Cancer som sjukdom. Cancerincidens, prognoser för cancerpatienter och cancerdödlighet	6
Mirja Ruutu: Riktlinjer för behandling av lokal prostatacancer. Bör man sålla för prostatacancer?	17
Timo Joensuu: Behandlingslinjer för prostatacancer, för och emot PSA	23
Karl von Smitten: Kirurgisk behandling av bröstcancer	30
Leena Vehmanen och Carl Blomqvist: Adjuvant behandling av bröstcancer	37
Micaela Hernberg: Behandling av malignt hudmelanom	44
Pia Österlund, Petri Bono, Henrik Riska och Heikki Joensuu: Målsökande läkemedel	53
Mauri Kouri och Mikko Tenhunen: Den moderna strålbehandlingens möjligheter	64
Tom Böhling: Sarkompatologins möjligheter	67
Ari Ristimäki: Stamcellshypotesen och bröstcancer	74
Caj Haglund: Tumörmarkörer i kolorektal cancer	78
Kirsti Numminen: Radiologins möjligheter vid maligna levertumörer	83
Helena Orell-Kortekangas, Antti Mäkitie, Ursula Schwab, Pia Österlund: Undernäring – allmänt vid cancer i huvud- och halsregionen samt matsmältningskanalen	89
Lars R. Holsti: Strålbehandlingens utveckling	97
Eeva Nordman: Onkologernas historia i Finland	104
Tom Ahlfors: Intervju med Heidi Nyman Första handslaget avgörande för relationen	108
In memoriam: Ole Eklöf, Börje Sundell och Rolf Köhler	110



Redaktion

Huvudredaktör

Johan Lundin
Folkhälsans forskningscentrum samt
Avdelningen för cancersjukdomar
Postadress: HUCS institut
PB 105, 00290 Helsingfors
E-post: johan.lundin@helsinki.fi

Redaktörer

Tom Scheinin, Patrik Schroeder och
Kristian Wahlbeck

Språkgranskare

Marianne Saanila
Tel. 09-1351 928

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tel. 09-4776 8090, fax 09-4362 055
E-post: kansliet@fls.fi
Hemsida: www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapet Handlingar

ISSN 0015-2501

Utgiv av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2007

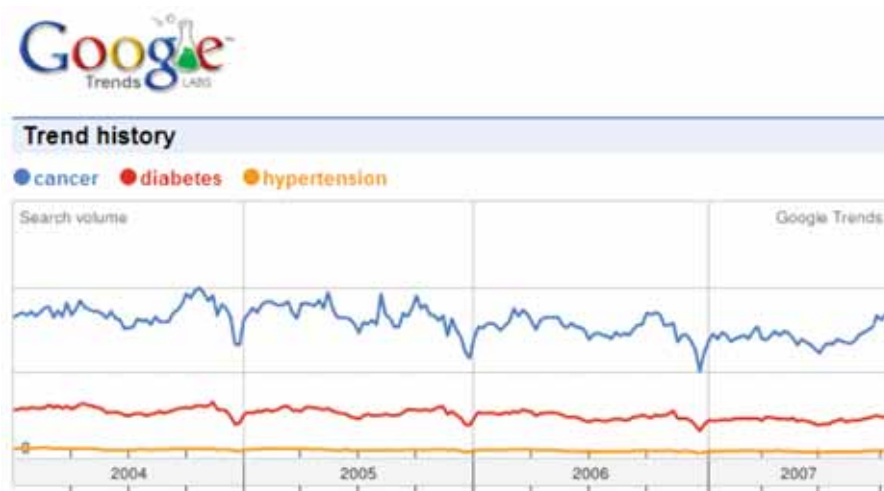
Den intelligenta gemenskapen

Cancerpatienter och deras anhöriga har ett stort behov av information. Inom sjukvården försöker man givetvis täcka en så stor del av informationsbehovet som möjligt. Trots detta dyker vanligen många nya frågor upp då patienten och de anhöriga har hunnit begrunda situationen i lugn och ro, efter de ofta hektiska sjukhusbesöken. Frågor uppstår kring sjukdomen, vårdalternativen och framtidsutsikterna. Och cancersjukdom medför dessutom ofta en lång konvalescens eller anpassningstid med nya behov av råd.

Det är därför ingen överraskning att ordet cancer hör till de vanligaste sökorden på Google. Relativt sett görs mer än dubbelt fler sökningar på cancer än på diabetes och hypertension (Figur 1).

Sökträffarna leder allt oftare till saklig och i de flesta fall korrekt information om olika cancerformer. Man kan med några enkla sökningar inhämta viktiga baskunskaper, om även sällsynta sjukdomar, och kombinationen Google och Wikipedia är en speciellt effektiv duo i detta sammanhang.

Men det är inte enbart information utan allt oftare också kommunikation som cancerpatienter söker på nätet. De webbaserade verktygen för kommunikation och interaktion har blivit allt mångsidigare. Vid sidan om det standardiserade format för presentation av information som Wikipedia erbjuder, har flera effektiva kommunikationsverktyg utvecklats. Bloggar, diskussions-



Figur 1. Relativa antalet sökningar på Google med orden cancer (blå kurva), diabetes (röd) och hypertension (orange) under åren 2004-2007 (1).

forum, och nätgemenskaper (communities) används allt flitigare och utgör stommen i det som kallats webb 2.0. Gemensamt för många av de nya hälsorelaterade nätgemenskaperna är att användarna ger varandra råd, stöd och uppmuntran t.ex. i det svåra läge som en cancerpatient befinner sig i.

Det har blivit tekniskt allt enklare att konstruera ett webbforum för diskussion kring en sjukdom och kostnader för att upprätthålla en webbplats är små. Men det krävs däremot ett långsiktigt engagemang av aktiva personer eller organisationer för att etablera och upprätthålla ett fungerande forum. Goda exempel är Cancerorganisationerna i Finland och Cancerfonden i Sverige där aktiviteten inom diskussionsgrupperna på respektive webbplats är hög (2, 3). Tyvärr verkar det inte ännu finnas något allmänt webbforum på svenska för cancerpatienter i Finland. Här finns alltså plats för initiativ från finlandssvenskt håll.

Yrkesverksamma inom sjukvården kan eventuellt befara att de som deltar i nätgemenskaperna saknar de kunskaper som krävs för att ge andra råd. Mer troligt är ändå att patienter med erfarenheter från verkligheten kan ge andra stor hjälp, som kompletterar expertråden. Det finns t.o.m. de som går ännu längre och hävdar att

grupper av människor kan fatta smartare beslut än några få experter. Det spelar inte någon roll hur kunniga experterna är; gruppen är ändå en bättre problemlösare, mer innovativ och bättre på att förutsäga framtiden. I sin bok om "Massans vishet" skriver James Surowiecki att kollektiv vishet kan uppstå då vissa grundförutsättningar är uppfyllda (4). Till dessa hör att varje deltagare bör ha möjlighet till en självständig åsikt, att det förekommer en mångfald av åsikter och att flera olika typer av kunskap är representerad. Sedan krävs bara ett instrument, typ ett webbforum, för att förvandla det privata tänkandet till en kollektiv och intelligent slutsats.

Johan Lundin

Referenser

1. Google Trends. Webbplats tillgänglig vid <http://www.google.com/trends> (besökt 2.11.2007)
2. Cancerorganisationerna i Finland. Webbplats tillgänglig vid <http://www.cancer.fi>
3. Cancerfonden i Sverige. Webbplats tillgänglig vid <http://www.cancerfonden.se>
4. Surowiecki J. Massans vishet : hur kommer det sig att flera stycken är smartare än några få och hur kollektiv klokskap formar affärsverksamheter ekonomier, samhällen och nationer. Santérus Förlag 2007.



Finska Läkaresällskapet Handlingar

Bästa läsare,

Normalt skickas Finska Läkaresällskapet's Handlingar till alla medlemmar av Sällskapet, samt övriga prenumeranter. Utöver dessa har detta nummer skickats till en utvald grupp läkare, som vi hoppas finner tidningen läsvärd.

Om Du alltså hör till gruppen icke-prenumeranter, men önskar få tidningen också i fortsättningen (utkommer med två nummer per år), vänligen kontakta Finska Läkaresällskapet's kansli, telefon: 09-4776 8090 eller e-post: kansliet@fls.fi.

Cancer drabbar snart var och varannan person

Redan ordet cancer klingar ödesdigert. Man ser för sig en kakektisk person med slocknad blick och liemannen lurande i bakgrunden. Alla känner ju till att den som har diagnostiserats med cancer är dödens. Men hur är det i verkligheten? Min erfarenhet som onkolog är att långt över hälften av cancerpatienterna tillfrisknar med aktiv kombinationsbehandling, majoriteten får bättre livskvalitet och -kvantitet med onkologisk behandling vid obotlig cancer och endast enstaka patienter har ett utdraget palliativt skede.

I detta nummer försöker vi se problematiken från många olika synvinklar. Cancer är ett aktuellt problem som drabbade 26 937 finländare år 2005 (www.cancerregistry.fi). Antalet kommer dessutom att öka klart under de kommande åren och snart får mer än var tredje av oss cancer. Trots allt är framtidsprognosen ändå hoppingsvande. Dödligheten har minskat med 10 procent varje årtionde. För 50 år sedan dog 80 procent av de konstaterade cancerfallen, men i dag dör knappt 40 procent (www.cancerregistry.fi).

Vi får bekanta oss med de vanligaste cancerformerna som belyses från olika specialiteters synvinkel. De nyaste behandlingsmöjligheterna med strålbehandling, cytostatika och målsökande läkemedel ges perspektiv genom historikerna. Onkologin som specialitet belyses också i intervjun där en blivande onkolog berättar om sin specialisering. Nämnas kan att majoriteten av onkologerna har disputerat och att andan på kliniken kännetecknas av nyfikenhet: "Vi vill veta vad vi gör, hur patienten mår och vad behandlingen får till stånd."

Personligen har jag under årens lopp inte haft så många roliga och givande stunder som på cancerklinikens poliklinik. De långvariga

patientkontakterna med ömsesidig öppenhet och värdeladdat djup i kombination med mångsidiga behandlingsmöjligheter gör specialiteten intressant. Det negativa med onkologi är den ständiga resursbristen. Vi har allt fler patienter som skall botas eller som kunde leva ett längre och bättre liv, men personalstyrkan är underdimensionerad. Läkemedels- och teknikutvecklingen har gett mångsidigare och effektivare behandlingsalternativ som kostar allt mera, men de ekonomiska premisserna räcker inte till.

Var och en av oss måste ta ställning till cancer på ett personligt plan och sätta in sjukdomen i sitt eget värdesystem. Cancer kan och bör behandlas hos alla; kurativt, palliativt eller med god terminalvård. De ekonomiska och resursmässiga förutsättningarna vid kurativ behandling måste tryggas eftersom även dyr behandling har visat sig vara kostnadseffektiv. Den kritiska frågan blir palliativ behandling vars mål är "mera dagar med mera av varje dag". Anser du att vi får använda målsökande läkemedel, stereotaktisk strålbehandling, radioisotoper o.s.v. när behandlingen "bara" förlänger livet och ger bättre livskvalitet? Å andra sidan vet vi också att totalkostnaden för en patient med spridd cancer är lägre vid poliklinisk cytostatikabehandling där den totala tiden på sjukhus blir kort, jämfört med utdragen symptombehandling på en vårdavdelning utan cytostatikabehandling (professor emerita Inkeri Elomaa). Cancer är en dyr folksjukdom.

Pia Österlund, MD
Specialredaktör

Cancer som sjukdom

Cancerincidens, prognoser för cancerpatienter, och cancerdödlighet

RISTO SANKILA, EERO PUKKALA, TADEUSZ DYBA OCH TIMO HAKULINEN

Cancer är en vanlig sjukdom. I Finland lever över 200 000 människor som någon gång under livet har haft cancer. En del av dem har tillfrisknat, en del dras med en skada eller ett men som beror på sjukdomen eller på behandlingen av den. Cirka 10 000 finländare dör varje år i cancer, det betyder att cancer är den underliggande dödsorsaken i nästan vart femte dödsfall. Antalet har länge varit oförändrat.

Inledning

År 2004 konstaterades mer än 26 000 nya cancerfall. Den vanligaste cancerformen hos kvinnor är bröstcancer och hos män prostatacancer. År 2004 insjuknade över 3 900 kvinnor i bröstcancer och i prostatacancer över 5 200 män. Mer än 2 500 tarmcancerfall sammanlagt konstaterades bland män och kvinnor. På 1950-talet var magcancer den vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor, men nu för tiden konstateras bara knappt 750 fall årligen. De senaste incidens- och mortalitetsuppgifterna finns på Finlands Cancerregisters webbplats www.syoparekisteri.fi, på svenska: www.cancerregistry.fi/sve/

Antalet personer som årligen insjuknar i cancer har tredubblats under den tid som Finlands Cancerregister har funnits. Till exempel konstaterades femton gånger fler fall av prostatacancer år 2004 än år 1960. Enbart antalet fall ger emellertid inte någon riktig bild av hur cancersituationen har utvecklats, eftersom speciellt den ökande befolkningens mängden i de äldre årsklasserna gör att antalet fall ökar.

Antalet cancerfall 2015

Prognoser över hur cancerincidensen kommer att utvecklas i framtiden behövs när man fattar beslut om sjukhusplatser, utrustning och personal för cancer vården. Prognoser är också till nytta när man allokera resurser för prevention och tidig upptäckt av cancer samt bedömer effekten av olika cancerbekämpande insatser.

På Finlands Cancerregister har man flera gånger gjort upp prognoser för cancerincidensen, följaktligen har man stor erfarenhet av resultaten av prognostisering. För denna publikation gjordes helt nya prognoser som grundar sig på den utveckling av incidensen och mortaliteten som observerades fram till 2003. Enligt prognosen minskar den åldersstandardiserade cancerincidensen för alla typer av cancer hos män under de kommande åren (Tabell I, Figur 1). Totalincidensen av cancer hos kvinnor ökar å andra sidan fortfarande, vilket till stor del beror på att bröstcancer blir vanligare.

Utvecklingen av de flesta cancerformer följer sannolikt tidigare observerade trender. Tarmcancer blir fortfarande allt vanligare, och år 2015 är den sannolikt den näst vanligaste formen av cancer hos både män och

FÖRFATTARNA

Risto Sankila är professor i cancer epidemiologi vid Tammerfors universitet och överläkare vid Finlands Cancerregister. Han bedriver mångsidig forskning inom cancer epidemiologi.

FD **Eero Pukkala** är statistikchef vid Finlands Cancerregister.

PD **Tadeusz Dyba** är forskare vid Finlands Cancerregister.

Prof. **Timo Hakulin** är direktör för Finlands Cancerregister.

kvinnor. Ökningen av incidensen av hudmelanom har avstannat, men skivepitelcancer i huden verkar fortfarande öka något. Incidensen av den bukspottkörtelcancer och cancer i urinorganen som kan kopplas till tobak förväntas minska hos män och stiga en aning hos kvinnor.

Incidensen av magcancer har minskat i Finland och i alla västländer allt sedan 1950-talet. Förändringen förklarades först med att kylskåpet blivit allt vanligare och att man därför kunde avstå från att bevara mat genom att röka och salta den. Vid samma tid började man också få färsk frukt året om i Finland. När incidensen för magcancer fortsatte att minska drog man slutsatsen att det berodde på att infektioner orsakade av bakterien *Helicobacter pylori* hade blivit sällsyntare. Troligen ligger det dock också andra förändringar bakom minskningen. Den prognostiserade incidensen av magcancer år 2015 är endast sex fall hos män och tre fall hos kvinnor per 100 000.

Den mycket kraftiga ökningen av prostatacancer uppskattas avstanna inom kort. Under de senaste åren har de flesta män över 50 år gjort ett PSA-test, och tack vare det har man upptäckt en stor mängd dold cancer. Så småningom går läget tillbaka till att de konstaterade fallen av cancer motsvarar den årliga incidensen. I den senaste prognosen antas incidensen av prostatacancer förbli på samma nivå som 2004. Bland annat i USA har prostatacancer redan börjat minska.

Incidensen av bröstcancer hos kvinnor förefaller fortsättningsvis öka. År 2015 uppskattas redan 42 procent av totalincidensen för cancer hos kvinnor utgöras av bröstcancer. I prognosen har man beaktat effekten av programmet för tidigupptäckt av cancer genom massundersökning med mammografi av kvinnor i åldern 50–69, samt de kringskurna möjligheterna att ytterligare bredda det. Utgående från nuvarande trender verkar det sannolikt att lungcancer hos kvinnor blir vanligare, men hälsoupplýsning och en strängare tobakslagstiftning kan få trenden att vända redan före år 2015. De skadliga effekterna av användningen av tobak visar sig först mer än 20 år efter det att användningen har inletts, men nyttan med att sluta märks jämförelsevis snabbt. De positiva effekterna av att sluta är större ju mer och ju längre en person har använt tobak.

Incidensen av hjärntumörer hos kvinnor har ökat under de senaste åren, vilket bland

annat beror på att man i samband med diagnoser av cirkulationsstörningar i hjärnan har upptäckt symtomfria meningeom. Det är möjligt att den faktiska ökningen av incidensen av hjärntumörer är långsammare och att prognosen för år 2015 är obefogat hög.

Cancerincidensen i befolkningen förändras vanligen långsamt och jämnt. De flesta prognoser som gjorts upp för högst tio år framåt uppfylls därför ganska väl. En förändring av livsstilen påverkar incidensen med flera års – kanske t.o.m. årtiondens – dröjsmål.

Olika slags interventioner ger upphov till undantag i incidensen. Det bästa exemplet på det är den organiserade screening som inleddes i mitten av 1960-talet för att hitta förstadiet till livmoderhalscancer, vilket ledde till att incidensen av livmoderhalscancer minskade kraftigt. Å andra sidan har bröstcancercreening och PSA-testning för prostatacancer kraftigt ökat dessa cancerformers incidens.

Kärnkraftsolyckan i Tjernobyl har med en fördröjning på tio år mycket kraftigt ökat risken för sköldkörtelcancer hos invånarna i närområdet. I Finland har ökningen av incidensen av sköldkörtelcancer eller andra typer av cancer inte tolkats som ett resultat av exponering för strålning från kärnkraftsolyckan. Inte ens större nedfall från kärnprov i Sovjetunionen på 1960-talet rubbade cancerstatistiken. Överlag påverkar förändringar i miljön knappast alls utvecklingslinjerna för cancer.

Det finns en del andra faktorer inom synhåll som inverkar på cancerrisken bland befolkningen. Uppståndelsen kring hormonbehandling mot besvär i övergångsåldern har minskat användningen av hormonpreparat, åtminstone tillfälligt, vilket kan leda till att ökningen av bröstcancerfall blir måttligare än prognostiserat. Incidensen av hudmelanom kan t.o.m. minska om den hälsoupplýsning som ges av Cancerorganisationerna och andra instanser lyckas, och folk börjar solbada på ett förnuftigare sätt.

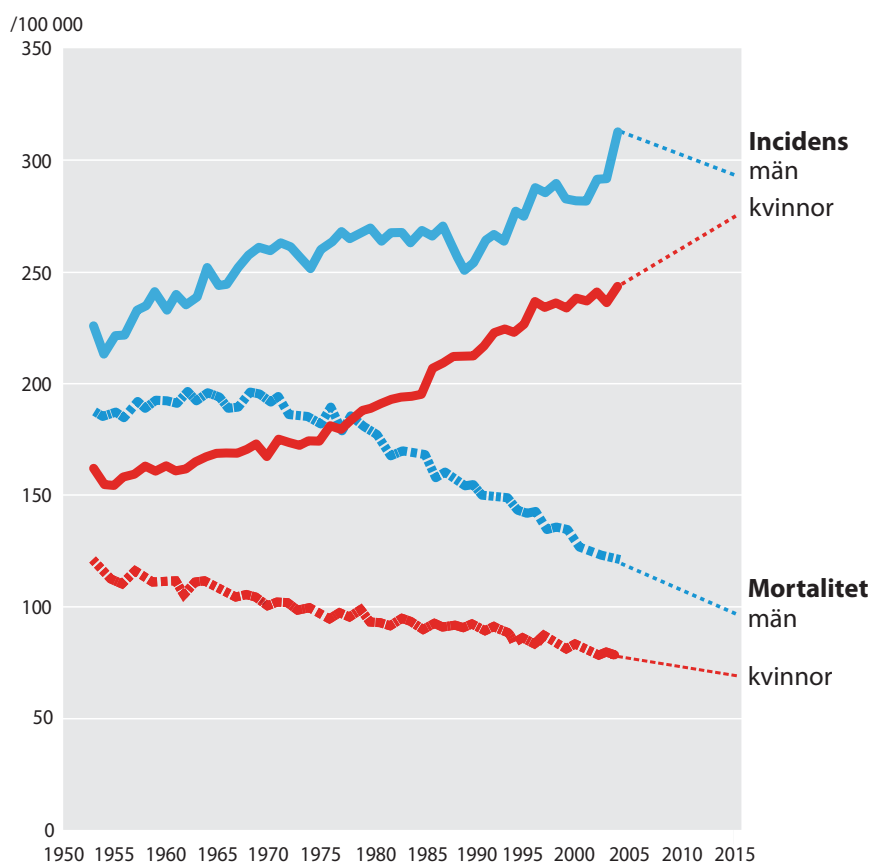
För tillfället finns det ingen ny screeningmetod för cancer i sikte som märkbart skulle förändra incidensen för någon form av cancer före år 2015. Trots de förväntningar som ställs på prevention av cancer med läkemedel, verkar det inte som om innovationerna inom branschen väsentligt skulle förändra befolkningens cancerincidens inom de närmaste åren. Det första vaccinet mot de papillomvirus som orsakar livmoderhalscancer har nyss fått

Tabell I.

Åldersstandardiserad incidens av de vanligaste cancerformerna per 100 000 personer år 2004 och prognos för år 2015. Världens standardbefolkning har använts som standardpopulation.

Män			Prognos 2015	
2004			Alla typer av cancer	
	Alla typer av cancer	317	Alla typer av cancer	293
1.	Prostatacancer	115	Prostatacancer	115
2.	Lungcancer	34	Tjock- och ändtarmscancer	26
3.	Tjock- och ändtarmscancer	28	Lungcancer	22
4.	Hudcancer	21	Hudcancer	21
5.	Urinblåsecancer	13	Hjärn- och nervtumörer	13
6.	Non-Hodgkin-lymfom	12	Non-Hodgkin-lymfom	12
7.	Hjärn- och nervtumörer	10	Urinblåsecancer	10
8.	Njuncancer	10	Njuncancer	8

Kvinnor 2004			Prognos 2015	
			Alla typer av cancer	
	Alla typer av cancer	245	Alla typer av cancer	278
1.	Bröstcancer	86	Bröstcancer	117
2.	Tjock- och ändtarmscancer	21	Tjock- och ändtarmscancer	20
3.	Livmoderkroppscancer	15	Hjärn- och nervtumörer	17
4.	Hudcancer	14	Hudcancer	16
5.	Hjärn- och nervtumörer	12	Livmoderkroppscancer	15
6.	Äggstockscancer	10	Lungcancer	14
7.	Lungcancer	10	Äggstockscancer	10
8.	Non-Hodgkin-lymfom	9	Non-Hodgkin-lymfom	9



Figur 1. Finländarnas åldersstandardiserade cancerincidens- och mortalitet åren 1953–2004 och prognostiserad utveckling fram till år 2015. Standardbefolkningen i världen har använts som standardpopulation.

försäljningstillstånd, men det är inte troligt att några vacciner hinner påverka finländska kvinnors insjuknande före år 2015.

Modeller för hälsobeteende

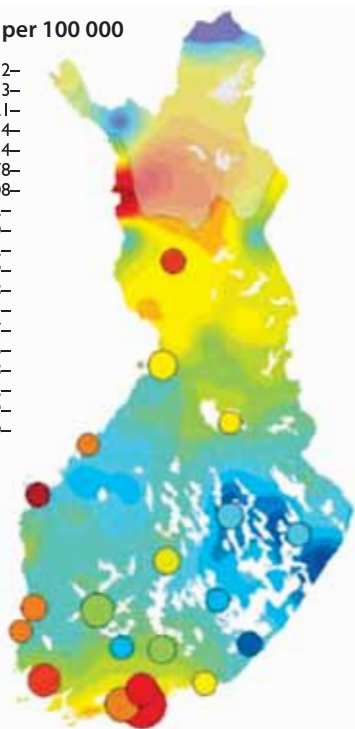
Incidensen av cancer varierar mellan olika socioekonomiska grupper. För män i arbetsför ålder är incidensen av cancer i den lägsta socialgruppen en tredjedel högre än i den högsta socialgruppen. För kvinnor har incidensen däremot varit störst i den högsta socialgruppen. Typiska sjukdomar i de lägre socialgrupperna har varit cancer i läpparna, matstrupen, magen, struphuvudet och näsan, hos kvinnorna dessutom livmoderhals- och vaginalcancer och hos männen lungcancer. Bland annat tjocktarmscancer, bröstcancer, testikelcancer och hudmelanom har på motsvarande sätt hört samman med en hög levnadsstandard. I början av 1980-talet förvandlades lungcancer hos kvinnor ganska snabbt från en sjukdom för personer med hög levnadsstandard till en sjukdom för människor med låg levnadsstandard. Skillnaderna i cancerincidens mellan olika socialgrupper kan vara upp till femfaldiga, och de bara växer med tiden.

Olikheterna mellan socialgrupperna har erbjudit ett utmärkt verktyg för att förutsäga cancers manifestationsformer – åtminstone i det förflutna. Den aktuella cancerincidensen i de högre socialgrupperna har nämligen förutsagt medeltalet för hela befolkningens cancerincidens 10–15 år senare. Fenomenet beror på att hälsofrämjande livsstilsmodeller först slår rot hos människor med hög utbildning.

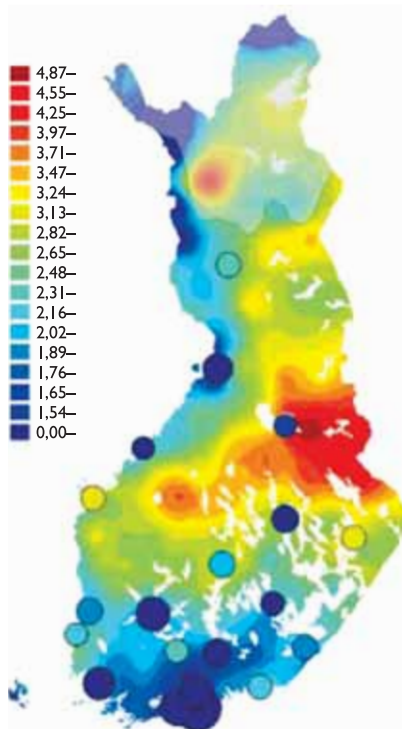
Den geografiska variationen av cancerincidensen har ofta förutsagt cancers framtid. Det som i dag är situationen i städer och välmående regioner tenderar att bli verklighet på mer perifera orter senare. Bifogade kartor (Figur 2) ger vid handen att lungcancer hos kvinnor ökar mest t.ex. på landsbygden i östra Finland. Detta fenomen kunde tidigare observeras tydligt i städerna. Den regionala variationen i läppcancer hos män har gått i motsatt riktning: cancer förekommer minst i städerna söderut och den potentiella minskningen är störst i Kajanaland. Hur cancerincidensen förändras med tid och plats kan man på ett åskådligt sätt studera på Cancerregistrets webbplats www.syoparekisteri.fi.

Lungcancer, kvinnor

Incidens per 100 000



Läppcancer, män



Figur 2.
Exempel på
den regionala
variationen i
cancerincidensen
1995–2004.

Befolkningen åldras, cancerfallen ökar

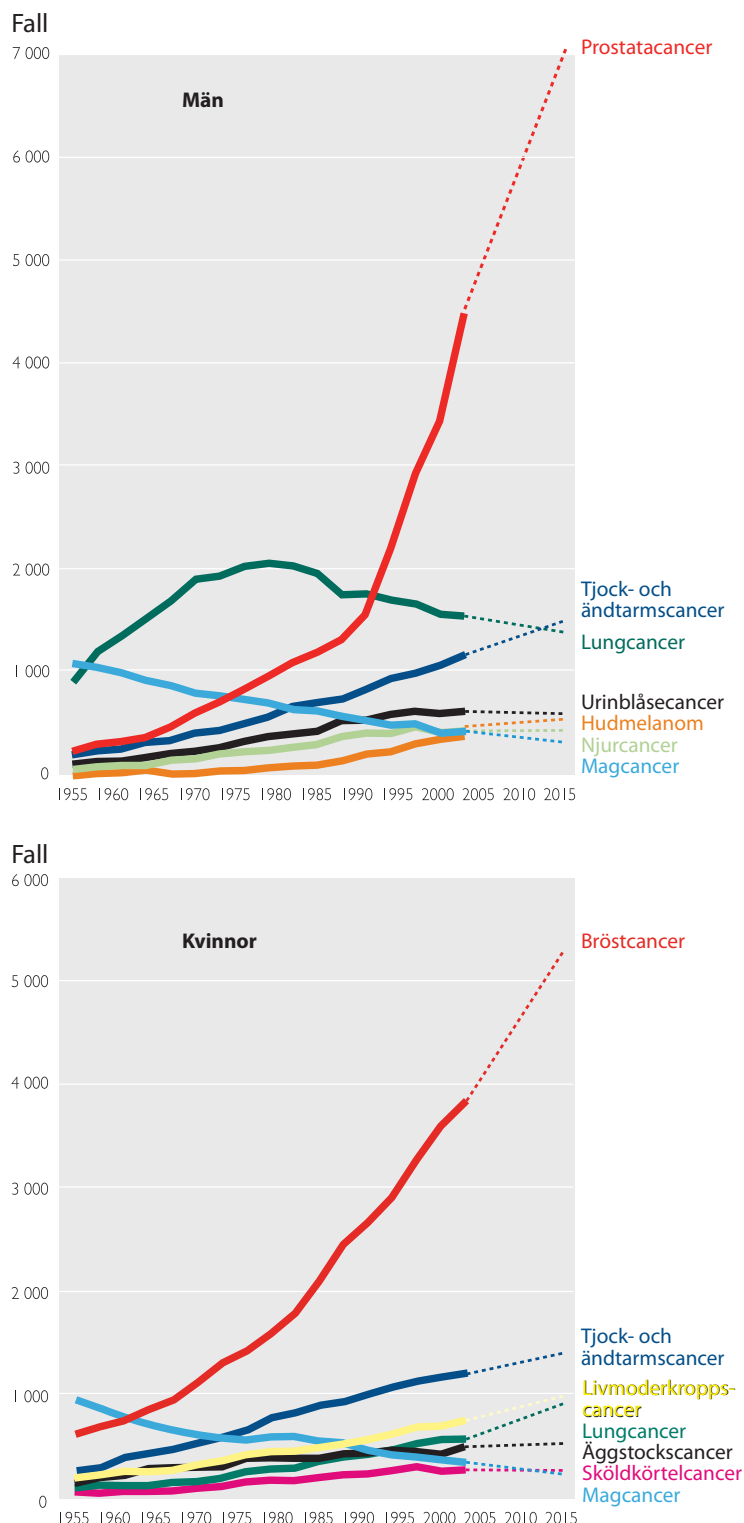
Prognoser som förutspår antalet personer som insjuknar i cancer (Figur 3) ger en konkret bild av den framtida cancersituationen. Även om den åldersstandardiserade cancerincidensen skulle förbli på samma nivå, kommer de årliga cancerfallen att öka med flera tusen på tio år. Ökningen beror å ena sidan på att medellivslängden ökar, å andra sidan på att de stora efterkrigstida åldersklasserna passerar 60-årsstrecket, då incidensen för cancer ökar kraftigt.

Enligt de färskaste prognoserna kommer drygt 15 000 fall av cancer hos både män och kvinnor att konstateras år 2015. Fallen av bröstcancer hos kvinnor uppskattas då uppgå till 5 250, och det årliga antalet fall av tjock- och ändtarmscancer torde för båda könen tillsammans uppgå till nästan 3 000. Lungcancer ökar bland kvinnor, och enligt prognoserna kommer redan närmare 900 fall att konstateras år 2015. Det är endast cirka femhundra färre fall än bland männen. Den överlägset vanligaste cancerformen hos män är fortfarande prostatacancer.

Det är positivt att cancerformer med dålig prognos, så som lung- mag- och matstrupscancer, kommer att minska i framtiden. Det betyder att en allt större del av cancerfallen går att bota.

Kärnfrågor

- Det behövs prognoser för cancerincidensen då man planerar resurserna för cancervården. Prognoser behövs också när man planerar åtgärder för förebyggande och tidigupptäckt av cancer samt när man i sinom tid ska utvärdera dessa åtgärders effektivitet.
- De flesta cancerformer torde följa tidigare utvecklingslinjer när det gäller incidens och överlevnadstal. Det är svårt att göra upp prognoser för prostatacancerincidensen.
- Cancerincidensen i de övre socialgrupperna ger en fingervisning om hur allmänna cancersjukdomarna kommer att bli i framtiden.
- År 2015 är sannolikheten för att någon gång i livet insjukna i cancer troligen i stort sett densamma som nu: fler än var tredje människa insjuknar under sin livstid i någon form av cancer.



Figur 3.
Nya konstaterade fall av cancer hos män och kvinnor årligen 1954–2004 och prognoser för nya fall fram till år 2015.

Cancermortalitet

Männens dödlighet i cancer verkar minska fram till år 2015, oavsett om man granskar helhetsbilden eller enskilda typer av cancer (Figur 4). Cancerdödligheten bland kvinnor kommer däremot att förbli på nuvarande nivå. Dödligheten i många cancersjukdomar minskar, men dödligheten i lungcancer och några andra cancerformer som förorsakas av tobak kommer i motsvarande grad att öka (Figur 4).

Man kan påverka dödligheten i cancer på många sätt före år 2015. Tack vare den nyligen inledda screeningen av tarmcancer kan man förvänta sig att dödligheten i kolorektal cancer minskar i den screenade åldersgruppen, dvs. personer i åldern 60–69 år. Också genom upplysning kan mortaliteten reduceras: om man t.ex. får mer kunskap om melanom visar man flitigare upp förändringar i huden för en läkare så att hudmelanomen upptäcks medan de ännu är begränsade och kan opereras.

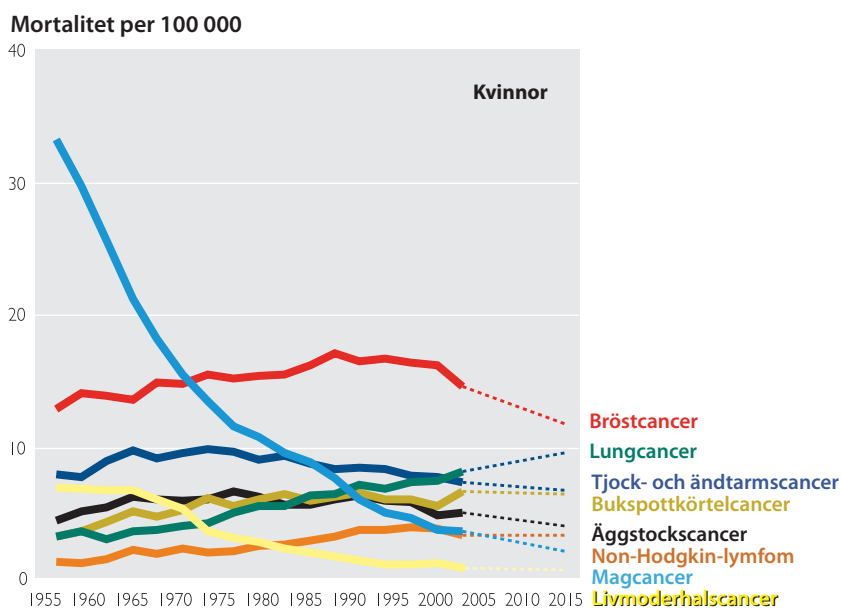
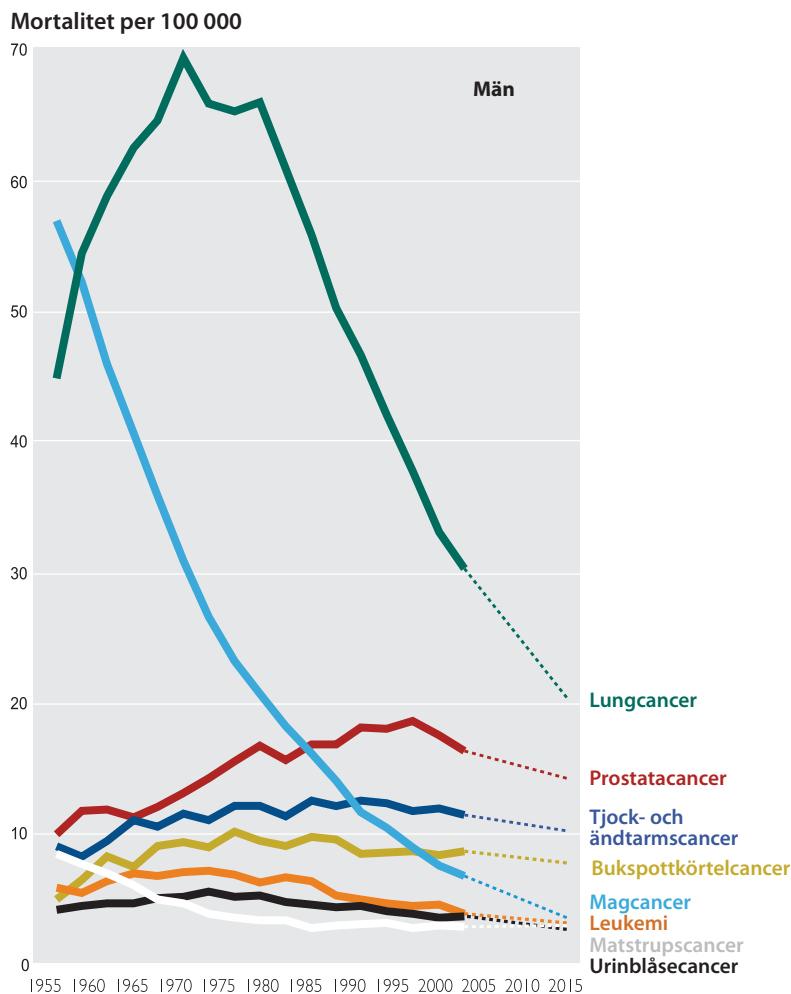
I framtiden kommer behandlingen av flera olika typer av cancer att bli allt mer individualiserad, på så sätt kan vården inriktas på de patienter som har mest nytta av den. Tack vare bättre vård lever patienterna längre och dödlighetssiffrorna sjunker.

Att överleva cancer

Cancervården har gjort stora framsteg under de tre senaste decennierna. Tidigare var cancer en dödlig sjukdom, numera lever en stor del av cancerpatienterna ett normalt liv efter det att cancer konstaterats och behandlats. De dör till slut av helt andra orsaker än cancer.

Den relativa femårsöverlevnaden för finländska män som insjuknat i cancer under åren 2001–2003 beräknas vara 56 procent och för kvinnor över 65 procent (Tabell II). Att kvinnornas överlevnadstal är högre beror till största delen på att den cancer som är vanligast hos kvinnor, dvs. bröstcancer, har en anmärkningsvärt bättre prognos än den cancer som är vanlig hos män, dvs. lungcancer.

Överlevnadstalen för cancerpatienter varierar enligt hur mycket canceren har hunnit sprida sig innan den upptäcks. Skillnaderna kan vara mycket stora. Till exempel under åren 1995–1999 var den relativa femårsöverlevnaden 87 procent för patienter som diagnostiserats med hudmelanom om sjukdomen var begränsad då den konstaterades och 23 procent om den hade spridit sig.



Figur 4. Mäns och kvinnors åldersstandardiserade cancermortalitet 1954–2004 och prognostiserad utveckling till år 2015.

Överlevnadstalet för män med magcancer var 73 procent om tumören var begränsad då den konstaterades, men om den hade spridit sig var överlevnadstalet bara fem procent.

Medeltalet för cancerpatienternas femårsöverlevnad har ökat med cirka 10 procentenheter på tio år (Figur 5). Överlevnadstalet för finländska patienter är på toppnivå i Europa och hela världen.

Prognosen för de senaste decenniernas vanligaste cancerformer, dvs. mag- och lungcancer, är fortfarande dålig. Dessa cancerformers relativa andel har lyckligtvis kontinuerligt minskat. Också denna utveckling har bidragit till att den allmänt förekommande uppfattningen om cancer som en dödlig sjukdom har börjat förändras. De olika behandlingsmetoderna går framåt med små steg i taget. Då det gäller behandlingsresultaten är det fortfarande av yttersta vikt att cancer konstateras i ett tillräckligt tidigt skede och att cancerpatienten utan dröjsmål får bästa möjliga vård.

Den tidiga diagnostiseringen och vården utvecklas långsamt för de flesta cancerformer, vilket betyder att överlevnadstalen även i framtiden kommer att förbättras endast gradvis. Överlevnadstalet för livmoderhalscancer kan paradoxalt nog också förbättras av en screening som fungerar sämre än den gör nu. Då förblir en del cancerförstadier oupptäckta och obehandlade, och patienten utvecklar en cancer vars behandlingsresultat och överlevnadstal i ett tidigt skede är bättre än för snabbt växande tumörer som förblivit oupptäckta även vid en noggrann screening.

Screening av bröstcancer och PSA-test för prostatacancer leder till delvis artificiella förbättringar i överlevnadstalen. Vid PSA-tester hittar man många förändringar i prostatan som kan tolkas som cancer men som inte är dödliga. Eftersom man i framtiden inte kan och kanske inte nödvändigtvis ens vill hitta lika många fall av cancer med PSA-test, försvinner de prostatacancerpatienter för vilka prognosen är bäst. På det sättet försämras det kalkylerade överlevnadstalet.

Om man upptäcker nya behandlingsformer som fungerar bra på någon viss typ av cancer stiger överlevnadstalet avsevärt. En sådan förändring märktes t.ex. på 1970-talet i överlevnadstalet för barn med leukemi (Figur 5). Femårsöverlevnadstalen förbättras också om man lyckas förlänga patientens liv över fem år, även om patienten skulle dö i samma sjukdom senare. Då man uppskattar de olika cancerformernas betydelse för folkhälsan

Tabell II.

Den relativa femårsöverlevnaden för patienter som diagnostiserats med cancer åren 1996–2003.

Typ av cancer	Män	Kvinnor
Läppcancer	95	..
Sköldkörtelcancer	84	94
Hudcancer ¹ , ej melanom	87	92
Hodgkins sjukdom	88	89
Bröstcancer ²	..	88
Prostatacancer	87	.
Hudmelanom	83	87
Livmoderkroppscancer	.	82
Urinblåsecancer ³	75	71
Livmoderhalscancer ²	.	71
Alla typer av cancer^{1,2,3,4}	56	65
Hjärn- eller nervtumörer	47	65
Tjocktarmscancer	56	62
Ändtarmscancer	56	57
Njurcancer	55	57
Non-Hodgkin-lymfom	57	55
Äggstockscancer	.	49
Akut leukemi	37	36
Myelom	29	24
Magcancer	27	25
Matstrupscancer	9	16
Gallblåsecancer	13	10
Lungcancer	7	11
Levercancer	4	6
Bukspottkörtelcancer	3	3

1 Inbegriper inte hudens basalcellscancer

2 Inbegriper inte carcinoma *in situ*-fall

3 Inbegriper inte papillom i urinblåsan

4 Inbegriper inte semi-maligna tumörer

i äggstockarna

. inte möjlig

.. uppgifterna otillförlitliga

borde man fästa uppmärksamhet inte bara vid cancerpatienternas överlevnadstal, utan också vid antalet fall, den ålder vid vilken sjukdomen konstateras och det antal levnadsår som går förlorade på grund av cancer. Kvaliteten på de tilläggsår som uppnås genom de olika vårdåtgärderna borde också påverka valet av behandling.

Figur 6 visar vid vilken ålder olika cancerformer i medeltal har konstaterats och antalet levnadsår som gått förlorade på grund av cancer. Jämförelseobjekt är de återstående levnadsåren i medeltal för den jämnåriga befolkningen. Medelåldern för insjuknandet varierade kraftigt: medelåldern för dem som insjuknade i testikelcancer var under 35 år, medan de som insjuknade i skivepitelcancer i huden var i medeltal över 75 år gamla. Även om den relativa femårsöverlevnaden för män som år 1994–2003 insjuknade i hjärntumör var 53 procent och för lungcancerpatienter endast 8 procent, förlorade de relativt unga hjärntumörpatienterna i medeltal fler år av sitt liv än de äldre lungcancerpatienterna.

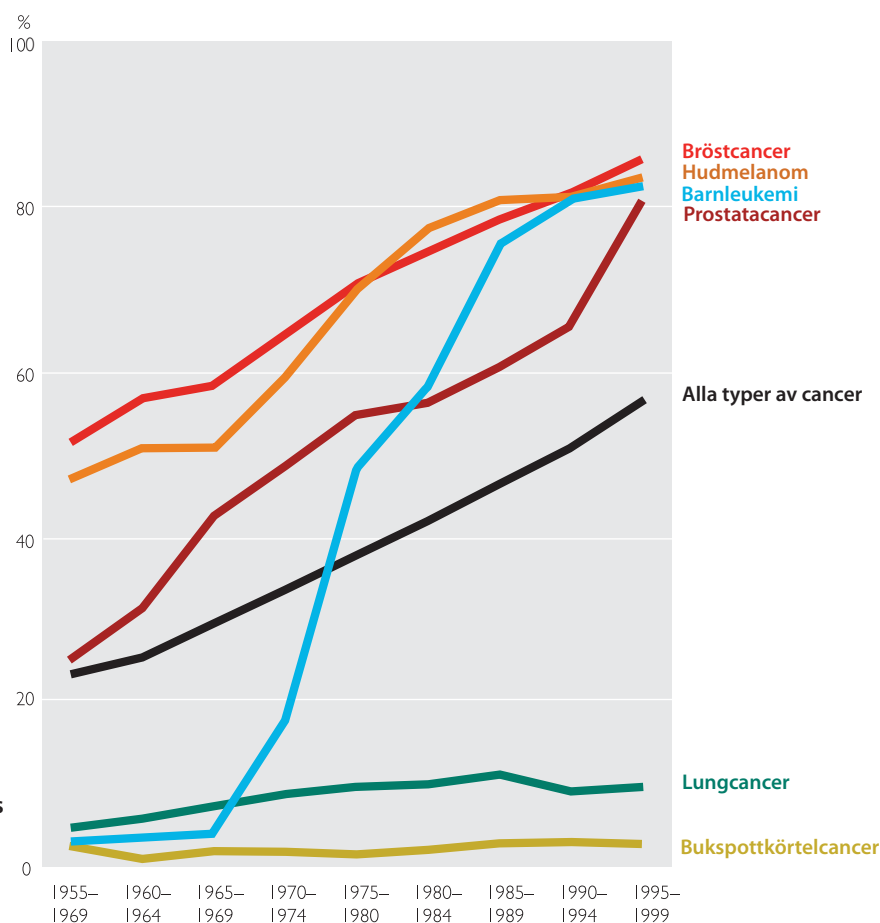
Att påverka utvecklingen

Möjligheterna att förebygga cancer beror på en modifiering av de faktorer i miljön och livsstilen som påverkar risken att insjukna i cancer. Forskning kan leda till nya utvägar att minska cancerrisken. Optimalt vore att identifiera de faktorer som orsakar cancer och förhindra att cancer överhuvudtaget uppstår. Forskning leder också fram till innovationer som effektiviserar diagnostiseringen och behandlingen av cancer och påverkar cancerdödligheten.

Hälsoupplýsning ökar befolkningens medvetenhet om riskfaktorer och om betydelsen av hälsofrämjande faktorer. Det kan ta lång tid att ändra på gamla vanor, vilket märks t.ex. i finländarnas kost och männens förändrade tobaksvanor.

Att lagstifta om begränsningar av sådana agens som har konstaterats vara cancerframkallande har ibland visat sig vara ett effektivt sätt att påverka cancerrisken. De bästa exemplen på detta är tobakslagstiftningen och

Figur 5.
Femårsöverlevnadens
utveckling för patienter
som diagnostiserats
med cancer åren
1955–1999.

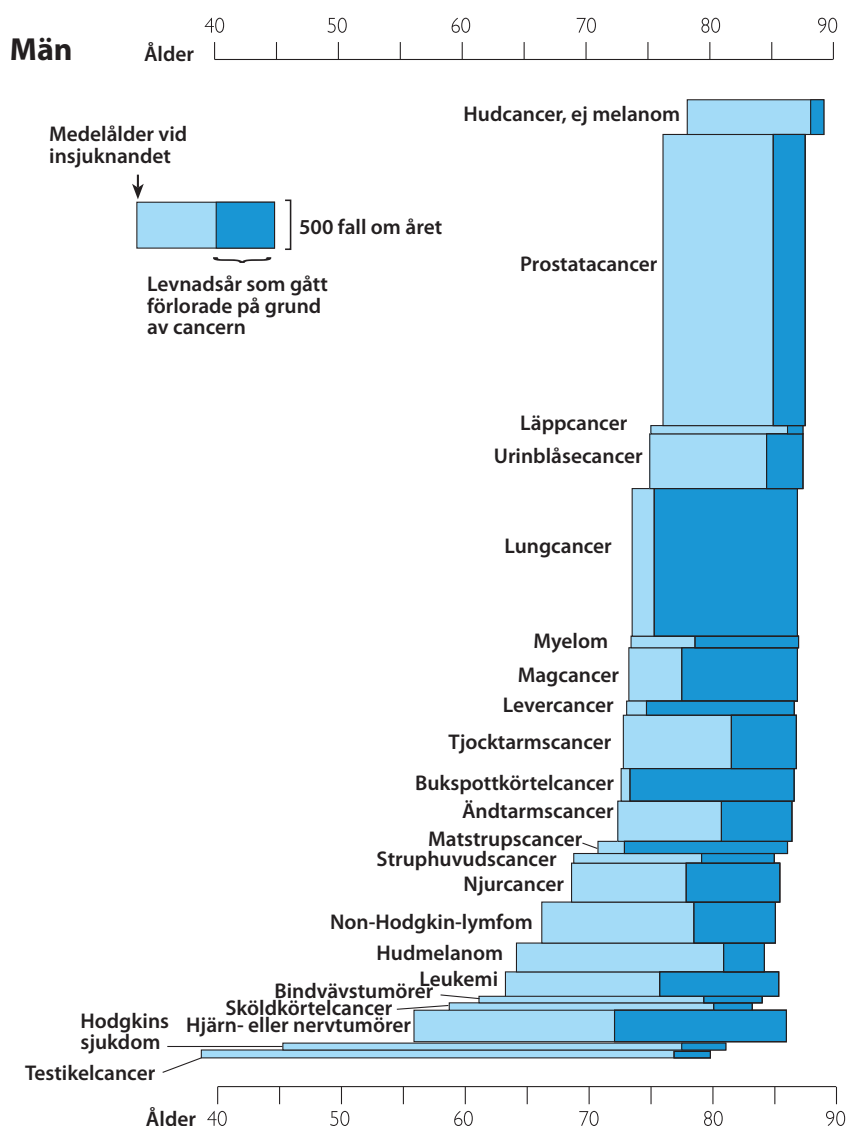


åtgärder i fråga om arbetarskyddet. En gång i tiden förutspådde man att antalet fall av lungcancer bland män skulle minska på två årtionden från dåvarande 2000 fall per år till några hundra om alla finländare omedelbart slutade röka. Rökningen upphörde inte helt och hållet, men den har minskat betydligt. Enligt prognosen kommer den åldersstandardiserade incidensen av lungcancer hos män fram till år 2015 att sjunka till under en fjärdedel av toppsiffrorna från 1970-talet. Förbudet att använda asbest för tre decennier sedan, och följaktligen det nästan fullständiga upphörandet av asbestexponering i arbetet, kommer efter år 2015 att ha en avgörande betydelse för minskat insjuknande i det sällsynta mesoteliom och även minska antalet lungcancerfall.

Möjligheterna att reducera andra riskfaktorer verkar inte lika lovande. Det existerar till exempel ännu inte tillräckligt gedigen kunskap om vilka kostfaktorer som framkallar eller skyddar mot cancer, så att man genom att påverka folks matvanor märkbart skulle kunna minska cancerrisken. Dietrekommendationerna är planerade främst för prevention av hjärtsjukdomar, men de verkar också minska cancerrisken – av delvis okända orsaker.

I framtiden kommer man att kunna kontrollera den företeelsen att cancerbehandlingen i sig orsakar nya former av cancer. Och i och med att man kan det, kommer incidensen av ny cancer inte att väsentligen öka från de nuvarande drygt tusen fallen om

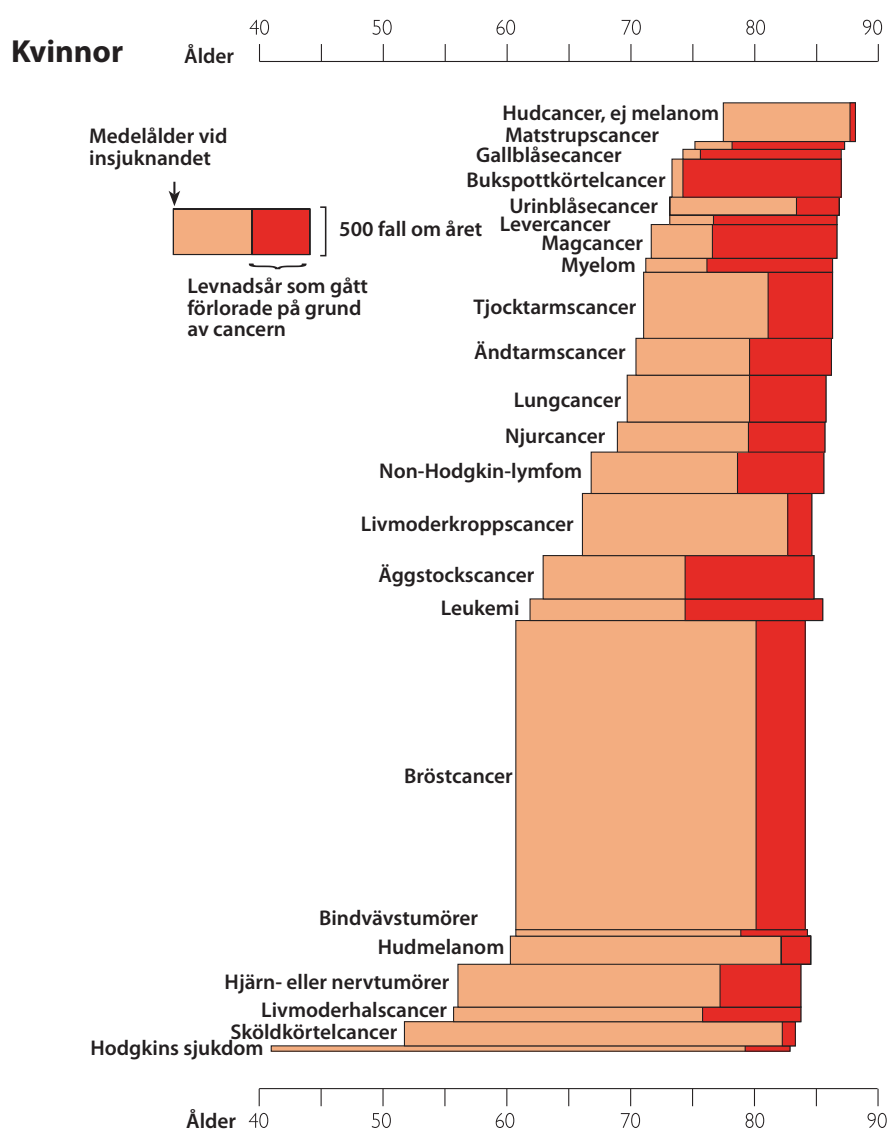
Figur 6.
Medelålder för män och kvinnor då cancer konstaterats och antalet levnadsår i medeltal som gått förlorade på grund av cancer, inbegriper cancerfall som konstaterats 1994–2003. De mörka staplarnas omfattning illustrerar förlorade levnadsår på befolkningsnivå.



året. Vacciner och mediciner beräknas inom den närmaste framtiden kunna förhindra att vissa cancerformer uppstår, men deras användningsområden är såpass sällsynta att den potentiella preventiva effekten är ganska liten i ett helhetsperspektiv. Lungcancer som beror på radon i jordmånen torde minska en aning eftersom byggsättet har förbättrats. Större betydelse har det dock att rökningen minskar och att samverkan mellan radon och tobak många gånger uteblir. Uppskattat i ett perspektiv på några miljoner år kommer solens ultraviolette strålning att förbli på i stort sett nuvarande nivå i nio år framåt, men vi kommer att skydda oss bättre mot den. Därför torde incidenskurvan för hudcancer vända nedåt. En måttlig exponering för solljus

kommer ändå att räcka till för att producera tillräckligt med D-vitamin; brist på detta vitamin antas öka risken för cancer.

Utifrån nuvarande incidenstal kommer var tredje finländsk kvinna att insjukna i någon form av cancer under sitt liv. Hos ungefär var tionde cancerpatient upptäcks senare ytterligare en annan form av cancer. Till exempel insjuknar ungefär en kvinna på 20 i bröstcancer före pensionsåldern, och någon gång under sin livstid insjuknar fler än var tionde. Nästan varannan man som uppnår 85 års ålder beräknas insjukna i cancer. Kalkylen blir större, eftersom den beräknats utgående från den höga incidensen av prostatacancer år 2004, som antas vara övergående.



Figur 6. Medelålder för män och kvinnor då cancer konstaterats och antalet levnadsår i medeltal som gått förlorade på grund av cancer, inbegriper cancerfall som konstaterats 1994–2003. De mörka staplarnas omfattning illustrerar förlorade levnadsår på befolkningsnivå.

Fram till år 2015 torde sannolikheten att insjukna i cancer någon gång under livet knappast att ändras mycket från den nuvarande. Cancer kommer också då att vara en vanlig sjukdom, som varje släkt är förtrogen med. Ändå kommer man allt mer sällan att dö av den. I maj 2006 ansåg var fjärde finländare att cancer är en mycket skrämmande sjukdom, år 2015 är antalet kanske mycket mindre. Redan nu är den välutbildade delen av befolkningen mindre rädd för cancer än resten av folket: kunskap minskar plågan.

Prof. Risto Sankila
Finlands Cancerregister
Elisabetsgatan 21 B
00170 Helsingfors
risto.sankila@cancer.fi

FD Eero Pukkala
Finlands Cancerregister
eero.pukkala@cancer.fi

PD Tadeusz Dyba
Finlands Cancerregister
tadeusz.dyba@cancer.fi

Prof. Timo Hakulinen
Finlands Cancerregister
timo.hakulinen@cancer.fi

Arikeln har tidigare publicerats i Cancerorganisationernas publikation Syöpä 2015, som utkom 2006.

Litteratur

- Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, ym. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-3 study. *Ann Oncol* 2003;14 (Suppl 5): 1–155.
- Brenner H, Gefeller O, Hakulinen T. Period analysis for "up-to-date" cancer survival data: theory, empirical evaluation, computational realisation and applications. *Eur J Cancer* 2004; 40: 326–35.
- Duodecim, 2003, s. 88–111.
- Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, ym. Survival of cancer patients in Finland 1955–1994. *Acta Oncol* 1999; 38 (Suppl 12): 1–103.
- Dyba T, Hakulinen T. Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques. *Stat Med* 2000; 19: 1741–52.
- Engholm G, Storm H, Ferlay J, ym. NORDCAN: Cancer incidence and mortality in the Nordic countries, Version 2.1. Association of Nordic Cancer Registries, 2005. Julkaistu osoitteessa <http://ncu.cancer.nu/ancr>.
- Olsen JH, Andersen A, Dreyer L ym. Avoidable cancers in the Nordic countries. *APMIS* 1997; 105 (Suppl 76): 1–146.
- Pukkala E. Cancer risk by social class and occupation. A survey of 109,000 cancer cases among Finns of working age. Sarjassa: Wahrendorf J, toim. Contributions to epidemiology and biostatistics, osa 7. Basel: Karger, 1995.
- Pukkala E, Sankila R, Rautalahti M. Syöpä Suomessa 2006.
- Pukkala E, Söderman B, Okeanov A, ym. Cancer atlas of Northern Europe. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja.
- Pukkala E, Sankila R, Teppo L. Syöpätaudit. Teoksessa: Koskenvuo K, toim. Sairauksien ehkäisy. Helsinki: Kustannus Oy.
- Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 67. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri, 2006.

Riktlinjer för behandling av lokal prostatacancer. Bör man sålla för prostatacancer?

MIRJA RUUTU

Prostatacancer är den vanligaste cancer hos västerländska män. Dess incidens gick i Finland förbi bröstcancerincidensen redan år 2002, då man konstaterade nästan 4 000 nya fall av prostatacancer. År 2005 var fallen redan över 5 000 (1). Prostatacancer är nu vanligare än till exempel alla cancerformer i mag-tarmkanalen sammanlagt. Det är alltså frågan om ett betydande folkhälsoproblem, men det finns många osäkra faktorer när det gäller behandlingen av sjukdomen. Det har förts en livlig, ofta hätsk och känslomässig diskussion kring prostatacancer under de senaste åren – inte bara inom läkarkåren utan också i medierna och även bland politikerna.

Varför upptäcks så många fall av prostatacancer?

Åldern är den viktigaste riskfaktorn för prostatacancer. Obduktionsmaterial har visat att mer än hälften av alla män som fyllt 50 år har prostatacancer (2). Sporadiska cancerfall har upptäckts redan hos män under 30 år, men förekomsten stiger kraftigt med åldern. Männens medellivslängd har stadigt stigit i och med den ökande levnadsstandarden, och andelen gamla män i befolkningen växer. Prostatacancerpatienternas medelålder vid diagnostillfället är fortfarande rätt hög hos oss, 71 år.

Ärftliga faktorer inverkar – prostatacancer hos fadern eller hos en bror ökar risken två- eller trefalt. Hur hormoner, diet och miljö inverkar är oklart, men det verkar som om riklig förtäring av kött och fett skulle öka risken och en vegetariskt inriktad diet skulle minska den. I Fjärran östern förekommer det också

betyddligt färre fall av klinisk prostatacancer än hos oss, men ockult cancer är lika vanlig på basis av obduktionsmaterial.

Då bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) togs i allmänt bruk ökade prostatacancers incidens kraftigt. Det är frågan om det enda organspecifika proteinet som utsöndras både av normal prostatavävnad vid godartad hyperplasi och av prostatacanceravvävnad. Flerfaldt mer protein kommer dock ut i blodomloppet ur canceravvävnad än ur godartad vävnad, eftersom permeabiliteten i cancercellernas membran är stor. Urineringsbesvär är vanliga hos äldre män. De beror ofta på godartad prostatahyperplasi som utvecklas i den inre delen av prostata runt urinröret, som blir förträngt. Cancer börjar på andra sidan vanligen i prostatas yttersta zon och ger inga som helst symtom så länge den är liten. PSA kan vara förhöjt vid båda tillstånden, och prostatacancer som upptäckts på grund av "symtomen" är ofta ett sidofynd.

Den stora europeiska undersökning om sållning för prostatacancer som fortfarande pågår i Helsingfors och Tammerfors distrikt (ERSPC = European randomized study for screening of prostate cancer) har producerat rikligt med nya patienter också i Finland (3). Denna undersökning inleddes hos oss år 1996, och män i en viss ålder som slumpmässigt har valts ur befolkningsregistret har kallats att delta i den vart fjärde år.

FÖRFATTAREN

Mirja Ruutu är professor i urologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare vid urologiska kliniken vid HUS. Hon forskar i prostatacancer, njurcancer och interstitiell cystit.

Den allmänna propagandan har gjort att ett kraftigt ökande antal också helt symtomfria män utanför undersökningen har låtit göra PSA-testet. Företagsläkare och hälsocentral-läkare verkar i stor utsträckning mäta PSA i samband med hälsokontroller – ofta utan att ens ha diskuterat saken med patienten. Man hittar alltså allt fler fall av prostatacancer ju mer man söker efter dem. En stor del av de cancertumörer man nu för tiden hittar, har ingen betydelse med avseende på sin bärarens livscykel, och därför talar man om en tilltagande överdiagnostik.

PSA och biopsier

Traditionellt har man satt PSA-testets gränsvärde vid 4 µg/l – om värdet är större har man rekommenderat prostatabiopsi. Man kan dock hitta prostatacancer vid mycket lägre värden, och också av dessa cancerfall kan en del vara aggressiva. Man analyserade därför i en amerikansk undersökning (4) 2 950 män med ett PSA-värde på högst 4. Det hittades rikligt med cancerfall också vid mycket låga PSA-värden (Tabell I). Det prediktiva värdet av PSA är rätt obetydligt också i intervallet 4–10; cancer konstateras hos 20–30 procent av dessa män, men 70–80 procent har negativa biopsier (5, 6). Tyvärr kan man inte konstatera små cancertumörer med ultraljudsundersökning, eftersom prostata ger ett ojämnt eko. Användningen av ultraljud grundar sig också på att man med hjälp av undersökningen kan rikta in biopsin på det önskade området. Biopsin riktas lateralt i den perifera zonen, flera biopsier tas om prostata är stor, och i specialfall skall prov tas också från den centrala zonen. Ju fler biopsier som tas, desto fler cancerfall hittar man (7). Också hos oss tas nu rutinmässigt 12 biopsier (sex från vardera loben) i stället för tidigare sex, både på patienter som sällats och på patienter som kommer av andra orsaker.

Att bestämma förhållande mellan fritt och totalt PSA ökar i någon mån PSA:s diagnostiska noggrannhet (8, 9). Hastigheten med vilken PSA-värdet stiger kan också ange när det lönar sig att ta prostatabiopsier – för att tillförlitligt kunna bedöma stigningshastigheten, måste man dock ta flera prov med högst ett och ett halvt års intervall (10).

PSA-densiteten (förhållandet mellan PSA och prostatas volym) är till nytta för att särskilja cancer och godartad hyperplasi, men undersökningen har ännu inte etablerat sig i primärvården eftersom den kräver att pro-

Tabell I. PSA-nivåer och antal upptäckta cancerfall (4).

PSA, ng/ml	Män	Prostatacancer (%)
< 0,5	486	32 (6,6)
0,6–1,0	791	80 (10,1)
1,1–2,0	998	170 (17,0)
2,1–3,0	482	115 (23,9)
3,1–4,0	193	52 (26,9)
Sammanlagt	2 950	449 (15,2)

statans vikt bedöms noggrant med hjälp av transrektalt ultraljud. Ultraljudsundersökning genom bukväggen är en för inexakt metod att bestämma prostatas storlek.

Riktlinjer för behandling av lokal prostatacancer

Intrakapsulär (T1–T2) prostatacancer går i princip att bota med radikalbehandling. Alternativen är då radikal prostatektomi och extern eller intern strålbehandling. Om man bedömer att cancer är liten och icke-aggressiv kan man rekommendera patienten enbart uppföljning.

Radikal prostatektomi

Den första radikala prostatektomin gjordes redan för mer än 100 år sedan, men denna operation blev verkligt populär först i slutet av 1980-talet då en operationsteknik som sparade erektionsnerverna hade beskrivits (11). Vid operationen avlägsnas hela prostata och sädesblåsorna, och urinblåsans hals förenas med det avskurna urinröret. Operationen görs i allmänhet retropubiskt via ett nedre medellinjesnitt utan att peritoneum öppnas. Den kan göras också via perineum som vid den ursprungliga tekniken, men detta tillvägagångssätt är inte i allmänt bruk. Att avlägsna lymfknutorna i samband med radikal prostatektomi är kontroversiellt. I praktiken gör man hos oss lymfadenektomi kring arteria och vena iliaca communis och obturatornerven, där man ytterst sällan hittar lymfknutemetastaser om PSA är under 10. I och med att den endoskopiska kirurgin har utvecklats, kan radikal prostatektomi göras också laparoskopiskt. Metoden är skonsam för patienten men kräver betydligt längre tid i operationssalen än öppen kirurgi. Från cancerbehandlingens synvinkel

är metoderna likvärdiga. En robotassisterad operationsmetod håller på att vinna terräng. Efter öppen operation har patienten i allmänhet kateter i två veckor och efter endoskopisk kirurgi bara några dagar. Laparoskopiska radikala prostatektomier har redan börjat göras i Finland, och vid HUCS har det redan gjorts mer än ett hundratal. Robotassisterade operationer påbörjas senast år 2008.

Öppen operation ger ofta rätt riklig blödning. Skador på ändtarmen, urinledarna eller obturatornerven är sällsynta. En liten risk för venös trombos och lungemboli finns alltid, trots att man använder lågmolekylära heparinpreparat (12). Anastomosruptur eller utdraget lymfläckage förekommer sällan.

Typiska komplikationer är urininkontinens och erektionsimpotens. Den rapporterade urininkontinensförekomsten varierar mycket, eftersom det inte finns en enhetlig definition på inkontinens. Det har också visats att patienterna har en tendens att vara tillmötesgående mot den behandlande läkaren när denna frågar hur det står till, vilket gör att patienten kan underskatta symtomets svårighetsgrad. I praktiken kan man säga att bara 1–2 procent av patienterna har svår inkontinens ett år efter operationen. Efter ett år behöver största delen av patienterna inte inkontinensskydd, men hos de flesta kan det vid fylld blåsa komma någon droppe vid kraftig ansträngning.

Den rapporterade erektionsimpotensförekomsten varierar också kraftigt, mellan 20 och 100 procent. Resultaten påverkas av patientens ålder och erektionskapacitet före operationen, cancers utbredning, den använda operationstekniken och kirurgens erfarenhet. Radikal prostatektomi är en mycket teknisk operation, och det är absolut skäl att koncentrera ingreppen till urologer med stor operationsvolym.

Strålbehandling

Strålbehandlingsteknikerna har utvecklats den senaste tiden. Extern strålbehandling är rutinpraxis, men intern strålbehandling (brachyterapi) har också blivit vanligare.

Akuta biverkningar av extern strålbehandling på tarm och urinblåsa är i allmänhet övergående. Enligt olika material får upp till 20 procent av patienter som har behandlats med höga stråldoser svåra eller medelsvåra tarmbiverkningar (13). Uretrastrikturer och betydligt minskad blåskapaciteten är sällsynta men besvärliga och svårbehandlade. Cirka en tredjedel av patienterna utvecklar erektionsstörning, men det är svårt att säga

om detta beror på försämrad blodcirkulation i penis orsakad av strålbehandlingen eller på andra faktorer i samband med åldrandet. Brachyterapi orsakar ofta avsevärda lokala irritationssymtom i början, men det finns ännu inte tillräcklig kunskap om dess sena biverkningar.

Prognos efter radikalbehandling

Efter radikaloperation sjunker PSA-värdet under gränsen för det mätbara. Ett PSA-värde som på nytt blir mätbart innebär sjukdomsrecidiv. Detta händer grovt taget en tredjedel av patienterna inom 10 år. Trots det dör bara få patienter i sin sjukdom. Den cancerspecifika överlevnaden efter radikaloperation är 90 procent efter 10 år och 82 procent efter 15 år (14).

Efter strålbehandling har patienten kvar sin prostata, och PSA sjunker inte alltid till det omätbara. Värdet stiger ofta något under årens lopp, utan att sjukdomen ger kliniska symtom eller fynd. Utöver strålbehandlingen får patienter med hög recidivrisk i allmänhet också adjuvant hormonbehandling under ett par års tid, vilket verkar sänkande på PSA-nivån ännu långt efter avslutad behandling.

Tyvärr finns det inte en enda ordentlig prospektiv undersökning där man skulle ha jämfört radikal prostatektomi och strålbehandling. I retrospektiva analyser verkar radikal prostatektomi vara en något bättre cancerbehandling (15), men resultaten kan innehålla felkällor, eftersom strålbehandling används för flera patienter i dåligt allmäntillstånd och vid lokalt större tumörer. Effekterna av strålbehandling och av operation vid prostatacancer ligger sannolikt så nära varandra, att det skulle behövas ett material med tusentals patienter för att påvisa stora skillnader.

På basis av olika faktorer (klinisk T-klassificering, PSA-värde, Gleasongradering av biopsier) kan man göra en prognosuppskattning av sannolikheten för att tumören inte längre är intrakapsulär. Partinis nomogram används mest (16). Enligt dem kan man indela lokal prostatacancer i tre riskkategorier (Tabell II).

Gleasons gamla gradering är fortfarande den bästa histologiska mätaren, trots att den grundar sig på patologens subjektiva uppskattning. Vi har i det praktiska arbetet ofta märkt att om en erfaren uropatolog tolkar tidigare undersökta biopsier, kan biopsigraderingen stiga märkbart. De mycket låga Gleasongraderna 2–4 borde i praktiken förekomma ytterst sällan. Omgradering kan leda till systematiskt fel vid rapporterad cancer mortalitet (17).

Tabell II. Riskgrupper med avseende på progression vid lokal prostatacancer. Enligt Partinis tabeller (16)

	PSA	Gleason	Klinisk klass
Låg risk	< 10 och	< 6 och	T1c eller T2a
Medelstor risk	10–20 eller	7 eller	T2b
Hög risk	> 20 eller	8–10 eller	T2c

I preparat från radikal prostatektomi är cancer ofta större eller multifokal i större omfattning än man kunde ha antagit utgående från biopsierna. En exakt jämförelse av prognosen efter strålbehandling och radikal prostatektomi är alltså omöjlig också av den orsaken att den slutliga stadiindelningen hos strålbehandlade inte är känd, utan bedömningen baserar sig bara på klinisk undersökning och biopsier.

Radikal prostatektomi och adjuvant strålbehandling

Strålbehandling efter radikal operation låter hårt, men undersökningar visar redan att den är till nytta för patienten då man i operationspreparatet konstaterat att cancer invaderar kapseln eller har spritt sig till sädesblåsorna eller att det finns cancervävnad i preparatets marginaler. I den randomiserade undersökningen av EORTC kunde man således visa att såväl biokemisk som klinisk progression och lokala recidiv minskade statistiskt signifikant hos patienter som fick postoperativ strålbehandling (n = 502) jämfört med de som inte fick behandlingen (n = 503) (18). Ytterligare prospektiva undersökningar om ämnet är på gång, bland andra av den finländska forskningsgruppen FinnProstata.

Exspektans utan omedelbar behandling

Enbart exspektans efter diagnostiserad lokal prostatacancer håller på att bli vanligare. Exspektansen kan uppdelas i två markant olika kategorier: en linje med avvaktande exspektans som redan länge har varit i kliniskt bruk, där man handlar först om patienten får symptom eller om man annars bedömer att det är motiverat att bromsa cancer (WW = Watchful Waiting). Det är då frågan om palliativ behandling. Aktiv exspektans (AS = Active Surveillance) är å andra sidan något

helt annat – man har hos en patient i gott skick hittat cancer som bedöms vara liten och indolent, som man inte genast vill (över)behandla, men det måste ännu finnas möjlighet till radikalbehandling om sjukdomen progredierar.

Watchful waiting

Man har redan riklig erfarenhet av WW. Kliniskt lokal prostatacancer med låg Gleasongradering innebär bara en minimal risk för patienten att dö i sjukdomen under 20 års uppföljning (6 dödsfall per 1 000 personår), medan dödsrisken under 10 år för patienter med cancer med hög Gleasongradering (8–10) är stor (121 dödsfall per 1 000 personår) (19). Den nordiska samarbetsundersökningen är den enda kritiskt genomförda randomiserade jämförande studien av radikal prostatektomi jämfört med avvaktande uppföljning. Dåligt differentierade cancerfall ingick inte alls i undersökningen. Radikal prostatektomi förbättrade statistiskt signifikant både den sjukdomsspecifika mortaliteten och totalmortaliteten under 10 års uppföljning – 9 procent av de opererade och 14 procent av de uppföljda dog i prostatacancer under denna tid (20). Det konstaterades dock inte längre några skillnader för patienter över 65 år. Man kunde räkna ut att 19 patienter måste opereras för att förhindra att en patient dör i prostatacancer under ett tidsspann på tio år. Största delen av patienterna hade ändå kliniskt påvisbar cancer (T2) i diagnosfasen. Om samma undersökning gjordes med den nuvarande minicancer, kan det hända att man inte skulle se någon skillnad ens efter en längre uppföljningsperiod. Man har också uppskattat att det med avseende på de små cancertumörer som nu upptäcks skulle bli nödvändigt att radikalt operera 100 patienter för att förhindra ett cancerdödsfall (21). I den nyaste analysen av cancerfall som har opererats på 2000-talet kan faktiskt klart konstateras så kallad stage migration, vilket innebär att andelen små tumörer och tumörer med bättre prognos har ökat (22).

Active surveillance

Det är alltså tydligt att AS nu håller på att vinna allt mer terräng, för att undvika överbehandling och biverkningar orsakade av behandlingarna. Inom FinnProstata har man gått med i en internationell undersökning av aktiv exspektans (23). Patienter som i fråga

om allmäntillståndet och cancer lämpar sig för radikal operation eller radikal strålbehandling ingår i undersökningen sedan de gett sitt samtycke. Cancer måste enligt klinisk bedömning vara lokal (T1–2), PSA-värdet mindre än 10 µg/ml och PSA-densiteten högst 0,2 µg/l/ml. Det får finnas cancer i högst två av minst 12 biopsier och dess Gleasongrading får vara högst 6. Man har inte fastställt en övre åldersgräns, men i praktiken lönar det sig sällan att ta med män över 70 år i en dylik undersökning.

Patienterna gör sedan kontrollbesök tämligen ofta. Om man konstaterar definierade tecken på progression, rekommenderas patienten kurativ behandling. Enligt förhandsuppskattningar kan man helt undvika eller i alla fall senarelägga behandling hos cirka hälften av patienterna med aktiv exspektans. Utöver faktorer som direkt har med cancer att göra, kommer man att omfattande kartlägga patienternas livskvalitet.

Bör man sälla för prostatacancer eller inte?

För att sällning på populationsnivå ska vara meningsfull, måste den aktuella sjukdomen vara vanlig, sällningsmetoderna tillförlitliga och lätta att genomföra samt behandlingslinjerna klara samtidigt som de måste inverka positivt på prognosen. För prostatacancers del uppfylls endast villkoret att den är vanlig. I Europa är urologernas inställning till sällning klart mer negativ än i Förenta staterna. Faran med överdiagnostik och överbehandling är uppenbar. Finlands urologförening rekommenderar inte heller tills vidare allmänna undersökningar av befolkningen. Å andra sidan har PSA-snöbollen redan rullat sig så stor att det lär vara omöjligt att stoppa den. Man kan förstås göra PSA-bestämningar efter behag, bara man inser vad de kan leda till. Det är också viktigt att förstå att om cancer upptäcks, så behöver och bör den inte nödvändigtvis automatiskt behandlas. I och med en allmän attitydförändring kommer man förhoppningsvis fram till en förnuftig balans.

Mirja Ruutu
HUCS, Urologiska kliniken
PB 340
00029 HNS
mirja.ruutu@hus.fi

Referenser

1. www.cancerregistry.fi
2. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8:439–443.
3. Määtänen L, Auvinen A, Stenman UH, et al. European randomized study of prostate cancer screening: first-year results of the Finnish trial. *Br J Cancer*;1999;79:1210–14.
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
5. Määtänen L, Auvinen A, Stenman UH, et al. Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:552–553.
6. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004;63:316–320.
7. Guichard G, Larre S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430–435.
8. Finne P, Auvinen A, Aro J, et al. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol* 2002;41:619–626.
9. Koddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386–399.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Early Detection V.1.2006. www.nccn.org.
11. Lepor H, Gregerman M, Crosby B, et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985;133:207–212.
12. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS study. *Eur Urol* 2007;51:130–135.
13. Pisansky TM. External-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1583–91.
14. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850–57.
15. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1- T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71:29–33.
16. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843–848.
17. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1248–53.
18. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572–578.
19. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095–2101.
20. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No.4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84.
21. Klotz L, Nam R. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and “a number needed to treat” analysis. *Can J Urol* 2006;13:48–55.
22. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095–1101.
23. Rannikko A, Ruutu M. Eturauhassyöväen aktiiviseuranta on tutkimuksellista. *Finlands Läkartidning* 2007;22:2161–64.

Behandlingslinjer för prostatacancer, för och emot PSA

TIMO JOENSUU

Primär behandlingspraxis för prostatacancer har radikalt förändrats i Finland under de senaste tio åren. Andelen strålbehandlade har ökat mångfalt, medan andelen nya fall som opereras har förblivit konstant. Andelen strålbehandlade är redan dubbelt så stor som andelen opererade patienter. Också i USA har de opererades andel halverats på tio år, men i motsats till USA ges strålbehandlingen i Finland i mer än 90 procent av fallen externt; andelen som behandlas med brachyterapi är mindre än 10 procent i Finland. I USA får cirka en tredjedel extern strålbehandling, en tredjedel behandlas med brachyterapi och en tredjedel kirurgiskt. Det arbete som har gjorts för att utveckla och produktifiera dosplaneringsprogrammen, så att också de bästa intensitetsmodulerande programmen i princip kan användas även på de minsta sjukhusen, grundar sig i hög grad på finländskt kunnande. Det produktutvecklingsarbete som finländska fysiker har inlett, fortsätter ännu i Finland, i tillverkaren Varian Medical Systems regi.

Behandlingen av metastaserad prostatacancer har förändrats på samma sätt som behandlingen av primärcancer. Behandlingen av prostatacancer är säkert den verksamhetssektor på cancerklinikerna som har vuxit mest under de senaste åren, och i det stora hela är patientgruppen ny. Då jag inledde min specialisering på cancerklinikerna år 1993 erbjöds män med prostatacancer främst strålbehandling för att lindra intensiv skelettsmärta. Prostatacancerpatienterna hänvisades traditionellt till urologer för behandling. Under det nya millenniet har också prostatacancer visats vara känslig för nya cytostatika, medan olika hormonbehandlingar har behållit sin traditionella ställning som förstalinjesbehandling vid spridd cancer. Hormonbehandling rekom-

menderas också som adjuvant behandling för män vars cancer kännetecknas av speciella biologiska riskfaktorer (1, 2).

På samma gång som behandlingarna har utvecklats, har antalet fall ökat markant, och cancer upptäcks allt oftare på ett mycket tidigt stadium. Specialisterna har därför på nytt börjat diskutera om prostatacancer alls borde behandlas (3, 4), eller om man ens borde undersöka förekomsten av cancer hos symptomfria män (5). Man har också uttryckt oro för att behandlingarna kanske gör männen sjukare än vad cancer skulle hinna med under männens livstid (6–9). Som ett nytt förstalinjesalternativ har man också i Finland börjat med forskningsinriktad aktiv exspektans (10). Ambitionen är att senarelägga strålbehandlingen eller operationen – i själva verket skulle männen, om den aktiva exspektansen lyckas fullständigt, inte alls behöva dessa aktiva behandlingar utan cancer skulle bli passiv.

Men att leva med cancer innebär ökad rädsla och livsångest (11). Aktiv exspektans kräver att man hela tiden omvärderar cancers utbredning och tillstånd samt tar upprepade biopsier. Vi har inte heller långvariga uppföljningsresultat (längre än 10 år) av att inte behandla cancer. Detta är av betydelse då man bedömer handläggningen av cancerfall

FÖRFATTAREN

Docent **Timo Joensuu** är specialist i cancersjukdomar och strålbehandling. Han är tjänstledig från Kliniken för cancersjukdomar och verkar för tillfället som överläkare på det nya privata cancer-sjukhuset Docrates. Han har bedrivit grundforskning i hormonterapi och cellcykelreglering samt bedriver klinisk forskning inom bl.a. prostata-, och pankreascancer.

hos män under 70 år. Enligt Statistikcentralen i Finland var den förväntade återstående livslängden hos 60-åringar 20 år och ännu hos 70-åringar mer än 10 år. Under PSA-epoken undersökte Carter (12) män yngre än 70 år med prostatacancer med låg risk där man hade börjat med expektans, och konstaterade att 73,2 procent av fallen slutade med fördröjd behandling inom fyra år efter det att cancer hade upptäckts och expektansen inletts. Prostatacancerregistret CaPSURE är en databas som har sammanställts prospektivt sedan år 1995; den visar cancers egenskaper och behandlingspraxis i USA. Enligt databasen skulle 16 procent ha fyllt kriterierna för aktiv expektans och i 9 procent av fallen valde man expektans (13).

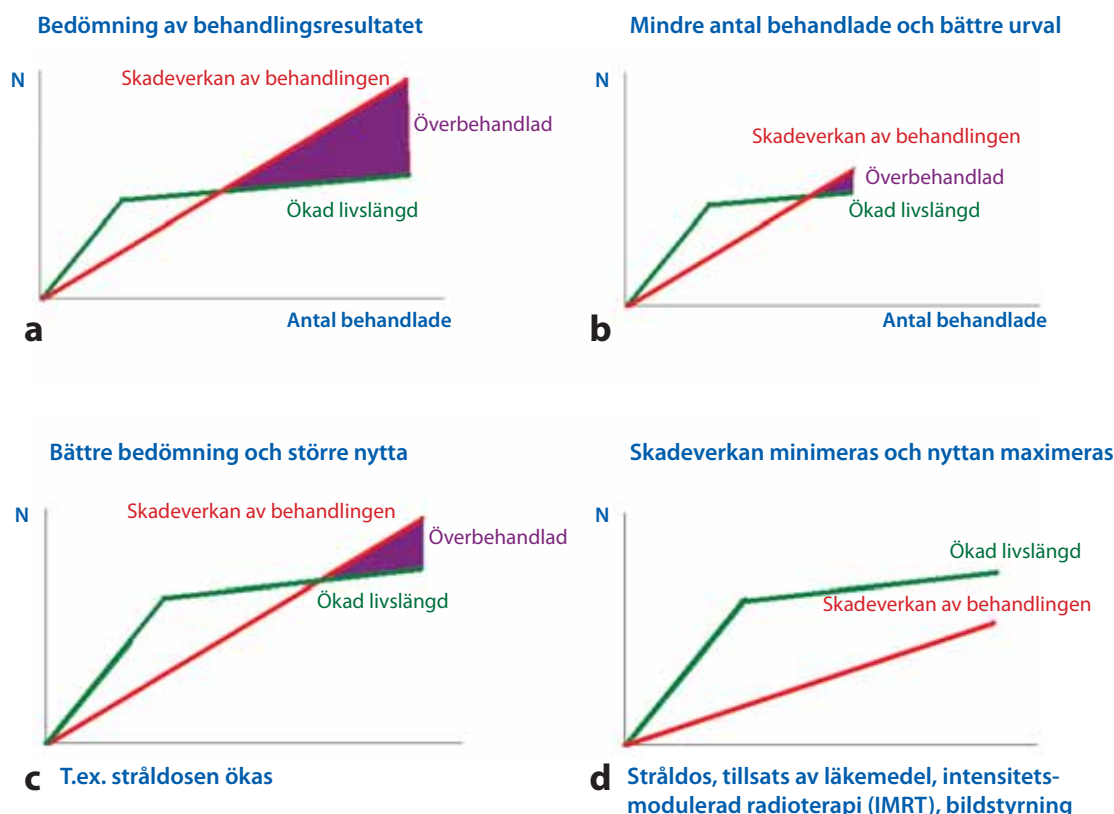
Då man bedömer prostatacancers väsen, vårdbehovet på befolkningsnivå, den medicinska evidensen för nyttan av behandlingarna samt biverkningarna, måste man beakta hur praxis varierar i Finland, Nordamerika och i andra länder. I Finland pågår en PSA-screening studie i Birkaland och i huvudstadsregionen. En del av männen i riskåldern kallas till laboratorietest som kan leda till noggrannare undersökningar och till att cancer upptäcks. För de testade väljs en kontrollgrupp män som inte förväntas låta testa sig, så att man sedan i sinom tid kan få fram vilken effekt testet har. Hur går det för de otestade männen och vad för det med sig att bli kallad till testet? PSA-testet har använts kommersiellt sedan år 1986. Urologer och cancerorganisationen i USA rekommenderar PSA-test för män, i motsats till Finland, där man i officiella ställningstaganden försöker skydda den pågående studien.

Olika praxis beträffande PSA-testning har lett till att prostatacancer upptäcks i olika skeden. Med PSA-testning hittar man prostatacancer i medeltal 6–14 år tidigare än utan test, beroende på hur gamla de undersökta männen är och hur de aggressiva cancerfallen upptäcks (14). Det har uppskattats att en allt mindre del av de upptäckta cancerfallen har klinisk betydelse då de upptäcks. Eftersom PSA-testningen inleds vid 50 års ålder, eller hos en del till och med tidigare, och eftersom testet görs årligen, hittar man cancerfall i så tidiga stadier och vid så låga PSA-nivåer (under 5), att det har uttryckts behov för en mera sensitiv och specifik metod att upptäcka cancer (15–19). I Finland verkar situationen dock vara en annan. Av de strålbehandlade på HUCS år 2004 hade 30 procent högriskcancer; det var fall där man ansåg att primär

strålbehandling och troligen också enbart operation var otillräckliga för att bota cancer. För män med cancer vars biologiska egenskaper ökar risken för recidiv, undersöker man också vid prostatacancer liksom vid andra cancerformer nya möjligheter till adjuvant behandling som tillägg till operation och strålbehandling. Adjuvant hormonbehandling har redan blivit så vedertagen att upp till 70 procent av de fall som strålbehandlades på HUCS år 2004 fick sådan behandling. I amerikanska forskningsmaterial kan andelen kliniskt betydelsefulla, av de cancerfall som upptäcks, ligga under 10 eller till och med under 5 procent. De som strålbehandlades på HUCS hade å andra sidan i medeltal en PSA-nivå kring 10, och man kan på basis av det uppskatta att 50 procent av cancerfallen i ett finländskt material är kliniskt betydelsefulla. Det kan hända att det i Finland finns till och med mer än 50 procent ännu oupptäckt kliniskt betydelsefull prostatacancer på de områden där cancerfallen upptäcks på basis av tillväxt, spridning och symtom och inte på basen av PSA-test som hittar symtomfria stadier.

I Finland har man kritiserat PSA-testningen och mängden biopsier också för att cancer bara hittas hos en mycket liten del av de patienter som har undergått biopsi. Biopsier tas så att säga i onödan, och provtagningen i sig är ett otrevligt ingrepp för många män. Det låga antalet positiva biopsier förklaras delvis med att ju tidigare cancerstadier man söker, desto mindre är området där cancer växer och det finns en ökad risk för att nålen inte träffar tumören, vars läge eventuellt gör det mycket svårt att komma åt den. Det har visats att tumören hos en del män ligger så besvärligt till att den kan hittas bara genom upp till 30 biopsier i narkos via perineum, vilket delvis beror på anatomisk variation. Sådana ingrepp görs bara om det finns skäl att misstänka en aggressiv lokal tumör som inte kan nås med traditionella biopsimetoder (20).

Den låga träffsäkerheten, de få fynden och frustrationen över onödiga biopsier kan förklaras också med de finländska rekommendationerna för PSA-test. Ett enstaka mätvärde som ligger utanför referensvärdena hos en symtomfri man vållar huvudbry i diagnosfasen. Storleken på prostata varierar dock hos männen, och då finns det också ett varierande antal PSA-producerande celler. PSA är inte cancerspecifikt utan olika inflammatoriska förändringar i prostata kan också påverka utsöndringen av PSA. Värdet är inte absolut,



Figur 1.

X-axeln i figurerna visar antalet män som behandlats för prostatacancer. På Y-axlarna visas antalet män vars liv förlängs till följd av behandlingen (grönt streck) samt antalet män som får skadeverkningar av behandlingen (rött streck). Om det finns fler män som har fått skadeverkningar än män som fått ökad livslängd, kan man tala om överbehandling, Figur 1a. Man kan försöka minska de överbehandlades antal genom bättre selektion av behandlade och genom att minska deras antal, Figur 1b. Alternativt bedömer man cancers biologiska egenskaper noggrannare och ökar antalet män som har nytta av behandlingen genom att öka stråldosen för dem som mest sannolikt botas av en ökad stråldos, Figur 1c. Målet för behandlingen borde vara att maximera nyttan och på samma gång minimera skadorna. Inom strålbehandlingen skulle detta innebära att man dels optimerar stråldosen individuellt, dels eventuellt kombinerar primärbehandlingen med läkemedel, samt att noggrannheten maximeras genom dosplanering, att patienten fixeras och att vävnadsrörelsen elimineras med användning av tekniska optimeringsmöjligheter som IMRT, Figur 1d.

utan det förekommer en naturlig variation. Den finländska sällningsstrategin går ut på att mätningarna görs med fyra års intervall. Då har man att göra med mer eller mindre enstaka mätvärden, jämfört med en situation där mätningarna skulle göras årligen och inledas i god tid innan kliniska cancerförändringar uppkommer, alltså hos män under 50 år. En årlig uppföljning skulle ge tilläggsinformation för att bedöma behovet av biopsi.

Eftersom amerikanerna utgående från sin annorlunda PSA-testpraxis har stora material på hur PSA-värdena utvecklas före en cancerdiagnos, har D'Amico och medarbetare analyserat den prognostiska betydelsen av PSA-förändringar (21, 22). Om stegringen i PSA under året före prostatacancerdiagnosen

har varit mer än två enheter, förutsäger det en aggressiv cancer. Man anser att denna tilläggsinformation är lika värdefull som Gleasons histologiska klassificering. Det som gör informationen speciellt värdefull är att den verkar göra det möjligt att sälla fram just de cancerfall som borde behandlas, också vid en låg PSA-nivå. Eventuellt går det också att få fram de fall där enbart operation eller enbart strålbehandling inte räcker till. Med nuvarande praxis har man inte alls tillgång till denna värdefulla information i Finland, om inte männen självmant har följt med hur det egna värdet har utvecklats.

Många faktorer inverkar på den stråldos som behövs för att bota en cancer, men allmänt taget kan sägas att ju flera cancerceller

det finns, desto större dos behövs för att eliminera dem och desto fler biverkningar ger behandlingen upphov till. För att rikta strålbehandlingen är det också väsentligt att veta om cancer är helt inne i prostatakapseln eller om den redan har vuxit genom kapseln, för att inte tala som situationen då cancer ha spritt sig lokalt till de närliggande vävnaderna och till lymfknutorna. Det väsentliga är inte om man alls ska ge strålbehandling, utan hur och i vilket skede den ges: bestrålar man enbart prostata eller också sädesblåsorna och lymfknutorna, hur stor marginal utanför prostata bestrålas, samt hur bestämmer man stråldosen som urinblåsan och ändtarmen får? Har man ytterligare beaktat prostatas dagliga rörelse bland annat beroende på blåsans och ändtarmens fyllnadsgrad, har man säkerställt prostatas läge och har man använt diagnostisk avbildning för att styra strålningen o.s.v.? (23).

Strålbehandling som ges i ett senare skede ger sannolikt mycket fler biverkningar, eftersom behandlingen inte är densamma då den ges sent som då den ges tidigt. Enligt en utredning av Finlands cancerregister förkortar prostatacancer i medeltal männens livslängd ytterst lite om ens alls. I undersökningar kan man knappast påvisa betydande skillnader på befolkningsnivå i den förväntade livslängden mellan olika behandlingsstrategier. År 2005 dog 776 män i Finland i prostatacancer, vilket var bara tre procent av alla då levande män som hade fått diagnosen prostatacancer. Det är dock lika många dödsfall som under samma tid orsakades av pankreascancer (397), hjärntumörer (174), myelom (117), akut leukemi (74), testikel- (7) och ögoncancer (7) sammanlagt. På samma gång som man bekymrar sig om eventuell överbehandling lyder frågan: Skulle dessa dödsfall i prostatacancer kanske ha kunnat förhindras med kurativ behandling i tid? Man måste också komma ihåg att alla cancerdödsfall inte orsakas av aggressiva cancerformer (24). Upp till en tredjedel av dem som dör i prostatacancer har en tumör som klassificeras bara som Gleason score (GS) 5 eller lägre (25).

Aktiv behandling av prostatacancer med låg risk är mindre intensiv och behandlingen ger ett gott resultat med få biverkningar, utan att man behöver använda höga stråldoser eller kombinationer av behandlingsformer. Efter aktiv behandling av cancer i ett tidigt stadium behöver man mycket sällan tilläggsbehandling, och samtidigt undviker man behovet av hormonbehandling. I fjol började

man utvärdera behovet av hormonbehandling mycket kritiskt (26). Överlag hör hormonbehandlingarna fortfarande till de mest effektiva och bäst tolererade behandlingsformerna för spridd cancer. Kastrationsbehandlingen har mer än halvsekelånga anor. I och med att man har tagit i bruk Gleason- och PSA-klassificeringarna, har man lärt sig identifiera de cancerformer som har ökad recidivtendens (27, 28, 29) trots lyckad lokalbehandling. Man har kunnat visa att adjuvant hormonbehandling förlänger männens livslängd speciellt vid cancerfall med hög risk ($GS > 7$ eller $PSA > 20$). Hormonbehandlingarna har ökat under de senaste tio åren (30), och speciellt betydande har ökningen varit i kombination med strålbehandling (31).

Till biverkningarna av kastrationsbehandling hör som känt värmevallningar, sexuell håglöshet och erektil dysfunktion, nedsatt prestationsförmåga, anemistendens, minskad muskelmassa, gynekomasti, mastodyn och osteoporos. Behandling med LHRH-analoger inverkar på testosteronnivån på samma sätt som traditionell orkiektomi, och biverkningarna är likadana. Eftersom man tidigare tillgrip hormonbehandling bara vid spridd cancer, var det förstaeligt att hormonbehandlingens biverkningar ansågs vara små jämfört med de problem som obehandlad cancer gav upphov till. När hormonbehandlingar nu rekommenderas för helt symtomfria och yngre män än tidigare, har också livskvalitetsfaktorerna fått ny betydelse (32). På grund av den icke-steroidala antiandrogena verkningsmekanismen kan biverkningarna av bicalutamid vara betydligt mindre med bevarad behandlingseffekt (33–35).

Trots att behandling med LHRH-inducerad kastration minskar cancerdödligheten, har färskare resultat enligt vilka behandlingen kan öka dödligheten av andra orsaker än cancer väckt speciell oro. LHRH-behandlingarna antas öka risken för diabetes, hjärtsjukdomar som infarkter och plötslig hjärtdöd (36–39). LHRH kan öka mängden subkutan fett med 11 procent under ett års behandling. Kastration med LHRH-analoger orsakar också åderförkalkning, den höjer fastenivån av insulin i plasma och minskar insulinkänsligheten, höjer kolesterolnivån samt förlänger QT-tiden (40–44).

Vid valet av behandling för prostatacancer är individualiteten speciellt viktig. Med det avses faktorer som inverkar på patientens livskvalitet, allt det som patienten för egen del anser vara viktigt, men också faktorer i

samband med cancers biologiska egenskaper. Patientens övriga sjukdomar och riskfaktorer bör beaktas, speciellt med avseende på hjärt-kärlsjukdomar, metaboliskt syndrom och diabetes. I idealfallet tolkar onkologen för patienten betydelsen av de undersökningar som gjorts så begripligt att patienten själv kan delta i vårdbesluten. För att minimera skadeverkningarna av behandlingarna finns olika strategier (Figur 1). Eventuell överbehandling kan minimeras genom ett minskat antal behandlade män. Å andra sidan kan man sträva efter att öka nyttan av den givna behandlingen, som vid doseskalerad strålbehandling. Man kan också försöka eliminera skadorna genom att optimera strålbehandlingens tekniska detaljer (t.ex. genom intensitetsmodulerad radioterapi, IMRT) och att eventuellt kombinera behandlingen med läkemedel (22). Operationsmorbidityten kan man försöka minska genom att centralisera operationerna (45).

Docent Timo Joensuu

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar

PB 180

00029 HNS

timo.joensuu@hus.fi

timo.joensuu@docrates.com

Referenser

- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski R, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM (Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel): Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 Update. *J Urology* 2007;177: 2106–31.
- Nelson WG, Saad F, Debruyne FMJ, Eisenberger MA, Fourcade R, Frenkel EP, Kantoff PW, Kumon H, Nasu Y, Oudard S, Wirth M. New therapeutic targets and treatments for metastatic prostate cancer. In *Prostate Cancer*. Health Publications. ISBN 0-9546956-5-8. Eds McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J 2006;311–345.
- Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006;7(5): 355–362.
- Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer, clinical experience and number needed to treat analysis. *Canadian J Urology* 2006; 13(Suppl 1): 48–55.
- Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. *JAMA* 2006;296:2336–42.
- Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A. ProtecT Study Group. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technology Assessment* 2003; 7(14):1–88.
- Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *The J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1358–67.
- Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, Hamilton A, Hoffman RM, Stephenson RA, Potosky AL, Stanford JL. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005; 173:1701–05.
- Wong Y-N, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, Montagnet C, Armstrong K. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men *JAMA* 2006;296:2683–93.
- Rannikko A ja Ruutu M. Eturauhassyövän Aktiivinen seuranta on tutkimuksellista. *Finlands Läkartidning* 2007.
- Denberg TD, Melhado TV, Steiner JF. Patient treatment preferences in localized prostate carcinoma: the influence of emotion, misconception, and anecdote. *Cancer* 2006;107 (3): 620–630.
- Carter CA, Donahue T, Sun L, Wu H, McLeod DG, Amling C, Lance R, Foley J, Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackman S, Moul JW. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clinical Oncol* 2003; 21(21):4001–08.
- Barocas DA, Cowan J, Smith JA, Carroll PR Jr. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *Proc Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium* 2007. Abstract 292 p 217 Ed. Crunberg SM.
- Parker C, Muston D, Melia J, Moss S, Dearnaley D. A model of the natural history of screen-detected prostate cancer, and the effect of radical treatment on overall survival. *BJC* 2006;94:1361–68.
- Wang X, Yu J, Sreekumar A, Varambally S, Shen R, Giacherio D, Mehra R, Montie J, Pienta KJ, Sanda MG, Kantoff PW, Rubin MA, Wei JT, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Autoantibody signatures in prostate cancer. *The NEJM* 2005;353(12):1224–35.
- Hampton T. New markers may help predict prostate cancer relapse risk. *JAMA* 2006;295:2234–38.
- Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5- α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urology* 2006; 176:868–874.
- Schmidt U, Fuessel S, Koch R, Baretton GB, Lohse A, Tomasetti S, Unversucht S, Froehner M, Wirth MP, Meyer A. Quantitative multi-gene expression profiling of primary prostate cancer. *The Prostate* 2006; 66(14):1521–34.
- van Gils MPMQ, Cornel EB, Hesels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PFA, Rittenhouse HG, Schalken JA. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *The Prostate* 2007;67(8):881–887.
- Bott SRJ, Henderson A, Halls JE, Montgomery BSI, Laing R, Langley SEM. Extensive transperineal template biopsies of prostate: modified technique and results. *Urology* 2006;68(5):1037–41.
- D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urology* 2006; 176(6,suppl):11–15.
- Kreijcarek SC, Chen M-H, Renshaw A, Loffredo M, Sussman B, D'Amico AV. Prediagnostic prostate-specific antigen velocity and probability of detecting high-grade prostate cancer. *Urology* 2007;69(3): 515–519.
- Pisansky TM. External-Beam Radiotherapy for localized prostate cancer. *The NEJM* 2006; 355(15):1583–91.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20 year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer *JAMA* 2005; 293(17): 2095–101.
- Thompson KE, Hernández J, Canby-Hagino ED, Troyer D, Thompson IM. Prognostic features in men who dies of prostate cancer. *J Urol* 2005;174:553–556.
- Huang GJ, Sadetsky N, Carroll P, Penson DF. Predictors of HRQOL during long-term follow-up of men treated for prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium* 2007. Abstract 111 p 127 Ed. Crunberg SM.
- Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(21):1521–27.

28. Fall K, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Adami H-O, Johansson J-E, Holmberg L. Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):526–532.
29. Parekh DJ, Ankerst DP, Thompson IM. Prostate-specific antigen levels, prostate-specific antigen kinetics, and prostate cancer prognosis: a tocsin calling for prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):496–497.
30. Barry MJ, Delorenzo MA, Walker-Corberg ES, Lucas FL, Wennberg DC. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate specific antigen testing: a population based cohort study *BJU Int* 2006;98(5):973–978.
31. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DD, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(13):981–9, 2003
32. Hoffman RM, Gilliland FD, Penson DF, Stone SN, Hunt WC, Potosky AL. Cross-sectional and longitudinal comparisons of health-related quality of life between patients with prostate carcinoma and matched controls. *Cancer* 2004; 101:2011–19.
33. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58(2):146–151.
34. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K, Casodex early prostate trialists group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow-up of 5.4 years. *J Urology* 2004; 172(5):1865–70.
35. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carrol LK. Scandinavian Prostatic cancer group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: a 5.3-year follow-up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172(5):1871–76.
36. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group Protocol 92-02 *J Clinical Oncol* 2003; 21(21):3972–78
37. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger H-J, Gasser T, Senn E, Trinkler FB, Tscholl RM, Thalmann GN, Dietrich D. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88 *J Clinical Oncol* 2004; 22(20):4109–18.
38. Beyer DC, McKeough T, Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1299–305.
39. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MA. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clinical Oncol* 2006; 24(27):4448–56.
40. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutritional and metabolic effects of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1990;39(12):1314–19
41. Dockery F, Bulpitt C, Chritopher J, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *J Am Geriatrics Soc* 2003; 51(11):1627–32.
42. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001;86(9):4261–67.
43. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA; Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002;87(2):599–603.
44. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006;91(4):1305–8.
45. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clinical Oncol* 2003; 21(3):401–405.

Kirurgisk behandling av bröstcancer

KARL VON SMITTEN

Bröstbevarande operation för bröstcancer kombinerad med strålbehandling kan utföras om acceptabel bröstform bevaras. Patientens överlevnad är då densamma som efter mastektomi. Om undersökning av portvaktskörteln (sentinel node biopsi) visar normala lymfknutor, behöver axillen inte utrymmas. Omedelbar rekonstruktion med hudsparande mastektomi ökar inte risken för recidiv. Genom bröstplastik i samband med resektion kan acceptabel bröstform oftare bevaras. Bröstcancerkirurgi kräver intimt samarbete av cancerkirurg, plastikkirurg, radiolog, nuklearmedicinare, patolog och onkolog. Därför bör operationerna utföras på sjukhus där detta samarbete är möjligt. I Finland betyder det centralsjukhus med en årsvolym av minst 150 operationer per år.

Inledning

Fem innovationer karakteriserar hittills utvecklingen av kirurgisk behandling av bröstcancer.

- | | | |
|-----|---|-----------------|
| I | Radikal mastektomi | 1880–1890 |
| II | Modifierad radikal mastektomi | 1970-talet |
| III | Bröstbevarande kirurgi | 1980-talet |
| IV | Undersökning av portvaktskörteln (Sentinel node biopsi) | 1990-talet |
| V | Onkoplastisk kirurgi | 1980–1990-talet |

musculus pectoralis major och minor samt att därtill tömma armhållans lymfkörtlar. Operationen kallades Halsted's radikala mastektomi och användes i praktiskt taget alla fall av bröstcancer till början av 1970-talet(1). Nästa fas i utvecklingen var den så kallade modifierade radikala mastektomin. I denna operation sparades bröstmusklerna men armhållan utrymdes. Operationen kallas Maddens operation efter kirurgen Madden (2). En liknande operation är Pateys radikala mastektomi, där man delar musculus pectoralis minor för att lättare utrymma den apikala delen av axillens lymfknutor (3). Både Maddens och Pateys operationer är de mastektomier som numera utförs, medan Halsted's operation görs endast i fall där cancer är lokalt mycket avancerad.

Radikal mastektomi

Den egentliga kirurgiska behandlingen av bröstcancer uppkom i slutet av 1800-talet då anestesins utveckling gjorde det möjligt att utföra komplicerade operationer. Amerikanen Halsted kom fram med tanken att det organ där cancer finns, bör skäras bort tillsammans med den närmaste vävnaden och de regionala lymfkörtlarna. Man antog att cancer gradvis sprider sig till omgivande vävnader. Därför bestod ingreppet av att avlägsna bröstet med så mycket hud som möjligt tillsammans med

FÖRFATTAREN

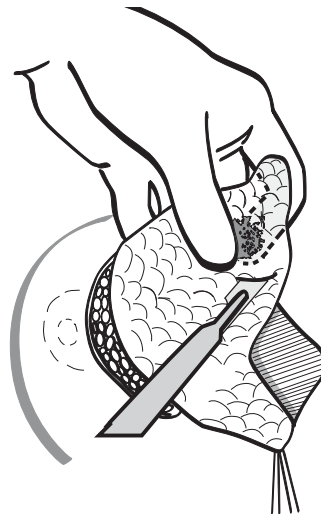
Docent **Karl von Smitten** är avdelningsöverläkare vid Bröstkirurgiska enheten vid Kliniken för gastroenterologisk och allmän kirurgi vid HUCS. Hans främsta forskningsintresse är utvecklingen av bröstcancerkirurgin, framför allt undersökning av portvaktskörtelkirurgi (sentinel node) och bröstbevarande kirurgi.

Bröstbevarande kirurgi

Följande innovation var den bröstbevarande kirurgin. Det dröjde mycket länge för denna operationstyp att bli accepterad. Redan vid tiden för första världskriget utförde Joseph Hirsh bröstbevarande operationer i kombination med insättning av radioaktiva nålar. Resultaten publicerades 1921 (4). Finländsk medicin gick här i spetsen då Sakari Mustakallio redan på 1930-talet introducerade metoden i Finland, den var dock inte accepterad av det kirurgiska etablissemanget (5). År 1986 fanns 42 studier med 10 440 patienter där man inte kunde påvisa någon skillnad i överlevnaden efter bröstbevarande kirurgi och mastektomi (6). Av alla dessa kunde endast Fishers och Veronesis prospektiva randomiserade studier övertyga det medicinska etablissemanget (7, 8). I detta skede rekommenderade Medicinalstyrelsen bröstbevarande kirurgi som alternativ till mastektomi 1986.

Eftersom det inte går att urskilja klart avgränsade delar i bröstkörteln, kan man inte vid cancerkirurgi operera bort klart definierade delar, vilket är fallet i många andra organ. Resektionen är därför schematisk och man uppmärksammar endast marginalen mellan cancern och resektionsytan. Resektionerna kan göras på tre sätt: (Tabell I). I Skandinavien och allmänt i Europa utför man sektorresektion beskriven 1988 av Aspegren (9). (Figur 1). I USA utför man oftast tumorektomi (8). Veronesis kvadrantektomi är den radikalaste av de bröstbevarande operationerna (7).

Om tumören inte är palpabel kan kirurgen lokalisera det område som skall resekeras genom att föra in en järntråd försedd med hullingar i tumören eller dess närhet. Om man samtidigt gör en undersökning av portvaktskörteln, lokaliserar man tumören genom strålningen från en isotop som injiceras i tumören eller dess närhet (ROLL = radioguided occult lesion localisation) (10). En bröstbevarande operation är möjlig om man kan uppnå till-



Figur 1
Körteln prepareras fri från musculus pectoralis major. Tumören fattas mellan pekfinger, långfinger och tumme, varvid tillräcklig marginal kan bedömas för resektionen.

räcklig fri marginal utan att bröstets form blir oacceptabel. Därför är tumörens storlek i förhållande till bröstets volym avgörande. Bröstbevarande kirurgi är därför oftast omöjlig vid multipla tumörer eller om det i andra delar av bröstet finns förkalkningar som är suspekta med tanke på invasiv eller cancer *in situ*. Om bröstet redan har strålbehandling görs inte en bröstbevarande operation. Strålbehandling vid kollagensjukdom kan ge oönskade vävnadsförändringar och är därför kontraindicerad. (Tabell II). I Finland utförs bröstbevarande operationer till omkring 50 procent utifrån dessa kriterier (11).

Histologiska undersökningar av mastektomi-preparat har visat att det utanför en 2 cm marginal runt tumören förekommer cancer *in situ* hos 27 procent och invasiv cancer hos 16 procent (12). Därför är det nödvändigt att kombinera resektionen med strålbehandling. Flera studier har visat detta, och utan strål-

Tabell I
Typer av bröstbevarande kirurgi

- | | |
|----|--|
| 1. | Tumorektomi = exstirpation med marginal åt sidor och botten |
| 2. | Kvadrantektomi = kilformig del av körteln ned till fascia pectoralis |
| 3. | Sektorresektion = tillräcklig marginal åt sidorna, skärs ned till fascia pectoralis, som tas med |

Tabell II
Kontraindikationer för bröstbevarande kirurgi

- | | |
|----|---|
| 1. | Resektionen ger oacceptabelt kosmetiskt resultat på grund av tumörens storlek eller flera tumörer långt från varandra |
| 2. | Tidigare strålbehandling av bröstet |
| 3. | Bindvävssjukdom |

behandling kan recidivfrekvensen trefaldigas(13–15).

Man påbörjade under 1970-talet några randomiserade prospektiva studier som nu efter 20 års uppföljning inte visar någon skillnad mellan bröstbevarande kirurgi och mastektomi i fråga om patientens överlevnad (16, 17). Bevarande av bröstet ger patienten signifikant bättre tillfredsställelse och body image (18, 19). Det finns inget entydigt svar på hur mycket frisk sidomarginal som krävs. Rätt allmänt godkänns att resektionsytan är fri. En större marginal ger dock färre recidiv (17). Finländska behandlingsdirektiv anger 1 cm marginal på sidorna (20).

Yngre kvinnor har större risk för lokala recidiv efter bröstbevarande kirurgi och därför rekommenderas mastektomi och eventuellt senare bröstrekonstruktion för kvinnor yngre än 35 år (20). Konsekvent adjuvant medicinering tycks minska denna risk, vilket möjligen talar för att det vore bra att oftare bevara dessa patienters bröst (21).

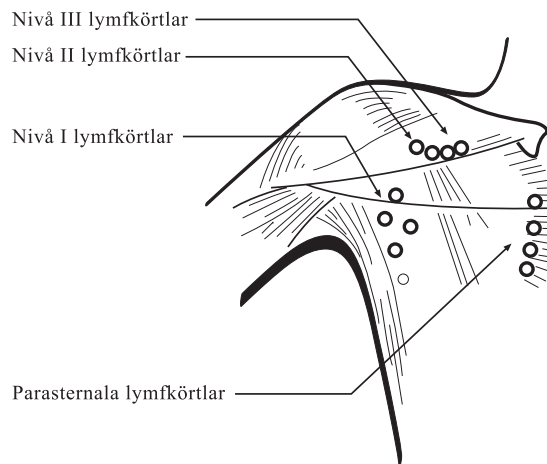
Adekvat cancerkirurgi är viktig eftersom ett lokalt recidiv efter bröstbevarande kirurgi inte är så oskyldigt som man tidigare har antagit. Att förebygga fyra fall av lokalt recidiv beräknas förebygga ett dödsfall de 15 följande åren (22).

Axillkirurgi

Metastaser i axillens lymfkörtlar är en viktig prognostisk faktor (23). Axillstatus är en av de viktigaste faktorerna som bestämmer den postoperativa onkologiska behandlingen. Tidigare utfördes alltid utrymning av axillen vid invasiv bröstcancer. Axillens lymfkörtlar indelas enligt Berg i tre nivåer: I upp till musculus pectoralis minors laterala rand, II upptill musculus pectoralis minors mediala rand, III upp till axillens apex (24). (Figur 2).

I Finland utförs utrymning av nivåerna I och II. Vid nivå III görs utrymning om man där känner hårda lymfkörtlar (20).

Axillkirurgins kvalitet har betydelse. Risken för återfall i axillen är omvänt proportionell till antalet undersökta körtlar. Axillpreparatet bör innehålla åtminstone 10 undersökta lymfkörtlar för att den patologiska undersökningen ska ge tillräcklig information och för att recidivfrekvensen i axillen ska närma sig noll (25). Adekvat axillkirurgi ökar överlevnaden (26). Axillutrymning har tidigare varit kontroversiellt eftersom omkring hälften av patienterna har normala lymfkörtlar. Då är operationen som orsakar 80 procent av pa-



Figur 2. Lymfkörtelnivåerna enligt Berg. Musculus pectoralis minor delar nivåerna så att lateralt om muskeln är nivå I, under muskeln nivå II och medialt nivå III.

tienterna någon form av besvär i den opererade sidans arm helt onödig (27). Därför ses undersökningen av portvaktskörtlarna som ett stort framsteg (28, 29).

Undersökning av portvaktskörtel (Sentinel node biopsy)

Denna senaste innovation grundar sig på insikten om att cancercellerna sprids från tumören först till en eller flera körtlar i det lokala lymfkörtelbäckenet (30). Dessa lymfkörtlar kallas portvaktskörtlar, på engelska "sentinel nodes". Om portvaktskörteln är frisk är hela lymfkörtelbäckenet friskt och behöver inte utrymmas. Vid bröstkirurgi betyder det att man inte behöver utrymma axillen. Metoden är etablerad sedan början av 2000-talet. Vi injicerar 0,2 ml Tc 99m-märkta albuminpartiklar (Nanocoll) antingen i eller runt tumören, under huden framför tumören eller under areola mammae. Lymfoscintigrafi utförs 2–4 timmar senare och de aktiva knutorna visualiseras. (Figur 3). Mellan 5 och 15 minuter före operationen av tumören injiceras 1 ml blå färg (Patent V Blue) runt den. Färgen söker sig i de flesta fall till de radioaktiva körtlarna, och under operationen hittas de strålande körtlarna med en gammamätare, dessutom ser man de blå portvaktskörtlarna. Om Nanocoll injiceras i eller runt tumören framträder dessutom de parasternala portvaktskörtlarna hos 0–15 procent (31). Den onkologiska betydelsen av biopsi av paras-

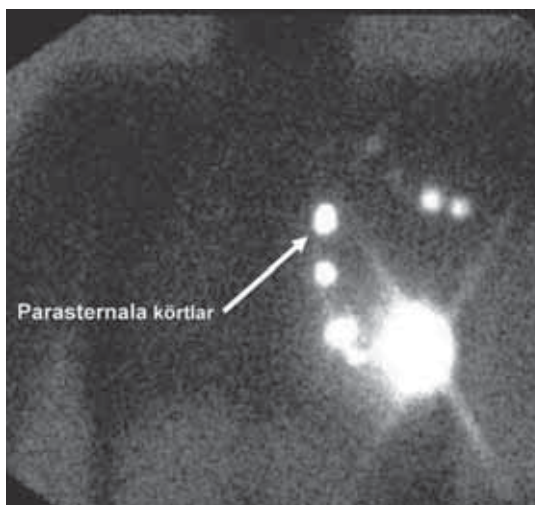
ternala portvaktsskörtlar är liten eftersom de ger en uppgradering hos endast 2 procent av patienterna (31). Om aktiva väktarknutor inte kan ses i lymfoscintigrafien, görs en ny injicering av Nanocoll, varvid andelen lyckade biopsier ökar (32).

De första operationerna gjordes i början av 1990-talet (33, 34). Metoden blev allmänt accepterad efter att s.k. auditoperationer under hela 1990-talet hade gett acceptabla resultat då portvaktsskörtlarna och de övriga knutorna undersöktes separat i syfte att få fram om portvaktsskörtlarnas tillstånd verkligen avspeglade hela lymfkörtelbäckenets tillstånd. Dessa operationer visade falska negativa portvaktsskörtlar i 0–15 procent av fallen; i allmänhet räknar man med 5 procent. Efter som patienter med tumörer < 30 mm har i 40 fall av 100 axillmetastaser, kan man kalkylera att en behövlig axillutrymning blir ogjord hos endast två patienter. Om man inkluderar 100 patienter som har tumörer < 20 mm och kanske 20 axillmetastaser, sjunker antalet till 1 av 100 patienter med ogjord axillutrymning. I och med att de metastatiska skörtlarna oftast ligger kaudalt i axillen får området i varje fall bestrålning efter bröstbevarande kirurgi. Dessutom får de flesta patienter med tumörer > 10 mm nuförtiden adjuvant kemoterapi. I flera serier har man konstaterat axillrecidiv hos högst 0,3 procent efter omkring tre års medianuppföljning. (35–37). I Helsingfors har vi samma frekvens efter en medianuppföljning på 4 år. Detta tyder på att patienter som undgått axillutrymning efter att portvaktsskörtlarna befunnits normala inte kommer att ha sämre prognos än efter axillutrymning.

Kirurgisk behandling av cancer mammae *in situ*

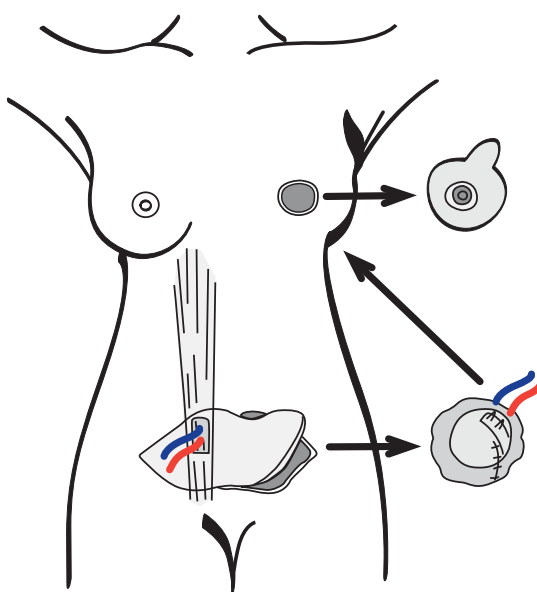
Det förekommer två typer av bröstcancer *in situ*. Lobulär cancer *in situ* (LCIS) ger sällan upphov till tumörer eller förkalkning. Det är oftast ett bifynd vid bröstbiopsier eller bröstresektioner. LCIS är närmast ett tecken på förhöjd risk att få invasiv cancer. Upp till 30 procent av patienterna kan senare få antingen lobulär eller duktal invasiv cancer i någotdera bröstet; fyndet är alltså endast en orsak till uppföljning (38, 39).

Duktal cancer *in situ* (DCIS) förekommer som två huvudtyper: småcellig utan nekros och storcellig med komedonekros. Av dessa är den storcelliga med nekroser malignare och har större recidivrisk, medan den småcelliga



Figur 3. Lymfoscintigrafi. Aktiva körtlar ses i axillen och parasternalt.

är svårare att sköta med resektion genom att den inte ger så tydliga förkalkningar som syns vid mammografi (40). DCIS är alltså ett förstadium till invasiv cancer, men man vet inte exakt när och hur ofta den övergår i invasiv cancer.



Figur 4. TRAM-operation. (Transverse rectus abdominis muscle flap) Kan utföras både stjälkad med rektusmuskeln eller fri med arteria och vena epigastrica inferior.

Tabell III
Indikationer för omedelbar bröstrekonstruktion

1. Så utbredd duktal cancer *in situ* att hela bröstkörtelvävnaden bör avlägsnas
2. Flera tumörer < 2 cm, vilket gör resektion omöjlig, axillen uppfattas normal före operationen
3. Lokalt recidiv efter bröstbevarande operation. Bör vara primärt nodalnegativ. Tid från resektionen > 3 år. Recidivet < 3cm, hud och bröstvägg fria.

Den kirurgiska behandlingen av DCIS beror på förändringens storlek. Förändringar under 3 cm i diameter kan i allmänhet skötas med resektion där man strävar efter en sidomarginal om åtminstone 1 cm. Större förändringar sköts bäst genom att hela bröstvävnaden tas bort. Dessa fall är mycket väl ägnade för omedelbar rekonstruktion av bröstet. Efter resektion ges strålbehandling, men om sidomarginalen har varit 1 cm och förändringen är mindre än 15 mm samt av typen non-comedo, gradus I eller II är strålbehandlingens nytta diskutabel (41).

Om förändringen har varit över 3 cm eller om det på DCIS-området finns tecken på en tumör, lönar det sig att samtidigt göra en undersökning av portvaktsskörtlarna, det finns nämligen i dessa fall en risk för invasiv cancer i området, vilket sedan kräver axillutrymning (42).

Onkoplastisk kirurgi

Plastikkirurgernas bidrag till bröstkirurgin har varit omedelbar bröstrekonstruktion i samband med mastektomi samt bröstplastik i samband med resektion som annars skulle ge oacceptabla kosmetiska resultat.

Vid omedelbar bröstrekonstruktion görs mastektomin med ett para-areolärt snitt så att bröstets hud till stor del sparas (43). Nu-förtiden görs rekonstruktionen oftast med vävnad från nedre delen av buken som ett fritt mikrovaskulärt transplantat, en TRAM-rekonstruktion (44) (Figur 4). Tidigare gjorde man TRAM-rekonstruktionerna som stjälpade lambåer (45). Omedelbar hudsparande rekonstruktion med autolog vävnad ger bättre kosmetiskt resultat än om rekonstruktionen utförs senare (46). Onkologiska nackdelar i

form av ökade lokala recidiv har inte kunnat påvisas (47).

Rekonstruktionen kan också utföras genom att musculus latissimus dorsi med hud vänds till bröstets plats med eller utan inläggning av silikonprotes (48).

Indikationerna för omedelbar rekonstruktion vid HUCS ses i tabell III.

Genom att applicera tekniker från bröstreduktioner kan man utföra större resektioner med kosmetiskt acceptabla resultat (49).

Defekter i bröstets form efter rekonstruktion och resektion kan korrigeras med transplantation av fettceller, som sugts från ställen som är rika på underhudsfett (50).

Allt detta visar att adekvat bröstkirurgi kräver plastikkirurgiskt kunnande.

Modern mammarkirurgi kräver intimt samarbete av cancerkirurger, plastikkirurger, patologer, radiologer, nuklearmedicinare och onkologer. För att uppnå acceptabla resultat måste mammarkirurgin därför centraliseras till sjukhus där dessa specialister kan samarbeta. I Finland innebär detta centralsjukhus eller motsvarande sjukhus med ett befolkningsunderlag på omkring 250 000 och en årsvolym av minst 150 patienter (51).

Docent Karl von Smitten
HUCS, Kliniken för gastroenterologisk och allmän kirurgi
PB 140
00029 HNS
karl.von.smitten@hus.fi

Referenser

1. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889, to January, 1894. Ann Surg 1894;20:497-555.
2. Patey D, Dyson W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operations performed. Br J Cancer 1948;2:7-13.
3. Madden J. Modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1965;121:1221-30.
4. Hirsch J. Radiumchirurgie des Brustkrebses. Deutsch Med Wochenschrift 1927;34:1419-21.
5. Mustakallio Über die Möglichkeiten der Röntgentherapie bei der Behandlung des Brustkrebses. Acta Radiologica 1945;26:503-522.
6. Bluming A, Dosik G, Lowitz B, Newman S, Citronbaum R, Zeitz B et al. Treatment of primary breast cancer without mastectomy. Am Surg 1986;204:136-147.
7. Veronesi U, Zukali R, Del Vecchio M. Conservative treatment of breast cancer with the QUART technique. World J Surg 1985;9:767-781.

8. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665–673.
9. Aspegren K, Holmberg L, Adami H-O. Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1988;76:807–810.
10. Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004;187:491–496.
11. Jähkola T, Vironen J, Hammar A-M, Nylamo E. Rintasyöpäkirurgia Suomessa 2004. Suomen Kirurgiyhdistyksen julkaisusarja 2005;26:69.
12. Holland R, Velling H, Mravunac M, Hendriks H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979–990.
13. Liljegren G, Holmberg L, Adami H, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with and without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:717.
14. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001;84:164–169.
15. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997–1003.
16. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus radiation for the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32.
18. Curran D, van Dongen J, Aaronson N, Kiebert G, Fentiman I, Mignolet F, et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: result of EORTC Trial 10801. *Eur J Cancer* 1998;34:307–314.
19. Kiebert GM, de Haes J, van de Velde C. The impact of breast-conserving treatment and mastectomy on the quality of life of early-stage breast cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1059–70.
20. Rinnan kirurginen hoito. Käypä hoito. Suomalainen lääkäriseura Duodecim. 2002.
21. van der Leest M, Evers L, van der Sangen M, Poortmans P, van de Poll-Franse, Vulto A, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < 40 years. *Cancer* 2007;109:1957–64.
22. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
23. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D. et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202:702–707.
24. Berg J. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776–780.
25. Graversen H, Blichert-Toft M, Andersen J, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:407–412.
26. Orr R. The impact of prophylactic axillary surgery on breast cancer survival- a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109–116.
27. Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2024–31.
28. Rönkä R, von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005;14:28–36.
29. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *Surg Oncol* 2005;92:2331.
30. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagel L, Storm F et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392–399.
31. Leidenius M, Krogerus L, Toivonen T, Leppänen E, von Smitten K. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:321–366.
32. Leikola JP, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. A second radioisotope injection enhances intraoperative sentinel node identification in breast cancer patients without visualized nodes on preoperative lymphoscintigraphy. *Acta Radiol* 2006;47:760–763.
33. Krag D, Weaver D, Alex JC, Fairbank J. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc* 1993;2:335–340.
34. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–401.
35. Chung M, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310–314.
36. Naik M, Fey J, Gemignani M, Heert A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy is comparable with that of axillary node dissection. *Ann Surg* 2004;240:462–468.
37. Smidt M, Janssen C, Kuster D, Bruggink E, Strobbe L. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005;12:29–33.
38. Rosen P, Kosloff C, Lieberman P, Adair R, Braun D. Lobular carcinoma in situ. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225–251.
39. Bodian C, Perzin K, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78:1024–34.
40. Ringberg A, Nordgren H, Thorstenson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B. et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast – results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 2007;43:291–298.
41. Silverstein M, Lagios M, Groshen S, Waisman J, Lewinsky B, Martino S. The influence of margin width on local control for ductal carcinoma of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455–61.
42. Leikola J, Heikkilä P, Pamilo M, Salmenkivi K, von Smitten K, Leidenius M. Predicting invasion in patients with DCIS in the preoperative percutaneous biopsy. *Acta Oncol* 2007;46:798–802.
43. Toth B, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy; the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048–53.
44. Grotting J, Urist M, Maddox W, Vasconez L. Conventional TRAM flap for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:828–841.
45. Hartrampf C, Schefflan M, Black P. Breast reconstruction with transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:216–225.
46. Jähkola T, Asko-Seljavaara S, von Smitten K. Safety of immediate breast reconstruction. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2004;36:355–361.
47. Meretoja T, von Smitten K, Leidenius M, Svarvar C, Heikkilä P, Jähkola T. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. 2007 in press.
48. Schneider W, Hill H Jr, Brown R, Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1977;30:277–281.
49. Clough K, Lewis J, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falco M. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237:26–34.
50. Missana M, Laurent I, Barreau L, Balleguier C. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: Indications, technique and results. *Eur J Surg Onc* 2007;33:685–690.
51. Cataliotti L, Costa A, Daly P, Fallowfield L, Freilich G, Holmberg L. et al. Florence statement of breast cancer, 1998 forging the way ahead of more research on and better care in breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:14–15.

Adjuvant behandling av bröstcancer

LEENA VEHMANEN OCH CARL BLOMQVIST

Bröstcancer blir allt vanligare, men eftersom den allmänna mammografiundersökningen har gjort det möjligt att upptäcka sjukdomen i ett tidigare stadium, och eftersom adjuvantbehandlingarna har utvecklats, har sjukdomens prognos förbättrats. Till god behandling av bröstcancer hör nu för tiden, vid sidan av operativ behandling och eventuell strålbehandling, oftast också adjuvant behandling. Målet är att identifiera de bröstcancerpatienter som har en återfallsrisk på 10 procent eller mera under de följande tio åren och erbjuda dem en individuellt planerad adjuvant behandling. Man kan här välja mellan hormonbehandling, cytostatika, antikroppsbehandling eller kombinationer av dessa.

Inledning

Bröstcancer är den vanligaste cancer hos kvinnor; 4 027 finländska kvinnor insjuknade i bröstcancer år 2005. Sjukdomens incidens stiger hela tiden, och man uppskattar att mer än 5 000 finländska kvinnor kommer att få sjukdomen år 2015 (1). I bakgrunden till den ökande incidensen finns antagligen faktorer som påverkar kvinnornas livslånga "östro-genexponering": antalet födslar minskar och åldern för den första graviditeten stiger så att den närmar sig 30 år. Ytterligare förekommer övervikt och hormonsubstitutionsbehandling under klimakteriet. Antalet cancerfall ökas också av att befolkningen blir äldre och av den aktiva diagnostiken av sjukdomens tidiga stadier.

FÖRFATTARNA

MD **Leena Vehmanen** verkar som specialistläkare i cancersjukdomar och strålbehandling vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. I sin forskning koncentrerar hon sig på hur adjuvant behandling inverkar på benbyggnaden och på lipidmetabolismen.

Docent **Carl Blomqvist** är specialist i onkologi vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS samt har en bisyssla som adjungerad professor i onkologi vid Uppsala universitet. Hans främsta forskningsintresse gäller bröstcancer och sarkom.

Även om bröstcancers incidens har stigit kraftigt under de senaste åren, har dödligheten i sjukdomen inte ökat. År 2005 dog 827 finländska kvinnor i bröstcancer. Prognosen har förbättrats av att cancer konstateras på ett tidigare stadium och av effektivare behandlingsmetoder. Adjuvantbehandlingarna är antagligen den mest betydande enskilda faktor som har förbättrat bröstcancers prognos under de senaste årtiondena. På 1950-talet var bara cirka hälften av bröstcancerpatienterna vid liv fem år efter diagnosen. Nu för tiden är behandlingsresultaten vid bröstcancer i toppklass också globalt sett, och femårsöverlevnadstalet 88 procent hör till de högsta i Europa (2).

Vid adjuvant behandling av bröstcancer använder man strålbehandling och cytostatika samt hormon- och antikroppsbehandling. Om man bedömer att patienten har nytta av både strålbehandling och adjuvant behandling, inleder man i allmänhet med cytostatika och ger strålbehandlingen först efter cytostatikabehandlingen. Eventuell hormonbehandling påbörjas sedan i samband med strålbehandlingen.

Strålbehandling efter bröstcanceroperation

Med strålbehandling strävar man efter att förhindra att bröstcancer recidiverar lokalt. Enligt nuvarande behandlingspraxis ges strålbehandling till alla patienter som har opererats med bröstbevarande teknik. Också efter

mastektomi rekommenderas strålbehandling i de fall där risken för lokalrecidiv bedöms vara förhöjd (3). Risken för lokalrecidiv ökar om bröstcancertumören är stor, om det lokala tillväxtsättet är aggressivt och om cellerna är dåligt differentierade samt speciellt av riklig eller extranodal metastasering i armhålan (4–7). Man har redan länge känt till att strålbehandling effektivt minskar bröstcancers lokalrecidiv, men en färsk metaanalys av EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) visar att strålbehandlingen signifikant minskar också den totala dödligheten (7).

Utan strålbehandling, recidiverar bröstcancer i ett bröst som opererats med bevarande teknik hos upp till 40 procent av patienterna (8). Man har dock i flera randomiserade undersökningar kunnat påvisa att en bröstbevarande operation förenad med strålbehandling är en lika säker behandlingsform som att avlägsna hela bröstet (8–10). I EBCTCG:s ovan nämnda metaanalys minskade femårsrisken för lokalrecidiv från 26 procent till 7 procent vid bröstcancer som opererats med bevarande teknik och som (i allmänhet) hade negativa undersökta lymfknotor. Efter en bevarande operation inriktas strålbehandlingen på den återstående bröstvävnaden. Behandlingen genomförs med tangentialfältsteknik och planeras individuellt för varje patient enligt en doseringsplan som baserar sig på datortomografi. Man försöker minimera den stråldos som lungorna och hjärtat utsätts för. Den vanligaste stråldosen är 50 Gy i 25 dagsfraktioner. Eftersom strålbehandling i regel ges bara om vardagar, räcker en strålbehandlingsperiod i allmänhet cirka fem veckor (3). Patienter med stor recidivrisk kan ges ytterligare en fem dagars strålbehandling mot tumörbädden, en booster. Till denna grupp hör speciellt unga patienter.

Också efter mastektomi är strålbehandling indicerad om tumören har varit stor (pT3, mer än 5 cm), om man vid operationen har konstaterat att tumören når fram till bröstorgans vägg eller till huden (pT4), eller om det har funnits metastaser i armhålan (3). Enligt EBCTCG:s metaanalys minskade strålbehandling risken för lokalrecidiv från 23 procent till 6 procent under de första fem åren hos mastektomerade lymfkörtelpositiva patienter. Strålbehandling minskade risken för död i bröstcancer med ungefär fem procent under 15 år, och också den totala dödligheten var mindre hos de strålbehandlade (7). Efter mastektomi riktas strålbehandlingen mot

den opererade sidans bröstorg. Liksom efter bevarande operation är engångsfraktionen 2 Gy och den totala dosen 50 Gy (3).

Riklig eller extranodal metastasering i armhålan lymfknotor ökar risken för lokalrecidiv (4–7). Nodpositiva patienter har sedvanligt erbjudits strålbehandling både av det ipsilaterala armhåle- och nyckelbensområdet samt ofta också av de parasternala lymfknotområdena (3). I EBCTCG:s metaanalys minskade lokalrecidivrisken i gruppen med den minsta armhålemetastaseringen (1–3 lymfknotor) med 14 procent och i gruppen med mera omfattande metastasering i armhålan (minst 4 lymfknotor) med upp till 20 procent jämfört med kontrollpatienterna (7). Om armhålan är noggrant tömd, är speciellt enstaka eller mikrometastaserade lymfknotor i armhålan endast förenade med en liten risk för lokalrecidiv, och i dessa fall avstår man ofta från strålbehandling.

De akuta biverkningarna av postoperativ bröstcancerstrålbehandling är närmast lokala irritationssymtom i huden, som rodnad och även tillfälliga sårnader. Några veckor till månader efter strålbehandlingen utvecklar cirka en procent av patienterna en tillfällig strålningssvullnad (11). Den mest besvärande långtidsbiverkningen av strålbehandling av armhålan och nyckelbensområdet är en tendens till svullnad i armen. Strålbehandling ökar klart risken för lymfödem efter armhåleevakuering speciellt hos överviktiga patienter (12). Strålbehandling är förknippat med en något ökad risk för sekundär cancer (sarkom, lungcancer, kontralateral bröstcancer osv). Speciellt äldre strålbehandlingsundersökningar har också visat på en överdödlighet i hjärtsjukdomar, speciellt efter bestrålning av det vänstra bröstet.

Adjuvant läkemedelsbehandling av bröstcancer

Adjuvant läkemedelsbehandling av bröstcancer innebär medicinering för att förhindra cancerrecidiv. Behandlingen syftar till att förstöra mikroskopiskt små cancerhärdar, som eventuellt har undkommit till andra delar av kroppen från de lokala behandlingsområdena. Man bedömer behovet av adjuvant läkemedelsbehandling på basis av prognostiska faktorer som kartlägger recidivrisken. Målet är att bland bröstcancerpatienterna sälla fram dem vars recidivrisk under de följande tio åren är 10 procent eller mera, och erbjuda dem (dock

Tabell I.

Risiklassificering av bröstcancer enligt konsensusutlåtande av bröstcancermötet i St. Gallen 2005 (13).

RISIKKLASSIFICERING	EGENSKAPER
Låg risk	N- OCH ALLA FÖLJANDE: pT ≤ 2 cm och Gradus I och HER2 – och Ålder ≥ 35 år Ingen blodkärlsinvasion runt tumören
Medelhög risk	N- OCH ÅTMINSTONE EN AV FÖLJANDE: pT > 2 cm eller Gradus II–III eller HER2+ eller Ålder < 35 år eller Blodkärlsinvasion runt tumören ELLER N+ (1–3 metastaser i lymfknutor) OCH HER2–
Hög risk	N+ (1–3 metastaser i lymfknutor) OCH HER2+ ELLER N+ (≥ 4 metastaser i lymfknutor)

N- = inga metastaser i armhållans lymfknutor, N+ = metastaser i armhållornas lymfknutor, T = tumörens storleksklass, HER2- = inget uttryck av HER2-genen, HER2+ = uttryck av HER2-genen

med beaktande av ålder och allmäntillstånd) en individuellt planerad adjuvant behandling (13). De viktigaste prognostiska faktorerna är tumörens storlek och graden av metastasering till lymfknutorna (14). Förutom detta beaktar man cancercellernas hormonreceptorstatus, uttrycket av HER2-genen, gradus (differentieringsgraden) och patientens ålder (13, 15, Tabell I).

Valet av adjuvant läkemedelsbehandling grundar sig främst på sjukdomens eventuella hormonkänslighet, vilken anges av halten östrogen- och progesteronreceptorer (ER och PR) i den avlägsnade brösttumören. Bara patienter med ER-positiv bröstcancer har nytta av hormonbehandling. Patienter med hormonkänslig sjukdom med medelhög eller hög recidivrisk får ofta först cytostatikabehandling som följs av hormonbehandling. Vid receptornegativ sjukdom ges enbart cytostatikabehandling. Antikroppen trastuzumab kan kopplas till behandlingen vid HER2-positiv bröstcancer.

Hormonbehandling av bröstcancer

När hormonkänsligheten hos bröstcancer bestäms med immunhistokemiska metoder hittar man ER i mer än 70 procent och PR i cirka 60 procent av fallen (16). Vid den endo-

krina behandlingen av hormonreceptorpositiv bröstcancer ges premenopausala kvinnor närmast tamoxifen och postmenopausala kvinnor tamoxifen eller aromatashämmare.

Tamoxifen

Det vanligaste hormonläkemedlet vid bröstcancer är fortfarande tamoxifen, som har använts vid adjuvant behandling redan i omkring 20 år. Tamoxifen hör till gruppen selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM), vilka beroende på målvävnaden har antingen antiöstrogena (bröstvävnad) eller östrogena (livmoder, benvävnad, blodomloppsorgan) egenskaper (17). I bröstcancer cellen tävlar tamoxifen med östrogen om att bindas till östrogenreceptorn och hindrar på så sätt östrogenet att "mata" cancer cellen. EBCTCG:s senaste metaanalys visar att en fem år lång medicinerig med tamoxifen minskar bröstcancer dödligheten med 31 procent (18). Det har hittills inte visat sig vara fruktbart att fortsätta med tamoxifen längre än de rekommenderade fem åren. Cytostatikabehandling verkar vara ändamålsenlig speciellt för yngre kvinnor, medan tamoxifen är lika nyttigt både för yngre (< 50 år) och äldre, postmenopausala, kvinnor (18).

Vanliga biverkningar vid tamoxifenbehandling är klimakteriska symtom som svettsskov,

blodvallningar och torra slemhinnor samt viktökning. Tamoxifen kan orsaka godartad endometriumhyperplasi samt ovarialcystor. Eftersom tamoxifen också ökar risken för endometriumcancer (18), måste man alltid noggrant undersöka postmenopausal gynekologisk blödning hos kvinnor som får tamoxifen. I likhet med östrogensubstitutionsbehandling av klimakteriebesvär ökar tamoxifen risken för ventrombos. Under fem år av adjuvant behandling konstateras djup ventrombos hos ett par procent av tamoxifenanvändarna (20).

Aromatasinhibitorer

I fettvävnad, muskler, lever och också i bröstcancervävnad uppkommer östrogen hos postmenopausala kvinnor då enzymet aromatas omvandlar androstendion till östrogen. Om man inhiberar detta enzyms verksamhet, bildas knappast längre något östrogen i kroppen. Hos premenopausala kvinnor räcker aromatashämmarnas effekt dock inte till för att inhibera äggstockarnas kraftiga östrogenproduktion. Således används aromatashämmare bara för att behandla bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Aromatashämmarna anastrozol, letrozol och exemestan har visat sig vara effektivare än tamoxifen vid behandling av metastaserad bröstcancer. Som adjuvant behandling av bröstcancer hos postmenopausala kvinnor minskar aromatashämmarna recidivrisken effektivare än tamoxifen.

Fem års adjuvant behandling med tamoxifen har jämförts med en lika lång behandlingsperiod med anastrozol (ATAC) och letrozol (BIG 1-98). I ATAC-prövningen var risken för bröstcancerrecidiv hos hormonreceptorpositiva patienter 17 procent mindre i anastrozolgruppen än hos dem som använde tamoxifen (20). I BIG 1-98-prövningen minskade recidivrisken för bröstcancer hos patienter som fick letrozol med 18 procent jämfört med dem som fick tamoxifen (21). I ingendera undersökningen konstaterades dock någon överlevnadsfördel jämfört med tamoxifen, men uppföljningstiden är ännu rätt kort (4–5 år).

Adjuvant växelbehandling där man först använder tamoxifen och sedan byter till en aromatashämmare, har på senare tid fått mycket understöd. I en metaanalys som omfattade tre läkemedelsprövningar och sammanlagt omkring 4 000 patienter jämförde man en fem år lång tamoxifenbehandling med växelbehandling, där tamoxifen efter 2–3 år ersattes av anastrozol. Risken för bröstcancerrecidiv var 41 procent mindre vid

växelbehandlingen jämfört med enbart tamoxifen, och också överlevnaden förbättrades signifikant (22). Exemestan har undersökts i en liknande prövningsuppställning (IES). Nästan 5 000 patienter randomiserades till en fem år lång tamoxifenbehandling eller till en växelbehandling, där tamoxifen efter 2–3 år ersattes med exemestan. När uppföljningstiden närmade sig fem år var risken för bröstcancerrecidiv i den växelbehandlade gruppen 24 procent mindre jämfört med gruppen som fått enbart tamoxifen, och hos hormonreceptorpositiva patienter fick man också en överlevnadsfördel på gränsen för signifikans (23).

För att valet mellan olika hormonbehandlingar inte skall vara för lätt, kan postmenopausala kvinnor också ges fortsatt adjuvant växelbehandling. Detta innebär att man efter fem år av adjuvant behandling med tamoxifen fortsätter ytterligare några år med aromatashämmare. I MA17-prövningen, som omfattade mer än 5 000 bröstcancerpatienter, randomiserades patienterna efter en fem års tamoxifenbehandling till behandling med placebo eller letrozol. Läkemedelsprövningen avbröts i förtid efter ett par år och också placebogruppen erbjöds möjlighet att övergå till letrozolmedicinering, eftersom det uppkom signifikant färre bröstcancerrecidiv i gruppen med fortsatt hormonbehandling, och för nodpositiva patienter ökade den fortsatta letrozolbehandlingen också överlevnaden (24).

Aromatashämmarna orsakar alltså östrogenbrist i den postmenopausala kroppen, och följaktligen är de vanligaste biverkningarna klimakteriesymtom och torra slemhinnor. De ger betydligt mera ledvärk än tamoxifen. Aromatashämmarna verkar predisponera för postmenopausal osteoporos, vilket tamoxifen inte gör. De kan också vara förknippade med en något ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar jämfört med tamoxifen. Å andra sidan är risken att insjukna i venös trombos och livmodercancer klart större vid behandling med tamoxifen än aromatashämmarna (20, 21).

Ovariesuppression

Ovariesuppressionens ställning vid adjuvant behandling av premenopausala kvinnor är fortfarande inte klar. Enligt en metaanalys av EBCTCG minskar risken för både bröstcancerrecidiv och död i bröstcancer om ovariernas östrogenproduktion avbryts antingen genom att ovarierna avlägsnas kirurgiskt eller patienten ges LHRH-analoger (18). Nu för tiden genomförs i allmänhet ovariesuppression med LHRH-analoger som goserelin.

Vid hormonreceptornegativ bröstcancer är LHRH-analoger inte till någon nytta, men vid hormonkänslig sjukdom är de antagligen lika effektiva som CMF- eller antracyklinbaserad cytostatikabehandling. Att koppla en LHRH-analog till behandling med antingen cytostatika eller tamoxifen eller till båda kan minska risken för både bröstcancerrecidiv och död i bröstcancer. De som kan ha nytta av ovariesuppression är unga kvinnor under 40 år, vilkas ovarier ofta förblir verksamma trots cytostatikabehandlingen (25). Biverkningar av behandling med LHRH-analog beror på östrogenbrist. De klimakteriska symtomen kan vara besvärliga, och det har konstaterats att bland annat bentätheten minskar kraftigt under behandlingen.

I dag innefattar behandlingen av receptorpositiv sjukdom hos en premenopausal kvinna med medelhög eller hög risk både antracyklin-taxanbaserad cytostatikabehandling och tamoxifen. De ovan refererade läkemedelsprövningarna grundar sig på behandlingspraxis som redan är delvis föråldrad, och man vet inte med säkerhet om ovariesuppression ger någon ytterligare fördel jämfört med standardbehandling av receptorpositiv sjukdom. Flera pågående läkemedelsprövningar med adjuvant behandling väntas ge svar på bland annat dessa frågor.

I Finland innebär hormonbehandling av en premenopausal bröstcancerpatient vanligen tamoxifenmedicinering i fem år. För postmenopausala patienter finns det flera alternativ, och vid val av hormonbehandling ska man förutom recidivrisken också beakta de individuella biverkningsriskerna. För nodnegativa patienter med låg–medelhög risk är tamoxifen fortfarande ett gott val. För nodpositiva patienter med medelhög–hög recidivrisk används i allmänhet aromatashämmare, antingen som enda behandling i en femårsperiod eller som växelbehandling med tamoxifen.

Cytostatikabehandling

CMF-behandlingen var länge gyllene standard för adjuvant cytostatikabehandling av bröstcancer. Denna kombinationsbehandling med cyklofosamid, metotrexat och fluorouracil presenterades på 1970-talet, och nyligen rapporterades redan 30 års uppföljningsresultat (27). Nu för tiden har CMF dock ersatts av kombinationsbehandlingar baserade på antracyklin och taxan, vilket har visat sig vara effektivare (18, 28).

En kombinationsbehandling baserad på antracyklin minskar dödligheten i bröstcancer med 38 procent hos patienter under 50 år och med 20 procent hos patienter i åldern 50–69 år under 15 års uppföljning (18). Den antracyklinbaserade behandlingen CEF som är vanligast i Finland omfattar cyklofosamid, epirubicin och fluorouracil. Nodnegativa patienter med medelhög recidivrisk behandlas oftast med CEF.

Taxanbaserad kombinationsbehandling (som innefattar paklitaxel eller docetaxel) har visat sig vara ännu effektivare än antracyklin. Eftersom taxanerna också är klart mer toxiska, rekommenderas de speciellt för patienter med medelhög eller hög recidivrisk (nodpositiva, HER2-positiva, unga). Enligt en färsk metaanalys minskar taxanbaserad behandling dödligheten för nodpositiva bröstcancerpatienter med ytterligare 16 procent jämfört med antracyklinbehandling (28). När det gäller taxanbaserad adjuvant behandling tillämpar man i Finland mest ett behandlingsschema med tre kurer med CEF och tre med docetaxel. Detta är en variant på behandlingen i den franska PACS-prövningen, där CEF-docetaxelkombinationen (som dock genomfördes mera dosintensivt än den finländska versionen) gav en överlevnadsfördel jämfört med enbart CEF-behandling för nodpositiva patienter (29).

Adjuvant cytostatikabehandling genomförs polikliniskt, och infusionen räcker ett par timmar per gång. Vanligen ges behandlingarna med tre veckors intervall sammanlagt sex gånger så, att en cytostatikabehandlingsperiod räcker 4–5 månader. Cytostatikabehandlingens vanligaste omedelbara biverkningar är illamående, håravfall, trötthet, slemhinnesymtom samt cytopenier. Taxanerna ger flera fall av neutropeni med feber än de antracyklinbaserade behandlingarna. Andra biverkningar som är typiska för taxanerna är allergiska reaktioner, svullnader och nagelsymtom (29, 30). Av de fördröjda biverkningarna är förtidig menopaus den vanligaste; den utvecklas hos de flesta kvinnorna över 40 år efter adjuvant cytostatikabehandling (31). Antracyklinbehandling är förknippat med en dosberoende kardiotoxicitet, denna risk ökar med åldern (32). Speciellt stora kumulativa doser antracyklin eller cyklofosamid verkar också ge en något ökad risk för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiskt syndrom (33). Med de doser man nu för tiden använder vid adjuvant behandling är risken för benmärgsneoplasier sannolikt liten.

Antikroppsbehandlingen trastuzumab

I cirka 20 procent av bröstcancerfallen kan man konstatera replikering av tillväxtfaktorgen HER2. Dessa HER2-positiva bröstcancerfall är aggressivare än vanligt till sitt sjukdomsförlopp. Den monoklonala antikroppen trastuzumab mot HER2-receptorn har under de senaste åren visat sin effekt vid adjuvant behandling av bröstcancer.

Man känner inte till den optimala längden för adjuvant behandling med trastuzumab. I prövningarna har behandlingsperiodens längd varierat från några månader till två år – trots det verkar resultaten vara rätt samstämmiga. En ett år lång behandling med trastuzumab, som inleds under cytostatikabehandlingen med paklitaxel eller först efter den, minskar recidivrisken för HER2-positiv bröstcancer med 50 procent och dödligheten med 30 procent (34, 35). I den finländska FinHer-prövningen minskade redan en nio veckor lång behandling med trastuzumab, som genomfördes i kombination med cytostatikabehandling med docetaxel eller vinorelbin, effektivt recidivrisken för bröstcancer (36). Man får ännu vänta på långtidsresultat av behandlingen med trastuzumab, eftersom uppföljningstiden i alla läkemedelsprövningar med adjuvant behandling än så länge bara är några år.

Trastuzumabterapi är i allmänhet rätt väl tolererad, och de typiska biverkningarna vid cytostatikabehandling som håravfall och cytopenier saknas. Speciellt de första läkemedelsinfusionerna kan vara förknippade med feber, och en del patienter får magbesvär eller hudutslag under behandlingen. Den viktigaste av de allvarliga biverkningarna är kardiotoxiciteten, och man rekommenderar att trastuzumab inte ges på samma gång som antracyklinerna, som också är potentiellt kardiotoxiska. Upp till fyra procent av patienterna utvecklade hjärtsvikt under en ett år lång medicinering med trastuzumab, men under en nio veckors behandling konstaterades inga fall av hjärtsvikt (34–36).

I Finland ges trastuzumab i allmänhet antingen som en serie på tre eller nio infusioner växelvis med docetaxel ("kort" behandling), eller efter avslutad cytostatikabehandling var tredje vecka i ett år ("lång" behandling). Under den långa behandlingen är det skäl att kontrollera hjärtverksamheten med ultraljudsundersökningar eller isotopundersökningar.

Sammanfattning

Behandlingsresultaten vid bröstcancer har hela tiden förbättrats, så att nio patienter av tio nu för tiden är vid liv fem år efter diagnosen. I början av förra året levde i Finland 45 897 kvinnor som hade eller någon gång hade haft bröstcancer (2). Eftersom allt fler kvinnor tillfrisknar från bröstcancer, kommer det i framtiden antagligen att bli allt viktigare att förebygga och behandla långtidsbiverkningar av adjuvant behandling. Till exempel kan man troligen med bifosfater effektivt förebygga den minskning av bentätheten som har samband med förtidig menopaus eller med aromatashämmarna (37, 38). Också behandlingen av metastaserad bröstcancer utvecklas och nya läkemedel tas med i behandlingsarsenalen – några av dessa kommer sannolikt i framtiden att användas också vid adjuvant behandling. Uppmuntrad av den första specifika behandlingen för bröstcancer, antikroppen trastuzumab, har forskningen speciellt på antikroppsfronten varit livlig. Till exempel lapatinib, som är en tyroxinkinashämmare både för receptorn för den epidermala tillväxtfaktorn (EGFR) och för HER2, samt bevacizumab, som neutraliserar blodkärlstillväxtfaktorn VEGF, har tillsammans med cytostatika varit till nytta för patienter spridd bröstcancer (39, 40). Både lapatinib och bevacizumab prövas för närvarande också som adjuvant behandling för bröstcancer. Förhoppningsvis kan vi i framtiden bättre än tidigare i den växande mängden bröstcancerfall särskilja patienter med låg och med hög recidivrisk samt kanske rikta in de olika behandlingsformerna på dem som har den största nyttan av behandlingarna.

MD Leena Vehmanen
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
leena.vehmanen@hus.fi

Prof. Carl Blomqvist
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
carl.blomqvist@hus.fi

Referenser

- Pukkala E, Dyba T, Hakulinen T, et al. Syöpä 2015. Cancer-organisationernas publikationer 2006. www.syoparekisteri.fi
- Pukkala E, Sankila R, Rautalahti M. Syöpä Suomessa 2006. Cancerorganisationernas publikationer 2006. www.syoparekisteri.fi
- Arbetsgrupp tillsatt av Suomalainen Lääkäriseura Duodecim och Finlands Bröstcancergrupp. Rintasyövän hoito. Käypä hoito. Duodecim 2002.
- Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
- Fowle B, Gray R, Gilchrist K, et al.: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1107-17.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al.: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-79.
- van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
- Minor I, Yashar C, Spanos Jr S, et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast* 2006;12:48-52.
- Meek AG: Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 1998;83 (12 Suppl American): 2788-97.
- Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16:1569-1583, 2005.
- Singletery SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-3636.
- Goldhirsch A, Coates A, Gelber R, et al. On behalf of the St Gallen Expert Panel Members. First-select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2006 17:1772-76.
- Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, et al. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. *J Clin Pathol* 2000;53:688-696.
- Fabian CJ, Kimler BF. Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1644-55.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;93:684-690.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365: 60-62.
- Coates A, Keshaviah A, Thürlimann B. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492.
- Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Meta-analysis: Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(12): 991-996.
- Coombes R, Kilburn L, Snowdon C, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570.
- Goss P, Ingle J, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
- Cuzick J. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
- Walshe J, Denduluri N, Swain S. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769-79.
- Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330:217.
- Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer* 2006;106:2337-44.
- Roche H, Fumoleau P, Spielman M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *NEJM* 2005;352:2302-13.
- DelMastro L, Venturini M, Sertoli M, et al. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:183-190.
- Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33 (3 Suppl 8):15-21.
- Praga C, Bergh J, Bliss J, et al.: Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:4179-91.
- Smith I, Procter M, Gelber R, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:167-84.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354: 809-820.
- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-828.
- Brufsky A, Harker W, Beck J, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829-836.
- Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- Miller K, Wang M, Gralow J, et al. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomized, phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:77,abstract 275.

Behandling av malignt hudmelanom

MICAELA HERNBERG

Hudmelanom är en av de snabbast ökande cancerformerna, men prognosen är god eftersom 90 procent av patienterna tillfrisknar. Metastaserat melanom har en betydligt sämre prognos. Kirurgi är ännu den viktigaste behandlingsformen för lokalt melanom; evidens för rutinmässig IFN-alfa adjuvant behandling saknas. Isolerad extremitetsperfusion lämpar sig om sjukdomen är begränsad till en extremitet och lokalrecidiven är tätt återkommande. Behandlingen är vältolererad med goda responser. Dakarbazin är effektivast vid behandling av metastaserat melanom. Cytostatikakombinationer med eller utan immunterapi kan öka antalet responser men påverkar inte överlevnadstiden. Det finns en liten andel patienter med metastaserat hudmelanom som har klar nytta av läkemedelsbehandling och har en lång överlevnadsvinst. Nya, lovande mediciner gör att framtidsutsikterna för melanombehandling ser ljusare ut.

Inledning

Hudmelanom är en av de snabbast ökande cancerformerna i västvärlden. Den senaste åldersjusterade incidensen i Finland för män är 8,5/100 000 och för kvinnor 7,8/100 000. Femårsprognosen är cirka 80 procent. Incidensen är anmärkningsvärt hög redan för unga vuxna och den ökar med stigande ålder. Cirka 10 procent av alla melanom har ärftlig bakgrund (1). Ultraviolett (UV) strålning är en av de viktigaste etiologiska faktorerna för uppkomsten av hudmelanom. Exponering för solljus och solbränna i barndomen är associerad med ökad risk för uppkomsten av hudmelanom. Även användning av solarium ökar melanomrisken 1,5–8-faldigt. Det är viktigt att förebygga uppkomsten av hudmelanom med användning av hattar, annan skyddande klädsel, solglasögon, solskyddskräm med både UVA- och UVB-skydd samt med att minska sin exponering i direkt solljus mitt på dagen då UV-indexet är högt (2). Eftersom ungefär 90 procent av alla diagnostiserade melanom kan botas, är det viktigt att både patienter och läkare inser betydelsen av tidig diagnostik (3).

Prognos och prognostiska faktorer

För lokalt melanom är tumörens tjocklek (Breslow-klassificeringen) fortfarande den viktigaste prognostiska faktorn. På basis av Breslow kan melanomen indelas i tunna (≤ 1 mm), medeltjocka (1–4 mm) och tjocka melanom (≥ 4 mm). Klassificeringen enligt Clark beskriver tumörens histologiska invasionsdjup. Ulceration av tumören är den näst viktigaste prognostiska faktorn. För medeltjocka och tjocka melanom är portvaktörteln status den viktigaste enskilda prognostiska faktorn. Avlägsnandet av portvaktörteln i ett tidigt skede av sjukdomen förbättrar antagligen prognosen (4). Ett stort antal lymfkörtelmetastaser samt makroskopisk metastasering försämrar också prognosen (5–8) (Tabell I).

FÖRFATTAREN

MD **Micaela Hernberg** är specialistläkare i cancersjukdomar och radioterapi vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hon ansvarar för klinikkens onkologiska behandling av melanom. Doktorsavhandlingen och den fortsatta forskningen gäller främst melanom, tumörimmunologi och immunterapi.

Tabell I. TNM-klass, sjukdomsstadium och femårsprognos enligt den nya AJCC-klassificeringen (5).

Primärtumörens:			Lymfkörtelmetastasernas:		Femårsprognos (%) +/- SE
Stadium	Breslow	Ulceration	Antal	Storlek	
IIA	1,0–2,0	Ja	0	-	77,4 +/- 1,7
	2,01–4,0	Nej	0	-	78,7 +/- 1,2
IIB	2,01–4,0	Ja	0	-	63,0 +/- 1,5
	> 4,0	Nej	0	-	67,4 +/- 2,4
IIC	VSH	Ja	0	-	45,1 +/- 1,9
IIIA	VSH	Nej	1	Mikro	69,5 +/- 3,7
	VSH	Nej	2–3	Mikro	63,3 +/- 5,6
IIIB	VSH	Ja	1	Mikro	52,8 +/- 4,1
	VSH	Ja	2–3	Mikro	49,6 +/- 5,7
	VSH	Nej	1	Makro	59,0 +/- 4,8
	VSH	Nej	2–3	Makro	46,3 +/- 5,5
IIIC	VSH	Ja	1	Makro	29,0 +/- 5,1
	VSH	Ja	2–3	Makro	24,0 +/- 4,4
	VSH	VSH	4	Mikro/Makro	26,7 +/- 2,5

SE= Standard Error, VSH= vilken som helst, Mikro = mikrometastas, Makro = makrometastas

Femårsprognosen för tjocka melanom (stadium II) och melanom som spritt sig till lokala lymfkörtlar (stadium III) är endast 24–69 procent (6). Med hjälp av den nya melanomklassificeringen som American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicerat är det lättare att bedöma patienternas prognos och därmed indela dem i olika riskgrupper (5). Om patienternas femårsrecidivrisk är under 20 procent, anses den vara låg, medelmåttig om den är 20–30 procent, hög om den är 30–50 procent och mycket hög om recidivrisken ligger över 50 procent. Vid bedömning av recidivrisken har man använt sig av portvaktörtelns status, ulceration av primärtumören förutom sjukdomens stadium och Breslow-klassificeringen (Tabell I). Patienter med disseminerat melanom har ännu sämre prognos. Medianöverlevnaden för dessa patienter varierar mellan sex och tio månader, och mindre än fem procent av patienterna är vid liv efter fem år (9).

Kirurgisk behandling av primärt hudmelanom

I Finland möter man patienter med melanom-suspekta lesioner främst inom bashälsovården, medan den därpå följande fullbordande kirurgin vanligen sköts av plastikkirurger. Vid kliniskt misstänkt melanom bör man sträva efter att avlägsna lesionen i sin helhet med 2–3 millimeters marginal. Om den förändring som skall avlägsnas är svår att avlägsna i sin helhet, kan man ta en stansbiopsi från det tjockaste stället. Man bör dock komma ihåg att melanomdiagnostiken är krävande och ofta fordrar immunhistokemi för att diagnosen ska kunna fastställas. Därför är det viktigt att patologen får tillräckligt med vävnadsmaterial. Laserbehandling av pigmenterade lesioner ska man definitivt inte gå in för. För *in situ* melanom räcker en operationsmarginal på 5 mm. Marginalerna för invasiva tumörer avgörs enligt Breslow-klassificeringen (Tabell II). Man kan använda större marginal än de angivna marginalerna om tumörens lokalisation tillåter det, men t.ex. i ansiktet är marginaler över

Tabell II.
Rekommenderad makroskopisk marginal
vid radikal resektion av primärt hudmelanom.

Breslow	Makroskopisk marginal
< 1 mm	1 cm
1–2 mm	1–2 cm
2–4 mm	2 cm
> 4 mm	2–3 cm

Tabell III. Alfa-interferonets verkningsmekanismer

Cytotoxisk och cytostatisk effekt

Antiviral effekt

Immunomodulatorisk effekt

- Reglering av MHC I antigen
- Reglering av MHC II antigen
- Makrofagaktivering
- NK-cellsaktivering
- Modulering av CD4+ celler
- Ökad cytotoxicitet

Antiproliferativ effekt:

- Cellmorfologi, motilitet, aktivering
- Enzymsuppression
- Förändringar i cellfysiologin

Effekter på celldifferentieringen

Antitumoral effekter:

- Modulering av ytantigen
- Negativ tillväxtreglering

Antiangiogen effekt

MHC = Major Histocompatibility Complex,
NK = Natural Killer, CD4+ = T-helper cells

1,5 cm sällan möjliga. Bredare marginaler än 2–3 cm förbättrar inte prognosen. I samband med re-excision avlägsnas det subkutana fettet ända till fascian, som vanligtvis bevaras (10). Biopsi av portvaktkörteln rekommenderas om primärtumören är 1 mm eller tjockare, för tunnare melanom om Clark är IV eller V eller om primärtumören är ulcererad (10).

Kirurgisk behandling av melanom kan övervägas för metastaserat melanom om det är frågan om en eller enstaka lokala metastaser till exempel subkutant, i lymfkörtlar, lungor eller till och med lever, förutsatt att den sjukdomsfria tiden varit lång. I vissa fall kan patienterna klara sig flera månader eller till

och med år utan nya recidiv (11). Femårsöverlevnaden för dylika utvalda patienter kan till och med uppgå till 25 procent (9).

Adjuvant läkemedelsbehandling

Interferon-alfa

Det är fortfarande oklart vilken av interferon-alfas (IFN-alfa) många verkningsmekanismer som är den viktigaste vid bekämpning av cancer (Tabell III) (12, 13). Biverkningarna av IFN-alfa framträder vanligen i början av behandlingen i form av feber, frossbrytningar, huvudvärk, muskelvärk och trötthet. Under pågående behandling kan även depression, gastrointestinala besvär samt funktionsstörningar i sköldkörtel, benmärg och lever förekomma (14).

Man har utrett effektiviteten av IFN-alfa som adjuvant behandling för patienter med medelstor eller stor recidivrisk i flera studier. I de flesta randomiserade fas III-studier där IFN-alfa använts i små (3MIU) doser subkutant har man inte kunnat påvisa en förbättring av totalprognosen (15–19), men man har kunnat påvisa att den sjukdomsfria tiden för patienter som behandlats med IFN-alfa kan förlängas med cirka 8 månader jämfört med patienterna i observationsarmen (17). I en annan studie konstaterade man 24 procent recidiv efter 3,4 års behandling hos IFN-alfa-patienterna jämfört med 36 procent hos kontrollgruppen (19). I en färsk randomiserad studie förlängdes den sjukdomsfria tiden med 18 månader hos patienter som behandlats med dakarbazin och naturligt IFN-alfa i lågdos jämfört med patienter som enbart följdes upp (20). Inom kort publiceras resultat från en tysk studie där man jämfört effekten av kombinationsbehandling med IFN-alfa och dakarbazin med IFN-alfa eller enbart uppföljning.

Hittills finns resultat från endast en europeisk studie med IFN-alfa som adjuvant behandling i medelstora (5–10 MIU) doser. Man kunde inte påvisa någon skillnad i överlevnad mellan grupperna, men patienterna som fick IFN-alfa i 25 månader hade lite längre sjukdomsfri tid och total överlevnadstid jämfört med kontrollgruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant (21). Denna höst rapporteras resultaten från en motsvarande nordisk studie och därmed kan man antagligen bättre bedöma effekten av adjuvant behandling i medelstora doser (22).

I tre studier med IFN-alfa i högdos (20 MIU/m²) har man kunnat påvisa förlängd sjukdoms-

Tabell IV. Sjukdomsfri tid och totalprognos för patienter med melanom i stadium III som behandlats med alfa-IFN i högdos .

Studie och behandling	Patienter (n)	5-års-RFS (%)	p-värde	5-års överlevnad (%)	p-värde
ECOG 1684 (25)	143	37	0,002	46	0,02
-HD-IFN	137	26		37	
- Kontrollgrupp					
ECOG 1690 (23)	203	44	0,07	52	0,74
-HD-IFN	203	40	0,12	53	0,67
-LD-IFN	202	35		55	
-Kontrollgrupp					
ECOG 1694 (24)	385	62	0,002	78	0,009
-HD-IFN	389	49		73	
-Gangliocidvaccin					

DFS= Relapse-free survival = sjukdomsfri tid, **ECOG**= Eastern Cooperative Oncology Group, **HD-IFN**= high-dose interferon= högdos interferon, **LD-IFN**= low-dose interferon= lågdos interferon.

fri tid hos de behandlade patienterna jämfört med kontrollgruppen, men endast i två studier har en skillnad i total överlevnad kunnat konstateras (23–25). Den statistiskt signifikanta skillnaden i total överlevnad har minskat då patienternas uppföljningstid blivit längre (Tabell IV) (26). I en färsk studie kunde man inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri tid eller överlevnadstid då man jämförde en månads och ett års IFN-alfa-behandling i högdos. Den kortare behandlingen uppvisade betydligt bättre kompliance och mindre toxicitet (27). En förlängd sjukdomsfri tid kunde rapporteras för patienter med högriskmelanom som fått en femårs adjuvant behandling med pegylerat interferon-alfa subkutant jämfört med patienter utan behandling i observationsarmen (22). För närvarande är behandling med IFN-alfa i högdos den enda behandling som godkänts som behandling för lokalt melanom med hög recidivrisk av Food and Drug Administration (FDA) i Förenta Staterna.

Under de senaste åren har man fått nyttig information om de immunologiska och molekylära effekter av IFN-alfa genom att jämföra blodprover som tagits före och efter behandling med IFN-alfa för lokalt utbrett melanom. Patienter som utvecklat autoimmunitet under behandling med IFN-alfa i högdos har haft en längre överlevnadstid jämfört med patienter som inte utvecklat autoimmunitet. Uppkomsten av autoimmunitet har mätts genom bestämning av patienternas serumkoncentrationer av antityroidea-, antikärn-, antiDNA- och antikardiolipinantikroppar

samt genom registrering av huruvida patienterna utvecklade vitiligo eller inte (28).

För att kunna bedöma vilka patienter som verkligen har nytta av adjuvant läkemedelsbehandling har man försökt hitta prediktiva och prognostiska faktorer genom att jämföra grovnålsbiopsier, som tagits före (påbörjad) fyra veckors neoadjuvant behandling med IFN-alfa i högdos, med operationspreparatet (man fått) i samband med lymfkörtelektomier efter avslutad behandling (29). Trots att vissa studier visat att den sjukdomsfria tiden kan förlängas, har man hittills inte kunnat påvisa någon total överlevnadsvinst genom användning av adjuvant behandling med IFN-alfa, och därmed saknas ännu tillräckligt med evidens för rutinmässig adjuvant behandling med IFN-alfa. Vid försöken att förbättra patienternas prognos med hjälp av adjuvant behandling är det ytterst viktigt att behandlingen inte ger upphov till svåra bestående biverkningar med hänsyn till den nytta man kan uppnå med behandlingen. De patienter som får adjuvant behandling har en stor recidivrisk men man bör komma ihåg att närapå alla patienter ändå aldrig får ett recidiv. Därmed spelar även livskvalitetsaspekter och fortsatt arbetsförmåga en viktig roll när behandlingen utvärderas. Kirurgi är således fortfarande den enda standardbehandlingen för lokalt hudmelanom.

Interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) utsöndras av T-lymfocyter och är en tillväxtfaktor som stimulerar leuko-

cyternas celledelning, stärker deras cytotoxiska effekt och aktiverar utsöndring av andra cytokiner. Biverkningarna av behandling med IL-2 är beroende av dosstorlek och doseringsfrekvens. Subkutan behandling kan man ge polikliniskt, men intravenös behandling kräver däremot tillgång till intensivvårdsavdelning eftersom biverkningar såsom hypotension, kapillärt läckage-syndrom, muskelsmär, frossbrytningar och septisk feber kan förekomma. Behandlingen kan medföra en dödlighet på över en procent (30, 31). Man har inte kunnat påvisa någon positiv överlevnadseffekt med behandling enbart med IL-2 eller i kombination med IFN-alfa (32).

Vacciner

Vaccinerna syftar till att stärka patientens egen motståndskraft och man antar att effekten är bättre ju mindre patientens tumörbörda är. Vacciner tillverkas av dendritceller, DNA eller virus eller med delar av celler (peptider och gangliocider) från autologt eller allogent vävnadsmaterial. Den optimala doseringsfrekvensen och behandlingslängden är oklar. Biverkningarna, såsom irritation av injektionsstället, feber, trötthet, huvudvärk, muskel- eller ledvärk samt gastrointestinala besvär, är lindriga. I enstaka studier har man kunnat påvisa en överlevnadsvinst då man jämfört vaccinerade patienter med historiska kontrollpersoner (9). I två studier jämfördes postoperativt effekten av allogena vacciner med enbart uppföljning för melanompatienter med hög recidivrisk. Dessa studier stängdes och blindningen bröts när det framkom att man inte skulle uppnå någon nytta med vaccinationsbehandlingen (3). I en färsk studie visade sig melanompatienter med haplotyperna HLA-A2 och HLA-C3 och medelstor recidivrisk som blev vaccinerade, ha förlängd sjukdomsfri tid och bättre total överlevnad jämfört med patienter med andra HLA-haplotyper (33). I en annan liten randomiserad studie hade patienter som saknade immunoglobulin M-antikroppar före behandlingen nytta av att få GM2 gangliocidvaccin (34). Beklagligtvis klarade sig en modifierad, mera immunogen version av vaccinet dåligt vid jämförelse med behandling med IFN-alfa i högdos (24). Då resultaten från flera pågående vaccinationsstudier blir klara får man troligtvis en klarare bild av vaccinernas betydelse som behandlingsalternativ för både lokalt och disseminerat melanom. Även i samband med vaccinationsstudierna söker man efter prediktiva och prognostiska faktorer för att

i framtiden serologiskt kunna identifiera de patienter som kan ha nytta av vaccinationsbehandling.

Läkemedelsbehandling av metastaserat melanom

Isolerad extremitetsperfusion

Isolerad extremitetsperfusion (Isolated Limb Perfusion, ILP) är en behandlingsform som lämpar sig för patienter vars sjukdom är begränsad till en extremitet. Vissa patienter kan ha återkommande lokalrecidiv i flera år utan att sjukdomen disseminerar. Behandlingen möjliggör ungefär tio gånger högre dosering av melfalan med eller utan TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor) lokalt, jämfört med vad som brukar kunna användas vid systembehandling, i och med att man isolerar extremitetens cirkulation genom att tillsluta extremitetens huvudartär och -ven och koppla dem till en hjärt-lungmaskin. Denna behandlingsform har varit i bruk redan i flera år i det övriga Europa och det närmaste centret har funnits i Göteborg. I år har man startat med verksamheten i Helsingfors. Indikation för behandling är tätt återkommande lokala extremitetsrecidiv, som antingen är inoperabla eller kräver en omfattande kirurgi. I vissa fall kan man även överväga ILP palliativt vid disseminerad sjukdom i stället för amputation om patientens sjukdom i övrigt verkar vara i stabilt skede. ILP är en vältolererad behandling som kan ges även äldre patienter. I flera serier har patienter över 80 år behandlats. Direkt efter behandlingen kan kompartmentsyndrom uppstå med förhöjda myoglobinnivåer. Även risken för djupvenstromboser ökar, och därför är profylaktisk terapi med lågmolekylärt heparin nödvändig en tid efter ingreppet. Responser på närmare 70 procent har rapporterats från olika serier. Recidivintervallerna kan förlängas nästan femfaldigt jämfört med recidivintervallen före perfusionen. Svagheten med ILP är att behandlingen är lokal och sjukdomen kan sprida sig utanför perfusionsområdet (35, 36).

Systembehandling

Dakarbazin är det cytostatikum som haft den bästa effekten vid behandling av metastaserat hudmelanom med responser på cirka 15–20 procent. I randomiserade studier har kombinationer av olika cytostatika inte visat sig vara effektivare. Antalet responser kan vara större, men den totala överlevnadstiden har inte förlängts med kombinationsbehandlingar. Inte heller ett cytostatikum i kombination med im-

Tabell V. Cytostatikakombinationer för behandling av metastaserat melanom och deras effekt.

Studie	Kombination	Antal patienter	Responser (%)	Median Överlevnad (mån.)
Falkson et al (46)	DTIC + IFN-alfa -- DTIC	30–30	53–18	17,6–9,6
Falkson et al (47)	DTIC + IFN-alfa +/- tamoxifen -- DTIC +/- tamoxifen	126–129	16–21	9,5 (T+) och 9,3 (T-) -- 8 (T+) och 10 (T-)
Keilholz et al (48)	IL-2 + IFN-alfa -- cisplatin+ IL-2 + IFN-alfa	66 -- 60	18–35	9–9
Eton et al (49)	CVD -- CVD + IL-2 + IFN-alfa	92–91	25–48	9,5 – 11,8
Keilholz et al (50)	Cisplatin + DTIC + IFN-alfa -- Cisplatin + DTIC + IFN-alfa + IL-2	180–183	23–21	9,0–9,0
Atkins et al (51)	CVD -- CVD + IL-2 + IFN-alfa	201–204	11–17	8,7–8,4

DTIC = dakarbazin, **IFN-alfa** = interferon-alfa, **IL-2** = interleukin-2, **CVD** = Cisplatin + vinblastin + dakarbazin, **T+** = med tamoxifen, **T-** = utan tamoxifen.

munterapi har visat sig vara effektivare (Tabell V) (9, 37). Temozolomid, en peroral analog till dakarbazin, har i preliminära studier visat sig vara minst lika effektiv som dakarbazin. Både dakarbazin och temozolomid har relativt få biverkningar och är i allmänhet vältolerade. Fördelen med temozolomid är att läkemedlets penetrans till hjärnvävnaden är bättre vilket kan vara intressant med tanke på behandling av patienter med hjärnmetastaser (9).

På senare tid har man undersökt effekten av nya lovande molekyler antingen i kombination med cytostatika och/eller IFN-alfa eller som enda behandling (Tabell VI). Som exempel kan nämnas molekyler såsom bevazizumab och sorafenib som påverkar angiogenesen genom att blockera den vasculära endoteltillväxtfaktorn (VEGF) och därigenom förhindra bildning av blodkärl i tumören. Sorafenib är en multikinasinhibitor som förutom VEGF även inhiberar BRAF. Cirka 60 procent av melanomtumörerna har BRAF-mutationer. I en färsk randomiserad fas II studie visade sig sorafenib i kombination med dakarbazin ge upphov till cirka tre månader längre sjukdomsfri tid jämfört med dakarbazin i kombination med placebo (38). Lovande resultat har nyligen även rapporterats av sorafenib kombinerat med dakarbazin (39) och temozolomid (40).

I kliniska studier utvärderas även en T-lymfocyt antigen-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4 dvs. CTLA4) antikropp. CTLA4 är en T-lymfocyt antigen som har en central roll i regleringen av T-cellsresponsen och reglerar därmed kroppens försvarsreaktioner. CTLA4-antikroppen får till stånd en inre T-cellsmedierad immunreaktionskaskad mot tumörcellerna. Preliminärt har mycket lovande och delvis även långvariga responser rapporterats från studier där man behandlat patienter med metastaserat hudmelanom (41, 42). Efter långvariga perioder av stabil sjukdom har överraskande sent uppträdande responser rapporterats (43). Biverkningarna verkar korrelera med de autoimmuna biverkningarna (44). Om de autoimmunliknande biverkningarna (kolit, störningar i sköldkörtelfunktionen, hepatit, kardit, etc.) är möjliga att kontrollera med hjälp av medicinsk intervention och varaktiga svåra biverkningar inte uppkommer, kan CTLA4-antikroppen även vara en mycket intressant molekyl som potentiell adjuvant behandling (45). I själva verket planerar European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) redan en randomiserad studie med denna molekyl som adjuvant behandling av patienter med högriskmelanom.

Tabell VI. Exempel på nya målsökande läkemedel som utvärderas för behandling av melanom (52).

Molekyl	Funktion	Mål	Studiefas
Sorafenib	Kinas inhibitor	VEGFR, PDGFR, Raf kinaser	II (+dakarbazin, temozolomid)
Oblimersen	Antisensoligo-nukleotid	Bcl-2	III (+dakarbazin)
Semaxanib	Kinas inhibitor	VEGFR	II
Temsirolimus	mTOR inhibitor	mTOR, PTEN/PI(3)K/Akt	II
Bortezomib, velcade	Proteasome inhibitor	NF-κB	II
Cilengitide	Angiogenes inhibitor	Integrin	II
Vitaxin	Humaniserad antikropp mot $\alpha_v\beta_3$	$\alpha_v\beta_3$ integrin	II
AZD6244	Kinas inhibitor	MEK	II

Som helhet betraktad är prognosen för hudmelanom god eftersom 90 procent av patienterna tillfrisknar efter den primära operationen. Men ett melanom med till synes god prognos kan metastasera, och metastaserna kan uppkomma till och med efter en sjukdomsfri tid på över tio år. Behandlingen av sjukdomen är krävande eftersom sjukdomsförloppet kan vara mycket överraskande. Det krävs ett gott samarbete mellan kirurger, onkologer, dermatologer, patologer och radiologer. Trots att läkemedelsbehandlingarnas effekt är begränsad finns det en liten andel patienter (5–10 procent) med metastaserat hudmelanom som drar klar nytta av behandlingen och har en lång överlevnadsvinst. Lovande nya mediciner gör även att framtidsutsikterna för melanombehandling ser ljusare ut.

MD Micaela Hernberg
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
micaela.hernberg@hus.fi

Referenser

- Hakulinen T. Ihosyövät tänään ja tulevaisuudessa. Focus Oncologiae 2005;6:8–12.
- Snellman E. Ihosyövät tänään ja tulevaisuudessa. Focus Oncologiae 2005;6:14–18.
- Atkins MB, Elder DE, Essner R, Flaherty KT, Gajewski TF, Haluska FG, et al. Innovations and challenges in melanoma: summary statement from the first Cambridge conference. Clin Cancer Res 2006;12(7 Pt 2):2291–96.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355(13):1307–17.

- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19(16):3635–48.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001;19(16):3622–34.
- Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol 2000;7(2):160–5.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999;17(3):976–983.
- Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004;351(10):998–1012.
- työryhmä SLDJCPFa. Käypä hoito-suositus: Ihomelanooma. Duodecim 2005;121:2726–39.
- Suominen E. Melanooman leikkaushoito. Focus Oncologiae 2005;6:66–68.
- Kirkwood JM, Richards T, Zarour HM, Sosman J, Ernstoff M, Whiteside TL, et al. Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690. Cancer 2002;95(5):1101–12.
- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, et al. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002;146(1):7–17.
- Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferons in melanoma. Curr Opin Oncol 1996;8(2):167–174.
- Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer 2001;84(9):1146–9.
- Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet 2001;358(9285):866–869.
- Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351(9120):1905–10.
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coor-

- dinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):53–61.
19. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425–9.
20. Stadler R, Luger T, Biebert T, Kohler U, Linse R, Technau K, et al. Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: A controlled, randomised multicentre trial. *Acta Oncol* 2006;45(4):389–399.
21. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9492):1189–96.
22. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, Kruit W, Testori A, Marsden JR, et al. EORTC 18991: Long-term adjuvant pegylated interferon-alpha2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8504.
23. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444–58.
24. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2370–80.
25. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7–17.
26. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1670–7.
27. Gogas H, Dafni U, Bafaloukos D, Polyzos A, Kokkalis G, Kalofonos HP, et al. A randomized phase III trial of 1 month versus 1 year adjuvant high-dose interferon alfa 2b in patients with resected high risk melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8505.
28. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354(7):709–18.
29. Moschos SJ, Edington HD, Land SR, Rao UN, Jukic D, Shipe-Spotloe J, et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3164–71.
30. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, Vitali M, Buzoni R, Rixe O, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29(5):427–45.
31. Lawson DH. Update on the systemic treatment of malignant melanoma. *Semin Oncol* 2004;31(2 Suppl 4):33–7.
32. Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2883–8.
33. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Park MS, Kempf RA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2067–75.
34. Livingston PO, Wong GY, Adluri S, Tao Y, Padavan M, Parente R, et al. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994;12(5):1036–44.
35. Noorda EM, Takkenberg B, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, et al. Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):491–499.
36. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB. Isolated limb perfusion in regional melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(2):373–384.
37. Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer* 2007;109(3):455–464.
38. McDermott DF, Sosman JA, Hodi FS, Gonzalez R, Linette G, Richards J, et al. Randomized phase II study of dacarbazine with or without sorafenib in patients with advanced melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8511.
39. Eisen T, Marais R, Affolter A, Lorigan P, Ottensmeier C, Robert C, et al. Randomized phase II study of dacarbazine with or without sorafenib in patients with advanced melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8629.
40. Amaravadi R, Schuchter LM, McDermott DF, Kramer A, Giles L, Troxel AB, et al. Updated results of a randomized phase II study comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8527.
41. Kirkwood JM, Moschos S, Wang W. Strategies for the development of more effective adjuvant therapy of melanoma: current and future explorations of antibodies, cytokines, vaccines, and combinations. *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2331–36.
42. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanhagui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23(35):8968–77.
43. Weber JS, Hersh EM, Yellin M, Nichol GM, Urban W, Powdely JD, et al. The efficacy and safety of ipilimumab (MDX-010) in patients with unresectable stage III or stage IV malignant melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8523.
44. Reuben JM, Lee BN, Li C, Gomez-Navarro J, Bozon VA, Parker CA, et al. Biologic and immunomodulatory events after CTLA-4 blockade with ticilimumab in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 2006;106(11):2437–44.
45. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18(2):206–213.
46. Falkson CI. Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Med Oncol* 1995;12(1):35–40.
47. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1743–51.
48. Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997;3 Suppl 1:S22–8.
49. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2045–52.
50. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6747–55.
51. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, Sosman JA, Sondak VK, Kirkwood JM. A randomized prospective phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon-alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): an ECOG-coordinated intergroup trial. In: *Prog Proc Am Soc Clin Oncol*; 2003 Apr 1; 2003. p. Abstract 708.
52. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445(7130):851–857.

Målsökande läkemedel

PIA ÖSTERLUND, PETRI BONO, HENRIK RISKÅ OCH HEIKKI JOENSUU

Cancerbehandling är samarbete mellan specialiteter, och behandlingsmodaliteter kombineras för att nå maximal behandlingseffekt speciellt vid kurativ behandling. Traditionell cytostatikabehandling har en värdig kompanjon i målsökande läkemedel, som är skräddarsydda för att angripa det som orsakar den okontrollerade celltillväxten vid cancer och vars syfte är att fungera som målsökande robotar. Målsökande läkemedel har en heterogen verkningsmekanism och används redan idag i behandlingen av många solida och hematologiska cancerformer.

FÖRFATTARNA

MD **Pia Österlund** är specialistläkare vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hon arbetar på avdelningen för gastrointestinal cancer och har främst forskat i olika aspekter av kolorektal cancer. Hon har deltagit i studier med målsökande läkemedel och initierat dessa behandlingar på kliniken.

MD **Petri Bono** är docent i cancerbiologi och verkar som avdelningsöverläkare för polikliniken vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Han forskar i endotelcellsbiologi samt gör kliniska och prekliniska studier med målsökande läkemedel.

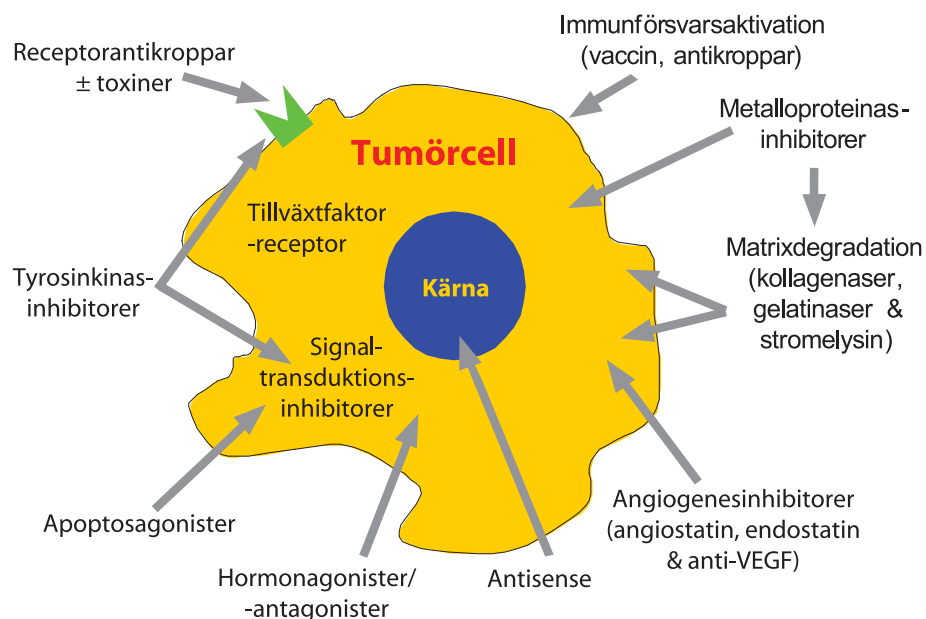
Docent **Henrik Riskå** är överläkare på Lungkliniken vid HUCS och ansvarar för lungcancerbehandlingen inom HNS. Han har främst forskat i pleuriter och behandling av lungcancer. Via studier och klinisk erfarenhet har han initierat många målsökande läkemedel vid kliniken.

Heikki Joensuu är professor i cancersjukdomar och radioterapi samt överläkare för Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hans forskning gäller cancersjukdomar ur olika perspektiv, bl.a. klinisk forskning och cancerbiologi. Han har utvärderat målsökande mediciner i praktiken och bl.a. gjort pionjärbete med imatinib vid GIST.

Inledning

Cancerbehandling strävar efter att avlägsna tumörcellerna helt med operation, strålbehandling eller cytostatika (kemoterapi, cellgifter) och på så sätt bota patienten. Kurativ behandling är ofta aggressiv, och många behandlingsformer kombineras för att så många patienter som möjligt skall kunna botas från sin cancer. Palliativ behandling ges för att förbättra livskvaliteten och förlänga livet. Cancerbehandling var aktuell för 26 937 nya cancerfall år 2005 (www.cancerregistry.fi).

Cytostatikabehandling ges för att åstadkomma apoptos (programmerad celledöd) för celler som tror att de är odödliga. Traditionell cytostatikabehandling inverkar på både friska och sjuka celler, vilket leder till de typiska biverkningarna från skador på friska celler, som anemi, leukopeni, trombocytopeni, alopeci, mukosit osv. De nya cancerbehandlingarna är skräddarsydda för att angripa det som orsakar den okontrollerade celltillväxten vid cancer och försöker fungera som målsökande robotar. På engelska används ofta termerna "targeted drugs" och "biologic agents", på svenska finns ännu ingen riktigt vedertagen term, men målsökande eller selektiva läkemedel används. Denna genre med målsökande läkemedel är ju egentligen inte ny, utan redan det traditionella 50-åriga cytostatikumet 5-fluorouracil (5-FU) designades som ett målsökande läkemedel. Trots åldern är 5-FU grundstenen för cytostatikabehandling vid



Figur 1.

Målsökande mediciner är skräddarsydda för att angripa det som orsakar den okontrollerade celltillväxten vid cancer och syftar till att fungera som målsökande robotar. Cancercellen har många strategiska mål i utvecklingen av nya målsökande läkemedel.

t.ex. gastrointestinal cancer, men räknas inte till gruppen målsökande läkemedel.

Målsökande läkemedel är föremål för mycket aktiv forskning för tillfället. Grovt kan man indela målsökande läkemedel enligt verkningsmekanism (Figur 1).

1. Inhibitorer av cytotatikaresistens och nya verkningsmekanismer för cytotatika (t.ex. E7070)
2. Inhibition av signaltransduktion
 - a. små molekyler (namnet slutar ofta på -tinib), t.ex. RAS farnesyl-transferasinhibitorer, EGFR-tyrosinkinasinhibitorer (t.ex. gefitinib, erlotinib, lapatinib), HER-2-inhibitorer (t.ex. lapatinib), proteasominhibitorer (t.ex. bortezomib), PKC-och RAF-antisense-inhibitorer och COX-2-inhibitorer.
 - b. antikroppar (namnet slutar ofta på -mab), t.ex. EGFR-inhibitorer (cetuximab, panitumumab, matuzumab), HER-2-inhibitorer (t.ex. trastuzumab, pertuzumab)
 - c. m-TOR-inhibitor (t.ex. temsirolimus)
3. Genriktade läkemedel
4. Metastasinhibitorer (t.ex. inhibitorer av matrixmetalloproteinaser)

5. Differentieringsinduktorer (t.ex. bryostatin och trogliazon)
6. Angiogenesinhibitorer
 - a. Inhibitorer av vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (VEGF), t.ex antikroppar (bevacizumab), VEGF-Trap (aflibercept)
 - b. små molekyler som inhiberar VEGF-receptorerna (VEGFR) tyrosinkinas, (t.ex. sunitinib, sorafenib, vatalinib, pazopanib, AMG706, angiozym)
7. Immunterapi

De målsökande läkemedel som tas upp här, är mediciner som redan används vid cancerbehandling eller som kommer att finnas på kliniken inom en snar framtid för behandling av de vanligaste solida tumörerna: bröstcancer, gastrointestinal stromal tumör, gastrointestinal cancer samt lung- och njurcancer.

Bröstcancer

Bröstcancer drabbar var tionde kvinna i Finland och prognosen är generellt sett god (Vehmanen och Blomqvist i detta nummer). Dock har ca 20 procent av bröstcancerfallen haft sämre prognos eftersom de varit aggres-

sivare cancerformer genom Her2 (Her2/neu, erbB2) överuttryck. Målsökande läkemedel som påverkar Her2, med trastuzumab i spetsen, har påverkat Her2-positiva patienters prognos. Lapatinib och bevacizumab är två andra målsökande läkemedel som visat effekt vid bröstcancerbehandling.

Trastuzumab

Trastuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp som ges som dropp med 1–3 veckors intervaller. Trastuzumab binder sig extracellulärt vid Her2-receptorn och hindrar på det sättet den tillväxtsignalkaskad som initieras vid receptoraktivering. Denna kaskad känner man inte till i detalj, men den torde leda till ökad cellinvasion, cellöverlevnad och angiogenes (1). Därtill leder överuttrycket också allmänt till resistens mot cancerbehandling (1). Trastuzumab (Herceptin®) används som behandling vid spridd bröstcancer (2) och som adjuvant behandling (se de betydande forskningsrönen i Vehmanen och Blomqvists artikel i detta nummer) (3). Trastuzumab är effektivare kombinerad med traditionell cytostatikabehandling än ensamt (1). Trastuzumab i kombination med cytostatika har visat sig effektivare mått med alla traditionella mått på cancerteffektivitet, patienterna lever längre (ca 7–9 månader), en större del får behandlingsrespons som räcker längre och livskvaliteten är bättre (2, 4, 5). Vid adjuvant behandling har trastuzumab som getts i 9 veckor till 2 år jämförts med placebo och då visat sig förhindra cirka hälften av återfallen (6–8). Trastuzumab är generellt mycket väl tolererat med en unik annorlunda biverkningsprofil där allergiska infusionsreaktioner och hjärtinsufficiens är problematiska biverkningar. Kliniska hjärtproblem drabbar upp till 10 procent av patienterna vid lång behandling för metastaserad sjukdom (9) och är vanligare hos patienter med underliggande hjärtsjukdom eller antracyklinbaserad cytostatikabehandling. Trastuzumab tränger inte genom blod-hjärnbarriären, och hjärnmetastaser är oproportionellt ofta ett problem hos dessa patienter. Vissa cancerceller är initialt resistenta mot trastuzumab och andra utvecklar resistens under behandlingens gång på samma sätt som med traditionella cytostatika. I Finland används trastuzumab allmänt i behandlingen av spridd bröstcancer och vid adjuvant behandling hos patienter med konstaterat Her2-överuttryck.

Lapatinib

Lapatinib är en liten molekyl som hindrar tyrosinkinas till Her1 (epidermal growth factor receptor (EGFR), ErbB-1) och Her2 (ErbB-2). Den inhiberar signalkaskaden när den hindrar ATP verkan i tyrosinkinasenheten intracellulärt och hindrar på så sätt receptorernas fosforylation och aktivation (10). Denna annorlunda verkningsmekanism vid Her-1/Her-2-inhibition kan ha effekt även på trastuzumabresistenta celler (11). I en fas III-studie jämfördes capecitabin med eller utan lapatinib hos patienter med refraktär, spridd Her2-positiv bröstcancer som hade progredierat under behandlingen med vanliga cytostatika (antracyklin och taxan) och trastuzumab. De patienter som fick kombinationen med lapatinib och capecitabin uppvisade klart längre behandlingsrespons (8,4 mot 4,4 månader) (12). Även i andra studier har lapatinib ensamt och i kombination med cytostatika haft effekt vid refraktär cancer och som första behandling vid spridd cancer (10). Via sin mindre storlek passerar lapatinib blod-hjärnbarriären och verkar i någon mån effektivt också vid hjärnmetastaser från bröstcancer (12, 13). Lapatinib har en lite annorlunda biverkningsprofil jämfört med rena Her2-inhibitorer och orsakar t.ex. sällan kardiotoxicitet (10). De vanligaste biverkningarna är acneaktigt utslag och diarré, som är typiska biverkningar vid EGFR-inhibition. Lapatinib har försäljningstillstånd i USA och väntar på EMEA-godkännande inom kort. Många studier pågår och dessa kommer att verifiera lapatinibs roll vid bröstcancer.

Bevacizumab

Blodkärlsnybildning har varit föremål för mycket aktiv forskning och en central tillväxtfaktor i processen är den vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (vascular endothelial growth factor, VEGF). Bevacizumab är en monoklonal antikropp mot VEGF, som ges intravenöst med 2–3 veckors intervaller. Bevacizumab inhiberar VEGF och normaliserar därigenom blodkärlen så att cytostatika bättre kan penetrera tumörerna. Läkemedlet hindrar även blodkärlsnybildning och på så sätt tumörernas tillväxt (14). Bevacizumab studerades först vid refraktär spridd bröstcancer; det gav flera responser med ingen överlevnadsfördel i kombination med det traditionella cytostatikumet capecitabin (15). I en påföljande studie randomiserades patienterna till cytostatikumet paklitaxel ensamt eller i kombination med bevacizumab som första linjens behandling

vid spridd bröstcancer. I bevacizumabgruppen dubblerades tiden till progression (13,3 mot 6,7 månader), men ingen statistiskt signifikant effekt på total överlevnad kunde bevisas (16). Bevacizumab har få subjektiva biverkningar, eftersom patienterna inte märker de vanligaste biverkningarna som är hypertension eller proteinuri; läkemedlet är oftast vältolererat. Någon procent av patienterna drabbas av allvarliga biverkningar som arteriella trombosser (som hjärtslag, angina pectoris, TIA eller hjärnslag), blödningar, sårläkningsproblem eller perforation i mag-tarmkanalen. Behandling med bevacizumab vid spridd bröstcancer används ännu inte allmänt i Finland eftersom ingen överlevnadsvinst har kunnat bevisas, trots att EMEA:s godkännande finns.

Gastrointestinal stromal tumör

Största delen av tumörerna i mag-tarmkanalen har sitt ursprung i epiteliala celler, men sarkom kan också få sin början i gastrointestinalkanalen. Den vanligaste sarkomformen i gastrointestinalkanalen är gastrointestinal stromal tumör (GIST), som tidigare felaktigt kallades leiomyom eller leiomyosarkom. I Finland konstateras ungefär 30 klart elakartade nya fall av GIST årligen. GIST kan förekomma var som helst i gastrointestinalkanalen. Cirka en tredjedel av de konstaterade GIST-fallen är elakartade, och dessa kan man vanligen handlägga kirurgiskt. Traditionella cytostatika har nästan ingen effekt vid GIST-behandling (17). Merparten av GIST (över 80 %) har en mutation i c-kit-onkogenen som producerar KIT protein, som är en receptortyrosinkinas. En mutation i *KIT*-onkogenen orsakar ofta en kontinuerlig ligandoberoende (stem cell factor, SCF) aktivering, som leder till ökad cellproliferation och leder till tumörers uppkomst. I en liten del (cirka 5 %) av GIST finns en mutation i *PDGFRA*-genen och i ungefär 15 procent finns inga kända genmutationer.

Imatinib

Imatinib är grundstenen vid GIST-behandling (18, 19). Imatinib blockerar bl.a. KIT, PDGFRB, bcr-abl och några andra tyrosinkinaser. Imatinib tas oralt en gång om dagen och är vältolererat. De vanligaste biverkningarna är lätt svullnad, kortvariga kramper och lindrig anemi. Behandlingstiden är i genomsnitt över 2 år. Behandlingen är effektiv hos de flesta (85-90 %) (20). Som bäst undersöker man effekten av imatinib som adjuvant behandling

efter operation; enligt en amerikansk placebokontrollerad studie kan imatinib hindra återfall om risken för det är stor. I Norden och Tyskland pågår en fas III-studie där man försöker minska återfallsrisken hos de flesta opererade patienterna genom behandling med imatinib i 1 eller 3 år. Om GIST blir resistent kan imatinibdosen höjas varvid sjukdomen stagnerar åtminstone kortvarigt hos 25-30 procent av fallen.

Sunitinib

Ett alternativ vid imatinibresistent GIST är sunitinib. Läkemedlet är en tyrosinkinashämmare som tas oralt en gång om dagen i 4 veckor varefter följer en paus på två veckor. Sunitinib hindrar bl.a. effekten av blodkärlstillväxtfaktorn VEGF och trombocyttillväxtfaktorn PDGF i blodkärlens endotelceller och i cancerceller. I en randomiserad studie kunde man signifikant förlänga tiden till progression (1,5 mot 6,3 månader) samt medianöverlevnadstiden trots att patienterna fick korsa över till sunitinibarmen vid progression (21). Mest nytta av sunitinib verkar de patienter få som inte har den vanligaste KIT-proteinmutationen (i exon 11). Patienterna med exon 11-mutation verkar i nuläget ha mindre nytta av sunitinib, men å andra sidan verkar exon 9-mutationer predisponera för större nytta av sunitinib. I Finland används sunitinib vid imatinibresistent GIST eller om patienten inte tolererar imatinib.

Gastrointestinalcancer

Över 5 000 nya fall av gastrointestinal cancer konstateras i Finland varje år. Gastrointestinal cancer har ansetts vara kemoterapiresistent, men med nyare traditionella cytostatika har prognosen blivit bättre med adjuvant behandling, och allt bättre palliativ vård uppnås vid spridd cancer. Cytostatika har även testats randomiserat mot bästa symtombehandling och visat sig ge överlevnadsfördel och bättre livskvalitet (22-26). Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen i Finland och den näst vanligaste i västvärlden. Av det skälet testas nya målsökande läkemedel ofta på de allmänna kolorektalcancerfallen, som ju också har haft en ganska smal behandlingsarsenal hittills med tre olika cytostatika (27). Målsökande läkemedel har redan en mycket viktig roll vid behandlingen av gastrointestinal cancer.

Bevacizumab

Vid överuttryck av VEGF är prognosen sämre för de flesta gastrointestinala cancerformerna (28, 29). VEGF-inhibitorn bevacizumab har testats i randomiserade studier i kombination med cytostatika för behandling av kolorektal cancer och pancreascancer, för ventrikel-, esofagus- och levercancer pågår studier. Effekten av enbart bevacizumab är modest. I fem randomiserade kolorektalcancer studier har man jämfört traditionella cytostatika med eller utan bevacizumab och kunnat konstatera bättre effekt gällande mängden responser, tid till progression eller total överlevnad (oftast 4-5 månaders överlevnadsfördel) hos patienter med kombinationsbehandling (30, 31). Med effektiviserad behandling har man också kunnat handlägga en större del patienter med inoperabla levermetastaser kurativt (32, 33). Den randomiserade pankreascancerstudien gav ingen överlevnadsfördel (34). Biverkningsprofilen är densamma som vid bröstcancer bortsett från gastrointestinala perforationer som är lite vanligare, speciellt hos patienter som har primärtumören kvar. Bevacizumab har en klar roll vid behandling av metastaserad kolorektalcancer och används allmänt i Finland, i de fall där det inte finns några kontraindikationer. Adjuvant studier för att förbättra prognosen vid kolorektalcancer pågår.

Cetuximab

Cetuximab är en monoklonal antikropp mot epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR). Den ges intravenöst varje vecka. När cetuximab binds vid EGFR inhiberas den intracellulära signalkaskaden. Denna signalkaskad påverkar cellernas delning, rörlighet, överlevnad, metastaseringsförmåga och blodkärlsbildning (35). Cetuximab utvecklades först för kolorektalcancer samt huvud- och halscancer. Studier pågår för nästan alla gastrointestinala cancerformer. Cetuximab ensamt eller i kombination med irinotecan gav fler och längre responser hos kolorektalcancerpatienter som fått alla vanliga cytostatika och bl.a. hade sjukdomen progredierat hos alla under cytostatikumet irinotecan som testades (36). Även i cellinjesstudier har cetuximab ånyo gjort irinotecanresistenta celler känsliga vid kombinationsbehandling (37). Hos patienter med refraktär kolorektalcancer har man även testat cetuximab ensamt mot bästa symtombehandling och kunnat påvisa symtomlindring, bättre livskvalitet och en

modest överlevnadsfördel (38, 39). Vid första linjens behandling vid spridd kolorektalcancer har man med cetuximab i kombination med traditionella cytostatika kunnat påvisa en liten fördel i tiden till progression (40). Biverkningsprofilen är EGFR-inhibitortypisk med acneliknande utslag, nagelbandsinflammation, torr hud, diarré och hypomagnesemi (30, 35). Cetuximab har försäljningstillstånd i USA och Europa, och används hos utvalda patienter. Allmänt används den ännu inte p.g.a. den generellt anspråkslösa överlevnadsfördelen. Inom några år kommer man antagligen att kunna inrikta behandlingen på den begränsade grupp patienter som får en stor fördel av behandling med cetuximab via EGFR- och Ki-67- genmutationsanalyser samt hudreaktionens styrka (41-44).

Panitumumab

Panitumumab är en human antikropp mot EGFR. Verkningsmekanismen är antagligen mycket likartad den vid cetuximab, och den enda skillnad man hittills har kunnat se är att den orsakar färre allergiska reaktioner. Panitumumab testas vid många cancerformer, längst har utvecklingen kommit vid kolorektalcancer. Panitumumab eller placebo gavs till patienter med refraktär kolorektalcancer som hade progredierat med de tre verksamma cytostatika. De som behandlades med panitumumab hade fler och längre responser men ingen klar överlevnadsfördel eftersom placebopatienterna fick korsa över till panitumumabarmen vid progression (45). Första linjens behandling i kombination med VEGF-inhibitorn bevacizumab gav ingen tilläggs effekt och toxiciteten var i högsta laget (46). Många studier i kombination med traditionella cytostatika pågår och kommer att klargöra vilken roll panitumumab har vid kolorektalcancer. Biverkningsprofilen med acneaktigt hudutslag, diarré, nagelbandsinflammationer och hypomagnesemi, verkar klasstypisk. Panitumumab har nyligen fått försäljningstillstånd, med restriktionen att det gäller patienter med vild typs KRAS (en genprofil utan mutation). Patienter med KRAS-mutation verkade inte få någon fördel av panitumumab ensamt jämfört med patienter med vild typs KRAS (47). I Finland används panitumumab tillsvidare endast i studier.

Erlotinib

Erlotinib är en intracellulärt aktiv småmolekylär tyrosinkinashämmare, som inhiberar

EGFR. Med läkemedlet inhiberas den intracellulära kaskad som resulterar i cellproliferation, metastasering, apoptosinhibition och neoangiogenes (48). Erlotinib testas för behandling av många former av gastrointestinal cancer, men stora randomiserade studier finns för närvarande publicerade endast i fråga om behandlingen av pankreascancer. Årligen konstateras cirka 600 fall av pankreascancer som i sin spridda form är mycket aggressiv och ger patienterna en kort medianöverlevnad (www.cancerregistry.fi). Med cytostatikumet gemcitabin har man kunnat ge patienterna några tillägsveckor, färre cancerrelaterade symtom och fler responser, vilket ibland möjliggör operation vid lokalt spridda former (26). Patienter med pankreascancer har randomiserats till behandling med gemcitabin med eller utan erlotinib, och patienterna med erlotinib fick en längre respons och överlevnadsfördel (34). Även i denna studie uppvisade patienterna en klart längre överlevnad om de fick en kraftig hudreaktion i början av behandlingen. Erlotinib testas även i kombination med VEGF-inhibitorer och traditionella cytostatika; resultat från randomiserade studier fås inom ett par år. De vanligaste biverkningarna hos patienter behandlade med erlotinib är acneliknande hudutslag, nagelbandsinfektion, diarré och symtomfri hypomagnesemi.

Lungcancer

Lungcancer orsakar världsvitt mer än en miljon dödsfall årligen. Lungcancer är Finlands fjärde vanligaste cancerform med 2 220 nya fall år 2005, och den orsakar flest dödsfall (1 952) årligen (www.cancerregistry.fi). Femårsöverlevnaden är låg, eftersom sjukdomen ofta är lokalt utbredd eller spridd när den konstateras. Traditionella cytostatika har ofta en skaplig initial respons, men multidrogresistens utvecklas snabbt och cytostatikaresistens är ett vanligt problem. Icke-småcellig lungcancer (Non-small-cell lung cancer, NSCLC), som står för 80 procent av lungcancerfallen, är en mycket heterogen sjukdomsgrupp och de intracellulära avvikande signalvägarna har varit föremål för aktiv forskning som nu börjar ge resultat.

Erlotinib

Erlotinib är en "småmolekylär" tyrosinkinashämmare som har haft effekt som singelämne jämfört med placebo för patienter som har fått

det som andra eller tredje linjens behandling av spridd NSCLC. Patienter som fick erlotinib levde längre, fick fler och längre responser samt färre cancerrelaterade symtom (49, 50). Som första linjens behandling har patienterna fått traditionella cytostatika med eller utan erlotinib i två välgjorda studier utan att ge någon överlevnads- eller responsfördel (48, 51, 52). Undergruppsanalyser har visat att patienter med adenokarcinom, kvinnor och icke-rökare oftare får större nytta av erlotinib. EGFR- och KRAS-mutationer samt överuttryck kommer antagligen att vara viktiga faktorer framdeles med vilka man kan inrikta denna behandling på dem som får den största nyttan av den (53, 54). Erlotinib testas i randomiserade studier som andra linjens behandling i kombination med traditionella cytostatika och i adjuvant behandling efter operation och cytostatikabehandling. Erlotinib har inte haft oväntade biverkningar i lungcancerstudierna och toxicitetsprofilen är den ovan nämnda. Hudreaktionens styrka verkar ha en klar korrelation med behandlingens effekt (55). I Finland används erlotinib som andra och tredje linjens behandling för spridd NSCLC. I förekommande fall kan erlotinib användas som första linjens behandling om patienten inte tål cytostatika.

Gefitinib

Gefitinib är också en "småmolekylär" tyrosinkinashämmare med en verkningsmekanism som mycket liknar den vid erlotinib. Dosnivåerna vid gefitinib testades i två stora studier som behandling av refraktär NSCLC efter att patienternas sjukdom progredierat med traditionella cytostatika (56, 57). I båda studierna fick patienterna fler responser samt färre cancerrelaterade symtom i gefitinibarmen. I den konfirmerande fas III-studien jämfördes gefitinib med placebo i cytostatikarefraktär spridd lungcancer, men ingen klar överlevnadsfördel kunde bevisas (58). Undergrupper i studien fick en klar fördel, och EGFR-mutationer kan vara av stor betydelse för behandlingsresponsen. Aktuella studier syftar till att klargöra gefitinibs roll vid lungcancer. De vanligaste biverkningarna är acneliknande hudutslag och diarré. Gefitinib hade försäljningstillstånd i USA, vilket modifierades i samband med negativa överlevnadsdata i fas III-studien (59). Gefitinib har använts med specialtillstånd för utvalda patienter i Finland. Dess roll vid lungcancer är oklar än så länge.

Bevacizumab

VEGF-inhibitorn bevacizumab har testats som första linjens behandling i kombination med traditionella cytostatika (paklitaxel och karboplatin) för patienter med NSCLC. De patienter som randomiserats till kombinationsbehandlingen levde lite längre (cirka 2,5 månaders överlevnadsfördel), hade fler och längre responser (60). Bevacizumabfördelen kom med dubblad dos i jämförelse med kolorektalcancerstudierna, varför man initierade ytterligare en stor studie med traditionella cytostatika i kombination med lägre och högre bevacizumabdoser eller placebo. I denna studie kunde man visa att låg- och högdosbehandling verkar ha samma effekt samt att de som hade fått bevacizumab hade fler och lite längre responser, men överlevnadsdata saknas än så länge (61). Biverkningsprofilen har ett särdrag vid lungcancer, det vill säga fatal hemoptys, speciellt hos patienter med en central lungtumör med skivepitelhistologi, vilket nu räknas som relativ kontraindikation för bevacizumab (62). Bevacizumab har nyligen fått försäljningstillstånd i Europa och kommer att finna sin ställning vid behandling av NSCLC. I nuläget används bevacizumab som första- och andra linjens behandling oftast kombinerat med cytostatika.

Njurcancer

I Finland konstateras 750 nya njurcancerfall årligen och 5-årsöverlevnaden är cirka 60 procent. Traditionella cytostatika har haft en mycket liten effekt vid behandling av spridd njurcancer. Enligt en metaanalys ger standardbehandlingen med cytokiner (interferon eller interleukin) en minskning av tumörmassan hos endast 13 procent av patienterna (63, 64). Målsökande läkemedel har varit föremål för intensiv forskning och angiogenesinhibitorerna bevacizumab, sunitinib och sorafenib samt mTOR-inhibitorn temsirolimus har kommit längst (65). Biologiskt är njurcancer ett intressant objekt för forskning med målsökande läkemedel. De flesta patienterna har en förändring i von Hippel-Lindau (genen för tillväxtbegränsning), vilket leder till att det intracellulära hypoxireglerande HIF-proteinets halter stiger, varvid de HIF-reglerade tillväxtfaktorernas uttryck ökar och leder till tumörprogression (66).

Sunitinib

Sunitinib är en oral tyrosinkinashämmare som bl.a. hindrar effekten av blodkärlstillväxt-

faktorn VEGF och trombocytillväxtfaktorn PDGF. I två separata studier har man fått respons hos 40 procent av patienterna med cytokinresistent spridd njurcancer (67, 68). Denna responsandel är hög jämfört med historiska kontroller. I en stor fas III-studie som första linjens behandling vid njurcancer randomiserades patienterna till behandling med interferon eller sunitinib (69). Fler responser sågs vid behandling med sunitinib än med interferon (31 % mot 6 %) och tiden till progression var signifikant längre (11 mot 5 månader), medan total överlevnaden än så länge inte är känd. Sunitinib fick europeiskt försäljningstillstånd i juli 2006 och fick status för grundläggning av FPA våren 2007. Läkemedlet används allmänt vid behandling av spridd njurcancer.

Sorafenib

Sorafenib, som tas oralt två gånger om dagen, är en tyrosinkinashämmare med antiangiogenetiska och antiproliferativa effekter. I en fas III-studie har man kunnat dubbla tiden till progression hos patienter vars sjukdom varit cytokinresistent samtidigt som man har kunnat förlänga medianöverlevnaden (19 mot 15 månader) (70). Däremot kunde man inte påvisa att sorafenib hade varit effektivare än behandling med cytokin i första linjens behandling av spridd njurcancer (71). Sorafenib passar för närvarande bäst som behandling vid cytokinresistent sjukdom som inte behandlats med andra målsökande läkemedel. Den fick europeiskt försäljningstillstånd i juli 2006 och används allmänt i Finland vid cytokinresistent sjukdom (fick status för grundläggning av FPA våren 2007).

Bevacizumab

Även angiogenesinhibitorn bevacizumab har visat sig effektiv vid behandling av cytokinresistent spridd njurcancer. Bevacizumab förlängde tiden till progression med några månader jämfört med placebo (72). I jämförelse med enbart interferon förlänger bevacizumab som första linjens behandling i kombination med interferon tiden till progression (73). På basis av dessa studier har man ansökt om europeiskt försäljningstillstånd.

Temsirolimus

Temsirolimus är en mTOR- (mammalian target of rapamycin) signalmolekylhämmare, med vilken man försöker inverka på många funktioner som är viktiga för cancercellens delning och spridning. Doseringen är intra-

venös och ges en gång i veckan. I en fas III-studie jämfördes temsirolimus, interferon eller en kombination av dessa (74). Temsirolimus förlängde tiden till progression och medianöverlevnaden jämfört med interferon (3,7 mot 1,1 månader; 10,9 mot 7,3 månader). Både interferon och temsirolimus orsakar biverkningar, oftast trötthet, illamående, diarré och anemi hos många patienter. Temsirolimus gav en aning mindre biverkningar (69 mot 85 %). Temsirolimus torde få europeiskt försäljnings-tillstånd de närmaste månaderna.

Eftersom de nya och dyra njurcancermedicinerna inte är biverkningsfria, måste man noggrant välja de patienter som behandlas. För en del patienter med spridd njurcancer är förloppet naturligt mycket långsamt. Både sorafenib och sunitinib har adjuvantstudier på gång efter radikaloperation. Motsvarande studier med temsirolimus och bevacizumab initieras inom kort.

Målsökande läkemedel i kliniken

Målsökande läkemedel har och kommer framdeles att ha stor betydelse för cancerpatienterna. I framtiden kommer man att allt bättre kunna styra målsökande läkemedel till de patienter som har stor nytta av behandlingen. Vi kommer att slippa dagens situation där alla får allt och en stor del av patienterna får mest biverkningar utan klar effekt. Bättre kännedom om individens cancerprofil och de intracellulära signalkaskaderna är grundläggande. Her2-överuttryck är ett måste för behandling med trastuzumab, vilket gör det möjligt att styra medicineringen till en femtedel av bröstcancerfallen. För EGFR-inhibitorer verkar EGFR- och Ki-67-mutationer lovande och många fler gener är på lut. VEGF-inhibitorer har än så länge inte någon klar markör för behandlingssvar och ges till stora patientgrupper. Detta område inom cancerforskning måste prioriteras för att medicinkostnaderna skall kunna hållas inom rimliga gränser. Dessa målsökande läkemedel kostar 1 000–4 500 euro per månad och behandlingstiden är i medeltal ett halvt år, förutom vid trastuzumab och imatinib där behandlingen kan pågå i flera år.

Allt fler patienter kommer att leva längre och få sin behandling med färre traditionella biverkningar, vilket ger dem en betydligt bättre livskvalitet. När dessa målsökande läkemedel har hittat sin plats i den kurativa behandlingen, ofta som adjuvant behandling

i kombination med traditionella cytostatika och strålbehandling, ofta efter kirurgi o.s.v., kommer en allt större del av patienterna att bli botade. Konkret innebär detta att läkemedelsbudgeten på cancerklinikerna växer exponentiellt. Vi tvingas ta ställning till frågor om flera botade patienter mot bättre livskvalitet för patienter med spridd cancer mot tilläggsanslag till cancerklinikerna.

MD Pia Österlund

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
pia.osterlund@hus.fi

Docent Petri Bono

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
petri.bono@hus.fi

Prof. Henrik Riska

HUCS, Lungkliniken
PB 340
00029 HNS
henrik.riska@hus.fi

Prof. Heikki Joensuu

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
heikki.joensuu@hus.fi

Referenser

1. Nahta, R, Esteva, FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene* 2007;26:3637–43.
2. Hudis, CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51.
3. Simonds, HM, Miles, D. Adjuvant treatment of breast cancer: impact of monoclonal antibody therapy directed against the HER2 receptor. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:487–491.
4. Slamon, DJ, Leyland-Jones, B, Shak, S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
5. Marty, M, Cognetti, F, Maraninchi, D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
6. Joensuu, H, Kellokumpu-Lehtinen, P-L, Bono, P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–820.
7. Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
8. Smith, I, Procter, M, Gelber, RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
9. Guarneri, V, Lenihan, DJ, Valero, V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107–15.

10. Moy, B, Goss, PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007;12:756–765.
11. Nahta, R, Yuan, LX, Du, Y, Esteva, FJ. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Mol Cancer Ther* 2007;6:667–674.
12. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
13. Lin, NU, Dieras, V, Paul, D, et al. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;25:A1012.
14. Hicklin, DJ, Ellis, LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011–20.
15. Miller, KD, Chap, LI, Holmes, FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–799.
16. Miller, K, Wang, M, Gralow, J, al., e. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomized, phase III trial coordinated by the Eastern cooperative Oncology Group (E2100). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:77 (A275).
17. Rubin, BP, Heinrich, MC, Corless, CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007;369:1731–41.
18. Joensuu, H, Roberts, PJ, Sarlomo-Rikala, M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–56.
19. Demetri, GD, Benjamin, RS, Blanke, CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Comprh Cancer Netw* 2007;5 Suppl 2:S1–29; quiz S30.
20. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:S280–286.
21. Demetri, GD, van Oosterom, AT, Garrett, CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
22. Glimelius, B, Hoffman, K, Graf, W, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995;6:267–274.
23. Jonker, DJ, Maroun, JA, Kocha, W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit J Cancer* 2000;82:1789–94.
24. Murad, AM, Santiago, FF, Petroianu, A, Rocha, PR, Rodrigues, MA, Rauch, M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1995;72:37–41.
25. Pyrhonen, S, Kuitunen, T, Nyandoto, P, Kouri, M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587–591.
26. Burris, HA, 3rd, Moore, MJ, Andersen, J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
27. Nygren, P, Sorbye, H, Osterlund, P, Pfeiffer, P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005;44:203–217.
28. Des Guetz, G, Uzzan, B, Nicolas, P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006;94:1823–32.
29. Ferrara, N, Gerber, H-P, LeCouter, J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 2003;9:669–676.
30. Ristamäki, R, Osterlund, P, Pyrhonen, S. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2006;3:189–193.
31. Hochster, HS. Bevacizumab in combination with chemotherapy: first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Sem Oncol* 2006;33:8–14.
32. Gruenberger, T, Tamandl, D, Puhalla, H, Scheithauer, W, Zielinski, C, Gruenberger, B. Bevacizumab plus XELOX as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:A4064.
33. Berry, S, Cunningham, D, Michael, M, et al. Preliminary efficacy of Bevacizumab with first-line Folfox, Xelox, Folfiri and fluoropyrimidines for mCRC: First BEAT trial. *Proc Eur J Cancer* 2007;Vol 5 No 4, Page 241 3020A.
34. Moore, MJ, Goldstein, D, Hamm, J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–66.
35. Van Cutsem, E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010–17.
36. Cunningham, D, Humblet, Y, Siena, S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–345.
37. Prewett, MC, Hooper, AT, Bassi, R, Ellis, LM, Waksal, HW, Hicklin, DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002;8:994–1003.
38. Jonker, DJ, Karapetis, CS, Moore, M, al., e. Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive colorectal carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). . *Proc Am Ass Cancer Res* 2007:Abstr LB-1.
39. Au, H, Karapetis, C, Jonker, D, et al. Quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 4002.
40. Van Cutsem, E, Nowacki, M, Lang, I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 4000.
41. Lenz, H-J, Van Cutsem, E, Khambata-Ford, S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24:4914–21.
42. Di Fiore, F, Blanchard, F, Charbonnier, F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166–69.
43. Lievre, A, Bachet, J-B, Le Corre, D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992–95.
44. Moroni, M, Veronese, S, Benvenuti, S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:279–286.
45. Van Cutsem, E, Peeters, M, Siena, S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
46. Hecht, J, Chidiac, T, Mitchell, E, et al. An interim analysis of efficacy and safety from a randomized controlled trial of panitumumab with chemotherapy pulse bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol (suppl)* 2007;18 (suppl 7):Abstr O-0033.
47. Amado, RG, Wolf, M, Freeman, D, et al. Analysis of KRAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5 No 6, Page 8:8 Abstr LB-7.
48. Ramalingam, S, Belani, CP. Recent advances in targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Exp Opin Ther Targets* 2007;11:245–257.
49. Bezjak, A, Tu, D, Seymour, L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006;24:3831–37.
50. Shepherd, FA, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132.
51. Gatzemeier, U, Pluzanska, A, Szczesna, A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine

-
- ine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545–52.
52. Herbst, RS, Prager, D, Hermann, R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892–99.
53. Sequist, LV, Bell, DW, Lynch, TJ, Haber, DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:587–595.
54. Eberhard, DA, Johnson, BE, Amler, LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900–09.
55. Wacker, B, Nagrani, T, Weinberg, J, Witt, K, Clark, G, Cagnoni, PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913–21.
56. Fukuoka, M, Yano, S, Giaccone, G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003;21:2237–46.
57. Kris, MG, Natale, RB, Herbst, RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *J Am Med Ass* 2003;290:2149–58.
58. Thatcher, N, Chang, A, Parikh, P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527–37.
59. Blackhall, F, Ranson, M, Thatcher, N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 2006;7:499–507.
60. Sandler, A, Gray, R, Perry, MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
61. Manegold, C, von Pawel, J, Zatloukal, P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr LBA7514.
62. Sandler, A. Bevacizumab in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:4613–16.
63. Cohen, HT, McGovern, FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477–2490.
64. Coppin, C, Porzolt, F, Awa, A, Kumpf, J, Coldman, A, Wilt, T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001425.
65. Bono, P. Uutta toivoa levinneen munuaissyövän hoitoon. *Lääkärilehti* 2007;62:27.
66. Kim, WY, Kaelin, WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4991–5004.
67. Motzer, RJ, Michaelson, MD, Redman, BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
68. Motzer, RJ, Rini, BI, Bukowski, RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–24.
69. Motzer, RJ, Hutson, TE, Tomczak, P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–124.
70. Escudier, B, Eisen, T, Stadler, WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134.
71. Szczylik, C, Demkow, T, Staehler, M, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 5025.
72. Yang, JC, Haworth, L, Sherry, RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.
73. Escudier, B, Koralewski, P, Pluzanska, A, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- 2a vs placebo/interferon- 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 3.
74. Hudes, G, Carducci, M, Tomczak, P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.

Den moderna strålbehandlingens möjligheter

MAURI KOURI OCH MIKKO TENHUNEN

I och med att behandlingsresultaten för cancer har förbättrats, har det blivit allt viktigare att minska de skador som behandlingen orsakar. Av de som insjuknat i cancer var 77 145 män och 111 883 kvinnor vid liv år 2006. Av de män som insjuknat i cancer är 61 procent vid liv och av kvinnorna 67 procent vid liv fem år efter diagnosen (Cancerregistret 2005). Av cancerpatienterna får 50–60 procent strålbehandling i något skede av sin sjukdom. Dess övergripande mål är att ge en så hög dos lokalt i cancertumören att den är tillräcklig för att helt utplåna tumören utan att ge allvarliga biverkningar i frisk vävnad. De friska vävnadernas tolerans är fortfarande den viktigaste faktorn som begränsar radioterapi. På samma gång som man vid många cancerformer har kunnat förbättra strålbehandlingens effekt genom samtidig läkemedelsbehandling, har man inom forskningen koncentrerat sig på sätt att inrikta strålbehandlingen mera exakt än tidigare på tumören medan man skyddar friska vävnader. I en optimal situation skulle man kunna inrikta strålbehandlingen på enbart cancercellerna.

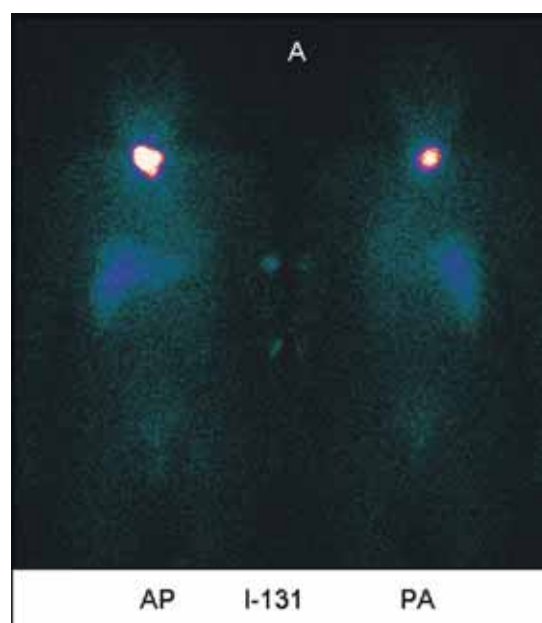
Man kan indela strålbehandlingen i tre klasser på basis av hur den genomförs: extern strålbehandling, där man bestrålar tumören med en apparat utanför kroppen, intern strålbehandling, där den slutna strålkällan förs in i kroppen, samt radionuklidbehandling, där man använder öppna strålkällor, så att patienten får en substans märkt med ett radioaktivt ämne i blodomloppet eller via munnen. Det radioaktiva läkemedlet söker sig till målvävnaden enligt sina kemiska egenskaper och har där en strålbehandlingseffekt när det sönderfaller radioaktivt (Figur 1).

FÖRFATTARNA

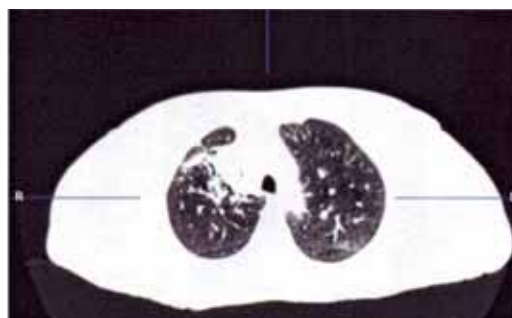
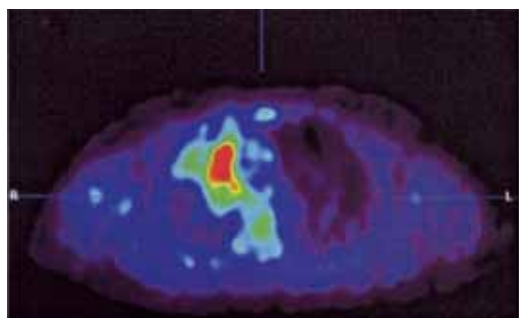
Docent **Mauri Kouri** är avdelningsöverläkare för strålbehandlingsenheten vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Han forskar i kolorektal cancer, huvud/halscancer, gastrointestinal cancer samt patientvänligare och effektivare strålbehandlingsteknik.

Docent **Mikko Tenhunen** är chefsfysiker vid Kliniken för Cancersjukdomar vid HUCS. Hans främsta forskningsintresse är medicinsk fysik i strålbehandling och isotopmedicin.

Förutsättningarna för en tekniskt lyckad extern strålbehandling är att man kan fastslå tumörens utbredning och läge, att man kan planera en kliniskt tillräckligt effektiv behandling av tumören och att man kan ge-



Figur 1.
Radionuklidbehandling vid thyreoideakarcinom:
Jod-131 ansamlas på halsen i thyreoideavävnad
som finns kvar efter operation.



Figur 2. Funktionell positronemissionsavbildning med fluor-18 FDG (till vänster) och samtidig CT-bild (till höger).

nomföra strålbehandlingen tekniskt. Tekniken vid extern strålbehandling har utvecklats betydligt sedan början av 1980-talet. Vid dosplaneringen utnyttjas bland annat de uppgifter tredimensionell snittavbildning ger (datortomografi, magnetundersökning, så kallade funktionella avbildningsmetoder som positronemissionstomografi m.m.) (Figur 2). Dosplaneringen för strålbehandlingen sker nästan helt och hållet med datorhjälp. Metoderna för att inrikta strålkonen (bland annat stereotaktisk och bildstyrd strålbehandling) och för att bearbeta den (bland annat dynamisk bestrålning med multibladskollimator, Figur 3) har utvecklats.

Att målinrikta radionuklidbehandlingen biologiskt, där det mest specifika exemplet är behandlingen av thyreoideakarcinom med radioaktiv jod-131, är i teorin mer fördelaktigt än fysikaliska metoder, om en tillräckligt specifik bärare för transport av det radioaktiva ämnet till tumörcellerna finns att tillgå. Vid extern strålbehandling råkar man å andra sidan ofta i den situationen att behandlingen av tumören begränsas av vad friska vävnader tål. På basis av experimentella undersökningar vet man att samtidig cytostatikabehandling kan göra cancerceller känsligare för strålbehandling, vilket har kunnat påvisas också i randomiserade kliniska undersökningar. Radiokemoterapi har blivit gängse behandling

bland annat vid glioblastom, cancer i huvud- och halsregionen, esofaguscancer, lungcancer, blåscancer, rektumcancer, analkarcinom och cervixkarcinom. De cytostatika som mest används vid strålbehandling är cisplatin och 5-fluorouracil samt temozolomid vid glioblastom.

På grund av biverkningarna av cytostatika är nya biologiskt inriktade läkemedel föremål för livlig forskning. Den monoklonala EGFR-antikroppen cetuximab är det första läkemedlet i denna grupp som tillsammans med radioterapi har godkänts för behandling av cancer i huvud- och halsregionen.

I motsats till vissa förmodanden har användningen av strålbehandling ökat betydligt under de senaste årtiondena. Detta beror delvis på att antalet cancerfall har ökat, men också på att strålbehandlingsresultaten har blivit bättre och biverkningarna har minskat.

Docent Mauri Kouri

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar

PB 180

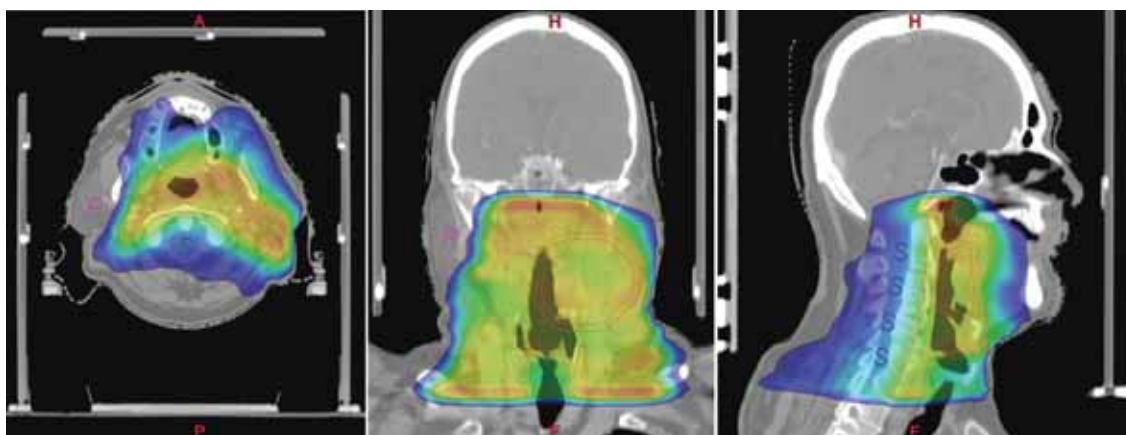
00029 HNS

mauri.kouri@hus.fi

Docent Mikko Tenhunen

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar

mikko.tenhunen@hus.fi



Figur 3. Genom intensitetsmodulerad strålbehandling är det möjligt att tillgodose optimerad dosdistribution. Vid radikal strålbehandling av halsregionen har parotiskörteln (P) och ryggmärgen (S) skyddats.

Sarkompatologins möjligheter

TOM BÖHLING

Sarkom är ovanliga mesenkymala maligna tumörer. De avviker från andra tumörer både kliniskt och molekylärt. Behandlingen kräver ett starkt samarbete, där patologen har sin givna roll. Förutom diagnosen utreder patologen ett antal prognosfaktorer som direkt påverkar behandlingen. Hit hör tumörens malignitetsgrad, proliferation och operationsmarginaler. I vissa skelettsarkom har tumörens respons på cytostatikabehandlingen en avgörande roll för både prognos och fortsatt behandling, och denna respons bedöms histologiskt. Flere sarkom kännetecknas av specifika molekylära förändringar. Dessa kan användas direkt vid diagnostik men även som mål för specifika terapier.

Inledning

Med sarkom förstås maligna tumörer som utgår från mesenkymal vävnad. Sarkomen är ovanliga, och står för cirka 1–2 procent av alla maligna tumörer. Hos barn och unga är bilden en annan, i och med att sarkomen utgör ungefär 10 procent av alla maligna tumörer i denna ålderskategori. Eftersom dessa tumörer är ovanliga har behandlingen av dem koncentrerats till några enheter i vårt land. De största sarkomenheterna fungerar på klinikerna vid HUCS, där ca 50 procent av sarkompatienterna får sin behandling. Diagnostiken och behandlingen är krävande, den förutsätter att varje fall diskuteras av en multidisciplinär grupp av specialister, d.v.s. en sarkomgrupp som består av patologer, kirurger, radiologer och onkologer. Vid behov deltar även andra experter, bl.a. genetiker, i gruppens arbete. Även internationellt samarbete är viktigt, och inom de nordiska länderna har Skandinaviska

sarkomgruppen (SSG) (<http://www.ssg-org.net/>) koordinerat verksamheten i över 20 års tid. Inom SSG planeras olika behandlingsscheman, och patologerna inom gruppen har bildat en eftergranskningskommitté, där den histologiska diagnosen eftergranskas för alla de patienter som behandlas enligt olika SSG-protokoll.

De flesta sarkom uppkommer spontant utan känd orsak. Endast enstaka exogena faktorer associerade med uppkomsten av sarkom har identifierats. Till dessa hör joniserande strålning, inklusive strålbehandling. Dessa, s.k. strålinducerade sarkom uppkommer vanligen 3–7 år efter strålningsexponeringen. Immunsuppression är också associerat med uppkomsten av sarkom. Till exempel hos hiv-infekterade patienter är Kaposi sarkom vanligt och ett tecken på att infektionen övergått till aids-stadiet. Man antar att Kaposi sarkom orsakas av herpesvirus (HHV-8), som under normala förutsättningar inte kan infektera en människa. Sarkom uppkommer även hos patienter med nedärvda cancersyndrom, såsom neurofibromatos, samt syndromen Li-Fraumeni och retinoblastom. Alla dessa fall är undantag, de flesta sarkom uppkommer spontant, utan någon känd bidragande orsak eller premaligna tillstånd.

Sarkom har många särdrag, som skiljer dem från andra fasta maligna tumörer, speciellt karcinom. Sarkomen orsakar sällan allmänsymtom hos patienten. Sarkomen kan växa till stora dimensioner, innan de metastaserar. Sarkomen sprids hematogent, d.v.s. till lungorna;

FÖRFATTAREN

Docent **Tom Böhling** är specialist i patologi och verkar som avdelningsöverläkare vid HUSLAB vid Pejas patologiavdelning. Han är vice ordförande för Skandinaviska Sarkom Gruppen och referenspatolog i flera internationella protokoll. Hans främsta forskningsintresse är genetiska förändringar i sarkom och neurogena tumörer.

metastaser i lymfknutorna är mycket sällsynta. Dessutom tycks sarkom inte aktivera immunförsvaret, sarkom innehåller vanligen väldigt få inflammatoriska celler.

Klassificering

I WHO:s senaste upplaga över tumörklassificering finns närmare 100 olika sarkom upptecknade (1). Man särskiljer vanligen två huvudgrupper av sarkom, mjukdels- och skelettsarkom. Av dessa är mjukdelssarkomen vanligare, och i Finland diagnostiseras varje år 120–180 mjukdelssarkom men endast cirka 50 skelettsarkom.

Morfologiskt indelas sarkomen enligt den antagna differentieringen, enligt den mogna celltyp tumörcellerna mest liknar. För en del sarkomtyper är detta tämligen klart, t.ex. benproducerande sarkom kallas osteosarkom. En stor del av sarkomen är emellertid dåligt differentierade, i dem kan man inte påvisa någon specifik differentiering. Sålunda kallas det vanligaste mjukdelssarkomet malignt fibröst histiocytom (MFH), utan att man egentligen kan påvisa vare sig fibroblastisk eller histiocyttär differentiering i tumören. Andra sarkom, t.ex. Ewings sarkom, består av små odifferentierade celler, vars ursprung är oklart. Ewings sarkom hör till gruppen tumörer som karakteriseras morfologiskt av ”små runda blå celler”. Andra tumörer i denna grupp är bl.a. rabdomyosarkom och lymfom. Differentialdiagnosen mellan dessa tumörer är svår, om inte omöjlig med endast ljusmikroskopiska metoder.

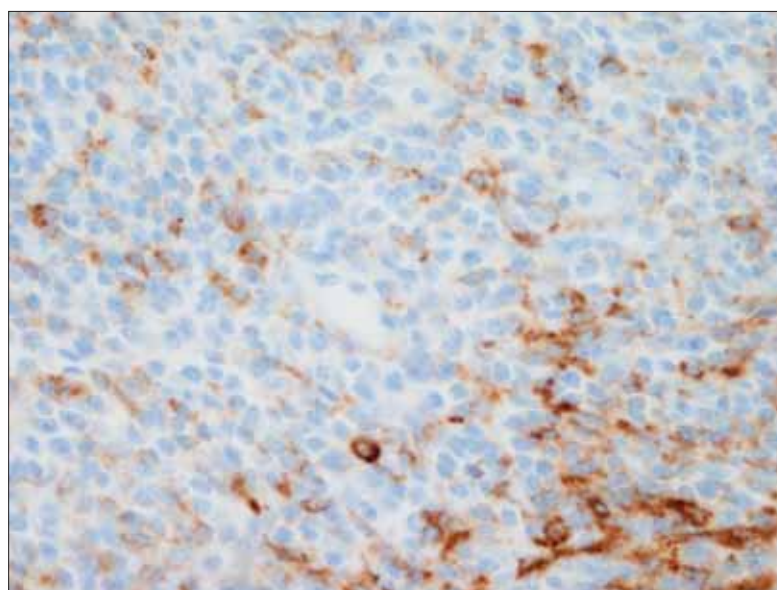
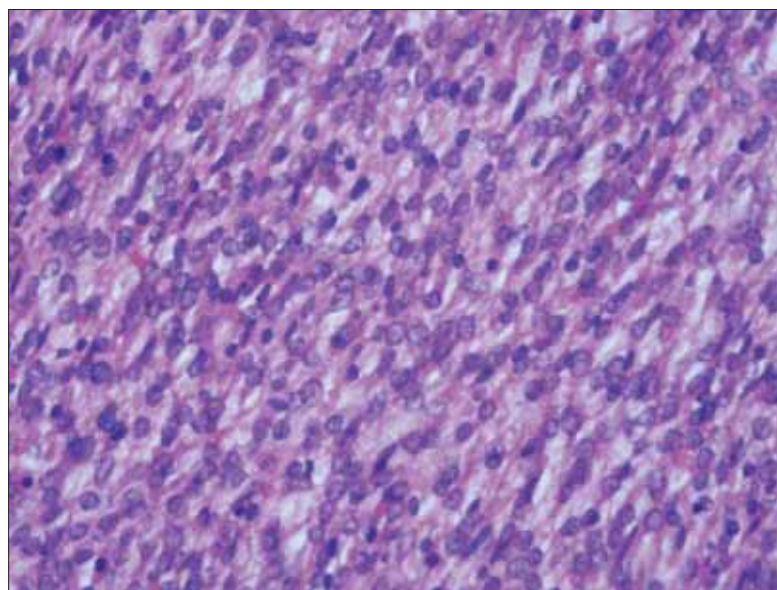
Sarkompatologins möjligheter – klassisk patologi

Patologens roll vid behandling av sarkom är inte enbart att ge en korrekt histologisk diagnos. Som ovan nämndes kan det ibland vara svårt att ge en specifik diagnos med enbart ljusmikroskopi, men eftersom de flesta sarkom behandlas på samma sätt, är det inte alltid av nöden att kunna ge en korrekt subklassificering av tumören. Det som däremot är av största vikt är att kunna ge en malignitetsgrad, eftersom malignitetsgraden korrelerar med patientens prognos. Det finns flera olika system för malignitetsgradering, inom SSG används ett 4-gradigt system, där GI och GII anses lågradiga och GIII/GIV högradigt maligna. Internationellt sett är en 3-stegs malignitetsgradering vanligare (2).

Oberoende av graderingssystemet påverkar tre faktorer graderingen, dessa är tumörens differentiering, mitosfrekvensen samt nekrosens omfattning i tumören. Ju sämre differentierad, ju fler mitoser som hittas och ju större del av tumören som är nekrotisk, desto högre malignitetsgrad får tumören.

Malignetsgraden påverkar patientens prognos, men också själva behandlingen. Om man före kirurgiska ingrepp vet att ett mjukdelssarkom är av hög malignitetsgrad, kan man överväga preoperativ strålbehandling i fall där man kirurgiskt har svårt att uppnå en tillräcklig marginal. För att minska risken för lokalrecidiv bör operationsmarginalen vara minst 2,5 cm, vilket ibland kan vara svårt att uppnå (3). Till sarkompatologens uppgifter hör således att bedöma operationsmarginalen exakt. Detta förutsätter att patologen får operationspreparatet intakt, och under dissekering av tumören kan mäta marginalerna i olika riktningar. Om marginalen blir otillräcklig (under 2,5 cm) övervägs reoperation eller postoperativ strålbehandling för att förbättra lokalkontrollen. Andra viktiga prognosfaktorer som sarkompatologen bör rapportera är eventuell kärlinvasion och tumörens växtsätt, d.v.s. om tumören växer infiltrativt eller med en rand (s.k. pushing border) (4).

Vid behandling av osteosarkom och Ewings sarkom är patologens viktigaste uppgift att bedöma effekten av den preoperativa onkologiska behandlingen. Dessa två sarkom behandlas nämligen alltid med en intensiv preoperativ cytostatikabehandling i 9–12 veckor. Först efter det opereras tumören, och från detta operationspreparat skall patologen avgöra cytostatikabehandlingens effekt genom att bedöma hur stor del av tumören som är nekrotisk. Vid osteosarkom anses behandlingsresponsen god, om mindre än 10 procent av tumörens volym är vital. Vid Ewings sarkom är kriterierna ännu strängare, emedan god respons innebär att det finns endast mikroskopiskt små vitala områden i tumören. Cytostatikasresponsen fungerar som en mycket god prognosfaktor; t.ex. vid Ewings sarkom är 5 års överlevnad 80–90 procent då man uppnått en god respons (5). Responsgraderingen påverkar även den postoperativa behandlingen. Om responsen varit dålig intensifieras den postoperativa behandlingen avsevärt.



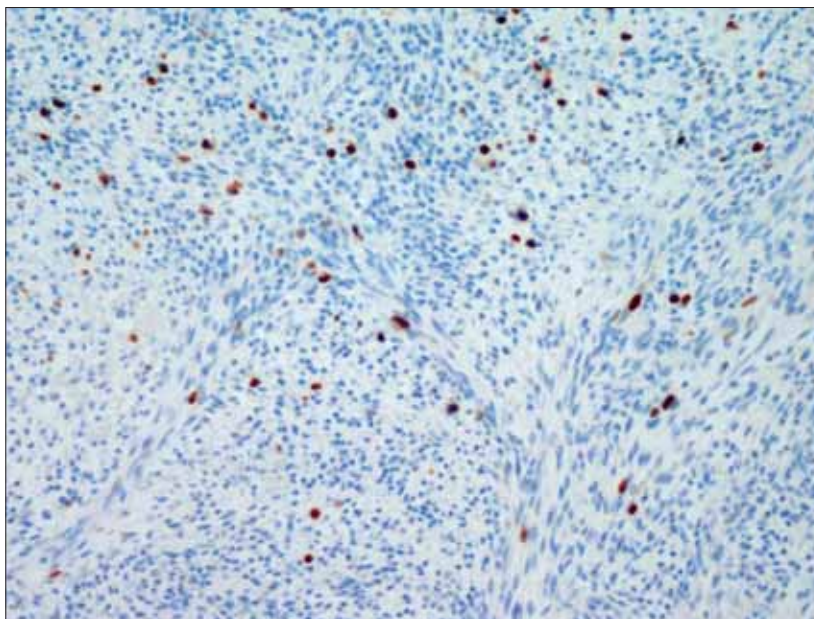
Figur 1a och b.
Ett spolcelligt sarkom, som uppvisar cytoplasmisk positivitet med cytokeratin-antikroppar, vilket visar att det är ett monofasiskt synovialsarkom. Diagnosen verifierades senare med translokationsundersökning (tX;18). Hemtoxylin-eosin samt ABC-immunohistokemisk färgning x 400.

Sarkompatologins möjligheter – immunohistokemi

På 1980-talet skedde en snabb utveckling inom patologin genom immunohistokemin, som även påverkade sarkomdiagnostiken. Med hjälp av olika vävnadsmarkörer kan tumörers differentiering bättre kartläggas, och tumörklassificeringen har blivit mycket klarare. Många sarkom som tidigare ansetts odifferentierade, kan nu omklassificeras. Som exempel i fråga om sarkom kan nämnas monofasiska synovialsarkom, som tidigare ofta kallats odifferentierade spolcelliga sarkom.

Med immunohistokemi kunde man påvisa epitelial differentiering med cytokeratinantikroppar, vilket kan anses diagnostiskt för synovialsarkom (Figur 1a och b). Från att tidigare ha varit något av en raritet, ledde immunohistokemin till att allt fler synovialsarkom identifierades, och nu anses synovialsarkom representera närmare 10 procent av alla mjukdelssarkom (6).

Förutom olika differentieringsmarkörer har man även identifierat antigener, som är specifika för vissa sarkomtyper. Som exempel på dessa kan nämnas CD99. Denna molekyl,



Figur 2.
Cyklin A-positivitet i
ca 5 procent av
tumörcellernas kärnor,
vilket innebär en låg
proliferationsaktivitet.
ABC-immunhistokemisk
färgning x 200.

vars funktion ännu inte klarlagts, är specifik för Ewings sarkom. Sålunda används CD99-positivitet som ett kriterium vid diagnostik av Ewings sarkom. Detta underlättar därmed tidigare nämnda differentialdiagnostik inom tumörgruppen som består av "små runda blå celler". Upptäckten av CD99 var ett viktigt genombrott, eftersom det är av största vikt att säkerställa diagnosen vid Ewings sarkom, patienterna får nämligen en alldeles specifik onkologisk behandling, som innefattar både pre- och postoperativa cytostatika. CD99-molekylen kan eventuellt även utgöra ett specifikt mål vid behandling. Immunoterapi med CD99-specifika antikroppar förekommer redan på försöksstadiet, och resultaten är lovande (7).

Förutom hjälp vid själva diagnostiken har immunohistokemin fört med sig många nya aspekter, bl.a. genom att man med denna metod har definierat flera nya prognosfaktorer. Med hjälp av olika proliferationsmarkörer kan man bedöma sarkomens tillväxtpotential, vilket också korrelerar med prognosen. Den mest använda antigenen Ki-67 visar en klar korrelation med prognosen, ju högre antal Ki-67-positiva kärnor, desto sämre prognos. Även andra proteiner, som reglerar cellcykeln fungerar som prognosmarkörer. Av dem har cyklin A visat sig vara en tillförlitlig prognosmarkör (Figur 2) (8).

Sarkompatologins möjligheter – molekylläropatologi

Alla tumörer representerar en sjukdom som primärt afficerar cellens kromosomer och gener. Utan gen-/kromosomförändringar uppstår tumörer inte. Kromosomaberrationerna i tumörceller är ofta ospecifika och mycket komplexa i maligna tumörer. I få tumörgrupper har specifika gen-/kromosomförändringar beskrivits, men här skiljer sig sarkomen från de flesta andra tumörer. Hos många sarkom har man nämligen beskrivit specifika förändringar, av vilka translokationer är de vanligast förekommande (Tabell I) (9). En kromosom-translokation leder i allmänhet till att en onkogen aktiveras, och sålunda leder den specifika translokationen till uppkomsten av tumören. Det är intressant att notera att många sarkom som har en specifik translokation har färre andra kromosom-/DNA-förändringar än andra högmaligna tumörer.

De beskrivna translokationerna kan utnyttjas som diagnostiska redskap, då man genom hybridisering in situ eller PCR-metoder kan påvisa dessa i tumörcellerna. En av de första translokationerna som beskrevs finns mellan kromosomerna 11 och 22 vid Ewings sarkom (Figur 3). Denna translokation leder till ett fusionsprotein EWS-FLI1, som aktiverar cellcykeln (10). Eftersom denna transloka-

Tabell I.

Specifika translokationer hos vissa sarkom samt den onkogen fusionsgen translokationen leder till.

Tumör	Translokation	Fusionsgen
Alveolärt mjukdelssarkom	t(X;17)(p11;q25)	<i>ASPL-TFE3</i>
Alveolärt rabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX3-FKHR</i> <i>PAX7-FKHR</i>
Desmoplastiskt småcelligt sarkom	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q21;q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>
Ewings sarkom (PNET)	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-FLI1</i> <i>EWS-ERG</i> <i>EWS-ETV1</i> <i>EWS-ETV4</i>
Infantilt fibrosarkom	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>
Klarcelligt sarkom	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>
Myxoidt chondrosarkom	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	<i>EWS-CHN</i> <i>TAF15-CHN</i> <i>TCF12-CHN</i>
Myxoidt/rundcelligt liposarkom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-CHOP</i> <i>EWS-CHOP</i>
Synovialsarkom	t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT-SSX1</i> <i>SYT-SSX2</i> <i>SYT-SSX4</i>

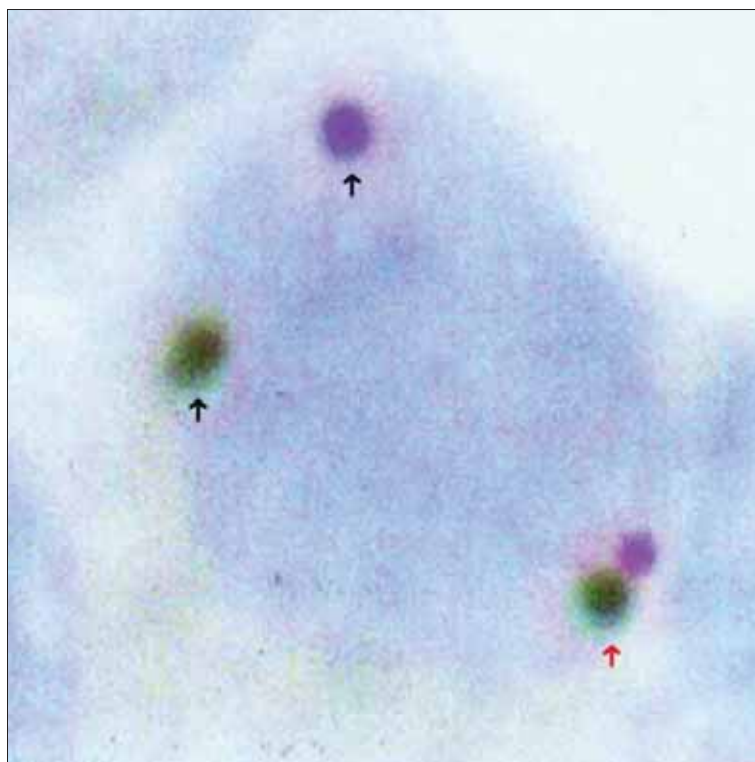
tion är specifik för Ewings sarkom kan man använda translokationen som ett diagnostiskt medel och i många internationella behandlingsprotokoll är det obligatoriskt att påvisa translokationen innan behandlingen kan påbörjas. Senare har man emellertid upptäckt ovanligare translokationer vid Ewings sarkom, vilka alla afficerar kromosom 22 och EWS-genen, men den andra fusionsgenen är en annan än FLI1. Sålunda ger inte en translokationsundersökning en hundra procentigt säker diagnos om man undersöker enbart t(11;22)-translokationen.

Upptäckten av specifika translokationer i sarkom är inte till nytta bara för diagnostiken. Givet är att dessa kunde fungera som specifika mål för terapi. Ett antal forskningsprojekt är på gång, där man försöker skapa molekyler som specifikt skulle hindra fusionsgenernas

funktion. Den translokation man påträffar i dermatofibrosarcoma protuberans leder till en aktivering av PDGFB-molekylen. PDGFB aktiverar cellerna genom sin receptor PDGFR, som är ett tyrosinkinas, vars funktion kan blockeras med imatinib mesylat, och sålunda finns det redan ett läkemedel på marknaden som direkt motverkar den grundläggande genetiska förändringen i sarkomet (11).

Förutom translokationer har man beskrivit även andra sarkomspecifika kromosom-/genförändringar (Tabell II) (9). Av dessa är mutationen av *c-KIT*-genen i gastrointestinala stromatumörer (GIST) den som fått den största uppmärksamheten (12). Mutationen leder till överaktivering av genprodukten c-KIT, som är ett tyrosinkinas. Funktionen av detta tyrosinkinas kan blockeras med imatinib, vilket har lett till att patienter med maligna GIST nu har

Figur 3.
Translokationsundersökning
med markörer för kromoso-
merna 11 och 22 i ett fall där
Ewings sarkom misstänktes.
En translokation ses, då två
olikfärgade områden framträ-
der invid varandra. Diagnosen
Ewings sarkom kan således
bekräftas. FISH (Bild: professor
S. Knuutila).



Tabell II.
Andra sarkomspecifika kromosom-/genförändringar, som även kan användas vid diagnostik.

Tumör	Kromosomavvikelse/Genmutation
Gastrointestinal stromatumör (GIST)	Mutation i c-KIT
Låggradigt liposarkom	Amplifikation/ringkromosom av kromosom 12
Parostealt osteosarkom	Amplifikation av kromosom 12

en helt annan prognos än tidigare. Behandling med imatinib leder till att GIST-tumörerna regredierar och hyaliniseras. Genom denna upptäckt har GIST-patienternas överlevnad förbättrats dramatiskt (13). Genen *c-KIT* består av flera exoner. Det har visat sig att typen av mutation, d.v.s. vilken exon som är muterad, påverkar tumörens respons på imatinib. En mutationsanalys av *c-KIT* bör alltså ingå i molekylpatologins repertoar (14).

GIST är det första sarkomet där man har ett specifikt målsökande läkemedel tillgängligt. Eftersom många andra sarkom har tumorspecifika genetiska förändringar, kan man anta att

det är möjligt att utveckla andra målsökande läkemedel, vilka fungerar som den "magiska kulan", dvs. specifikt på den grundläggande genetiska orsaken till tumören.

Docent Tom Böhling
HUSLAB, Avdelningen för patologi
Pejas sjukhus
Sjukhusgatan 1
01400 Vanda

Referenser

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds): WHO classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon, 2002.
2. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, Mandard AM, Le Doussal V, Leroux A, Jacquemier J, Duplay H, Sastre-Garau X, Costa J: Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:350–362.
3. Sampo M, Tarkkanen M, Huuhtanen R, Tukiainen E, Böhling T, Blomqvist C: Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 2007;Aug 17 Epub.
4. Engellau J, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA, Åkerman M, Gustafson P, Alvegård TA, Nilbert M, Rydholm A: Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays. *Hum Pathol* 2005;36:994–1002.
5. Picci P, Böhling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, Ruggieri P, Manfrini M, Ferraro A, Casadei R, Benassi M.S., Mancini D.F., Rosito P., Cazzola A., Barbieri E., Tienghi A., Brach del Prever A., Comandone A., Bacchini P. and F. Bertoni: Chemotherapy induced tumor necrosis as prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997;15:1553–59.
6. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM: Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 2000;18:3794–3803.
7. Scotlandi K: Targeted therapies in Ewing's sarcoma. *Adv Exp Med Biol* 2006;287:13–22.
8. Huuhtanen RL, Blomqvist CP, Wiklund TA, Böhling TO, Virolainen MJ, Tukiainen EJ, Tribukait B, Andersson LC: Expression of cyclin a in soft tissue sarcomas correlates with tumor aggressiveness. *Cancer Res* 1999;59:2885–90.
9. Lasota J: Genetics of soft tissue sarcomas. In Miettinen M: *Diagnostic Soft Tissue Pathology*, Churchill Livingstone, Philadelphia 2003; chapter 4:99–142.
10. Arvand A, Bastians H, Welford SM, Thompson AD, Rudermand JV, Denny CT: EWS/FLI1 up regulates mE2-C, a cyclin-selective ubiquitin conjugating enzyme involved in cyclin B destruction. *Oncogene* 1998;17:2039–45.
11. McArthur GA: Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:557–562.
12. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Taniguchi GM, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580.
13. Joensuu H: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006;17, suppl 10:280–286.
14. Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Sihto H, Nupponen N, Joensuu H, Oden A, Gustavsson B, Kindblom LG, Nilsson B: Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 2006;130:1573–81.

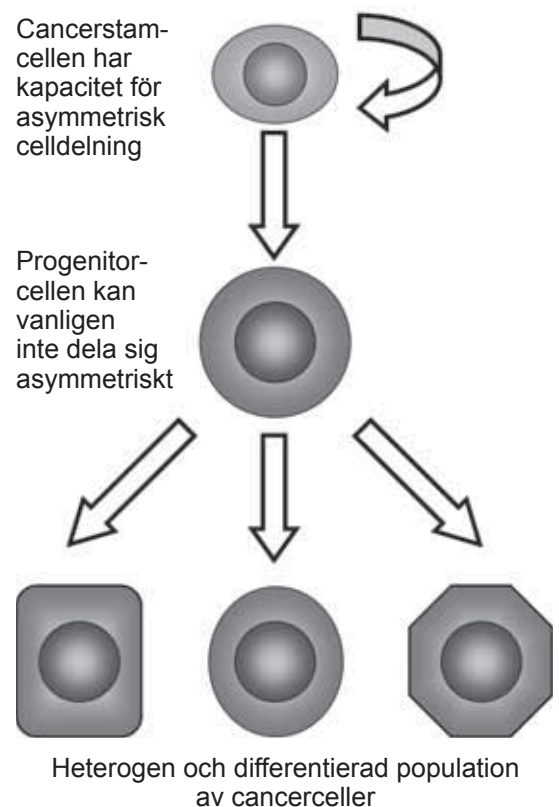
Stamcellshypotesen och bröstcancer

ARI RISTIMÄKI

Stamceller behövs för utvecklingen av multicellulära organismer, och nya rön tyder på att celler med stamcellsegenskaper förekommer vid humana maligniteter. Detta har lett till hypotesen att utrotning av stamcellerna kan vara av avgörande betydelse för att man ska kunna behandla cancerpatienter kurativt. Denna översikt inriktar sig på stamcellshypotesen vid bröstcancer.

Liksom de flesta cancerformer utvecklas bröstcancer genom ansamling av genetiska och epigenetiska förändringar, vilket leder till utvecklingen mot malignitet. Trots att flera gener som styr karcinogenesen har identifierats, har målcellspopulationen fortfarande inte identifierats för största delen av cancerformerna hos människa. En hypotes är att cancerstamceller behövs för den karcinogena processen, och att utrotandet av dem är en viktig del av kurativ cancerbehandling.

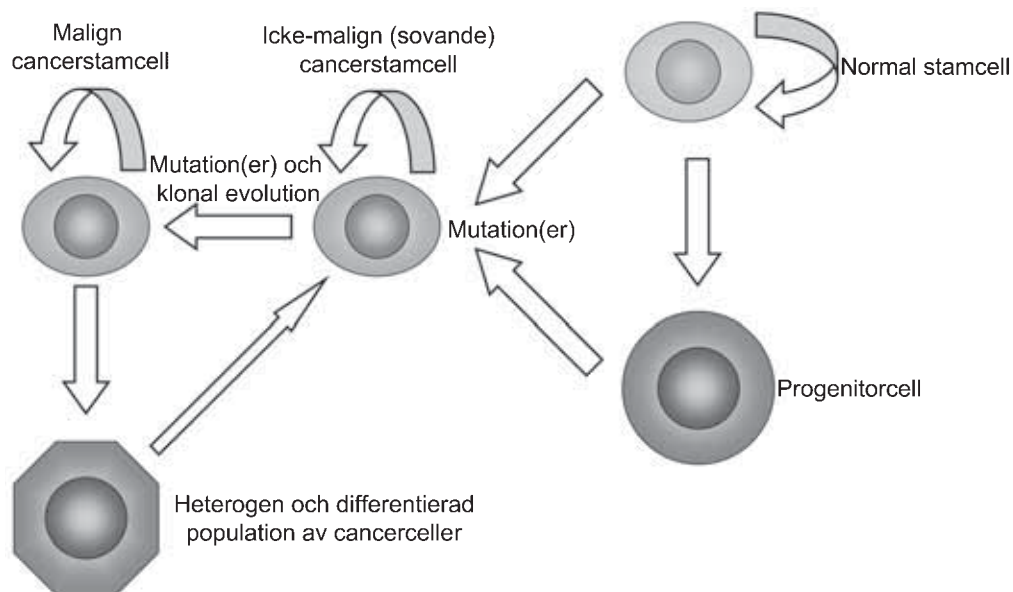
Stamceller är upphovet till alla vävnader under embryogenesen, och de är också en integrerad del av vävnadshomeostasen i vuxna organismer. Stamcellernas viktigaste egenskap är deras kapacitet för asymmetrisk celldelning, vilket resulterar både i att cellen själv lever vidare och i att det uppstår en heterogen population av dotterceller (Figur 1). Självförnyelseprocessen regenererar stamcellen, medan dottercellerna utvecklas till flera cellinjer med olika förmåga att föröka sig och olika differentieringsegenskaper. Epitelfragment från normal bröstkörtelvävnad hos mus kan reproducera en hel bröstkörtel då de transplanteras till epitelfri bröstkörtelfettvävnad, vilket tyder på att det finns bröstkörtelstamceller (1). Nyligen isolerades



FÖRFATTAREN

Docent **Ari Ristimäki** är specialistläkare i patologi vid HUSLAB vid HUCS. Hans forskningsintresse är prognostiska faktorer vid gastrointestinal cancer och bröstcancer bl.a. COX-2, HuR och MMP.

Figur 1. Stamcellernas viktigaste egenskap är deras kapacitet för asymmetrisk celldelning, vilket resulterar både i att cellen själv lever vidare och i att det uppstår progenitorceller som producerar en heterogen population av dotterceller.



Figur 2. Cancerstamcellen uppstår ur en normal stamcell eller ur en progenitorcell som härstammar från stamceller med begränsad förmåga till självreproduktion. Det är inte känt om cancerstamceller kan härstamma från differentierade bröstcancerceller.

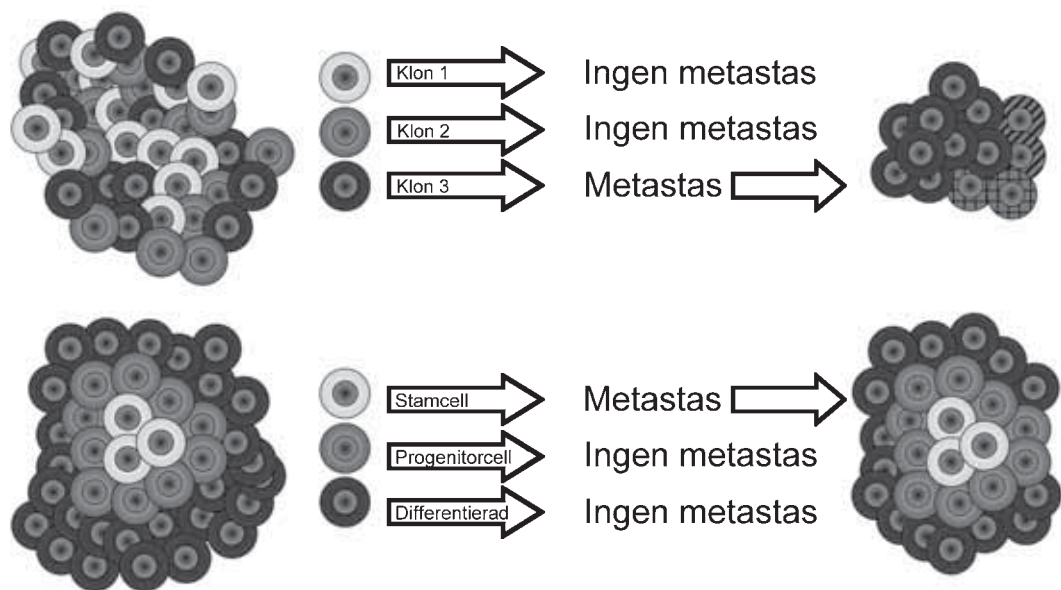
stamceller från bröstkörtel hos mus genom att man identifierade specifika markörer på cellens yta. Transplantation av dessa celler till en lämplig stromamiljö ledde till att en hel och fungerande bröstkörtel återuppsyggs (2, 3). Bröstkörteln hos vuxna möss innehåller alltså stamceller som kan producera alla de celltyper som behövs för en fungerande bröstkörtel.

Celler med stamcellsegenskaper har isolerats från flera typer av humana maligniteter, som hematopoetiska maligniteter, hjärntumörer och bröstcancer (4). Liksom sina normala motsvarigheter kan cancerstamceller föröka sig och ge upphov till heterogena dottercellspopulationer, och utgör bara en bråkdel av hela cellpopulationen i tumören. Eftersom cancerstamceller delar dessa viktiga egenskaper med normala stamceller, är det möjligt att en cancerstamcell uppstår ur en normal stamcell. Å andra sidan har det åtminstone när det gäller hematopoetiska maligniteter visats att cancerstamceller också kan uppstå ur muterade progenitorceller som härstammar från stamceller med begränsad förmåga till självreproduktion (Figur 2). Olika slags maligniteter beter sig antagligen på olika sätt när det gäller cancerstamcellerna. Det är möjligt att de flesta cellerna i vissa tumörer härstammar från poolen av stamceller, vilket synbarligen

inte gäller ens för alla experimentella bröstcancermodeller hos mus (2).

Cancerstamceller har identifierats på basis av hur de uttrycker markörer på cellytan. När dessa celler transplanteras, ger de upphov till tumörer som består både av nya cancerstamceller och av en heterogen samling dotterceller som har förlorat sin tumörbildande egenskap vid transplantationen. Al-Hajj och medarbetare (5) har visat att celler som isolerats från framskriden bröstcancer med hjälp av specifika antigenmarkörer på cellytan (CD44-positiva och CD24-negativa) gav upphov till tumörer i fettvävnad av mus. Liksom vid tidigare experiment med cancerstamceller från hematopoetiska tumörer och gliom behövdes bara några hundra bröstcancerstamceller för att bilda dessa tumörer, som förutom stamcellerna bestod av en heterogen samling dotterceller.

Profilering av genuttrycket har gjort att man kunnat särskilja flera undergrupper av bröstcancer som biologiskt beter sig olika och har olika prognos. Basalliknande brösttumörer uttrycker gener som är karakteristiska för basala epitelceller, och är förknippade med dålig prognos. Molekylärt sett är dessa cancerformer hormonreceptornegativa, HER-2/cErbB2-negativa och positiva för basalcells-



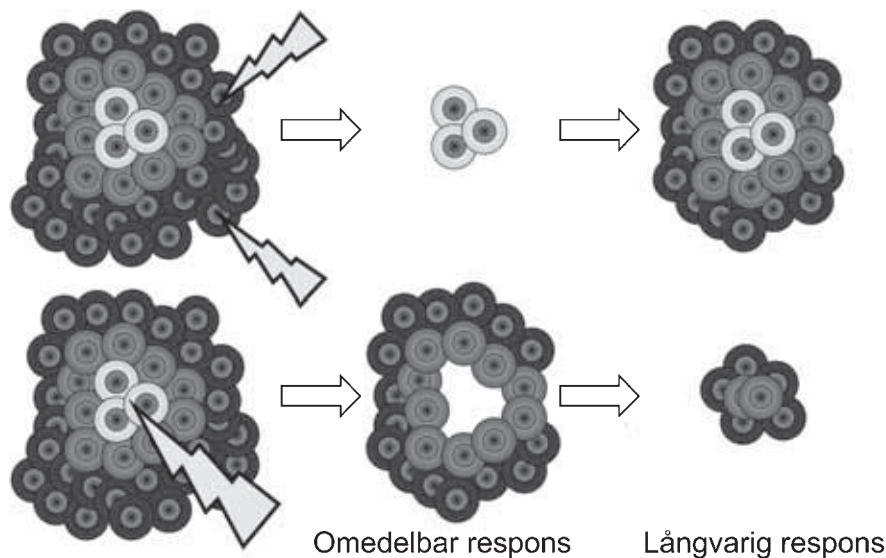
Figur 3.

I den övre figuren visas en klassisk uppfattning om metastasering. Enligt denna modell ger en ansamling av mutationer i den heterogena tumörcellpopulationen så småningom upphov till en klon som får alla de egenskaper som behövs för metastasering. Metastasen i sig består först av en relativt homogen population av cancerceller, som småningom ansamlar ytterligare mutationer, vilket leder till en ny heterogen cancercellpopulation. Enligt stamcellshypotesen (nedre figuren) är det å andra sidan bara cancerstamceller som kan metastasera. Metastaser består av en mindre population av cancerstamceller och deras omedelbara efterkommande, progenitorcellerna. Den stora majoriteten av cellerna i metastaserna är en heterogen population av differentierade cancerceller som kan vara mycket likartad med primärtumören.

cytokeratiner. Vilka molekyler som gör denna undergrupp av bröstcancer aggressiv är dock på det stora hela okänt. Det är intressant att flera gener som uttrycks i basalliknande cancerformer också uttrycks i stamceller, som cKit och cytokeratin 5 (6). Detta har lett till spekulatjonen att olika undertyper av bröstcancer skulle härstamma från olika typer av bröstcancerstamceller eller progenitorceller, och att basalliknande tumörer skulle uppstå ur de mest primitiva hormonreceptornegativa stamcellerna. Dessutom är ärftliga brösttumörer hos BRCA1-bärarna nära besläktade med sporadiska basalliknande tumörer, eftersom de många gånger är östrogenreceptor- och HER-2/cErbB2-negativa, ofta är av hög histologisk grad och kan uttrycka basala cytokeratiner. Fast BRCA1-genens primära roll antas vara att upprätthålla genomintegriteten genom att reparera brott på DNA-dubbelhelixen, har den också andra funktioner, bland annat reglering av transkriptionen. Detta kunde leda till överuttryck av cancerframkallande faktorer, som cyklin E, som hittas i både

sporadiska och i basalliknande cancerfall med muterat BRCA1. Litteraturen är motstridig när det gäller den optimala behandlingen för basalliknande cancerformer, vilket gör att det behövs prospektiva behandlingsprövningar med avseende på den optimala kemoterapi i denna patientgrupp.

Den främsta dödsorsaken vid bröstcancer är metastasering, vilket kan ske efter årtionden av uppenbart sjukdomsfritt intervall. Inom metastasforskningen har fokus satts på förståelsen av de molekylära faktorer som förvandlar icke-metastaserande celler till mer aggressiva sådana (Figur 3). Man förstår dåligt mekanismen bakom en bröstcancertumörs förmåga att ligga i dvala, men cancerstamceller kan bidra till denna process (7). Behandling av solida tumörer kännetecknas ofta av ett mycket gott behandlingssvar i början, men sedan blir tumören läkemedelsresistent. Dessa terapeutiska problem antas bero på genetisk instabilitet i fasta tumörer, vilket leder till att mutationer ansamlas mer eller mindre slumpmässigt och så småningom



Figur 4.

Cancerbehandlingar som inriktar sig på differentierade cancerceller kan till en början döda de flesta tumör-cellerna och leda till en dramatisk regression av tumören (övre figuren), men om cancerstamcellerna und-
kommer kan det ske ett återfall. Den nedre figuren visar en behandling inriktad på cancerstamceller, vilket
teoretiskt kan leda till att sjukdomen utplånas på lång sikt genom att tumörens kapacitet för självförnyelse
blockeras.

ger upphov till en läkemedelsresistent klon (Figur 4). Cancerstamcellshypotesen antyder att dessa cancerstamceller med långsam delning har en inneboende förmåga att uttrycka gener för läkemedelsresistens. Allt detta gör att behandling inriktad på cancerstamceller blir svår. Trots att normala stamceller delar många egenskaper med cancerstamceller, skiljer de sig antagligen väsentligt till exempel med avseende på de signalbanor som styr cellens överlevnad. Att identifiera skillnaderna mellan cancerstamceller och deras normala motsvarigheter är viktigt när man planerar behandlingar som kunde utplåna cancerstamcellerna utan att skada de normala cellerna.

Referenser

1. Visvader JE, Lindeman GJ. Mammary stem cells and mam-
mopoiesis. *Cancer Res.* 2006;66:9798–801.
2. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, Stingl J, Smyth GK,
Asselin-Labat ML, Wu L, Lindeman GJ, Visvader JE. Genera-
tion of a functional mammary gland from a single stem cell.
Nature. 2006;439:84–88.
3. Stingl J, Eirew P, Ricketson I, Shackleton M, Vaillant F, Choi
D, Li HI, Eaves CJ. Purification and unique properties of
mammary epithelial stem cells. *Nature.* 2006;439:993–997.
4. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl
J Med.* 2006;355:1253–61.
5. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ,
Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast
cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:3983–8.
6. Yehiely F, Moyano JV, Evans JR, Nielsen TO, Cryns VL.
Deconstructing the molecular portrait of basal-like breast
cancer. *Trends Mol Med.* 2006;12:537–544.
7. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models
and concepts. *Annu Rev Med.* 2007;58:267–284.

Docent Ari Ristimäki
HUSLAB, Avdelningen för patologi
PB 400
00029 HNS
ari.ristimaki@hus.fi
ari.ristimaki@helsinki.fi

Tumörmarkörer vid kolorektal cancer

CAJ HAGLUND

Denna artikel sammanfattar i korthet användningen av tumörmarkörer vid en av våra vanligaste cancerformer, det vill säga kolorektal cancer. I likhet med situationen vid de flesta andra cancerformer har serumbestämning av tumörmarkörer alltför låg specificitet och sensitivitet för att vara till nytta vid tidig diagnostik av kolorektal cancer. Den preoperativa serumnivån av carcinoembryonalt antigen (CEA) har däremot en betydelse som basvärde för patienter i uppföljning och kan dessutom ge information om patientens prognos. Postoperativ uppföljning av CEA med två till tre månaders intervall i åtminstone tre år efter diagnostiseringen rekommenderas. På senare år har ett stort antal vävnadsmarkörer undersökts vid kolorektal cancer, men ingen av dem har hittills visat sig vara till någon nämnvärd nytta vid bedömning av sjukdomens prognos eller förutsägelse av respons på terapi. Däremot används test för ockult blod i avföring på många håll för screening av personer över 50 år och individer med känd risk för kolorektal cancer.

Inledning

Med tumörmarkörer avses molekyler vars koncentration i blod, urin eller andra vävnadsvätskor eller uttryck i tumörvävnad visar att patienten med sannolikhet har cancer. Markörerna ger också information om sjukdomens egenskaper, såsom tumöraggressivitet och känslighet för tilltänkt behandling. I de flesta cancerformer används tumörmarkörer som stöd för diagnostik och uppföljning. I denna artikel sammanfattas användningen av tumörmarkörer i en av våra vanligaste cancerformer, det vill säga kolorektal cancer.

Förekomsten av kolorektal cancer ökar rätt kraftigt, sannolikt i huvudsak på grund av våra västerländska levnadsvanor. Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancerformen i världen med uppskattningsvis en miljon nya sjukdomsfall och en halv miljon dödsfall årligen (1). Enligt Cancerregistrets senaste statistik från år 2005 registrerades i Finland 1 264 nya fall bland män och 1 207 bland kvinnor (2).

Man känner rätt väl till hur kolorektal cancer i de flesta fall uppstår, det vill säga genom en kumulativ effekt av genetiska förändringar i protoonkogener, tumörsuppressionsgener och DNA-korrigerande gener (3). Vid spora-

disk cancer är dessa förändringar förvärvade och är sannolikt orsakade av exogena och endogena karcinogena ämnen. Vid vissa kända cancersyndrom, som familjär adenomatös polypos (FAP) och hereditär nonpolypotisk kolorektal cancer (HNPCC), är de genetiska förändringarna som predisponerar för cancer nedärvda (4).

Under de senaste årtiondena har ett flertal olika markörer studerats för diagnostik och uppföljning av kolorektal cancer. Mycket få av dem har visat sig användbara i klinisk praxis. Olika internationella föreningar har sammanfattat kunskapen på området och

FÖRFATTAREN

Docent **Caj Haglund** är ansvarig överläkare för mjukdelsskurgin vid HUCS. Han forskar i diagnostiska och prognostiska tumörmarkörer i serum och vävnader och leder en forskningsgrupp som är verksam vid Kliniken för gastroenterologisk och allmän kirurgi vid HUCS och Institutionen för patologi vid Helsingfors universitet. Han är medlem av en europeisk expertgrupp för klinisk användning av tumörmarkörer.

utgett rekommendationer för användningen av tumörmarkörer (5–8). Rekommendationerna syftar till att hjälpa klinikerna att hitta rätt i djungeln av vetenskapliga rapporter på området. Carcinoembryonalt antigen (CEA) är en serummarkör som presenterades redan år 1965 av Gold och Freedman (9). Trots att ett otal nyare markörer har testats för kolorektal cancer, har CEA-testet i numera förnyad version och baserat på moderna monoklonala antikroppar, visat sig vara den mest användbara markören för kolorektal cancer.

CEA i diagnostik och screening av kolorektal cancer

Ingen av dagens tillgängliga tumörmarkörer i serum är användbar för tidig diagnostik av kolorektal cancer, eftersom känsligheten för de olika testerna i sjukdomsstadium I och II är av storleksordningen 20–40 procent, beroende på vilket gränsvärde för testet som används. Dessutom kan CEA uppvisa ”falskt positiva” värden vid ett flertal benigna sjukdomar samt hos rökare. Vid screeningstudier av en symptomfri population är känsligheten ännu betydligt lägre.

CEA i postoperativ uppföljning

Vid kolorektal cancer används CEA främst för uppföljning av sjukdomen efter kurativ resektion av primärtumören. Det har publicerats sammanlagt fem metaanalyser som jämför intensiv uppföljning med minimal eller ingen uppföljning av kolorektal cancer (10–14). Metaanalyserna innehåller både randomiserade och icke-randomiserade studier, och uppföljningsprogrammen varierar i de olika studierna. I alla fem metaanalyser är man enig om att ett intensivt uppföljningsprogram ger måttlig men ändå statistiskt signifikant förbättring av prognosen jämfört med minimala uppföljningsprogram. En Cochrane-översikt (14) visade att patienter i intensiv uppföljning hade överlevnadsfördel efter fem år trots att det absoluta antalet recidiv i sjukdomen var detsamma i de två grupperna. Det fanns inga uppgifter om livskvalitet, negativa effekter eller kostnadseffektivitet i fråga om intensiv uppföljning. I två av metaanalyserna har man specifikt tagit ställning till betydelsen av CEA-uppföljningen för att förbättra prognosen. I en studie av Bruinvels et al. (10) konstaterades att intensiv uppföljning är en överlevnadsfördel endast om CEA används regelbundet. I en

annan studie av Figueredo et al. (13) konstaterades att endast uppföljningsprogram som inkluderar regelbunden kontroll av CEA gav överlevnadsfördel. Blodprovet CEA är enkelt för patienten att genomföra och är ekonomiskt mycket fördelaktigt jämfört med radiologiska och endoskopiska undersökningar.

Den främsta orsaken till intensiv uppföljning är strävan att i tidigt skede upptäcka lokalt återfall eller metastaser som kunde botas, framför allt lever- och lungmetastaser. Av de patienter som genomgår en radikal operation av primärtumören utvecklar 25–50 procent levermetastaser inom fem år (14). Leverresektion erbjuder möjlighet till kurativ behandling av dessa patienter, även om endast 25 procent av patienterna med levermetastaser är kandidater för kurativ resektion. Av patienter som genomgått leverresektion lever ca 30–50 procent efter fem år, de flesta av dem utan tecken på återfall (15, opublicerade data från HNS). På detta område har det skett en enorm utveckling under de senaste åren. Man räknade tidigare med en medelöverlevnad på 6–9 månader vid metastaserad sjukdom, och det var ovanligt med patienter som överlevde fem år (16). Förutom kirurgisk resektion av enstaka levermetastaser kan patienter numera erbjudas palliativ hjälp med olika behandlingsformer, såsom perkutan radiovågsbehandling, koldbehandling, laserbehandling eller alkoholinjektationer.

Eftersom man framgångsrikt har möjlighet att behandla patienter med enstaka metastaser rekommenderas att alla patienter med primärsjukdom som klassificerats som stadium II och III (lokal sjukdom och sjukdom metastaserad till endast lymfknutor) skall följas upp med CEA-test med två till tre månaders intervall under minst tre års tid efter diagnosen (5, 6, 17).

Tidig upptäckt av metastatisk sjukdom hos patienter som har nytta av kemoterapi

Trots att kirurgisk resektion av levermetastaser är den enda möjligheten för kurativ behandling har stora framsteg gjorts också inom kemoterapi av metastaserad kolorektal cancer. Nya kombinationer av traditionella cytostatika har gett bättre resultat än tidigare. Mest lovande är i alla fall kombinationen av cytostatika och monoklonala antikroppar, såsom bevacizumab och cetuximab. Patienter med spridd kolorektal cancer som idag får

systemterapi har dubbelt så lång förväntad överlevnad jämfört med situationen för tio år sedan (18). Möjligheterna till framgångsrik onkologisk behandling av metastaserad sjukdom är en ytterligare orsak till ovan beskrivna rekommendation av intensiv uppföljning av opererade patienter med kolorektal cancer med hjälp av CEA.

Trots den uppenbara fördelen av användningen av CEA vid uppföljning bör man emellertid inte förlita sig enbart på ett förhöjt tumörmarkörvärde. En förhöjning av CEA jämfört med tidigare värden bör alltid kontrolleras och misstanke om spridd sjukdom bör verifieras med andra metoder innan cytostatikabehandling inleds.

Ett stort antal rapporter har beskrivit användningen av CEA för monitorering av behandlingen av utbredd kolorektal cancer (5, 17). Patienter vars CEA-nivå sjunker under behandling förefaller ha en bättre prognos än de patienter vars CEA-nivå inte sjunker. En stigande CEA-nivå är i allmänhet ett tecken på progredierande sjukdom. Även om man inte har kunnat påvisa att monitorering av spridd sjukdom förbättrar överlevnaden, kan en förändring i markörnivån i alla fall hjälpa onkologen att fatta beslut om ändringar i behandlingen eller avslutande av resultatlös behandling. Enligt publicerade rekommendationer skall dessa patienter genomgå ett CEA-test med 2–3 månaders intervall (5–6).

Övriga serummarkörer vid kolorektal cancer

CA 242, en tumörmarkör nära besläktad med CA 19-9, visade sig i primära studier vara lovande som ett komplement till CEA. Hos många patienter förefaller CA 242 stiga tidigare än CEA vid sjukdomsrecidiv. Flera av dessa studier utfördes av vår arbetsgrupp i Helsingfors (19–20). I våra senare studier användes ett modernare CEA-test som visade sig ge bättre resultat, och i dessa studier kunde man inte längre se lika uppenbara fördelar av att kombinera CEA med CA 242 (21).

I andra studier har CA 242 ersatts av CA 19-9, men inte heller den kombinationen har visat sig vara entydigt bättre än enbart CEA (21). En av fördelarna med CEA är att nivån ofta stiger vid recidiv också hos patienter som har haft ett normalt CEA före operationen (20). Den totala känsligheten vid recidiv har i våra egna studier varit i storleksordningen 80 procent. Vid primär-

diagnostik stöter man på tolkningsproblem p.g.a. förhöjda CEA-värden vid ett flertal olika benigna sjukdomstillstånd. Vid uppföljning av enskilda patienter har man inte samma problem med falskt positiva värden på grund av benign sjukdom.

Under senare år har en dansk arbetsgrupp publicerat mycket lovande resultat av en metod som mäter en metalloproteinasinhibitor kallad Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Type 1 (TIMP-1). Enligt publicerade studier är TIMP-1 känsligare och specifikare än CEA vid koloncancer och likvärdigt vid rektumcancer (23–24). Än så länge har ingen annan arbetsgrupp kunnat verifiera dessa lovande resultat.

Prognostiskt värde av tumörmarkörer i serum

Den viktigaste prognostiska faktorn vid kolorektal cancer är sjukdomens utbredning vid diagnostillfället. De två mest använda klassifikationssystemen vid kolorektal cancer är Dukes' modifierade klassifikation och International Cancerunionen UICC:s TNM-klassifikation. Ingetdera av dessa nästan identiska klassifikationssystem kan exakt förutsäga sjukdomens förlopp, och kompletterande, mer exakta prognosmarkörer kunde vara till stor nytta vid planering av uppföljningen och behandlingen. Forskningen har inriktat sig på att hitta nya tumörmarkörer för prognosbedömning antingen i serum eller i vävnader. CEA har visat sig ha ett statistiskt signifikant och av sjukdomens utbredningsgrad oberoende prognostiskt värde vid kolorektal cancer (6). I våra egna tidiga studier kunde vi visa att CA 242 var ett utmärkt komplement till CEA vid prognosbedömning av kolorektal cancer (19). I våra senare studier där vi använde ett nyare CEA-test var CA 242 inte en oberoende prognostisk markör (22). Däremot fick man värdefull prognostisk tilläggsinformation genom att kombinera CEA med hCG- β och CA 72-4. Ovannämnda danska arbetsgrupp har rapporterat att TIMP-1 är en oberoende prognostisk faktor vid kolorektal cancer (25).

Screening av kolorektal cancer

Tester för upptäckt av ockult blod i avföring (Feacal Occult Blood) är den mest använda screeningmetoden för kolorektal cancer (26). Det finns två typer av avföringstest: Guaiac-

Tabell I.

Rekommendation för användningen av tumörmarkörer vid kolorektal cancer.

- CEA-testet är inte användbart vid tidig diagnostik av kolorektal cancer på grund av låg sensitivitet och specificitet
- preoperativ bestämning av CEA rekommenderas som ett basvärde för postoperativ uppföljning
- preoperativ serumnivå av CEA ger prognostisk information
- patienter med stadium II och III av sjukdomen skall uppföljas postoperativt med CEA med 2–3 månaders intervall i åtminstone tre år efter diagnosen
- för monitorering av behandlingssvar vid spridd kolorektal cancer rekommenderas CEA-bestämning med 2–3 månader intervall
- tester för ockult blod i avföringen är användbara som screening av symptomfria individer över 50 år

testet är baserat på en peroxidasliknande aktivitet av hem i hemoglobin medan ett immunokemiskt test mäter globinenheten i hemoglobinet. Guaiac-testet är enklare och billigare och mera använt trots att det immunologiska testet uppenbart är bättre. I fyra randomiserade studier som utnyttjat Guaiac-testet för screening, har man kunnat påvisa både minskad förekomst av och dödlighet i kolorektal cancer. En metaanalys av dessa studier visar att förekomsten minskar med 20 procent och dödligheten med 16 procent (26). Enligt publicerade internationella rekommendationer föreslås att alla individer över 50 år borde erbjudas screening för kolorektal cancer med avföringstest (6, 27–30). I Finland startade Cancerorganisationerna år 2004 en screeningstudie i 20 kommuner, och år 2006 hade 170 kommuner anslutit sig till studien. Problemet med screeningstudierna, framför allt de som använder Guaiac-testet, är det stora antalet falskt positiva utslag, vilket hos friska individer leder till arbetskrävande och dyra tilläggsutredningar, främst kolonoskopi. Med de begränsade kolonoskopiresurser vi har i vårt land uppstår kapacitetsproblem.

Förutom med avföringstest har man också sållat för kolorektal cancer med tarmröntgen eller endoskopi. Dessa screeningstudier är både arbetsamma och dyra.

Under senare år har ett antal preliminära studier rapporterats där man i stället för ockult blod bestämt muterat eller avvikande DNA i avföring. Eftersom ingen enskild genetisk markör har identifierats för upptäckt av kolorektal cancer har man i studierna använt sig av en panel av olika DNA-markörer. De mest använda har varit muterat K-ras, muterat APC, muterat p53 och BAT-26 (31–34). DNA-paneler har visat sig ha en högre känslighet

än testerna för ockult blod, men metoden är väldigt arbetskrävande och dyr och därför inte tillämpbar för screening av större befolkningsgrupper.

Trots att man med mätning av ockult blod i avföring missar många cancerfall och får ett stort antal falskt positiva värden, kan man ändå som ovan nämnts upptäcka många fall av cancer i ett tidigt stadium och även polyper som senare sannolikt skulle utvecklas till cancer. Därmed kan man förebygga spridd sjukdom och förbättra prognosen.

Vävnadsmarkörer

Markörer påvisade i tumörvävnad har främst studerats som prognostiska markörer eller som markörer för att förutsäga behandlingsresponsen. Denna typ av markörer har med framgång använts vid bröstcancer där man sedan länge bestämt östrogen- och progesteronreceptorstatus samt på senare tid även rutinmässigt HER 2-status för att avgöra om patienten kan dra nytta av specifik trastuzumabbehandling (Herceptin[®]).

I fråga om andra cancerformer, bland dem kolorektal cancer, har man inte hittills haft samma framgång. Ett flertal olika markörer har studerats. Många av dem har visat sig ha en korrelation med sjukdomens prognos, men vävnadsmarkörerna har inte gett något nämnvärt informationstillägg till den kliniska klassificeringen av kolorektal cancer (6). Man har inte heller hittat markörer som entydigt kunde vara till hjälp vid val av behandlingsform eller vid bedömning av hur väl patienten responderar på en viss onkologisk behandling. Uttrycket av markörer i vävnad kan studeras med traditionella immunhistokemiska metoder för att påvisa markörerna på protein-

nivå eller med gentekniska metoder. Trots att resultaten hittills inte har lett till kliniska tillämpningar, ligger i alla fall tyngdpunkten inom markörforskningen i kolorektal cancer i dag på vävnadssidan.

Konklusion

Vi saknar i dag idealiska markörer för kolorektal cancer. Trots det får man värdefull klinisk tilläggsinformation om patientens sjukdomsförlopp och prognos genom att mäta serumnivån av CEA före behandling och under uppföljning av sjukdomen. Mest av allt saknar vi nya markörer som kunde fogas till vedertagna klassificeringssystem för att förbättra möjligheterna att hos den enskilda patienten förutsäga prognos och respons på tilltänkt behandling (Tabell I).

Docent Caj Haglund
HUCS, Kirurgiska kliniken
PB 340
00029 HNS
caj.haglund@hus.fi

Referenser

1. Parkin DM, Bray F, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Finnish Cancer Registry - Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research: Cancer in Finland 2002 and 2003. Cancer Statistics of the National Research and Development Centre for Welfare and Health. Cancer Society of Finland Publication No. 66. Helsinki 2005.
3. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer* 2005;104:2035–47.
4. Rowley PT. Inherited susceptibility to colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2005;56:539–554.
5. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718–727.
6. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007;43:1348–60.
7. Hayes DF, Bast R, Desch CE, et al. A tumor marker utility grading system (TMUGS): a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Instit*. 1996;88:1456–1466.
8. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for use of tumour markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313–27.
9. Gold P and Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*. 1965;122(3):467–81.
10. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema DF, van de Velde CH. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174–182.
11. Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116–26.
12. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2002;324:813–816.

13. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26–39.
14. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 2*, 2004, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982–999.
16. Cromheecke M, de Jong KP, Hoekstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Surgical Oncol* 1999;25:451–463.
17. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843–77.
18. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Drug therapy: systematic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476–487.
19. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman U-H, Alfthan H, Järvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA19-9, CA 72-4 and hCG β in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumor Biology* 2004;25:228–234.
20. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J, Järvinen H, Roberts P. Pre-operative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1156–61.
21. Carpelan-Holmström MA, Haglund CH, Järvinen HJ, Roberts PJ. Serum CA 242 and CEA detect different patients with recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 1996;16:981–6.
22. Louhimo J, Carpelan-Holmström M, Alfthan H, Stenman U-H, Järvinen H, Haglund C. Serum hCG, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;101:545–548.
23. Holten-Andersen MN, Christiansen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH et al. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(1):156–64.
24. Holten-Andersen MN, Fenger C, Nielsen HJ, Rasmussen AS, Christiansen IJ, Brünner N, Kronborg O. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 2004;40:2159–64.
25. Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, et al. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:4292–99.
26. Huang CS, Lal SK, Farraye FA. Colorectal cancer screening in average risk individuals. *Cancer Causes Control* 2005;16:171–188.
27. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colorectal Cancer Screening. Version 1.2006. Available at http://www.nccn.org/physician_gls?PDF=colorectal_screening.pdf (Accessed 10.10.2006).
28. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:11–25.
29. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002;137:132–141.
30. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale, update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544–560.
31. Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA, Vernon SW, Levin B, Hawk E. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Instit* 2002;94:1126–33.
32. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stools of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992;256:102–105.
33. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219–27.
34. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis L, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Instit* 2001;93:858–865.

Radiologins möjligheter vid maligna levertumörer

KIRSTI NUMMINEN

Ultraljud är en bra förstahandsmetod för undersökning av levern speciellt inom primärvården. Den är pålitlig vid små hemangiom och cystor samt för närvarande det bästa hjälpmedlet för biopsier av fokala leverförändringar. Multisnitts-datortomografi är förstahandsmetoden för vidareundersökning av förändringarna. Den måste dock göras med tillräckligt tunna snitt i flera faser och med kontrastmedel i hög koncentration. I specialfall lönar det sig att använda magnetundersökning. Det finns goda erfarenheter av positronemissionstomografi speciellt för att hitta extrahepatisk sjukdom vid kolorektalkarcinom.

Lokala terapeutiska ingrepp kan övervägas när det inte är möjligt att behandla fokala leverförändringar operativt. Ett lyckat slutresultat förutsätter ett gott samarbete mellan radiologen, kirurgen och onkologen.

Inledning

Nästan varje läkare från primärvården ända upp till universitetsnivå stöter på fokala leverförändringar, så det skulle vara bra för alla läkare att känna till undersökningsstrategierna. Fokala leverförändringar är vanliga; hemangiom har konstaterats hos 20 procent av befolkningen (1). Allt som allt är förändringarna oftast godartade. I ett material omfattande 1 032 bröstcancerpatienter visade sig små förändringar vara godartade i 95 procent av fallen (2). Bilddiagnostiska leverundersökningar behövs dock i varje fas av behandlingen, från diagnostik till uppföljning.

Traditionellt har fokala leverförändringar behandlats kirurgiskt eller med cytostatika. Ultraljuds- och datortomografistyrda lokalbehandlingar har hela tiden utvecklats, vilket

gör att radiologen vid sidan av andra uppgifter också har en roll vid behandlingen av fokala leverförändringar.

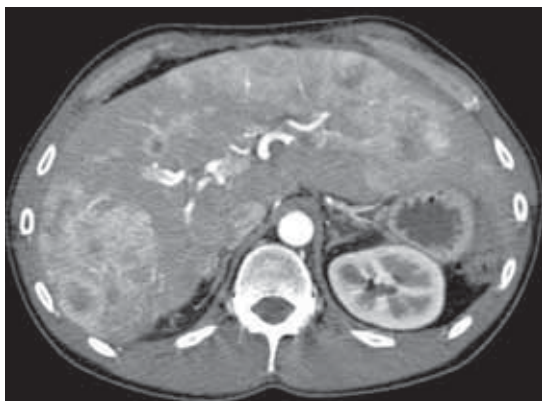
Bilddiagnostik av fokala leverförändringar

Ultraljud är grundmetoden för undersökning av levern och levertumörer inom primärvården, och ultraljudsassisterad provtagning är dessutom det vanligaste sättet att ta cytologiska eller histologiska prover från en levertumör. Ultraljud är rätt specifikt vid de två vanligaste fokala leverförändringarna, cystor och hemangiom, men vid andra fokala förändringar är fortsatta undersökningar alltid indicerade. Nu för tiden finns det också ultraljudskontrastmedel, med vilka man bättre kan analysera levertumörer. Man har inte kunnat påvisa att ultraljud med kontrastmedel skulle ha fördelar framför datortomografi (DT) eller magnetisk resonanstomografi (MRT).

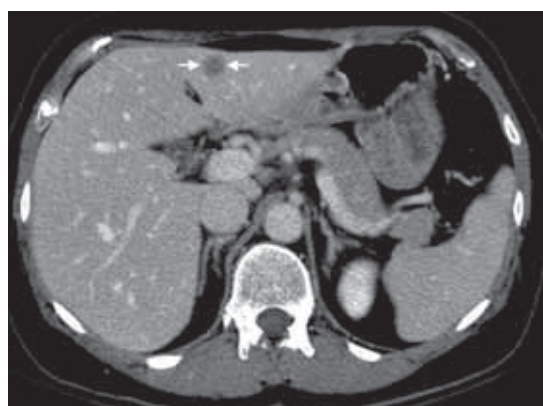
Man ansåg länge, speciellt på 1990-talet, att MRT är en bättre metod än DT för avancerad leverdiagnostik på grund av metodens goda förmåga att särskilja vävnader. Speciellt vid hemangiomdiagnostiken är MRT den pålitligaste metoden (3). MRT är också förstahandsmetod för att utreda tumörer i gallvägarna; med magnetkolangiografi kan man ju undersöka gallvägarna icke-invasivt.

FÖRFATTAREN

MD **Kirsti Numminen** är specialisläkare i radiologi och verkar som avdelningsöverläkare på Kirurgiska sjukhusets röntgenavdelning. Hennes publikationsverksamhet inriktar sig på leverns radiologi och leverkirurgisk radiologi. I sitt dagliga arbete ansvarar hon för Kirurgiska sjukhusets lever- och transplantationsradiologi samt nefrologisk radiologi.



Figur 1.
Hypervaskulär metastas. En 50-årig man med gastrinom i magsäcken som underliggande sjukdom. I levern finns flera arteriellt blodförsörjda karcinoidmetastaser, som kraftigt framhävs i artärfasens bildserie.



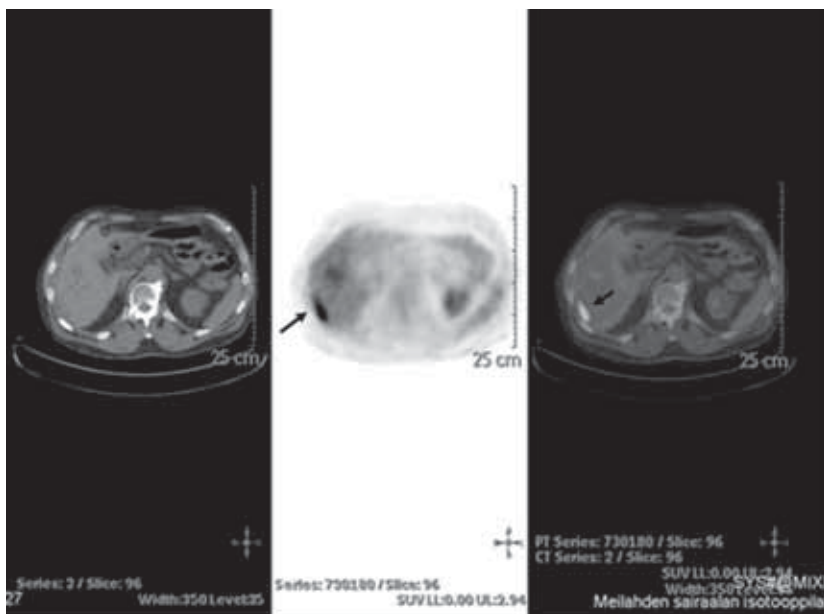
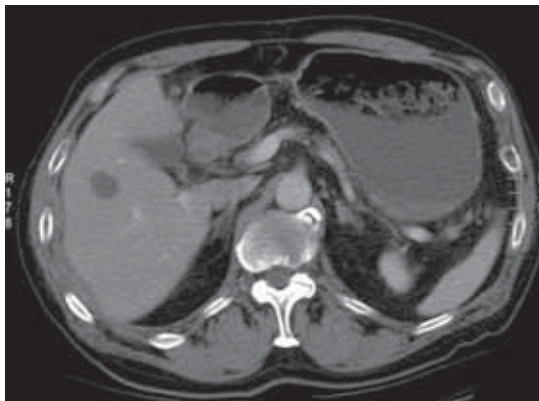
Figur 2.
Hypovaskulär metastas. En 56-årig kvinna som har en 1,5 cm stor kolorektalmetastas i leverns segment tre. I figur 2 a från den arteriella fasen ses en typisk ring runt metastasen som kraftigt accentueras av kontrastmedel (de svarta pilarna). I figur 2 b framträder tydligt en hypovaskulär tumör, som bara sparsamt fylls med kontrastmedel, mot levervävnaden som innehåller rikligt med kontrastmedel (de vita pilarna).

När DT-tekniken har utvecklats, speciellt i och med multisnitts-DT, har DT blivit den bästa metoden för vidareundersökning. Med multisnitts-DT är det möjligt att avbilda levern snabbt i flera faser med tunna snitt. Tunna snitt (2,5–5 mm) tillsammans med kontrastmedel i hög koncentration har gjort att man bättre kan upptäcka och karaktärisera lesioner (4–6). De tunna snitten gör också att man kan konstruera om bilderna i olika riktningar. Med multisnitts-DT kan man undersöka levern i flera skeden på något mer än en minut och hela kroppen på cirka två minuter.

Levern får ju sitt blod både via en artär (30 procent) och via portvenen (70 procent). Detta utnyttjar man vid diagnostik av fokala leverförändringar. I den arteriella fasen accentueras sådana förändringar i levern som har riklig blodförsörjning (Figur 1). Senare, i den så kallade venserien, urskiljer man bäst förändringar med ringa blodförsörjning mot bakgrunden av det kraftigt accentuerade leverparenkymet (Figur 2). Avbildning både under artär- och venskedet är absolut nödvändigt för diagnostiken (7). Fördelen med DT framför övriga bilddiagnostiska metoder är att den exaktare urskiljer små detaljer, bildens upplösningsförmåga är alltså bättre (5). Dessutom kan man i samband med DT också utreda spridningen i andra delar av kroppen. Den snabba avbildningen möjliggör en snabbare patientomsättning än till exempel vid MRT. Den joniserande strålningen är naturligtvis en nackdel. På grund av sin kapacitet att undersöka stora mängder patienter håller

multisnitts-DT på att bli en uppföljningsmetod av stor betydelse.

PET (Positron Emission Tomografi) är speciellt i samband med DT en lovande metod, som utnyttjar cancersvulsternas ökade glukosmetabolism. Tekniken har konstaterats vara bra speciellt för att utreda spridningen av kolorektalmetastaser (Figur 3) och för att hitta aktiv sjukdom efter olika behandlingar. Dess sensitivitet vid primärtumörer i levern, exempelvis hepatocellulärt karcinom, är cirka 50 procent, men till exempel vid kolorektalmetastaser som är större än en centimeter har man kommit till en sensitivitet på upp till 95 procent (8, 9). I Finland finns det än så länge få PET-DT-apparater, så undersökningen kan utföras bara i specialfall.



Figur 3.
En 77-årig man med kolorektalcancer som har metastaserat till levern. På DT-bilden 3 a en två cm stor metastas i segment fem. På PET-DT-bilden 3 b en aktiv levermetastas, men dessutom konstateras extrahepatisk peritoneal-metastasering på leverns yta (de svarta pilarna)

Levermalignitet

Metastaser är den vanligaste maligna tumören i levern; de förekommer 20–40 gånger så ofta som primära maligniteter (10). I cirka 10 procent av fallen kan metastasen vara solitär, speciellt om metastaseringen har skett via portsystemet. Dessa metastaser har sitt ursprung i tarmen eller bukspottkörteln (11). På basis av sin blodförsörjning indelas metastaserna i hypo- eller hypervaskulära (Figurerna 1 och 2). Hypovaskulär metastasering är klart vanligare i levern, cirka 70–80 procent av levermetastaserna är hypovaskulära. I bildserien i den arteriella fasen avtecknas hypervaskulära metastaser bättre, medan hypovaskulära urskiljs bättre i det portavenösa skedet, då förändringar med liten blodförsörjning avtecknas tydligare mot den kraftigt accentuerade levern (12). I artärfasen är det typiskt för hypovas-

kulära metastaser att man ser en ringformig accentuering runt tumören (13). Typiska hypovaskulära metastaser är de som kommer från tarm-, pankreas-, bröst- och lungcancer medan hypervaskulära metastaser vanligen har sitt ursprung i njurarna eller sköldkörteln eller i karcinoidtumörer (12).

Levercellskarcinom eller hepatocellulärt karcinom (HCC) är den vanligaste primära maligniteten i levern. HCC är en tumör som uppkommer i en skadad lever. Förekomsten är störst vid levercirrhos och speciellt om cirrhosen har orsakats av alkohol eller virushepatit. HCC sprids rätt ofta till blodkärlen, speciellt portvenen. Det är sällan förknippat med gallvägsdilatation (11, 14). På grund av sin rikliga arteriella blodförsörjning framträder HCC kraftigt vid avbildning i artärfasen (Figur 4). Satellittumörer förekommer tämligen ofta.



Figur 4.
Hepatocellulärt karcinom. En 59-årig man i vars knöliga, cirrhotiska lever det finns ett tre cm stort hepatocellulärt karcinom i segment sex. HCC accentueras typiskt rikligt i artärfasen (de svarta pilarna).



Figur 5.
Perifert kolangiokarcinom. En 43-årig kvinna som har ett kolangiokarcinom i leverns högra lob (se de svarta pilarna). Tumören framhävs dåligt med kontrastmedel och bakom den finns utvidgade gallvägar (de vita pilarna).

Fibrolamellärt HCC är en mer sällsynt form som förekommer i frisk lever och hos yngre personer. Det är i allmänhet rätt stort när det upptäcks och har oftast ett centralt ärr som kan vara förkalkat. Satellittumörer är sällsynta, men metastaser i lymfknutorna är däremot vanliga (14, 15).

Malign tumör i gallvägarna, det vill säga kolangiokarcinom (CC), är mer sällsynt. Sjukdomar i gallvägarna, som primär skleroserande kolangit, Carolis sjukdom eller gallsten, ökar risken för gallvägscancer. Den kan förekomma helt och hållet inne i gallvägarna, varvid man bara konstaterar en utvidgning av gallvägarna proximalt om tumören. Denna typ av CC förekommer oftast i huvudgallvä-

garnas förgreningspunkt, det är då frågan om en så kallad Klatskin-tumör. Tumörliknande CC är en intrahepatisk malignitet i de små gallvägarna, och också den är associerad med en utvidgning av de proximala gallvägarna. Kolangiokarcinoms kanter framhävs i artärfasen, medan dess fibrotiska centrum framhävs i bara ringa grad. Gallvägsdilatation proximalt om tumören är ett tämligen vanligt fynd (Figur 5). Vid tidpunkten för diagnosering är det vanligt att metastasering till lymfknutorna har ägt rum. Vid kontrastaccentuerad snittundersökning ser man i allmänhet destruktion i gallvägarnas vägg. Vid centralt CC måste man ofta göra en endoskopisk retrograd kolangiografi för att noggrant bestämma sjukdomens utbredning och för att åtgärda gallvägsdilatationen. Magnetkolangiografi är inte en tillräckligt noggrann metod, speciellt om en operation planeras (16, 17).

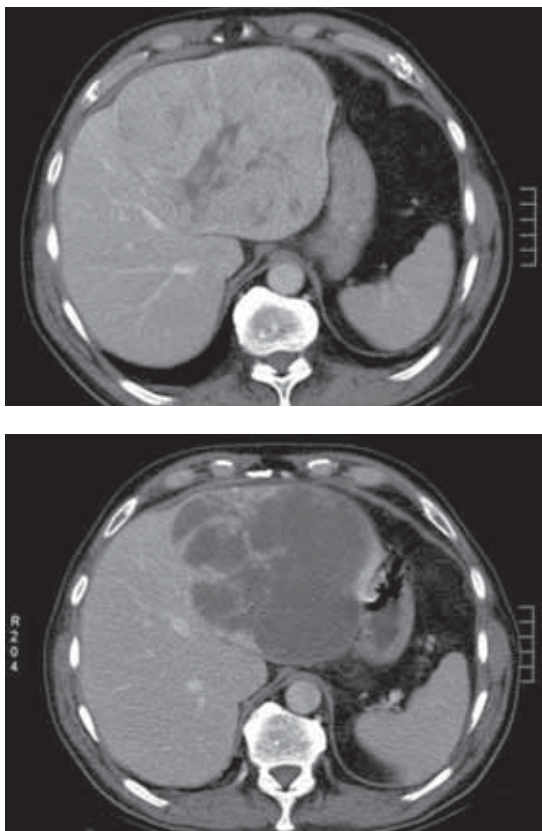
Andra, mycket sällsynta, tumörer som förekommer i levern är sarkom, cystadenom och cystadenokarcinom. I levern förekommer också så kallade semimaligna tumörer, till exempel hemangioendoteliom/pericytom. Även om de ofta har vissa typiska bilddiagnostiska drag, måste man ta ett histologiskt prov på dem för att komma fram till en klar diagnos.

Lokalbehandling av levern

Om en leveroperation inte är möjlig, kan fokala leverförändringar behandlas lokalt till exempel under ultraljuds- eller DT-kontroll. Med lokalbehandling kan man också försöka förminska en tumör som på grund av sin storlek eller sitt läge är inoperabel så att den blir operabel. Andra fördelar framför övriga behandlingsformer anser man vara lägre mortalitet och färre komplikationer, lägre kostnader samt möjligheten att förena ingreppen med andra behandlingar och även utföra dem flera gånger och polikliniskt (18). Ett lyckat patientval förutsätter absolut ett gott samarbete mellan kirurgen, onkologen och radiologen.

Radiofrekvensablation

De lokalbehandlingsmetoder som för närvarande mest används, baserar sig på temperaturförändringar i vävnaderna. Mest erfarenhet har man av radiofrekvent termoablation (RF), som i praktiken har undanträngt perkutan etanolbehandling vid lokalbehandling av fokala leverförändringar (19). Vid radiofrekvens-



Figur 6. Kemoemboliserat HCC före och efter behandlingen. På bild 6 a fylls en 46-årig mans vänstra lob av ett stort hepatocellulärt karcinom. På bild 6 b är tumören efter kemoembolisering till största delen i nekros och har dessutom blivit mindre. Efter kemoemboliseringen överväger man att operera patienten.

ablation ger energi av radiofrekvens upphov till en värmereaktion i tumören och på så sätt koagulationsnekros. Ingreppet görs vanligen i lokabedövning eller lätt sedation. De bästa resultaten har man fått vid HCC och kolorektala metastaser. Det finns dock inga egentliga riktlinjer om hurdana eller hur stora tumörer det lönar sig att behandla. Till exempel vid HCC anser man allmänt att ingreppet är indicerat när det gäller en tumör som är mindre än fem centimeter eller vid tre tumörer mindre än tre centimeter. Behandlingen försvåras inte bara av tumörernas storlek och antal utan också av deras läge. Vid centrala härddar ökar risken för skada på gallvägarna. Vid ytliga tumörer finns risk för utsädd av tumören. Dessutom måste tumören ligga minst en centimeter från tarmstrukturer eller gallvägar. Man måste noggrant överväga behandlingen om sjukdomen har spritt sig utanför levern eller till

dess blodkärl, eller om patienten har cirrhos av klass Child C. Absoluta kontraindikationer är koagulationsrubbningar och utvidgade gallvägar (20).

I de bästa serierna har andelen överlevande HCC-patienter som behandlats med RF varit 97, 67 och 41 procent vid ett, tre och fem år. Prognosen försämras av tumörernas antal och storlek samt graden av cirrhos. I 49 och 81 procent av fallen har nya tumörer uppkommit vid tre och fem år, och lokala recidiv uppkommer i 10 procent av fallen (19). Vid metastaser är resultaten sämre. Vid metastaser från koloncancer är andelen överlevande patienter 96, 46 och 24 procent vid ett, tre och fem år. Efter ett års uppföljning uppkommer nya tumörer hos 50 procent och efter två år hos 65 procent av patienterna, dessutom recidiverar 40 procent av tumörerna lokalt (21, 22).

RF-behandling är väl tolererad. Komplikationer förekommer i cirka 2–6 procent av fallen och mortaliteten är 0,01 procent. De vanligaste komplikationerna är blödning och infektioner. Också brännskador, tumörutsåd, pneumothorax och leverinsufficiens har beskrivits. Andra allvarliga komplikationer är gallvägs- och blodkärlsskador eller skador i närliggande strukturer som diafragma, gallblåsa eller tarm (23).

Andra lokalbehandlingsmetoder som grundar sig på temperaturförändringar i vävnaden är laserablation, mikrovågsbehandling, kryoablation och högintensivt fokuserat ultraljud (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU). Jämförande undersökningar mellan de olika lokalbehandlingarna har inte gjorts.

Radioablationsbehandling används också vid lokalbehandling av andra organ, speciellt vid njur- och lungcancer. Dessutom har ablationstekniker använts vid åtminstone, bröst-, prostata- och pankreascancer, fibroadenom, bentumörer (speciellt osteoida osteom), binjurtumörer och myom. Metoden har till och med använts vid behandling av snarkning (24, 25).

Kemoembolisering

Tumörer med riklig arteriell blodförsörjning, till exempel HCC (Figur 6) eller karcinoidtumörers levermetastaser, kan också behandlas intravaskulärt genom embolisering eller kemoembolisering, där man täpper till de artärer som försörjer tumören och dessutom injicerar cytostatika. Man strävar efter en stor koncentration av cytostatika utan systembiverkningar. Dessutom försöker man få

till stånd syrebrist i tumören så att den går i nekros. De viktigaste faktorerna som begränsar användningen av kemoembolisering är leverinsufficiens och tilltäppt portven. Resultaten av kemoembolisering är varierande. Bedömningen av resultaten försvåras av att hepatit och cirrhos vid levercellscancer också påverkar patienternas prognos. De använda teknikerna varierar också mycket, så det är svårt att dra allmängiltiga slutsatser. Andelen överlevande efter ett år har varierat mellan 52 och 74 procent och efter två år mellan 63 och 18 procent (26, 27).

Det finns tämligen få publikationer om resultaten av kemoembolisering av andra tumörer än karcinoidtumörers levermetastaser. Detta beror antagligen på att största delen av levermetastaserna har sparsam arteriell blodförsörjning och därigenom lämpar sig dåligt för kemoembolisering.

Den vanligaste biverkningen av kemoembolisering är det så kallade postemboliseringsyndromet, där symtomen är smärta, feber och illamående. Syndromet går över på några dagar med symtomatisk behandling. Andra mer sällsynta komplikationer är bakteriem, pneumoni, ascites, njurinsufficiens och ischemisk inflammation i gallblåsan (28).

Lokalt behandlade tumörer kräver noggrann uppföljning. De bästa uppföljningsmetoderna är DT eller MRT. Också av PET och PET-DT finns goda erfarenheter, eftersom metoden i princip kan särskilja aktiv recidiverande sjukdom från ärrvävnad (8).

För att förbättra effekten av lokalbehandlingar har man kombinerat olika metoder. På grund av de lovande resultaten är kombinationsbehandlingarna för närvarande föremål för den mest aktiva utvecklings- och forskningsaktiviteten (26, 29).

MD Kirsti Numminen
HNS röntgen, Kirurgiska sjukhuset
PB 263,
00290 HNS
kirsti.numminen@hus.fi

Referenser

- Karhunen P. Benign hepatic tumours and tumor like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183-188.
- Khalil I, Patterson S, Panicek. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 2005;235:872-878.
- Numminen K, Halavaara J, Isoniemi H, Tervahartala P, Höckerstedt K. Magnetic resonance imaging of the liver: true fast imaging with steady state precession sequence facilitates rapid and reliable distinction between hepatic he-

- mangiomas and liver malignancies. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:571-576.
- Wong K, Pauson E, Nelson R. Breath-hold Three-dimensional CT of the Liver with Multi-Detector Row Helical CT. *Radiology* 2001;219:75-80.
- Awai K, Takada K, Onishi H, Hori S. Aortic and hepatic enhancement and tumor-to-liver contrast: analysis of the effect of different concentrations of contrast material at multi-detector row helical CT. *Radiology* 2002;224:757-763.
- Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J, Tervahartala P, Höckerstedt K. Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector CT challenges MRI. *Acta Radiol* 2005;46:9-15.
- Hamm B, Thoenke R, Gould R. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994;190:417-423.
- von Schulthess G, Steinert H, Hany T. Integrated PET/CT: current applications and future directions radiology 2006;238:405-422.
- Bibat S, van Leeuwen M, Comans E, Pijl M. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-131.
- Baker M, Pelley R. Hepatic metastases: basic principles and implications for radiologists. *Radiology* 1995;197:329-337.
- Johnson P. Malignant tumors of the liver. O'Grady J, Lake J, Howdle P. Comprehensive clinical hepatology. London: Mosby 2000.
- Paley M, Ros P. Hepatic metastases. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:349-363.
- Mahfouz A, Hamm B, Wolf K. Peripheral washout: a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. *Radiology* 1994;190:49-52.
- Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nomomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992; 183:819-825.
- Krinsky G, Lee V. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging* 2000;25:471-482.
- Soyer P, Bluemke D, Reichle R. Imaging of the intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1995;165:1433-36.
- Lee W, Lim H, Jang K, Kim S, Lee S. Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics* 2001;21:97-107.
- Goldberg S, Gazelle G, Mueller P. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol* 2000;174:323-331.
- Lencioni R, Allgaier P, Ciono D. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti I. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967.
- Solbiati L, Livraghi T, Goldberg S. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.
- Abdalla E, Vauthey J, Ellis L. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825.
- Rhim H, Dodd G, Chintapalli K. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lesson learned from complications. *Radiographics* 2004;24:41-52.
- Powell N, Riley R, Troell R, Li K, Blumen M. Radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate in subjects with sleep-disordered breathing. *Chest* 1998;113:1163-1674.
- Zagoria R. Imaging-guided radiofrequency ablation of the renal masses. *Radiographics* 2004;24: Suppl:59-71.
- Becker G, Soezgen T, Olschewski. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6104-9.
- Biselli M, Andreone P, Gramenzi A. Transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a case-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:918-925.
- Stuart K. Chemoembolization in the management of the liver tumors. *Oncologist* 2003;8:425-437.
- Qian J, Feng G, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1885-91

Undernäring – allmänt vid cancer i huvud- och halsregionen samt matsmältningskanalen

HELENA ORELL-KOTIKANGAS, ANTTI MÄKITIE, URSULA SCHWAB OCH PIA ÖSTERLUND

God nutrition är en grundrättighet för patienten, som kan bli verklighet på ett ändamålsenligt sätt bara genom multiprofessionellt samarbete. Näringstillståndet hos cancerpatienter är ofta dåligt redan då sjukdomen konstateras och i allmänhet försämras tillståndet under behandlingen. Uppskattningsvis har mer än hälften av patienterna undernäring. Beklagligtvis ofta upptäcks inte patienter med stor risk för undernäring, och man satsar för närvarande inte tillräckligt på förebyggande verksamhet. Det har konstaterats att personlig kostrådgivning som upprepas tillräckligt ofta innebär effektivare behandling av cancerpatienterna. Med denna metod kan man till exempel öka energi- och proteinupptaget hos patienter med cancer i huvud- och halsregionen eller i tjock- och ändtarmen, vilket ger minskad avmagring och förhindrar ett försämrat näringstillstånd. Med näringsterapi kan man också minska komplikationerna vid både operativ och onkologisk behandling samt det antal vård dagar som de ger upphov till. Men först och främst kan man förbättra patienternas livskvalitet. Att satsa på näringsterapi är ett sätt att minska sjukvårdskostnaderna.

Inledning

God nutrition är en central faktor som inverkar på människans hälsa, välbefinnande och livskvalitet. Betydelsen av god nutrition framhävs vid svåra sjukdomstillstånd, som cancer. Mycket ofta förbises näringsterapi vid sidan av övrig medicinsk behandling. Till exempel mäts blodtrycket på "alla" sjukhuspatienter rutinmässigt, men en systematisk bedömning av näringstillståndet förbises ofta. Vårdpersonalen känner mycket dåligt till patienternas näringstillstånd, eftersom man inte bedömer det (1). Vi saknar också riksomfattande rekommendationer om hur man känner igen undernäring, gemensamt överenskomna mål för näringsterapi samt verksamhetsplaner för att sälla fram och bedöma nutritionstillståndet och genomföra näringsterapi. Situationen är en helt annan jämfört med till exempel smärtbehandling för cancerpatienter. På administrativ nivå diskuterar man rentav om näringsterapi och kostbehandling alls behövs.

Otillräcklig nutrition är vanligt på sjukhus. Av alla sjukhuspatienter har 10-60 procent undernäring (1), och av cancerpatienterna gäller det 40-80 procent (1-4). Den stora variationen i siffrorna beror på hur undernäring definieras och vilka patientgrupper som har undersökts. De mest utsatta cancerpatienterna är de som lider av cancer i huvud- och halsregionen samt i matsmältningskanalen; i medeltal hälften av dem har undernäring. En cancertumör var som helst i matsmältningskanalen är alltid en utmaning för näringsterapi, eftersom tumören i sig ger symtom som försvårar ett tillräckligt näringsupptag. Dessutom försvåras situationen ytterligare av kirurgiska och onkologiska behandlingar i matsmältningskanalen. Trots det kan man med professionellt genomförd näringsterapi förbättra de flesta patienternas näringstillstånd. Därför koncentrerar vi oss i denna artikel på nutrition för patienter med cancer i huvud- och halsregionen samt tjock- och ändtarmscancer.

Redan en lindrig undernäring försämrar möjligheterna att klara av sjukdomen samt försvagar det fysiska och psykiska hälsotillståndet (5). Otillräcklig nutrition ökar komplikationerna efter bland annat operationer, vårdkostnaderna och dödligheten samt förlänger sjukhusvården (6). Trots att de skadliga följderna av dålig nutrition är allmänt kända, hör det inte ännu till rutinerna att systematiskt undersöka och följa med nutritionstillståndet hos alla cancerpatienter på sjukhus. Problemet är allmänt i hela Europa, medräknat Finland.

Undersökningsresultat tyder på att patienter med cancer både i huvud- och halsregionen samt i tarmen har nytta av näringsterapi (7–12). Det behövs dock mera forskning om näringsterapins inverkan och effekt, också i

Finland där detta område inte har blivit undersökt. I vår egen undersökning kommer vi att klargöra hur en effektivare näringsterapi för patienter med cancer i huvud- och halsregionen eller i tarmen inverkar på bland annat patienternas nutritionstillstånd och tolerans för behandlingar.

Cancer i huvud- och halsregionen

År 2005 hittade man i Finland 621 nya fall av cancer i huvud- och halsregionen (munnen, svalget, näsan, bihålorna och struphuvudet), vilket var 2,5 procent av alla konstaterade cancerfall. Patienternas nutritionstillstånd är ofta dåligt redan då sjukdomen diagnostiseras. Detta beror delvis på de sväljsvårigheter och -smärtor som tumören ger upphov till, men också på patienternas levnadsvanor före insjuknandet (riklig alkoholkonsumtion, rökning och dåliga matvanor) (8, 13). Cancers läge och utbredning samt ett utdraget sjukdomsförlopp har en mycket negativ inverkan på patientens nutritionstillstånd och livskvalitet (14).

I diagnosfasen har 19 procent av patienterna undernäring (15), och då strålbehandlingen inleds har andelen stigit till 38–70 procent (7, 8, 10, 14). Hos 28–57 procent har vikten sjunkit med mer än 5 procent (16, 17). Patienter som har cancer i munnen eller svalget, som får radiokemoterapi eller som är över 70 år löper speciellt stor risk att utveckla undernäring under behandlingarna.

Under strålbehandling och radiokemoterapi minskar patienternas näringsupptag på grund av biverkningarna, och patienterna mager mer än 10 procent under behandlingens gång (15, 18, 19). Behandlingarna inverkar på olika sätt på viktminskningen och näringsupptaget. I en undersökning där man jämförde förändringar i vikten vid olika behandlingar för cancer i huvud- och halsregionen, konstaterades att opererade patienter magerade 1,5 kg, strålbehandlade patienter 3,3 kg och patienter behandlade med radiokemoterapi 10,5 kg under behandlingen (17). Detta innebär en sänkning av energitillförseln på 267 ± 864 kcal/dygn för patienter som får strålbehandling och $1\,234 \pm 412$ kcal/dygn för dem som får radiokemoterapi.

Hos patienter med cancer i huvud- och halsregionen minskar protein- och energiupptaget märkbart om sjukdomen är mer utbredd. Patienter med cancer stadium I–II förlorade 5 procent i vikt under de närmast föregående

FÖRFATTARNA

HVM Helena Orell-Kotikangas verkar som legitimerad näringsterapeut vid Enheten för klinisk näringsterapi vid HUCS. Hon arbetar på en doktorsavhandling om effekten av intensiv näringsterapi för cancerpatienter. Undersökningen fokuserar på näringsterapi för patienter med cancer i huvud- och halsregionen eller matsmältningskanalen samt på metoder för att bedöma näringstillståndet.

Docent **Antti Mäkitie** verkar som avdelningsöverläkare vid Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar vid HUCS. Hans ansvarsområde är behandlingen av patienter med tumörer i huvud- och halsregionen.

Docent **Ursula Schwab** verkar som klinisk lärare vid Enheten för klinisk kostvetenskap vid Institutionen för folkhälsovetenskap och klinisk kostvetenskap vid Kuopion yliopisto. Vid sidan av sin undervisning och forskning har hon arbetsuppgifter som näringsterapeut vid Kuopio universitetssjukhus, där hon bland annat har hand om cancerpatienter med näringsproblem.

MD **Pia Österlund** är specialistläkare vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hon arbetar på avdelningen för gastrointestinal cancer och har främst forskat i olika aspekter av kolorektal cancer. Hon har deltagit i studier med målsökande läkemedel och initierat dessa behandlingar på kliniken.

sex månaderna, medan viktnedgången var 15 procent under motsvarande tid vid sjukdomen i stadium III–IV (20).

Cancer i matsmältningskanalen

I Finland är tjock- och ändtarmscancer den tredje vanligaste cancer hos män och näst vanligast hos kvinnor. År 2005 konstaterades 2 490 nya fall av tjock- och ändtarmscancer. Risken för undernäring vid cancer i matsmältningskanalen tilltar vid strål- och cytostatikabehandling (21). Hos patienter med tarmcancer konstateras undernäring vanligen då sjukdomen är i stadium III – IV, det vill säga den har spritt sig till lymfknutorna eller har metastaserat (11, 14, 22). Patienter med tjock- och ändtarmscancer i stadium I – II hade gått ned 8 procent i vikt under de närmast föregående sex månaderna, medan viktnedgången vid stadium III – IV var 18 procent (2). Biverkningarna i samband med strålbehandling försämrar nutritionstillståndet och funktionsförmågan (23, 24).

Av patienter med tjocktarmscancer har 35–52 procent (11, 14, 25) undernäring och av patienter med magsäckscancer 12–66 procent (26–28). Risken för undernäring är större för de patienter som har tjocktarmsobstruktion jämfört med dem som inte har det (86 procent mot 33 procent) (29). Patienternas nutritionstillstånd försämras lätt efter operationer i matsmältningskanalen. Medan dessa patienter var intagna på sjukhus minskade deras vikt i medeltal 4,2 procent. När sjukhusmaten utökades med näringstillägg i dryckform avtog viktningens avsevärt, men patienterna magrade fortfarande 2,2 kg (30). Av patienterna med magsäckscancer magrade 77 procent, av patienterna med pankreascancer 85 procent och av patienterna med tjocktarmscancer 48 procent (31).

Inverkan av onkologisk behandling på patienternas näringsupptag

Under behandlingarnas gång försämras nutritionstillståndet för de flesta patienterna. Risken att utveckla undernäring ökar med sjukdomens längd och patientens höga ålder. Biverkningarna vid cytostatika- och strålbehandling minskar näringsupptaget, ökar viktnedgången och påskyndar utvecklingen av undernäring. God behandlingspraxis för cancer i huvud- och halsregionen är i allmänhet operation samt vid behov mjukdels- och

benrekonstruktion, vilket följs av antingen strålbehandling eller radiokemoterapi. Radikalkirurgi kan vara mycket invalidiserande eftersom man blir tvungen att göra rekonstruktioner av luftstrupen, matstrupen, tungan, käkbenet, gommen, skallbasen eller svalget (32–34). Som en följd av operationen lider patienterna bland annat av sväljsvårigheter och aspiration, vilket oundvikligen leder till nutritionsproblem.

Kurativ behandling för cancer i matsmältningskanalens nedre del är kirurgi, kompletterad med cytostatika och/eller strålbehandling som adjuvant behandling. Operationen och de adjuvanta behandlingarna försämrar tarmfunktionen, upptaget av näringsämnen, näringsintaget och nutritionstillståndet. Biverkningarna av de onkologiska behandlingarna, som illamående, uppkastning, stomatit, sväljningssvårigheter, diarré, förstoppning, halsbränna och sekundär laktosintolerans, påverkar patientens vilja och förmåga att äta tillräckligt, vilket kan leda till snabb viktnedgång och försämrat nutritionstillstånd.

Från lindrig undernäring är det inte långt till kakexi

Undernäring kan definieras som ett tillstånd där upptaget av energi, protein och/eller andra näringsämnen är bristfälligt, vilket leder till omfattande skadliga förändringar i vävnaderna, kroppskonstitutionen och funktionsförmågan samt till försämrade behandlingsresultat. Att sätta gränser för undernäring och att bestämma nutritionstillståndet försvåras ytterligare av att det inte finns internationellt överenskomna kriterier för undernäring (35). Detta gör det också svårare att jämföra resultaten av näringsinterventionsundersökningar. Svårigheterna att definiera undernäring illustreras bra av en undersökning där nutritionstillståndet hos patienter med cancer i huvud- och halsregionen bestämdes med flera olika variabler; man fick fram undernäring på 20 till 75 procent beroende på vilka variabler som tillämpades (36).

Obehandlad undernäring leder till kakexi. Inte heller för kakexi finns någon överenskommen definition, tillståndet beskrivs ofta som en komplicerad metabolisk process som oftast förekommer hos cancerpatienter (37). Vid kakexi förlorar cancerpatienten både muskel- och fettvävnad, eftersom den ökade metabolismen inte kan anpassa sig till den minskade näringsupptaget. Aptitlöshet, en

snabb mättnadskänsla och förändringar i smaksinnet beror dels på de cytokiner som avsöndras av tumören, dels på de onkologiska behandlingarna och dels på avmagringen. Varannan cancerpatient har tecken på kakexi, och man kan säga att i upp till 20 procent av fallen har cancerpatienternas dödsorsak varit kakexi (38). Det är svårt att behandla tillståndet; det finns inte någon etablerad behandlingsmetod och det går inte att korrigera den förlorade muskelmassan enbart genom att öka energiupptaget. Att upptäcka tillståndet på ett tidigt stadium är mer effektivt än att rätta till ett framskridet tillstånd.

Sällning av nutritionstillståndet identifierar riskpatienterna

Patienter med stor risk för undernäring måste hittas i tid för att de skall kunna tillgodogöra sig näringsterapin. För att alla patienter ska kunna sällas fram, måste metoden vara enkel och snabb samtidigt som den måste kunna identifiera de patienter med risk för undernäring som annars inte skulle upptäckas. I allmänhet går sällningsmetoderna ut på att upptäcka protein- och energiunderskott och/eller förutse sannolikheten för att patienten utvecklar undernäring eller att patientens nutritionstillstånd försämras i nuläget eller framöver.

Ett minimikrav är att sällningsmetoderna upptäcker förändringar i patientens viktindex, vikt och näringsupptag under den föregående veckan eller månaden. För sjukhuspatienternas del är det viktigt att dessutom beakta förändringar i behovet av näringsämnen och i metabolismen som orsakats av sjukdomen. Vanligen har svaren poängsatts och ett visst poängtal har fastställts ange risk för undernäring.

I litteraturen hittar man mer än 70 olika metoder för att sälla fram näringstillståndet (39, 40). Validerade och sensitiva metoder är MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) (41) och NRS (Nutritional Risk Screening) (42) samt MNA (Mini Nutritional Assessment), som inriktar sig på de äldre (43). ESPEN (European Society for Clinical Nutrition) rekommenderar att man inom primärvården använder MUST, för sjukhuspatienter NRS och för äldre personer i primärvården MNA (35). Efter att ha fått fram nutritionstillståndet gör man en mera detaljerad och noggrannare bedömning av tillståndet, planerar näringste-

rapin och följer upp hur den genomförs och hur den inverkar (Figur 1).

Noggrannare bedömning av riskpatienters nutritionstillstånd

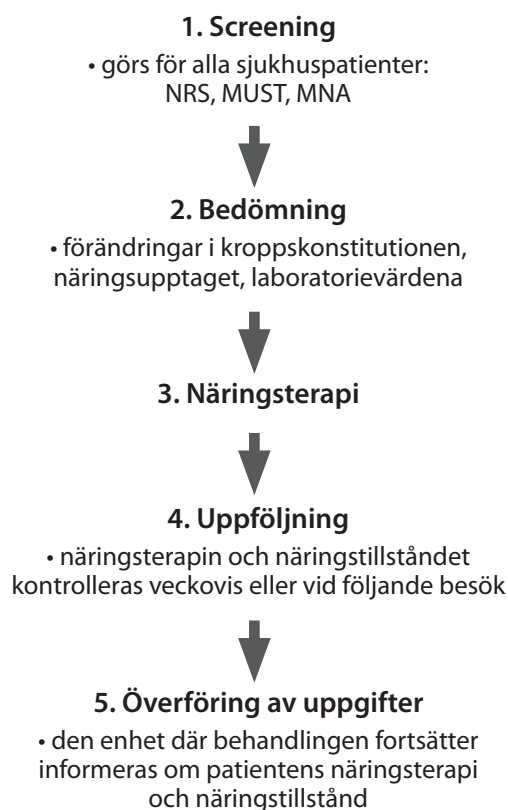
Bedömningen av nutritionstillståndet består av både objektiva (laboratorieundersökningar och undersökningar av kroppskonstitutionen) och subjektiva (till exempel livskvalitet och biverkningar av behandlingarna) patientvariabler. Bestämningen av nutritionstillståndet är en detaljerad undersökning där man tar i betraktande metaboliska, näringsmässiga och funktionella variabler. Bestämningen görs på patienter som utifrån sällningen har klassificerats som riskpatienter eller som inte har kunnat sällas fram på grund av metaboliska eller funktionella problem. Vid bedömningen beaktar man bland annat patientens muskelkondition, graden av utmattnings- och sinnessämning, matvanor, alkoholbruk, tändernas skick, sväljningsförmåga o.s.v. Patientens kroppskonstitution bedöms (viktförändring, mätning av hudveck, bioimpedansanalys) och undersökningen kompletteras vid behov med laboratorieundersökningar (serum albumin, prealbumin och transferrin). Som hjälpmedel kan man använda också PG-SGA (Patient Generated Subjective Global Assessment), som är en lättanvänd metod för att bedöma cancerpatienters nutritionstillstånd (44).

Undernäringen kan definieras som allvarlig till exempel om BMI är under 18,5 (6) eller om vikten har gått ner med mer än 10 procent under de senaste sex månaderna (45). Viktnedgången kan anses vara allvarlig om vikten har minskat med mer än 2 procent på en vecka, mer än 5 procent på en månad eller mer än 7,5 procent på tre månader (46). Enligt en nyligen publicerad rekommendation om enteral nutrition av ESPEN har patienten en allvarlig nutritionsrisk om något av följande uppfylls: 1) > 10–15 procents viktnedgång under de senaste sex månaderna, 2) BMI < 18,5 kg/m², 3) SGA klass C eller NRS ≥ 3 poäng eller 4) serumalbumin < 30 g/l (47).

Följder av undernäring

Ett undernäringstillstånd har allvarliga och vittgående följder som inverkar på hela kroppen. Det försämrar funktionen av tarmens försvarssystem samt spjälkningen och upp-

Figur 1.
Näringssterapins faser.



taget av näringsämnen (48). Som en följd av den minskade muskelmassan försvagas andningsmusklerna, vilket ökar risken för lunginflammation (49). Ett dåligt nutritionstillstånd ökar antalet infektioner (50, 51) och komplikationer (36, 52) samt gör att sår läker långsammare (53) och att vårdtiden på sjukhus förlängs (3). Kostnaderna för utdragen behandling på sjukhus är betydande (54). För patienten är följderna av undernäring allvarliga, eftersom bristen ökar komplikationerna av cancerbehandling (55), försämrar livskvaliteten (20, 22, 56, 57) och försvagar patientens förmåga att klara sig (10, 25, 58).

Operationskomplikationer förekommer hos 20–50 procent av patienterna med cancer i huvud- och halsregionen (68, 69). Till riskfaktorerna för sårinfektioner hör utbredd cancer, komorbiditet, preoperativ strålbehandling, undernäring samt alkoholabstinenssyndrom (50, 59).

Näringssterapi pusslar samman många faktorer

Med näringssterapi avses att säkerställa att patienten får tillräckligt med energi, protein och näringsämnen i olika faser av sjukdomen och behandlingarna. Utgångspunkten är alltid patientens individuella matvanor och kostpreferenser. Då näringssterapi planeras, beaktas dessutom kliniska och funktionella faktorer som inverkar på dieten och ätandet, som övriga sjukdomar, tugg- och sväljförmågan, den ekonomiska situationen samt patientens psykiska och fysiska resurser.

Med effektiviserad näringssterapi avses i detta sammanhang nutritionsmetoder som kan öka energi- och proteinintaget enligt patientens nutritionstillstånd. I första hand genomförs näringssterapi så att patientens vanliga diet justeras. Om man inte på det sättet uppnår önskat resultat, kompletteras dieten med kliniska näringspreparat som utgörs av olika färdiga drycker och närings tillskott i pulverform som kan köpas på apotek. Om patienten inte kan äta tillräckligt, kompletteras närings-tillförseln helt eller delvis med sondmatning.

Effekter av kostvägledning

Det finns en del undersökningar om resultaten av kostvägledning för patienter med cancer i huvud- och halsregionen eller matsmältningskanalen. Det har konstaterats att näringssterapi förbättrar energiupptaget och nutritionstillståndet hos dessa patienter (7, 8) samt förbättrar deras livskvalitet och funktionsförmåga (9). Patienter som har den största risken för undernäring har den största nyttan av kostvägledning (8).

Ravascos arbetsgrupp i Portugal jämförde hur personlig kostvägledning och tillsats av kompletterande näringsprodukter inverkar på näringsupptaget. I undersökningen konstaterades att näringssterapi som grundade sig på vanlig kost var effektivare än att enbart utöka patientens vanliga diet med kompletterande näringsprodukter (8, 10, 11). Resultaten var likartade både vid cancer i huvud- och halsregionen och vid cancer i tjock- och ändtarmen. Att märka var att effekten av personlig kostvägledning fortsatte ännu efter det att behandlingen och vägledningen hade upphört. Det förbättrade energi- och proteinupptaget hos gruppen som fick kostvägledning upprätthölls under en tre månaders uppföljning både av patienter med cancer i huvud- och

halsregionen (10) och av patienter med cancer i tjock- och ändtarmen (11). Energi- och proteinupptaget i gruppen som fick kompletterande näringspreparat sjönk tillbaka till utgångsnivån, medan näringsupptaget i gruppen som åt fritt förblev på den nivå som uppnått under strålbehandlingen.

I en undersökning där näringsterapi för patienter med cancer i huvud- och halsregionen genomfördes med antingen vanlig mat, kompletterande näringspreparat eller sondmatning, kunde man öka alla patienters energi- och proteinupptag lika effektivt (12). I denna undersökning utgjordes näringsterapi av sondmatning om orala näringsupptaget var mindre än 2/3 av rekommendationen, samt av vanlig mat kompletterad med näringstillägg om näringsupptaget var mindre än 3/4 av rekommendationen.

Australiern Isenring m. fl. undersökte verkan av intensiv näringsterapi på kroppskonstitutionen, näringstillståndet, livskvaliteten och den fysiska prestationsförmågan. Den randomiserade och kontrollerade undersökningen om effekten av intensiv näringshandledning av patienter med cancer i huvud- och halsregionen visade att en grupp som fick kostvägledning magrade och miste fettfri vävnad signifikant mindre under en 12 veckors strålbehandling än en grupp som fick sedvanlig handledning (vikten - 0,4 kg mot 4,7 kg, fettfri vävnad + 0,5 kg mot - 1,4 kg). Dessutom förbättrades patienternas livskvalitet och fysiska funktionsförmåga (9). I båda grupperna började vikten minska efter den fjärde strålbehandlingsveckan, men viktnedgången avstannade i gruppen som fått intensiv kostvägledning, medan viktnedgången i jämförelsegruppen fortsatte under hela den återstående behandlingen. Den avgörande skillnaden gentemot tidigare undersökningar var att kostvägledningen var intensiv och gavs tillräckligt ofta under behandlingarna. Dietisten träffade patienterna i undersökningsgruppen inom fyra dagar efter inledd strålbehandling, därefter en gång i veckan under de första sex strålbehandlingsveckorna och varannan vecka under de sista sex veckorna. Vägledningen var personlig och planerades utgående från patienternas behov. Den sedvanliga behandlingen bestod av handledning av sjukskötare och högst två gånger av dietist.

Med preoperativ näringsterapi för patienter med cancer i huvud- och halsregionen kan man korrigera nutritionsbrister, minska morbiditeten och mortaliteten i samband med

undernäring, förkorta tiden på sjukhus och minska sjukvårdskostnaderna samt förebygga alkoholabstinenssymtom (60–62). Det har också konstaterats att preoperativ näringsterapi som ges patienter med cancer i huvud- och halsregionen minskar förekomsten av postoperativa komplikationer med cirka 10 procent (62). Användningen av PEG-stomi för näringstillförsel (percutaneous endoscopic gastrostomy) minskar tydligt avmagring, sjukhusvård för dehydrering och komplikationer av slemhinneskada under strålbehandling i huvud- och halsregionen (63). Man har kunnat upprätthålla ett bättre nutritionstillstånd, och avbrotten i behandlingen har varit färre hos de radiokemoterapibehandlade patienter som har fått en PEG anlagd redan i början av behandlingen (64). PEG rekommenderas också för patienter som får strålbehandling och har en viktnedgång på mer än 10 procent under det senaste halvåret eller vilkas BMI är mindre än 20, samt patienter över 70 år (65).

En rätt färsk undersökning visade att personlig kostvägledning för patienter med tjocktarmscancer bidrog till att upprätthålla en tillräcklig näringstillförsel och vikt samt att den signifikant minskade förekomsten av anorexi och diarré och förbättrade livskvaliteten (11). Efter operationer på matsmältningskanalen förbättras energi- och proteinupptaget samt minskas de postoperativa komplikationerna när sjukhusmaten kompletteras med närings-tillskott (30).

Det finns knapphändig evidens för nyttan av näringsterapi, eftersom undersökningarna har gjorts tämligen brokigt. Patientmaterialen är ofta små och kriterierna för undernäring varierar. Ofta har man inte heller noggrant beskrivit hur näringsterapi har genomförts, så det är möjligt att den kostvägledning som patienterna har fått har varit otillräcklig. Dessutom har man ofta inte beaktat att kostvägledning inverkar också på patientens livskvalitet och tillfredsställelse. Livskvaliteten och tillfredsställelsen är mycket betydelsefulla och mätbara slutresultat av näringsterapi, både för patienter som får kurativ vård och patienter som får palliativ vård samt för deras anhöriga (66).

Utmaningar för behandlingen av undernäring i Finland

Den största utmaningen i dag när det gäller att utveckla cancerpatienternas näringsterapi

i Finland är att öka medvetandet hos vårdpersonalen och läkarkåren samt att bearbeta deras inställning. Undervisningen i näringsterapi för yrkesgrupper inom hälso- och sjukvården har under de senaste åren skurits ned till ett minimum. I överviktsproblemen i Finland är det av yttersta vikt att få svårt sjuka patienter, som cancerpatienter, att förstå att avmagring under sjukdomen försämrar allmäntillståndet och livskvaliteten och äventyrar de planerade behandlingarna. Att uppmärksamma patienter med risk för undernäring och att i ett tillräckligt tidigt skede inrikta näringsterapi på ett sätt som ger patienten den största nyttan, måste vara ett gemensamt mål för alla yrkesgrupper inom hälso- och sjukvården. För att god näringsterapi för patienten ska lyckas, krävs tillräckliga resurser för kostvägledning och multiprofessionellt samarbete.

HVM Helena Orell-Kotikangas
Enheten för klinisk näringsterapi, Ravioli
PB 100
00029 HNS
helena.orell-kotikangas@hus.fi

Docent Antti Mäkitie
HUCS,
Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar
PB 220
00029 HNS
antti.makitie@hus.fi

Docent Ursula Schwab
Kuopio universitet
Institutionen för folkhälsovetenskap
och klinisk nutritionsvetenskap
Enheten för klinisk nutritionsvetenskap
PB 1627
70211 Kuopio
ursula.schwab@uku.fi

MD Pia Österlund
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
pia.osterlund@hus.fi

Referenser

- McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital.[see comment]. *BMJ* 1994 Apr 9;308(6934):945-948.
- Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br.J.Nutr.* 2004 Jul;92(1):105-111.
- Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clin.Nutr.* 2005 Dec Dec;24(6):867-884.
- Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2002 Aug Aug;56(8):779-785.
- Stratton RJ, Stubbs RJ, Elia M. Short-term continuous enteral tube feeding schedules did not suppress appetite and food intake in healthy men in a placebo-controlled trial. *J.Nutr.* 2003 Aug;133(8):2570-76.
- Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition. An evidence-based approach to treatment. First ed. Oxford: CABI Publishing (CAB International); 2005.
- Isenring EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition support using the american dietetic association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice. *J.Am.Diet.Assoc.* 2007 Mar;107(3):404-412.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother.Oncol.* 2003 May;67(2):213-220.
- Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br.J.Cancer* 2004 Aug 2;91(3):447-452.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005 Aug;27(8):659-668.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy.[see comment]. *J.Clin.Oncol.* 2005 Mar 1;23(7):1431-38.
- Goncalves Dias MC, de Fatima Nunes Marucci M., Nadalin W, Waitzberg DL. Nutritional intervention improves the caloric and proteic ingestion of head and neck cancer patients under radiotherapy. *Nutr.Hosp.* 2005 Sep-Oct;20(5):320-325.
- Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 1995 Mar;4(2):85-92.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol)* 2003 Dec;15(8):443-450.
- Garcia-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La Cuerda C, Iriando T, Breton I, et al. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition* 2005 Nov-Dec Nov-Dec;21(11-12):1107-12.
- Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur.J.Cancer.Care.(Engl)* 1999 Sep Sep;8(3):133-136.
- van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, Krabbe PF, Naber AH, Merks MA. A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. *Clin.Nutr.* 2006 Oct;25(5):765-772.
- Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation.[see comment]. *Nutrition* 1992 Jan-Feb Jan-Feb;8(1):13-18.
- Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2001 Dec;125(6):645-648.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support.Care Cancer* 2004 Apr;12(4):246-252.
- Cosnes J, Laurent-Puig P, Baumer P, Bellanger J, Gendre JP, Le Quintrec Y. Malnutrition in chronic radiation enteritis. Study of 100 patients. *Ann.Gastroenterol.Hepatol.(Paris)* 1988 Jan-Feb;24(1):7-12.
- Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J.Clin.Epidemiol.* 2006 Jul;59(7):704-709.

23. Deitel M, To TB. Major intestinal complications of radiotherapy. Management and nutrition. *Arch.Surg.* 1987 Dec;122(12):1421-24.
24. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer* 1989 Jan 15;63(2):330-334.
25. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. Prognostic significance of Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2005 Jan;59(1):35-40.
26. Murphy PM, Blackshaw GR, Paris HJ, Edwards P, Barry JD, Lewis WG. Prospective evaluation of nutritional status related to body mass indices and outcomes after modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Clin.Nutr.* 2004 Aug;23(4):477-483.
27. Saito T, Zeze K, Kuwahara A, Miyahara M, Kobayashi M. Correlations between preoperative malnutrition and septic complications of esophageal cancer surgery. *Nutrition* 1990 Jul-Aug;6(4):303-308.
28. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am.J.Med.* 1980 Oct;69(4):491-497.
29. Gallardo-Valverde JM, Calanas-Continente A, Baena-Delgado E, Zurera-Tendero L, Vazquez-Martinez C, Membrives-Obrero A, et al. Obstruction in patients with colorectal cancer increases morbidity and mortality in association with altered nutritional status. *Nutr.Cancer* 2005;53(2):169-176.
30. Keele AM, Bray MJ, Emery PW, Duncan HD, Silk DB. Two phase randomised controlled clinical trial of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. *Gut* 1997 Mar;40(3):393-399.
31. Butters M, Straub M, Kraft K, Bittner R. Studies on nutritional status in general surgery patients by clinical, anthropometric, and laboratory parameters. *Nutrition* 1996 Jun;12(6):405-410.
32. Marks SC. Surgical management of head and neck cancer. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 1999 v; Aug;13(4):655-678.
33. Bauer AM. Current trends of surgical management of head and neck carcinomas. *Nurs.Clin.North Am.* 2001 x; Sep;36(3):501-506.
34. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. Surgical management of head and neck cancer: the next decade. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 2001 Oct;121(7):772-776.
35. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002.[see comment]. *Clin.Nutr.* 2003 Aug;22(4):415-421.
36. van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997 Aug;19(5):419-425.
37. MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J.Am.Coll. Surg.* 2003 Jul;197(1):143-161.
38. Tisdale MJ. Biology of cachexia.see comment. *J.Natl.Cancer Inst.* 1997 Dec 3;89(23):1763-73.
39. Green SM, Watson R. Nutritional screening and assessment tools for use by nurses: literature review. [Review] [89 refs]. *J.Adv.Nurs.* 2005 Apr;50(1):69-83.
40. Jones JM. The methodology of nutritional screening and assessment tools. [Review] [58 refs]. *J.Hum.Nutr.Diet.* 2002 Feb quiz 73-5; Feb;15(1):59-71.
41. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br.J.Nutr.* 2004 Nov;92(5):799-808.
42. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin.Nutr.* 2003 Jun;22(3):321-336.
43. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr.Rev.* 1996 Jan;54(1 Pt 2):59-65.
44. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. [Review] [103 refs]. *Semin.Oncol.* 1994 Dec;21(6):770-778.
45. Hill D, Hart K. A practical approach to nutritional support for patients with advanced cancer. [Review] [23 refs]. *Int.J.Palliat. Nurs.* 2001 Jul;7(7):317-321.
46. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J.PEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 1977;1(1):11-22.
47. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin. Nutr.* 2006 Apr;25(2):180-186.
48. van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, van Kreel BK, Thunnissen FB, Brummer RJ, Arends JW, et al. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition* 1998 Jan;14(1):1-6.
49. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am.Rev.Respir. Dis.* 1988 May;137(5):1075-82.
50. Robbins KT, Favrot S, Hanna D, Cole R. Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1990 Mar-Apr;12(2):143-148.
51. Hussain M, Kish JA, Crane L, Uwayda A, Cummings G, Ensley JF, et al. The role of infection in the morbidity and mortality of patients with head and neck cancer undergoing multimodality therapy. *Cancer* 1991 Feb 1;67(3):716-721.
52. Linn BS, Robinson DS, Klimas NG. Effects of age and nutritional status on surgical outcomes in head and neck cancer. *Ann.Surg.* 1988 Mar;207(3):267-273.
53. Haydock DA, Hill GL. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. *J.PEN J.Parenter. Enteral Nutr.* 1986 Nov-Dec;10(6):550-554.
54. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis.[see comment]. *Clin.Nutr.* 2003 Jun;22(3):235-239.
55. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?see comment. *Eur.J.Cancer* 1998 Mar;34(4):503-509.
56. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2003 Feb;57(2):505-509.
57. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr.Cancer* 1998;32(2):76-80.
58. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am.J.Clin.Nutr.* 2004 Dec;80(6):1634-1638.
59. Makitie AA, Irish J, Gullane PJ. Pharyngocutaneous fistula. *Curr.Opin.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2003 Apr;11(2):78-84.
60. de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch.Otolaryngol.Head.Neck. Surg.* 2001 Jul;127(7):828-833.
61. Satyanarayana R, Klein S. Clinical efficacy of perioperative nutrition support. [Review] [50 refs]. *Curr.Opin.Clin.Nutr. Metab.Care* 1998 Jan;1(1):51-58.
62. Bertrand PC, Piquet MA, Bordier I, Monnier P, Roulet M. Preoperative nutritional support at home in head and neck cancer patients: from nutritional benefits to the prevention of the alcohol withdrawal syndrome. [Review] [46 refs]. *Curr. Opin.Clin.Nutr.Metab.Care* 2002 Jul;5(4):435-440.
63. Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg.* 1998 Aug;124(8):871-875.
64. Beer KT, Krause KB, Zuercher T, Stanga Z. Early percutaneous endoscopic gastrostomy insertion maintains nutritional state in patients with aerodigestive tract cancer. *Nutr.Cancer* 2005;52(1):29-34.
65. Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, Zouhair A, Coti P, Monney M, et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support.Care Cancer* 2002 Sep;10(6):502-504.
66. Capra S, Bauer J, Davidson W, Ash S. Nutritional therapy for cancer-induced weight loss. *Nutr.Clin.Pract.* 2002 Aug;17(4):210-213.

Strålbehandlingens utveckling

LARS R. HOLSTI

Från upptäckten av röntgenstrålarna i november 1895 dröjde det inte länge till den första cancerbehandlingen med röntgenstrålar i januari 1896. De första 25 åren i röntgenterapins historia var inte speciellt smickrande. Under de följande 25 åren gjordes viktiga framsteg inom klinisk strålterapi. Under de senaste 50–60 åren har förändringarna skett gradvis, och modern strålterapi är en etablerad kurativ behandlingsmetod. Den vetenskapliga bakgrunden är solid och insikterna i cancerbiologi och strålbologi har ökat drastiskt. Den tekniska utvecklingen har varit enorm. Indikationerna för strålbehandling har växlat genom tiderna, men trots framstegen inom cancerkirurgi och medicinsk cancerbehandling finns för närvarande inget som talar för att behovet av radioterapi skulle minska.

Inledning

Professorn i fysik Wilhelm Conrad Röntgen upptäckte de s.k. X-strålarna i november 1895 i samband med elektromagnetiska experiment. Dessa osynliga strålar kallades snart röntgenstrålar. Röntgenbilden av fru Röntgens hand banade vägen för röntgendiagnostiken. Den första röntgenbehandlingen gavs en bröstcancerpatient i Chicago i januari 1896. Hudreaktioner hos personer som arbetat med röntgenrör eller röntgenstrålar var det första vittnesbördet om en fysiologisk effekt. Från de följande åren finns en rad rapporter om effekten av röntgenstrålning på olika dermatologiska åkommor. Tage Sjögren och Thor Stenbäck från Stockholm publicerade 1900 varsitt fall av hudcancer som framgångsrikt behandlats med röntgenstrålar, ett basaliom och ett skivepitelkarcinom (1). I Finland gavs den första röntgenbehandlingen 1903 vid Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors, där professorn i kirurgi Ali Krogius framgångsrikt bestrålade en patient med multipelt periostalt sarkom i skallbenet (2).

FÖRFATTAREN

Lars R. Holsti är professor emeritus i strålbehandling och cancersjukdomar samt f.d. överläkare för Strålbehandlingskliniken. Hans forskning har bl.a. kretsat kring behandling av olika cancersjukdomar och experimentell strålbologi, speciellt fraktionering.

Historisk bakgrund

De första behandlingsresultaten av hudcancer var så dramatiska, att man trodde att man hade kommit på en mirakelmetod som botar all cancer. Samma överentusiasm förekom senare när de första cytostatika kom i bruk. Den orealistiska synen på röntgenbehandlingen förvandlades snart till djup pessimism när recidiv och svåra komplikationer i normala vävnader observerades. I den tidiga strålbehandlingen simulerades kirurgi; cancer skulle förstöras med en enda stor stråldos.

Under de första åren fanns det ingen utbildning i strålterapi. Kirurger och dermatologer praktiserade röntgenbehandling som bisyssla. De första åren bedrevs röntgenbehandling empiriskt med ledning av iakttagbara reaktioner. Röntgenrören var i början primitiva och matades med öppna högspänningsledningar. Fram till mitten av 1920-talet användes den biologiska dosenheten HED, huderytemdos. Denna dosimetri var mycket osäker, och man eftersträvade därför fysikaliska mätmetoder. Man började mäta joniseringen i luft, vilket lade grunden för enheten "R", roentgen, som vid den andra internationella radiologkongressen 1928 i Stockholm antogs som doseringsenhet.

Efter de tidiga åren följde en period av klinisk experimentering. Det blev småningom klart att en massiv engångsdos, vilket hade tillämpats speciellt i Erlangen, Tyskland, inte var det bästa. Besvikelsen var så stor att man i början av 1920-talet var färdig att avstå från strålbehandling vid cancer. Men i Paris gjordes

viktiga upptäckter. Regaud bestrålade testiklar av bagge och fann att en stor dos ledde till sterilitet, samtidigt som det orsakade hudnekros. Samma dos uppdelad på fem mindre engångsdoser orsakade också sterilitet men inte hudskador (1). Fraktioneringen utvecklades av Claude Regaud och Henri Coutard. De bestrålade huvud- och halskarcinom med olika fraktioneringsmönster, och 1922 kunde de rapportera om sex larynxcancerpatienter botade med röntgenbehandling (3). Den kliniska strålterapiens födelseår anses vara 1922. Coutard använde lågintensitets (low-dose rate) röntgenstrålning som påminde om lågdosradiumteknik (4, 5). Coutards behandlingsmönster antogs i flertalet länder.

I Manchester utvecklade Paterson en annan typ av röntgenbehandling. Radikal röntgenbehandling användes vid tidiga fall av cancer och drevs till en absolut toleransgräns. Paterson använde små fält och utvecklade så småningom standardiserade fältarrangemang för speciella cancertyper (6, 7). Under 1930- och 1940-talen utvecklades fraktionerad strålterapi i Paris samt bestrålningsteknik och dosimetri i Manchester.

Tidigt konstaterades att olika organ, vävnader och tumörtyper reagerade olika på strålbehandling. Viktiga parametrar som studerades var den totala behandlingstiden, intensiteten, antalet fraktioner och intervallen mellan dem. Gösta Jansson i Helsingfors förstod tidigt tidsfaktorns betydelse (8). Sambandet mellan total stråldos, behandlingstid vid daglig fraktionering och klinisk effekt studerades av Magnus Strandqvist i Stockholm (9). Hans klassiska arbete blev under lång tid vägledande framför allt vid extern strålbehandling.

Ännu på 1920- och 1930-talen och även på 1940-talet klassificerades tumörerna som strålkänsliga eller strålresistenta beroende på responsen. Skivepitelkarcinomen var i allmänhet strålkänsliga medan adenokarcinomen var strålresistenta. Nu vet man att den viktigaste faktorn för strålresponsen är tumörens storlek, dvs. antalet tumörceller, inte histologin. Stora tumörer kräver större stråldos än små tumörer.

I Finland var man i början mera intresserad av radiumbehandling än röntgenbehandling. Karolina Eskelin (10) och O.A. Boije (11) var de första som beskrev radiumbestrålningens effekter. En radiumenhet grundades på Kvinnokliniken 1926.

Ett antal behandlingsrapporter publicerades i våra medicinska tidskrifter (11), men

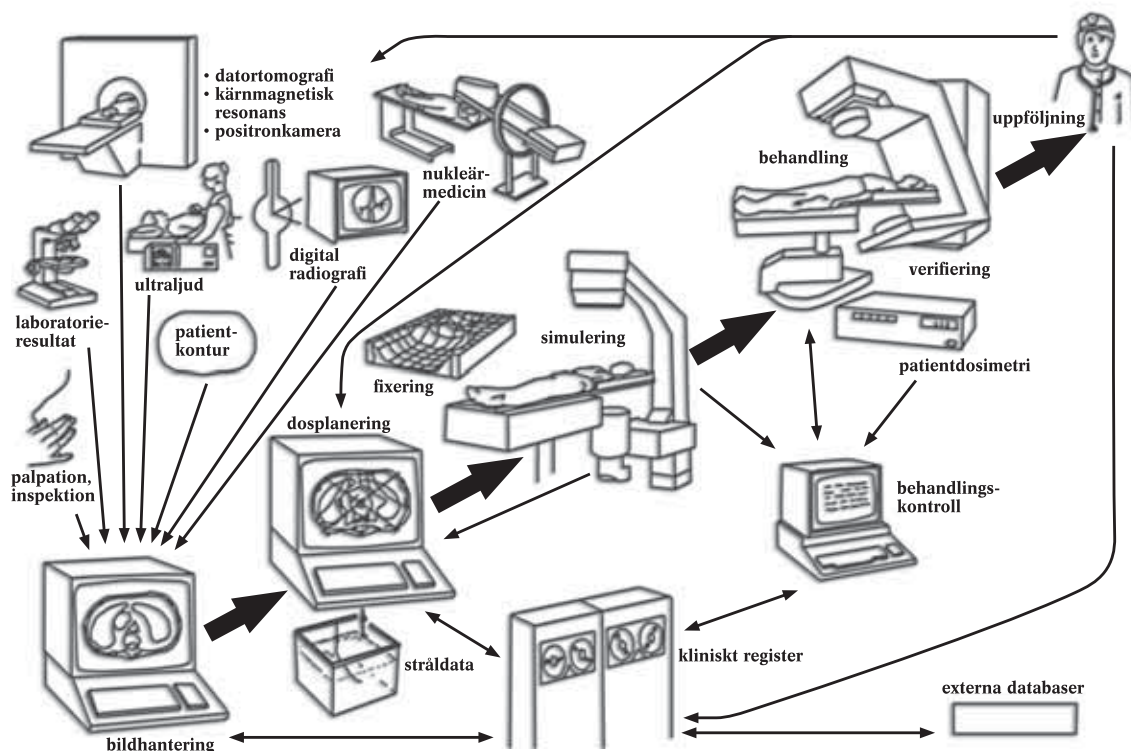
de första som hade inflytande var Gustaf-Adolf Wetterstrand (1874–1959) vid Maria sjukhus, Gösta Jansson (1887–1959) vid Kirurgiska sjukhuset och Sakari Mustakallio (1899–1989) vid Röda Korsets sjukhus. Wetterstrand hade startat postoperativ strålbehandling av bröstcancer (13). Jansson var intresserad av röntgenstrålningens biologiska verkningar. Mustakallio studerade bentumörer och blev senare förgrundsgestalten inom strålterapi. År 1936 grundades Strålbehandlingsinstitutet vid Helsingfors Allmänna Sjukhus. Mustakallio blev överläkare för institutet. Konkurrensen mellan docenterna Gösta Jansson och Sakari Mustakallio var jämn om professuren i medicinsk radiologi som hade grundats vid Helsingfors universitet 1949. Mustakallio utnämndes 1950.

Utveckling mot modern strålterapi

I fråga om extern strålbehandling av djupt liggande tumörer var man tidigt medveten om begränsningarna hos 200 kV röntgenstrålning, vilka man försökte reducera med korseldsbestrålning från många fält, rotations-, pendel- och konvergensbestrålning. Genom kärnfysikaliska framsteg under andra världskriget blev artificiella radionukleotider tillgängliga. Starka koboltpreparat (60 Co) med små dimensioner möjliggjorde extern gammabestrålning med långa behandlingsavstånd. Koboltkanonerna ersatte snabbt radiumkanonerna.

Två framsteg under 1950-talet revolutionerade strålbehandlingen: megavoltterapien infördes i stora delar av Amerika och Europa, och strålbiologiska experiment ledde till be- greppen cellernas överlevnadsfraktion och hypoxiska celler.

Koboltkanonerna dominerade på 1950- och 1960-talen, men snart utvecklades elektronacceleratorer, betatroner och linjära acceleratorer, som producerade högenergetisk röntgenstrålning. Man kan också utnyttja det primära elektronknippet för behandling. Strålningen med megavoltenergi producerar sin maximala jonisering djupt under huden, vilket effektivt eliminerar hudens stråltolerans som begränsande faktor. Under röntgenperioden var huden den vävnad som främst begränsade stråldosens storlek. Megavoltstrålningens penetration tillät bestrålning av djupt liggande tumörer. Avsaknaden av akuta hudreaktioner och ökad tumördos förändrade strålterapi totalt. Längre avstånd mellan



Figur 1. Schematisk bild av hur moderna radiologiska metoder och datorteknik kan utnyttjas för stråldosplanering samt informationsflöppet i det nordiska CART-programmet. (Källa Finlands Läkartidning 1997:52, s. 1141, Holsti, LR)

strålkälla och patient tillät användandet av relativt stora fält (14–16).

Nya krav på den fysikaliska dosimetrin ställdes. Den gamla dosenheten R ersattes med den ur fysikalisk synpunkt mera adekvata dosenheten "rad" baserad på energiabsorptionen i vävnader, som sedan i SI-systemet omskrevs till "gray" (Gy). Även med avseende på den praktiska stråldosplaneringen har de nya hjälpmedlen ställt stora krav. Denna planering har i hög grad kunnat förfinas bl.a. genom nya radiologiska diagnostiska metoder, speciellt datortomografi i kombination med sofistikerade dosplaneringsdatorer. Betydande nordiska insatser har här gjorts inom det s.k. CART-programmet, computer aided radiotherapy (Figur 1) (1). I Finland utvecklades ett nytt dosplaneringssystem. Ett alltmer detaljerat anatomiskt underlag och mera avancerade beräkningsmetoder gör det möjligt att fastställa den 3-dimensionella målvolymer. Dosplaneringen var länge endast 2-dimensionell.

Klinisk strålbibliologi

Inom cellulär och klinisk strålbibliologi upptäcktes och prövades nya sätt att öka effektiviteten av strålbibliologi (17, 18). Syrebrist visades medföra strålbibliologi, och senare har faktorer som gäller reparation, repopulation och reoxygenation stått i centrum för analysen av strålbibliologiens akuta och sena effekter i normala vävnader och tumörer. Av störst praktiskt intresse är dock de försök som gjordes att genom förändring av fraktioneringsmönstret öka strålbibliologiens effekt (19). Strålbibliologiens biologiska bas har starkt utvecklats sedan 1950- och 1960-talen (20, 21).

Tumörer är heterogena till sin natur, och därför är kvantitativa responsmätningar inte tillförlitliga. Normala friska vävnader är i princip homogena, och mätningen av strålningens effekter kan i dem göras mer tillförlitligt. De friska vävnaderna är referensvävnader i strålbibliologi.

En av de viktigaste utvecklingslinjerna inom strålningsbiologin har varit den cellkinetiska forskningen av tumörer hos människan (22). Detta har redan inverkat och kommer fortsättningsvis att inverka på stråldoseringen. Vid s.k. split course-strålbehandling togs en cirka två veckors paus för att spara friska vävnader. Man antog att reoxygenation äger rum i tumörerna och att det inte sker någon proliferation (23). För att kompensera pausen höjde man totaldosen med 10 procent (23). Utan kompensation skedde det vid skivepitelkarcinom i huvudet och halsen en accelererad repopulation under pausen eller under den utdragna strålbehandlingen (24). Vid adenokarcinom i prostata sker detta å andra sidan inte, eftersom de tillväxer långsamt (25).

Att undvika skador på normalvävnad är ett ytterst viktigt mål för strålbehandlingen. Snabbt tillväxande friska vävnader som hud och slemhinnor reagerar snabbt på strålbehandling, i allmänhet redan under behandlingens gång, och de läks snart efter behandlingen. Däremot uppkommer skadan i långsamt tillväxande friska vävnader, som lungor och ryggmärg, först flera månader efter det att strålbehandlingen avslutats, och den kompensatoriska tillväxten inleds också sent i dem.

I snabbt växande tumörer måste man ge behandlingen inom en kort tid (accelererad fraktionering). Då kan de akuta reaktionerna vara kraftiga, men de läks. Vid långsamt växande tumörer är det lämpligt att ge strålbehandling ungefär inom normal total behandlingstid (hyperfraktionering). Då är de akuta reaktionerna mindre och man kan undvika sena skador, tumören reagerar däremot bra.

Molekylär biologi – ny biologi

Strålbehandlingens biologiska grundval (20, 21) har utvecklats från klassisk strålningsbiologi till strålningsbiologi som grundar sig på molekylärbiologi (26, 27). Molekylärbiologin med sina nya begrepp kommer att förändra den traditionella strålningsbiologin och det strålningsbiologiska tänkesättet (26, 27). De klassiska strålningsbiologiska iakttagelserna står kvar (27), men man har fått bättre klarhet i hur DNA-skadan repareras, och de reparerande enzymerna har kunnat fastställas. Man känner bättre till förändringarna på cellnivå (Figur 2). Den nya biologin, som influeras av cancerbiologin och molekylärbiologin, kan revolutionera cancerbehandlingens begrepp (26).

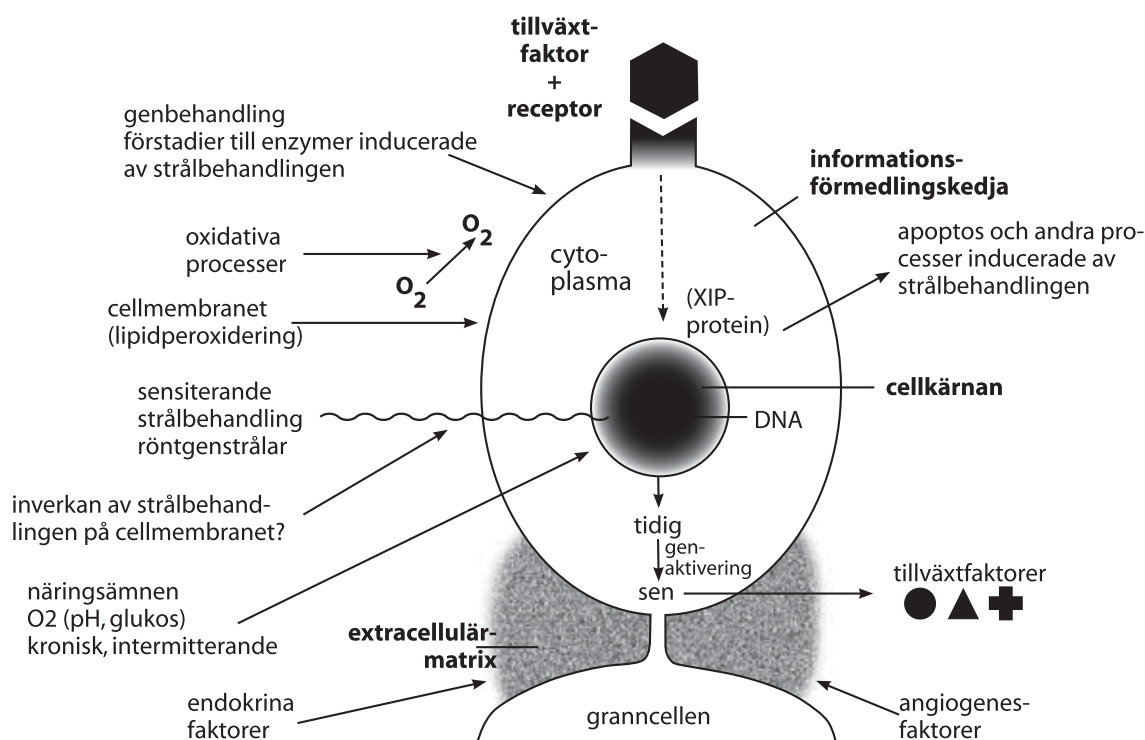
Lokal kontroll

På 1970- och 1980-talen ansåg man att lokala recidiv tydde på att canceren var mycket högradigt malign och på att dessa patienter hade latent metastaser redan vid primärbehandlingen. Man satsade inte på att bemästra sjukdomen lokalt. Senare har det framhållits att behandlingsresultatet är beroende av den lokala kontrollen, som ökar chansen för överlevnad (28, 29). Lokala recidiv ökar antalet metastaser. Man har lyckats minska de lokala postoperativa recidiven med strålbehandling. En absolut förutsättning för tillfrisknande är att primärtumören och de regionala lymfknutorna förstörs. Om canceren inte helt försvinner har behandlingen misslyckats. Inom strålbehandlingen innebär ett partiellt behandlingssvar ett misslyckande (30).

Utvecklingen inom strålbehandlingen grundar sig först och främst på tillämpningen av strålningsbiologiska principer (31, 32), samt delvis på den tekniska utvecklingen. Den viktigaste orsaken till recidiv efter strålbehandling är en ökad tillväxt och repopulation av cancerceller som överlevt strålbehandlingen. Då behandlingstiden blir längre ökar mängden lokala recidiv, bland annat vid huvud- och halscancer. Den mest effektiva metoden att motverka detta är att skära ner behandlingstiden. För att uppnå en kortare behandlingstid kan patienten ges flera doser om dagen medan den totala dosen och dosen per gång förblir nästan oförändrade (accelererad fraktionering). En annan möjlighet är hyperfraktionering, som innebär en mindre engångsdos än vanligt två till tre gånger om dagen utan att den totala behandlingstiden förkortas. Den totala dosen är dock större. Båda metoderna ger ungefär 15 procent bättre lokal kontroll av huvud- och halscancer jämfört med sedvanlig fraktionering (32, 33). Med enbart strålbehandling kan man kurativt behandla en betydande del av fallen av skivepitelcancer och adenokarcinom, som huvud- och halscancer, prostatacancer samt cancer i livmoderhalsen och livmoderkroppen (29, 34).

Utveckling av kurativ strålterapi

På 1920-talet började Coutard följa patienternas kliniska tillstånd och strålbehandlingsreaktioner under behandlingen, och han inledde också den kliniska uppföljningen av patienterna. Strålbehandling, som under den första tiden förblev palliativ, utvecklades på



Figur 2.

Strålbiologiska effekter på cellnivå. Förutom DNA kan cellmembranets, cellplasmans och cellkärnans proteiner vara strålskadans objekt. Generna aktiveras och nya proteiner uppstår. Tillväxtfaktorer och cytokiner kan uppstå och utsöndras. Reparationsenzymerna vid DNA-skada har komplicerade mekanismer. (Källa Kliniken säteilybiologia, Red. T. Lahtinen och LR Holsti, Duodecim 1997, s. 14, Holsti LR samt Coleman CN, Semin Radiat Oncol 1996;6, s. 246).

1930-talet till en kurativ behandlingsmetod, vars betydelse efter det bara har vuxit.

Efter Paris och Manchester har M.D. Anderson Hospital i Houston i Texas varit en central impulsgivare inom strålbehandlingen från 1960-talet fram till slutet av 1980-talet, tack vare Gilbert H. Fletcher. Fletcher undersökte förhållandet mellan dos och respons vid olika cancerformer samt analyserade systematiskt orsaken till att behandlingar misslyckades. Utgående från detta finslipade han sin behandlingsteknik och förbättrade sina behandlingsresultat (16, 35). Fletchers läror spreds över hela världen (36).

Man kan se behandlingen av Hodgkins sjukdom som ett gott exempel på hur den kurativa strålbehandlingen har utvecklats. Denna obotliga sjukdom gick att bota genom målmedveten strålbehandling på 1960-talet, då Henry Kaplan vid Stanford universitet

utvecklade strålbehandlingen vid Hodgkins sjukdom så att den omfattade alla kända områden med lymfknotor (37). Med den framgångsrika behandlingen av Hodgkins sjukdom som exempel blev strålbehandling av många andra cancerformer effektivare; detta gäller bland annat seminom, men framför allt cancer hos barn.

Strålbehandlingens möjligheter som kurativ behandling förbättrades i avgörande grad av utvecklingen av megavoltapparater, framför allt lineära accelerators, på samma gång som den strålningsbiologiska forskningen gick framåt. Man kunde ta i bruk strålning som trängde på djupet, öka doserna och skydda friska vävnader. Den kurativa strålbehandlingens femårsresultat blev betydligt bättre (34, 38). Bland annat botas 90 procent av patienterna med tidig huvud- och halscancer samt 90 procent av dem med tidig Hodgkins

sjukdom, och av fallen av cancer i prostata och urinblåsa kan 75 procent botas.

Målriktad strålbehandling har vunnit terräng. Tredimensionell avbildning samt utvecklingen av datorer och dosplaneringsprogram har möjliggjort en konform, tredimensionellt planerad strålbehandling, alltså en målriktad strålbehandling. Man kan definiera målområdet exaktare, och med bättre dosfördelning minskar strålb belastningen på den omgivande friska vävnaden (34).

Strålbehandlingsläkarna har alltid haft ett helhetsansvar för sina cancerpatienter, de har haft egna vårdavdelningar och de har följt upp sina patienter. Sedan 1930-talet har strålbehandling varit en egen klinisk specialitet i Sverige och Storbritannien; i Finland har det varit det sedan mitten av 1960-talet när den gamla specialiteten röntgenundersökningar och -behandling avskaffades. Den tekniska utvecklingen och strålbehandlingsfysikens utveckling har gått hand i hand. Multiblads-kollimatorer och datorstyrda behandlingsapparater har möjliggjort 3D-dosplanering av behandlingen.

Strålbehandlingens utveckling i Finland

Röntgenbehandling bedrevs vid länssjukhusen från 1920-talet ända till 1960-talet. Finlands första strålbehandlingsklinik öppnades i Helsingfors 1936 under Sakari Mustakallio. Han lyckades få en fysikertjänst och en patologi tjänst till kliniken. Kliniken hade inga utbildade strålbehandlingsläkare, alla hade utbildning i röntgenundersökning och behandling. Mustakallio besökte Radiumhemmet i Stockholm samt några cancercentra i USA och tog lärorna med sig hem. Kliniken hade röntgenbehandlingsapparat samt en radiumkanon. På sin 85-årsdag år 1955 fick president Paasikivi en liten koboltkanon i födelsedagspresent av Nikita Chrusjtjov från Sovjetunionen. Kanonen som var 400 Ci placerades i en specialbyggd bunker på Strålbehandlingsklinikens gård och kallades "Nikita". År 1962 flyttade strålbehandlingskliniken från Unionsgatan till ett modernt 8-våningssjukhus i Mejlans (39). I utrustningen ingick 2 betatroner, senare ett flertal linjära accelerators. Kliniken hade sju vårdavdelningar. Konform dosplanering togs i bruk på 1990-talet, och Finland har i dag 11 strålbehandlingscentra med sammanlagt 30 accelerators.

Mustakallio var pionjär på konservativ behandling av bröstcancer (40). Sedan hans

dagar har bröstcancer varit ett centralt forskningsobjekt i Finland. Vid Helsingforskliniken har dessutom fraktionering, lungcancer, lymfom, cancer i huvud-halsregionen, sarkom, melanom m.fl. utgjort viktiga forskningsobjekt. Klinisk strålbiologi och speciellt fraktionering har varit ett varumärke för kliniken (23, 41, 42). Det bör även nämnas att Kotkafödde Carl von Essen som gjort karriär i USA har deltagit med uppmärksam forskning i diskussionen om tidsfaktorn (43).

Prof. Lars R. Holsti

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar

PB 180

00029 HNS

Referenser

1. Holsti LR. Sata vuotta syövän sädehoitoa. *Finlands Läkartidn* 1997;52: 1137-43.
2. Krogus A. Om ett med Röntgenstrålar framgångsrikt behandlat fall af periostalt sarkom i skallen. *Finska Läkaresällsk Handl* 1903;45:65-77.
3. Regaud C, Coutard H, Hautant A. Contribution au traitement des cancers endolaryngés par les rayons -X. *X Internat Congr d'otol* 1922:19-22.
4. Coutard H. Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920-1926. *Am J Roentgenol* 1932;28:313-331.
5. Coutard H. Principles of x-ray therapy of malignant disease. *Lancet* 1934;July 7:1-8.
6. Paterson R. The radical x-ray treatment of the carcinomata. *Br J Radiol* 1936;9:671-679.
7. Paterson R. Studies in optimum dosage. The Mackenzie Davidson Memorial Lecture. *Br J Radiol* 1952;15:505-516.
8. Jansson G. Tidsfaktorns betydelse vid röntgenbehandling. *Finska Läkaresällsk Handl* 1942;85:731-734.
9. Strandqvist M. Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol* 1944;Suppl 55:1-300.
10. Eskelin K. Radiumterapi. *Finska Läkaresällsk Handl* 1913;56:321-327.
11. Boije OA. Erfarenheter af radiumbehandling vid lifmoderkräfta. *Finska Läkaresällsk Handl* 1916;58:1:485-506.
12. Holsti LR. Sädehoidon alkuaajat Suomessa. *Finska Läkartidn* 2001;56:4096-99.
13. Wetterstrand GA. Om den postoperativa, s.k. profylaktiska röntgenbestålningen vid bröstkräfta. *Finska Läkaresällsk Handl* 1929;71:261-267.
14. Holsti LR, Taskinen PJ. Mergavoltterapi. *Duodecim* 1965;81:548-555.
15. Kaplan HS. Historic Milestones in Radiobiology and Radiation Therapy. *Semin Oncol* 1979;6:479-489.
16. Fletcher GH. Regaud Lecture Perspectives on the History of Radiotherapy. *Radiation Oncol* 1988;12:253-271.
17. Holsti LR. Radiobiologisia näkökohtia sädehoidossa. *Duodecim* 1960;76:657-670.
18. Holsti LR, Taskinen PJ. Modern radiobiological views in radiotherapy. *Ann Chir Gyn Fenn* 1966;55:307-312.
19. Thames Jr HD. Early fractionation methods and the origins of the NSD concept. *Acta Oncol* 1988;27:89-103.
20. Fowler JF. Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:16-21.
21. Withers HR. Biological basis of radiation therapy for cancer. *Lancet* 1992;339:156-159.
22. Tubiana M. L.H.Gray medal lecture: Cell kinetics and radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1471-89.
23. Holsti LR. Clinical experience with split-course radiotherapy. A randomized trial. *Radiology* 1969;92:591-597.

-
24. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131–146.
 25. Kajanti M, Holsti LR, Holsti P, Möykkynen K. Effect of split-course radiotherapy on survival and local control in advanced localized prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:211–216.
 26. Hall EJ. Molecular biology in radiation therapy: the potential impact of recombinant technology in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1019–28.
 27. Coleman CN. Clinical applications of molecular biology in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:245–249.
 28. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:653–660.
 29. Tubiana M. The role of local treatment in the cure of cancer. *Eur J cancer* 1992;28A:2061–69.
 30. Holsti LR. Primaarikasvaimen hallinta – syövän hoidon avainongelma. *Duodecim* 2002;118:779–786.
 31. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer – the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:831–836.
 32. Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Semin*
 33. Horiot JC, Lefur RN, Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma. Final analysis of a randomised trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231–241.
 34. Joensuu H, Holsti LR, Suoranta H, Mänttinen M. Säteehoito. *Duodecim* 1996;112:1672–1722.
 35. Fletcher GH. The evolution of the basic concepts underlying the Practice of radiotherapy from 1949 to 1977. *Radiology* 1978;127:3–19.
 36. Holsti LR. Development of clinical radiotherapy since 1896. *Acta Oncol* 1995;34:995–1003.
 37. Kaplan HS. Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1966;19:350–367.
 38. Tobias JS. Clinical practice of radiotherapy. *Lancet* 1992;339:159–163.
 39. Holsti LR. How radiation oncology emerged as a clinical discipline in Finland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:793–798.
 40. Mustakallio S. Conservative treatment of breast carcinoma – review of 25 year follow-up. *Clin Radiol* 1972;23:110–116.
 41. Holsti LR, Salmo M, Elkind MM. Unconventional fractionation in clinical radiotherapy. *Br J Cancer* 1978;37,Suppl III:307–310.
 42. Kajanti M, Blomqvist C, Lehtonen H, Kouri M, Wiklund T, Holsti LR. Biweekly dose escalation in curative accelerated hyperfractionation for advanced head and neck cancer: A feasibility Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:837–840.
 43. von Essen CF. Roentgen therapy of skin and lip carcinoma. Factors influencing success and failure. *Am J Roentgenol* 1960;83:556–570.

Onkologernas historia i Finland

EEVA NORDMAN

Antalet cancerfall växer i Finland med ca 30 procent på femton år.

För närvarande diagnostiseras 27 000 cancerfall årligen, för 50 år sedan bara 8 000 fall. De flesta patienter får onkologisk behandling, strålbehandling eller/och läkemedelsterapi ofta i kombination med kirurgi.

Utvecklingen av behandlingsmetoderna för cancer har varit magnifik. Specialiteten började som bisyssla för radiologer, men den har under årtiondena vuxit till ett betydande specialområde.

Femårsöverlevnaden för cancerpatienter på 1950-talet var endast 20 procent. Talet har stigit till ca 60 procent under de senaste årtiondena. Med intensiv aktivitet i diagnostik, behandling och forskning i cancer kan närmare 70 procent av patienterna nå femårsöverlevnaden i framtiden.

Strålbehandling på röntgenavdelningar

Det kan vara svårt för unga läkare att föreställa sig vilken behandling cancerpatienter fick för 60 år sedan. Den enda icke-kirurgiska behandlingsmetoden var den konventionella röntgenterapi, som gavs på röntgenavdelningar på de större sjukhusen. Behandlingen var ofta palliativ, men ytliga cancersvulster som till exempel hudtumörer och larynxcancer kunde ofta botas helt med strålbehandling (radioterapi) (1, 2). De flesta röntgenbehandlingsapparater hade skaffats till Finland på 20-talet. Radiologispecialiteten hette röntgendiagnostik och -behandling ända till år 1960. Den blivande röntgenologen eller radiologen fick ett års utbildning på Strålbehandlingskliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

De första radioterapeuterna

Den första läkaren i Finland som hade strålterapi som huvudsyssla var Sakari Mustakallio, som ursprungligen tänkte bli kirurg men blev intresserad av röntgenstrålar. År 1936 blev han chefläkare för strålbehandlingsavdelningen vid Helsingfors allmänna sjukhus på Unionsgatan. Han utnämndes till professor i medicinsk radiologi vid Helsingfors universitet 1950, en tjänst som han hade till sin pensionering 1967. Under prof. Mustakallios tid fullbordade sju radiologer sin subspeciali-

tet inom strålterapi. År 2006 hade totalt 144 läkare antingen subspecialitet i radioterapi (Tabell I) eller specialitet i onkologi och radioterapi, som 1966 blev en huvudspecialitet. Onkologi (cancersjukdomar), som specialiteten nu heter, är egentligen ett ganska nytt specialområde inom medicinen.

Ny behandlingsapparat

Det var naturligt att de första radioterapeuterna medverkade vid utvecklingen av högvoltsterapi tillsammans med sjukhusfysikerna, som hade en viktig roll i de framsteg, som gjordes inom både strålterapi och isotopmedicin. Den första megavoltapparaten, en koboltkanon på 400 curie, anlände redan 1956 till Strålbehandlingskliniken, som en sovjetisk donation till president Paasikivi.

Från och med 1960-talet skaffades flera koboltapparater och lineäracceleratorer till

FÖRFATTAREN

MKD **Eeva Nordman** är professor emerita i onkologi och radioterapi vid Turun yliopisto samt tidigare chefläkare för Cancerkliniken vid ÅUCS. Hon har forskat i strålterapi av tumörer, i tumörimmunologi, speciellt radioaktiva isotoper för visualisering av tumörer och deras beteende under strålterapi med PET-isotoper.



Bild 1.
Nordiska radioterapiklubbens möte i Åbo 1975. Fr.v. Eeva Nordman, Jerzy Einhorn, Antero Voutilainen, en svensk forskare, Aatto Kortekangas, Lars Holsti, Sigvard Kaae, Martin Lindgren och Pentti Taskinen.

sammanlagt nio finländska sjukhus. Cancerorganisationer på olika orter i landet gjorde ett jättelikt arbete genom att inrätta 350 vårdplatser och köpa fyra koboltapparater för behandling av cancer. På 1970-talet ersattes koboltapparaterna av acceleratorer. Samtidigt blev dosplaneringen datorstyrd. Och nu år 2007 finns det 32 acceleratorer vid 11 sjukhus.

Bristen på radioterapeuter/onkologer

Det största problemet inom cancervården på 1960- och 1970-talen var bristen på radioterapeuter på landets nio sjukhus med avdelningar för radioterapi. Antalet läkare i Finland var litet och unga läkare var föga intresserade av cancer trots att strålterapi hade blivit intensiv och krävande. Behandlingen av cancer även med läkemedel hade utvecklats kraftigt. Hormonbehandling av bröstcancer och prostatacancer var allmänt redan på 1950-talet. På 1960-talet användes enstaka cytostatika, t.ex. cyklofosamid och 5-fluorouracil. Så småningom började man kombinera flera cytostatika med olika effekter

Tabell I
De första radioterapeuterna i Finland

Sakari Mustakallio
Marja Koulumies
Antero Voutilainen
Seppo Niklander
Kai Malmio
Lars R Holsti
Pentti J Taskinen
Eeva Nordman
Ann-Lis Hjelt
Bror-Åke Söderlund
Pentti Rissanen
Urpo Tikka
Erkki Himanka
Rauno Torsti
Reijo Salmi
Matti Mäntylä

på cancerceller och med olikartade biverkningar. Vid många cancerformer förbättrades överlevnaden, speciellt i fråga om lymfom och testistumörer samt barns maligniteter. Också adjuvant behandling utvecklades kraftigt, och t.ex. femårsöverlevnaden i bröstcancer ökade betydligt. Både strål- och cytostatika-behandling blev mycket mer tidsödande än förr. Under de senaste åren har nya metoder utvecklats, t.ex. antiangiogenetisk behandling och antikroppsterapi.

Onkologens arbetsbörda

Arbetsbördan var kolossal för de första specialister som anställdes på sjukhus utanför huvudstaden på 1960-talet. Som den enda specialisten måste överläkaren starta den nya aktiviteten med högvoltsterapi och ny läkemedelsterapi, undervisa personal, ta hand om sängliggande patienter på vårdavdelningar, förbereda dosplanering tillsammans med fysikern och röntgensköterna, samt undersöka nya och gamla patienter på polikliniken. Samtidigt måste ortens enda specialist kämpa hårt med sjukhusets administration för nyanskaffningar, personal och förstås följa den internationella utvecklingen av specialiteten. Vid några sjukhus hörde även isotopdiagnostik till avdelningen.

Onkologer höll föredrag om hälsofrämjandet för allmänheten och skrev i lokala tidningar om maligna sjukdomar och deras förebyggande. Arbetet påverkades negativt av andra specialistläkares överkritiska och pessimistiska uppfattning om vår verksamhet. "Patienten fick något slags fiktiv strålbehandling" kunde man höra vid lunchen i sjukhusets matsal. Det frågades även ibland vad man riktigt gjorde under dagens lopp, "Trycker du på en knapp?" och liknande. Efter många års strävanden började betydelsen av de onkologiska behandlingarna klarna. Arbetet inom den egen avdelning med sjukskötare och fysiker förflöt i allmänhet bra. År 2006 fanns det 132 onkologspecialister i arbetsför ålder (3). Av fysikerna arbetar 30 inom strålterapi.

Samarbete med andra specialister

Samarbetet med andra specialiteter som behandlade cancer blev intensivare med åren. Gynekologerna hade länge varit pionjärer inom intrakavitär strålbehandling, som först gavs med radium och senare med kobolt-60, iridium-192 eller cesium-137 med efterladd-



Bild 2.
Lars Holsti, Pentti Taskinen, Eeva Nordman och Matti Mäntylä vid Nordiska radiologkongressen i Oslo 1983.

Tabell II
Ordförande för onkologerna

Terapiklubben

Pentti Taskinen	1967–1969
Pentti Rissanen	1969–1970
Väinämö Nikkanen	1970–1971

Terapisektionen inom Radiologföreningen

Rauno Torsti	1971–1973
Eeva Nordman	1973–1976
Matti Mäntylä	1976–1979
Antti Ojala	1979–1983
Reijo Salmi	1983–1987
Seppo Pyrhönen	1987–1991
Pirkko Kellokumpu-Lehtinen	1991–1993

Onkologiföreningen i Finland

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen	1994–1998
Taina Turpeenniemi-Hujanen	1999–2002
Seppo Pyrhönen	2003–2006
Risto Johansson	2007–

ningsapparater. Patienter med tumörer i huvudet och halsområdet undersöktes i en gemensam session med otologer. Barnläkare tog hand om pediatrika patienter i samarbete med onkologer. Tillsammans med hematologer inleddes benmärgstransplantationer vid lymfom 1982. Samarbetet med kirurgerna utvidgades också.

Terapiklubben/Onkologföreningen grundas

År 1967 fanns det redan sex finländska sjukhus med en högvoltsavdelning, och sju radiologer hade subspecialitet inom radioterapi. Tio läkare höll på att fullfölja utbildningsfasen.

Det behövdes en nationell organisation för att främja onkologin, och i oktober 1967 under radiologkongressen i Oslo grundades Radioterapiklubben av fem läkare: Holsti, Malmio, Nordman, Taskinen och Voutilainen. Det var viktigt för en snabbt växande specialitet att skapa ett forum för onkologernas intressen, för planering av utbildningen av både medicine kandidater och läkare under specialisering samt för kartläggning av behovet av nya tjänster och apparatur. Terapiklubben (Tabell II), sedermera Terapisektionen, verkade inom Radiologföreningen i Finland.

År 1992 grundades Suomen Onkologiyhdistys – Finsk Förening för Terapeutisk Radiologi och Onkologi som behövdes för att bättre bevaka onkologernas och andra cancerläkares och -forskarens intressen. Många gynekologer, patologer och cancerforskare har anslutit sig till föreningen, och likaså de sjukhusfysiker som arbetar inom radioterapi.

Redan 1978 initierades Sakari Mustakallio-föreläsningen av Radiologföreningen i Finland och föreläsningen har hållits 29 gånger. De första föreläsarna var Sakari Mustakallio, Ahti Rekonen, Antero Voutilainen, Lars R. Holsti, Kalevi Kiviniitty, Pentti J. Taskinen, Eeva Nordman och Erik Spring (4).

Den vetenskapliga aktiviteten utvidgades på 1970-talet. Onkologerna har presterat ett förvånande stort antal avhandlingar, sammanlagt mer än 74. Det betyder att över hälften av onkologerna har disputerat. Av hela läkarkåren har en femtedel åstadkommit en avhandling (3). Av onkologerna är 46 docenter. De flesta onkologer hör till internationella, skandinaviska (Bild 1) och europeiska yrkesföreningar samt deltar flitigt i vetenskapliga konferenser (Bild 2). Behandling av cancersjukdomar är en mycket utmanande specialitet som lyckligtvis nuförtiden lockar många begåvade unga läkare.

Prof. emerita Eeva Nordman

Kuppigatan 9 C 45

20520 Åbo

eevnor@utu.fi

Referenser

1. Coutard H: Rontgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. *Am.J.Roentg.* 28, 313–331, 1932.
2. Taskinen P J : Radiotherapy and TNM classification of cancer of the larynx 1969.
3. Läkare 2006. Finlands Läkarförbund .
4. Suomen Onkologiyhdistyksen historiikki, E Nordman, R Johansson och T. Turpeenniemi-Hujanen 2003.

Första handslaget avgörande för relationen

Jag vandrar genom sjukhusområdet i Mejlans mot Kliniken för cancersjukdomar och försöker tänka mig detta som mitt inledande besök efter att jag drabbats av och fått diagnosen cancer. Vilka känslor har jag? Ängest, sorg, ilska, utmattning, allt i ett enda myller...

Det går inte så bra att sätta sig in i den här situationen. Jag har ju inte cancer.

Heidi Nymans mormor drabbades av cancer på 1970-talet och fick återfall på 1980-talet då Heidi gick i skola. Om hon var ledig från skolan kunde hon följa med sin mormor till Kliniken för cancersjukdomar. Nu jobbar Heidi själv där och har ett år kvar av sin specialisering på onkologi.

– Visst kan det hända att det inte kändes så främmande att komma hit och jobba just för att jag hade varit här med mormor.

Heidis mormor dog 1990.

– Jag blev nog intresserad av området också under studietiden. Onkologikursen var väldigt bra ordnad så jag ville pröva på det och hade ett kort vikariat här. Nu har jag varit här i över tre år och blir färdig specialist om ungefär ett år.

Hur ödesdigert är det för en patient att få diagnosen cancer?

– Det är väldigt olika. För en del är det en jättedramatisk upplevelse och för andra inte. Det korrelerar inte med det läkaren upplever ur medicinsk synvinkel, om det är en snäll cancer eller en mer allvarlig situation, och hurdan prognosen är. Också patientens livsskede påverkar hur nyheten tas emot.

– Till en början tyckte jag det var svårt att säga till en patient "Så här kanske du känner nu", för inte var det ju jag som hade drabbats av cancer.

I vilken livssituation är man som mest sårbar för en så allvarlig sjukdom som cancer?

– Det är förstås dramatiskt då unga människor drabbas av cancer, men kanske ändå värst för dem som har små barn. Den som redan är mor- eller farförälder har sett en hel del av livet och kanske tycker att cancer också hör till livet på något sätt. Men det är klart att de också tycker att de har mycket att ge än och tar det mycket hårt.

I allmänhet har patienterna fått information om sin cancer då de träffar Heidi. I utredningar på annat håll har det konstaterats vilken form av cancer det är, och i en del fall har kirurgerna också informerat.

– Unga personer som fortfarande är verksamma inom arbetslivet finner ofta forumen för information själva, i böcker och på Internet till exempel.



Heidi Nyman trivs på Kliniken för cancersjukdomar. Om ett år blir hon färdig onkolog.

– Den första mottagningen här på kliniken får ta lång tid i anspråk, upp till en timme.

Vilka frågor brukar patienten ställa då?

– Hur går vi till väga nu? Vilka behandlingsmöjligheter finns? Många frågar också om sin prognos. Det är dessvärre svårt att i ett tidigt skede säga vilken prognos en patient har.

– Vi pratar också mycket om olika vårdformer, om hur vården går till och vilka eventuella biverkningar den har.

Informationen är diger under detta första möte, vilket gör det nödvändigt att i ett senare skede upprepa det man sagt.

– Många har sovit dåligt natten innan och är nervösa för sitt besök här.

Hurdan är du som person när du tar emot patienter?

– Det gäller ju att läsa situationen från och med det första handslaget och notera vilken respons jag får i början. Patienterna har bättre och sämre dagar under behandlingens gång, vilket också påverkar diskussionen.

Samma vård för alla?

Går det att åstadkomma en jämlik vård av cancerpatienter inom den offentliga sektorn?

– Vi har riktlinjer för vilka kriterier som skall följas då vi tar i bruk nya mediciner. Jag anser att vården inom kliniken är rätt så jämlik. Men det finns skillnader mellan olika universitets-sjukhusområden. Varje universitetsklinik har möjlighet att bestämma om sin vårdlinje, men man strävar efter att göra upp nationella vårdlinjer.

– Vi har många möten då vi fattar beslut om vårdlinjerna för olika tumörgrupper, dock så att individuella aspekter i fråga om patienterna tas i betraktande.

Vilka aspekter är det?

– Främst andra sjukdomar och vilken behandling personen klarar av.

Handlar det också om att hitta en medelväg med mediciner som är tillräckligt bra men också tillräckligt billiga?

– Visst strävar vi kanske efter en billig medicin, men när beslutet fattas om vilken medicin man börjar med, spelar

kostnaden inte längre någon roll, eftersom vi redan har lov att använda den medicinen inom kliniken.

– Patientens poliklinikavgifter är desamma oberoende av vilken medicin vi beslutar oss för.

Har du råkat ut för någon patient som har sagt att ni ska använda de allra bästa medicinerna och att priset inte spelar någon som helst roll?

– Nej, det har inte skett. Patienterna räknar nog med att vi erbjuder det vi anser är bra. Det kan däremot bli tal om pengar då den aktiva behandlingen har avslutats och vi inte längre kan ta i bruk ytterligare en linje cytostatika. Då kan patienten bli besviken och fundera på om det beror på att hon eller han inte har pengar.

– Men också det beslutet har förstås fattats ur medicinsk synvinkel!

Det måste ju vara väldigt obehagligt att meddela patienten att vården håller på att avslutas ...

– Jo, det är det! Vi försöker varna patienten i förväg då vi kommer till det sista behandlingsförsöket.

Ger fyra hälsa?

En ny privat cancerklinik har slagit upp sina dörrar i Helsingfors den här hösten. Hur kommer en sådan klinik att påverka vården?

– Den ger patienterna möjligheter, men jag tror inte att den kommer att förändra vården här på vår klinik. Det är ju redan möjligt att få cytostatikabehandling inom den privata sektorn i Helsingfors. Den här nya kliniken skall dock eventuellt ge också strålbehandling, vilket är nytt inom den privata sektorn.

Varför skulle en patient välja den privata kliniken framför er? Är det om den sista behandlingen inte gett resultat?

– Det finns de som söker en second opinion, eller en annan behandling. Det kan hända att man inom den privata sjukvården har möjlighet att ta i bruk en sådan medicin som inte direkt har indikationer som gör så att vi skulle kunna använda den här på vår klinik.

Finns det någon forskning om resultaten av detta?

– Inte så klara resultat att vi skulle börja använda dessa preparat. Men visst kan man ju tänka sig att någon kombination av läkemedel kan vara till nytta. Men för att samhället skall betala för dem krävs klara forskningsresultat.

Hur mycket måste man betala för den här privata vården?

– Jag kan inte ge dig direkta summor. Laboratorieprover, datortomografier och röntgenundersökningar måste ju också skötas privat. Så det blir nog dyrt!

Jag kan tänka mig att många är redo att sälja sitt hus för att gripa tag i den sista chansen ...

– Många är desperata och säljer säkert av sin egendom för att få litet tilläggs-tid, men resultatet är ju inget man kan garantera.

– Mig veterligen finns det ingen av läkarna här på vår klinik som ger behandlingar på någon privat klinik. Visst kan någon ha privatmottagning för kontroller och dylikt, men jag känner ingen här som skulle ge cytostatikabehandlingar inom den privata sektorn. Det är ju en stor etisk fråga, och jag kunde inte tänka mig att på dagen säga till en patient att behandlingen är avslutad, men på kvällen erbjuda samma patient ny behandling med nya läkemedel!

Läkemedlen blir fler och fler och dyrare och dyrare. Nu står cancervården för ca 5 procent av alla våra sjukvårdskostnader. Tror du att andelen kommer att öka?

– Det tror jag. Det bedrivs väldigt mycket forskning inom det här området, och trenden är ju den att det kommer nya, dyra biologiska mediciner som verkar på cellstadiet.

– Dessutom lever folk längre än tidigare, och tack vare bättre behandling lever också folk med cancer längre.

På vilket sätt tycker du att vården kunde utvecklas?

– Här på kliniken strävar vi efter att patienten skall träffa samma läkare oftare. En bra kontakt med läkaren är en viktig del av vården, att drabbas av cancer är mycket känsligt för patienten. Läkarna har ofta bråttom, och vi kunde gott vara fler för att hinna ge patienterna så mycket tid som möjligt.

Text och foto: Tom Ahlfors



Rolf Köhler

8.6.1917–13.6.2007

Rolf "Rolle" Köhler, som var född den 8 juni 1917, avled den 13 juni 2007 vid nyss fyllda 90 år. Med Rolf Köhler har en fin människa, en av radiologins pionjärer och en läkare av den gamla stammen lämnat oss.

Rolf Köhler föddes i Helsingfors, blev student från Klassicum i Åbo 1935 och inledde därefter sina medicinska studier i Helsingfors. Studierna avbröts av våra krig då han verkade som läkare vid krigs- och fältsjukhus samt som bataljonsläkare. Efter kriget blev han medicine licentiat 1945, varefter han inledde sin specialistutbildning i radiologi i Helsingfors och sökte sig till vidare utbildning i Lund och Malmö. Han disputerade för medicine och kirurgi doktorsgraden 1953 och utnämndes till docent i röntgendiagnostik 1961. År 1964 förklarades Rolf Köhler professorskompetent och tilldelades titeln professor h.c. år 1980.

Rolf Köhlers militärgrad var sanitetskapten och han belönades med FrK 4 m sv 42 och GBV fk 94. För 36 års tjänst vid HUCS belönades han med sjukhusets förtjänsttecken i guld.

Sitt livsverk inom den diagnostiska radiologin utträttade Rolf Köhler som avdelningsöverläkare för röntgenavdelningen vid Kirurgiska sjukhuset 1958–66 och sedan 1966–1980 vid Mejlans sjukhus Röntgen 2, som betjänade sjukhusets kirurgiska kliniker. En insats av största värde gjorde Rolle i HUCS:s byggnadskommitté som expert

för planering och apparaturanskaffning, vid byggandet av Mejlans sjukhus röntgenavdelning 1959–64, ett enormt arbete även internationellt sett. Senare utnyttjades han även som expert vid planeringen av röntgenavdelningarna vid Kotka och Kajana centralsjukhus.

Rolle var en ansedd praktiserande radiolog, skicklig och effektiv i både sin sjukhusverksamhet och sin omfattande privatpraktik, som han efter pensioneringen från HUCS fortsatte på Eira sjukhus under några år. Han konsulterades som radiolog bl.a. av företag som Nokia, Helsingfors Telefonförening och Stockmann. Under sin långa karriär hann han uppleva introduktionen av hela skalan av nya radiologiska tekniker men förblev i huvudsak den traditionella röntgendiagnostiken trogen. Han var också en samvetsgrann vetenskapsman, med närmare hundra vetenskapliga publikationer om röntgendiagnostik. För många generationer unga radiologer var Rolle en krävande men respekterad och omtyckt lärare i röntgendiagnostikens ädla konst och hantverk. Rolle kunde vara en icke alltid uppskattad sanningssägare, men han var alltid ärlig och orubbligt lojal mot sina egna. I den kliniska verksamheten trivdes han bäst i samarbetet med kirurger, vilkas rätlinjiga inställning till medicinen liknade hans egen.

Kontakterna till Skandinavien var mycket viktiga för Rolle, och i synnerhet uppskattade han radiologin i Sverige. Han hade ett nära förhållande till radiologkollegerna i Uppsala och Lund, särskilt den mäktige Lundaprofessorn Olle Olsson, som han beundrade och betraktade som sin radiologiska mentor. Den nordiska radiologin, som hade varit så viktig för radiologins utveckling i vårt land, hade för honom ett bestående egenvärde, och han var en aktiv företrädare för den "svenska eran" inom finländsk radiologi, eftersom ett flertal av de ledande radiologiska tjänsterna i vårt land innehades av finlandssvenskar.

Rolle var en ivrig friluftsmänniska med skidåkning och segling som främsta aktiviteter. På sin tomt i Grankulla hade han en 330 meter lång skidbana som han flitigt utnyttjade; när andra människor tog fram sina skidor på hösten hade

Rolle redan skidat tiotals kilometer. På sommrarna var det segling som gällde, han var en ivrig tävlingsseglare och deltog flera gånger i Gotland Runt där han år 1955 vann sin klass med den förnäma ketchen Tehani. Familjens sommarställe på Åland erbjöd goda möjligheter till friluftaktiviteter.

Professor Rolf Köhler sörjs närmast av sin hustru Barbro samt en dotter och två söner med familjer.

Johan Edgren

C-G Standertskjöld-Nordenstam



Ole Arthur Eklöf

4.3.1925–9.2.2007

Medicinedoktorn, f.d. överläkaren vid avdelningen för pediatrik radiologi på Karolinska sjukhuset, Ole Arthur Eklöf avled i Stockholm den 9 februari 2007 i metastaserat kolonkarcinom. Född i Helsingfors den 4 mars 1925 blev han student från Nya Svenska Samskolan 1942. Helsingfors universitets verksamhet avbröts i det stora hela efter krigsutbrottet i juni 1941 men kunde åter upptas i oktober 1942. Sålunda kunde Ole påbörja sina studier för den s.k. medicofilexamen, vilken han absolverade i december 1943. Hans åldersklass inkallades till vapentjänst på våren 1944 och han kom på hösten att delta i Lapplandskriget mot tyskarna efter vapenstillståndet i september samma år. Han blev befriad från vapentjänst senare på hösten för att påbörja sina studier inom medicinska fakulteten. Han var en av de 80 studerande i den första kursen som i januari 1945 samlades på Anatomiska institutionen efter kriget för ta itu med sina medicinska studier.

Ole blev med.kand. 1946 och med.lic. 1950. Han var mycket målmedveten i sina studier, och som äldre kandidat och nybliven legitimerad läkare sökte han erfarenheter från olika områden som vikarierande fabriks- och kommunalläkare, samt som vikarierande assistent- och underläkare i invärtes medicin och kirurgi på Malmiska sjukhuset i Jakobstad och länssjukhuset i Kotka.

Vid denna tidpunkt var det flera ny-

blivna kollegor som flyttade till Sverige i främsta rummet som vikarier, flera stannade sedan där för gott. Ole var en av dem, åren 1950–1952 kom han att verka som underläkare på kirurgiska avdelningen vid länsdelslasarettet i Skellefteå och på röntgenavdelningen vid länsdelslasarettet i Härnösand 1953–1954. Detta var hans första anställning inom facket diagnostisk radiologi. År 1955 blev han utnämnd till underläkare vid avdelningen för röntgendiagnostik på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg och verkade på denna post till 1962. Under denna tid avlade han svensk medicine licentiatexamen 1956 vid Göteborgs universitet. År 1962 disputerade han i Stockholm för medicine doktorsgraden vid Karolinska Institutet med en avhandling om röntgenografi av tarmtumörer, samma år blev han specialistläkare och utnämndes till docent i diagnostisk radiologi. Hans publikationer hade dittills gällt främst tarmtumörer överlag.

Samma år 1962 utnämndes Ole Eklöf dessutom till biträdande överläkare vid avdelningen för pediatrik radiologi vid Karolinska sjukhuset. Nu började även hans publicistiska verksamhet koncentrera sig på pediatrika problem. En undersökning från 1967 kan särskilt nämnas, nämligen en metod för bedömning av skelettåldern på barn av allmänt endokrinologiskt intresse, som han utvecklade tillsammans med sin elev H. Ringertz. Han fortsatte med sin forskning och kom att publicera ett hundratal studier inom pediatrik radiologi, det rörde sig om gastroenterologiska, nefrourologiska och onkologiska problem hos barn. Från början av 1970-talet dominerar hans publikationsverksamhet av studier om olika slag av medfödda missbildningar. År 1973 blev Ole utnämnd till överläkare för avdelningen, vilken tjänst han skötte till sin pensionering 1990 på S:t Görans sjukhus; avdelningens verksamhet hade 1982 överförts dit från Karolinska sjukhuset. Men även efter sin pensionering var han aktiv, och hans sista publikation är daterad 2005.

Ole Eklöf blev den ledande barnradiologen i Norden och en av de främsta forskarna inom pediatrik radiologi överhuvudtaget. Han vinnlade sig sär-

skilt om diagnostiken av medfödda missbildningar. Utmärkande för honom var att han var mycket grundlig i det han företog sig, även utanför professionen, och hans enträgna och engagerade, man kunde säga envisa, sökande efter den absoluta diagnosen med patienternas bästa för ögonen var särskilt påfallande. Han har rönt stor uppskattning av sina elever som en mycket kunnig och pålitlig lärare som frikostigt delade med sig av sina stora kunskaper och som hade ett brinnande intresse för sitt kall. Hans verksamhet för utvecklingen av radiologin i Sverige ledde även till grundandet av specialiteten för Barn- och ungdomsradiologi.

Ole Eklöf kom att bekläda flera viktiga förtroendeposter i sitt nya hemland. Bland annat kan nämnas att han var sekreterare och sedermera ordförande i två repriser i Svensk Förening för pediatrik radiologi, och styrelsemedlem i Karolinska sjukhusets läkarorganisationer. Även i internationella samfund blev han uppmärksam och högt uppskattad. Han blev kallad till hedersledamot i flera sammanslutningar på detta område och var bl.a. en tid generalsekreterare och senare även president för Europeiska barnröntgenföreningen. Därtill var han en ofta anlitad lärare och konsult som gästprofessor bl.a. i Schweiz, U.S.A., Kuwait och kanske särskilt i Australien som han besökte ett flertal gånger ännu de sista åren. Av pris som tillföll honom bör nämnas Carl Wegelius pris och medalj 1988. Militärgrad i Sverige var sanitetslöjtnant.

Bland Ole Eklöfs elever fanns även ett stort antal utländska studerande. Till dessa kan man även räkna finländska barnröntgenologer. Efter sin överflyttning till Sverige hade han bestående kontakter med sitt fädernesland. Han kände ett särskilt behov att dela med sig av sin kunskap till finländska barnradiologer av vilka de flesta äldre har fått utnyttja Oles sakkunskap på området på ett eller annat sätt. Flera av dem har han handlett på sin institution i Stockholm och undervisat bl.a. på seminarier som han organiserade samt på de nordiska konferenser som kom till på hans initiativ. Därutöver var han anlitad som

➔

föreläsare i Finland och blev kallad till hedersledamot i Radiologföreningen i Finland. Ole förblev även medlem av Finlands Läkarförbund och utländsk kallad ledamot av Finska Läkaresällskapet.

Vissa kontakter hade han även till gamla klasskamrater och kurskamrater och inte minst med sin avlidna hustru Kerttu Laurinens släkt i Somerniemi som han nästan årligen besökte. Oles stora intresse utom facket var 1900-talets krigshistoria, särskilt kriget i Finland och därtill hörande politik. Han konsumerade en betydande mängd litteratur på detta område. På senare tid fick han även tid att ägna sig åt operakonsten. Ole Eklöf sörjes närmast av två döttrar och en son jämte barnbarn.

Carin Olin-Lamberg
Bror-Axel Lamberg



Börje Sundell

2.11.1927-27.2.2007

Professor Börje Sundell avled i sitt hem i en akut sjukdomsattack 27.2.2007. Han föddes 2.11.1927 i Åbo, fadern var sjökapten med släktrötter i Bromarv. År 1946 blev Börje Sundell student från Svenska Normallyceum, började studera medicin i Helsingfors, blev med.lic. 1953 och medicine doktor 1958. Han inriktade sig genast på plastikkirurgi och arbetade på Röda Korsets sjukhus under Atso Soivios ledning 1954–1959. Han skaffade sig en bred kirurgisk erfarenhet genom utbildning vid Maria sjukhus 1957–1959, Kirurgiska sjukhuset 1959–1960 och Invalidistiftelsens sjukhus 1963–1967. År 1960 fick han specialisträttigheter i kirurgi samt 1962 i plastikkirurgi och 1972 i ortopedi. År 1974 utnämndes han till docent i plastikkirurgi.

Sina kunskaper i huvud- och halscancerkirurgi fick han 1962–1963 som NIH-stipendiat i Buffalo, USA vid Roswell Park Memorial Institute.

Börje Sundells insats för finländsk plastikkirurgi kan inte överskattas. Han grundade HUCS plastikkirurgiska avdelning 1966, den första i Finland. I revirkampen för sin specialitet var hans taktik mycket enkel: genom skicklighet, innovationsförmåga och oräddhet inför nya utmanande ingrepp fick han de andra kirurgiska specialiteterna att förstå att plastikkirurgin var oumbärlig. Börje Sundells stora mål var att upprätta en egen klinik, få en modern brännskadeavdelning, åstadkomma en professur i plastikkirurgi och befästa plastikkirurgin som specialitet med tjänster runt om i Finland. Han lyckades i allt detta!

1982 utnämndes han till professor i plastikkirurgi i Bergen, där han verkade som professor till 1985, och senare kom detta säkert att bana väg för professuren i Helsingfors.

År 1985 flyttade plastikkirurgin från Kirurgiska sjukhuset till Tölö sjukhus till större utrymmen, fler operations-salar och lokaliteter som gjorde modern brännskadevård möjlig; en brännskadeavdelning kunde inrättas. Till Plastikkirurgiska kliniken i Tölö överfördes också centret för personer med läppgomspalt 1989.

Redan i slutet av 1970-talet introducerade han mikrokirurgin på Kirurgen, vilket gjorde det möjligt att utföra replantationer och s.k. fria vävnadstransplantat. Det första fria vävnadstransplantatet gjordes på Kirurgen 1979 vid korrigering av en komplicerad underbensfraktur. Det fria mikrokirurgiska vävnadstransplantatet kom att bli en revolutionerande teknik som gjorde plastikkirurgin oumbärlig för alla de kirurgiska specialiteter där man kan ställas inför problemet med stora ytliga vävnadsdefekter. Tekniken befäste också plastikkirurgins ställning inom mammarkirurgin. Genom Börje Sundells insats har Plastikkirurgiska kliniken utvecklats till ett av Europas största centra för fria vävnadstransplantat.

Börje Sundell var en flitig operatör på Eira sjukhus och dess överläkare 1976–1981. Han fortsatte sin praktik där efter sin pensionering från HUCS 1990. Han var också aktiv på Cancerorganisationernas poliklinik.

Börje Sundell var mycket social och aktiv i olika föreningar. Han var grundare av Plastikkirurgföreningen och dess ordförande 1968–72, ordförande för Finska Läkaresällskapet 1977–1978 och blev hedersmedlem av Kirurgföreningen i Finland 1990. Han var också aktiv i utländska föreningar: styrelsemedlem i den europeiska sektionen av Confederation of Plastic and Reconstructive Surgery och ordförande för International College of Surgeons 1985–87.

Vi minns Börje Sundell som en glad och optimistisk kollega, som med sitt fryntliga sätt spred en lugn atmosfär runt sig i operationssalen, som trivdes på middagsgäst och samkväm i goda vänners lag och var en god ambassadör för finländsk kirurgi i internationella sammanhang.

Närmaste sörjande är hustrun Birgit efter ett 56 år långt äktenskap, barnen Leif och Lisbeth samt barnbarnen vid sidan av en stor skara vänner, kolleger och patienter.

Karl von Smitten