

GENERALIST

CANCERSJUKVÅRDENS ORGANISATION	6
REHABILITERING	6
ÖVERSIKT - PATIENTENS CANCERRESA	7
STANDARDISERAT VÅRDFÖRLOPP	7
NATIONELLA VÅRDPROGRAM	8
KVALITETSREGISTER	8
NYA LÄKEMEDEL INOM ONKOLOGI	8
TERMER OCH INTRO ONKOLOGI	9
MÅL RÖRANDE ONKOLOGI	9
BEHANDLINGSPRINCIPER	9
INDELNING 1	9
INDELNING 2	10
TILLÄGGSBEHANDLINGAR	10
BEHANDLINGSLINJER	10
KOMBINATIONER AV BEHANDLINGAR	10
BEHANDLINGSUTVÄRDERING	10
RÖNTGEN	11
TUMÖRMARKÖRER	11
KLINIK	11
MULTIDISCIPLINÄRA KONFERENSER	11
BRYTPUNKT	12
EPIDEMIOLOGI	12
NÄR ÄR MAN BOTAD FRÅN CANCER?	13
CANCEREPIDEMIOLOGI	13
RISKFAKTORER	13
TOBAK	13
ÖVERVIKT OCH FYSISK INAKTIVITET	13
ALKOHOL	14
INFEKTIONER	14
UV-STRÅLNING	14
ÖKAD INCIDENS	14
VILKEN CANCER TAR FLEST LIV?	15
KORT SAMMANFATTNING	15
GRUNDLÄGGANDE GENETIK	15
UTREDNING	15
ÄRFTLIGHETSUTREDNING	16
TYPER AV MUTATIONER	16
MEDFÖDDA VS. SOMATISKA	16
VANLIGA MUTATIONER	16
PASSENGER VS DRIVER	17

NEDÄRVNINGSMÖNSTER	17
AUTOSOMALT DOMINANT NEDÄRVNING	17
AUTOSOMALT RECESSIV NEDÄRVNING	17
X-BUNDEN	18
MITOKONDRIELL NEDÄRVNING	18
BRA BEGREPP	18
PENETRANS	18
FENOTYP-GENOTYP KORRELATION	18
EXPRESSIVITET/VARIABILITET	19
MOSAICISM (AKA COLMS HJÄRTEBARN)	19
DE-NOVO VARIANTER	19
GENETISK VÄGLEDNING	19
KONSEKVENSANALYS	19
ÄRFTLIG CANCER	19
GENETISK BAKGRUND	20
OLIKA TYPER AV GENER	20
TUMOR SUPPRESSOR GENES	20
ONKOGENER	20
CARETAKER GENES	21
NEDÄRVD ELLER FÖRVÄRVAD?	21
HALLMARKS OF CANCER	21
EXEMPEL PÅ VÄLKÄNDA MUTATIONER	22
KLASSISKA CYTOSTATIKA	22
IDÉN BAKOM CYTOSTATIKA	22
TRESTEGSPROCESS	22
NÄR BEHANDLAR VI MED CYTOSTATIKA?	23
CYTOSTATIKA OCH KIRURGI	23
CYTOSTATIKA OCH STRÅLBEHANDLING	23
CYTOSTATIKA MED ANNAN INTRAVENÖS BEHANDLING	23
LÄKEMEDEL VID BEHANDLING AV NEOPLASM	23
ALKYLERANDE MEDEL (OCH PLATINAFÖRENINGAR)	24
ANTIMETABOLITER	24
MITOSHÄMMARE	25
CYTOTOXISKA ANTIBIOTIKA OCH NÄRBESLÄKTADE SUBSTANSER	25
ÖVRIGA CYTOTOXISKA ANTIBIOTIKA	25
ÖVRIGA ANTINEOPLASTISKA MEDEL	25
SENSIBILISERANDE ÄMNEN FÖR STRÅLNING	25
PROTEASOMHÄMMARE	26
NÅGRA VANLIGA KURER	26
ORSAKER TILL RESISTENS	26
CYTOSTATIKABEHANDLING - PRAKTISKA TILLÄMPNINGAR	26
ATT GE CYTOSTATIKA	27
INTRAVENÖST VS. PERORALT	27
KURER ELLER KONTINUERLIGT?	27
KOMBINATIONSREGIMER	27

DOSBEGRÄNSNING	28
UTSÖNDRING AV CYTOSTATIKA	28
VARFÖR FUNGERAR INTE ALLA TYPER AV CYTOSTATIKA PÅ ALL TYP AV MALIGNITET?	28
ONKOLOGENS ÖNSKELISTA	28
AKUTA OCH SENA BIVERKNINGAR AV CYTOSTATIKABEHANDLING	28
CANCERÖVERLEVARE	29
VANLIGA BIVERKNINGAR	29
PÅVERKAN PÅ FERTILITET	29
ALOPECI	29
ILLAMÅENDE OCH/ELLER KRÄKNING	29
FÖREBYGGANDE	30
BENMÄRGSSUPPRESSION	30
PROFYLAKTISK BENMÄRGSSSTIMULERING	30
PERIFER NEUROPATI	31
HUD- OCH SLEMHINNEBIVERKNINGAR	31
TARMBIVERKNINGAR	31
"CHEMOBRAIN"	31
FATIGUE	31
VIKTIGA BIVERKNINGAR ATT HÅLLA KOLL PÅ	32
HJÄRT- OCH KÄRLTOXICITET	32
LUNGOR, LEVER OCH NJURAR	32
BEHANDLINGENS EFFEKT PÅ VARDAGEN	32
VARFÖR FÅR VISSA MER BIVERKNINGAR?	32
VAD ÄR EN OKEJ BIVERKNINGSNIVÅ?	32
CTCAE - BIVERKNINGSRAPPORTERING	33
TESSAN TOX	33
BRÖSTCANCER	33
EPIDEMIOLOGI	34
RISKFAKTORER	34
BRÖSTCANCERINCIDENS EFTER GRAVIDITET	34
GENETISK UTREDNING	35
ÖSTROGENPRODUKTION HOS KVINNOR	35
SAMBAND MELLAN OVARIALCANCER OCH BRÖSTCANCER	35
ANATOMI	35
PATOGENES (K4)	36
TYPER AV BRÖSTCANCER	36
DIFFDIAGNOSER	36
SYM TOM	36
UTREDNING	37
TRIPPELDIAGNOSTIK	37
KLINISK UNDERSÖKNING	37
RADIOLOGI	37
BIOPSI	37
LABB	37
TNM	37

DIAGNOS	38
DIAGNOSTIK AV AXILL LYMFKÖRTLAR	38
AXILL ANATOMI	38
AXILLKIRURGI	39
PROGNOS	39
ÖSTROGENRECEPTOR (ER)	39
PROGESTERONRECEPTOR	39
HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2	39
KI67 OCH HISTOLOGISK GRAD	40
BEHANDLING	41
BIOLOGISK SUBTYPINDELNING	41
GENERELLA REKOMMENDATION FÖR LÄKEMEDELSBEHANDLING PER SUBTYP	41
ENDOKRIN BEHANDLING	42
TAMOXIFEN	42
AROMATASHÄMMARE	42
GNRH-ANALOG	43
CDK4/6-HÄMMARE	43
BIVERKNINGAR	43
CYTOSTATIKA	43
CASE - BIVERKNINGAR	43
ANTI-HER2 BEHANDLING	44
IMMUNTERAPI	44
ZOLEDRONSYRA	44
EXEMPEL PÅ BEHANDLINGSUPPLÄGG	44
ER+/HER2-	44
ER+/HER2+	45
GOLDEN STANDARD	45
KIRURGISK TEKNIK	45
KONTRAINDIKATIONER FÖR KIRURGI	45
REKONSTRUKTION	45
UPPFÖLJNING BRÖSTCANCER JUST	46
STRÅLBEHANDLING	46
RADIOBIOLOGI	46
OLIKA TYPER AV STRÅLNING	46
FRAKTIONERING	47
VÄVNADSREAKTION	47
PLANERING	48
TARGETING OCH RISKORGAN	48
RISKORGAN - HUR TAR MAN HÖJD FÖR ATT INTE TRÄFFA DEM?	48
DOSPLANERING	49
SPECIALFORMER AV STRÅLBEHANDLING	49
ADJUVANT STRÅLBEHANDLING	49
PALLIATIV STRÅLBEHANDLING	49
BIVERKNINGAR	49
AKUTA BIVERKNINGAR	50

SENA BIVERKNINGAR	51
KLASSIFICERING	52
UPPFÖLJNING	52
REHABILITERING	52
BEHOVSOMRÅDEN	53
INSATSER	53
PREHABILITERING - MULTIMODAL OPTIMERING	53
REHABILITERINGSPLAN	53
PROM OCH PREM - UPPFÖLJNING AV BEHANDLINGEN	54
SEX OCH SAMLEVNAD - DEL AV CANCERREHABILITERING	54
SEXUELL RESPONSCYKEL	54
SEXUALITET OCH CANCER	55
GENERELLA BIVERKNINGAR	55
SEXUELLA BESVÄR EFTER OPERATION	55
BESVÄR EFTER STRÅLBEHANDLING/CYTOSTATIKA	55
BESVÄR EFTER HORMONELL BEHANDLING	56
GENERELLA TIPS	56
SITUATIONER SOM KAN FÖRSVÅRA SAMLIV	56
EGENVÅRD	56
KVINNOR	57
MÄN	57
HUR SKA VÅRDEN TÄNKA OCH SAMTALA OM DETTA?	57
HUR FRÅGAR JAG?? - FÖR DEN OBEKVÄMA (AKA DE ALLRA FLESTA)	57
PSYKOSOCIAL ONKOLOGI	58
RISKFAKTORER	58
VAD SÄGER "JAG" TILL BARNEN?	58
HUR FORMULERAR VI OSS SOM LÄKARE?	58
BRA BEGREPP ATT KÄNNA TILL	58
KOST OCH CANCER	59
KOSTRÅD	59
SOM FÖREBYGGER CANCER	59
VID CANCER, NEDSATT APTIT OCH VIKTNEDGÅNG	59
CANCERFORMER DÄR NUTRITIONSPROBLEM ÄR VANLIGA	59
KONSEKVENSER AV UNDERNÄRING	59
NUTRITIONSBEHANDLING (DESS UTREDNING)	60
SCREENING AV RISK FÖR UNDERNÄRING	60
VIKTFÖRLUST	60
NUTRITIONSBEHANDLING (DESS TILLÄMPNING)	60
VID SAMTIDIG STRÅLBEHANDLING MOT HUVUD/HALS OCH/ELLER ÖVRE THORAX	60
VID SAMTIDIG STRÅLBEHANDLING MOT BÄCKEN	61
FYSISK TRÄNING OCH CANCER	61
POSITIVA EFFEKTER AV FYSISK TRÄNING VID CANCER	61
NÄR ÄR DET OLÄMPLIGT ATT TRÄNA/TRÄNA HÅRT?	61
LYMFÖDEM VID CANCER	61
SYMtom + BEHANDLING	62

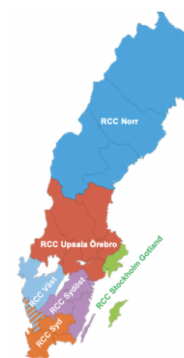
ERYSIPELAS	62
MÅLRIKTAD BEHANDLING	62
BEHANDLINGARNA	62
HER2 - MONOKLONALA ANTIKROPPAR (+KONJUGAT)	63
BRAF/MEK - PROTEINKINASHÄMMARE	63
TYROSINKINASHÄMMARE	64
PARP-HÄMMARE	64
IMMUNTERAPI	64
KONCEPT	65
MEKANISM - CHECKPOINT HÄMMARE	65
PREDIKTIVA FAKTORER	66
HUR ANVÄNDS DET IDAG?	66
BIVERKNINGAR - SE ÄVEN AKUT ONKOLOGI	66
CAR T-CELL THERAPY	67
BISPECIFIKA ANTIKROPPAR	67
AKUT ONKOLOGI	67
VAD ÄR AKUT ONKOLOGI?	67
VÅRDPROGRAMMET	67
BEGRÄNSNINGAR AV VÅRDPROGRAMMET (VP)	67
TILLSTÅND - 19 TILLSTÅND TOTALT - 8 EXEMPLIFIERADE	67
DVT/LE	69

CANCERSJUKVÅRDENS ORGANISATION

Varje år får över 60 000 personer i Sverige en cancerdiagnos. Medicinska framsteg och utvecklade behandlingar ger nya möjligheter att bota cancer och förbättra överlevnaden. Nationellt sett arbetar man med **helhetsperspektivet** och att få till **jämlik cancervård i hela landet**. För att uppnå detta etablerades regionala cancercentrum (RCC) 2010/2011 utifrån 10 kriterier framtagna av Socialdepartementet.

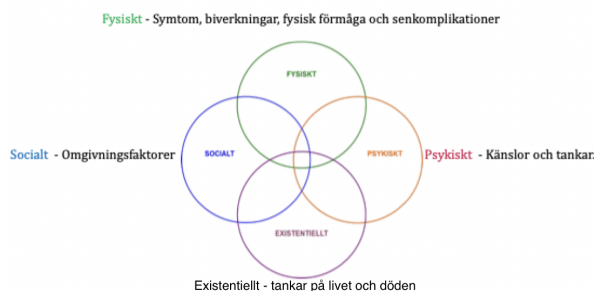
Ett av RCCs uppdrag och mål (kriterium) är att det skall vara kunskapsstyrning. För att uppnå detta finns kunskapsstöd i form av Nationella vårdprogram, standardiserade vårdförlopp (SVF), kvalitetsregister, Min vårdplan, patientöversikter (IPÖ) osv.

RCC består av en skräddarsydd av nationella arbetsgrupper som arbetar med allt ifrån prevention, kommunikation, screening, underlag för SVF - listan kan göras obegripligt lång.

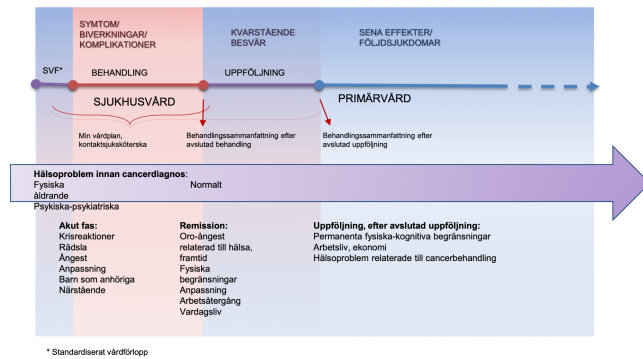


REHABILITERING

Något vi kommer att återkomma till titt som tätt är rehabilitering, eller som i skvallerrtblåerna kallas för cancer-baksmällan. Rehabiliteringsbehovet utgår ifrån olika dimensioner och här arbetar RCC med att tillgodosä alla som ses på bilden.



ÖVERSIKT - PATIENTENS CANCERRESA



STANDARDISERAT VÅRDFÖRLOPP

I dagsläget finns SVF för 31 diagnoser som utformats i ett samarbete mellan RCC och SKL. SKL ansvarar för beskrivningarna av procedurerna och uppföljning av väntetider och patientupplevelser. Men vad innebär egentligen ett standardiserat vårdförlopp?



Strukturellt ser det ut som ovanstående samt att:

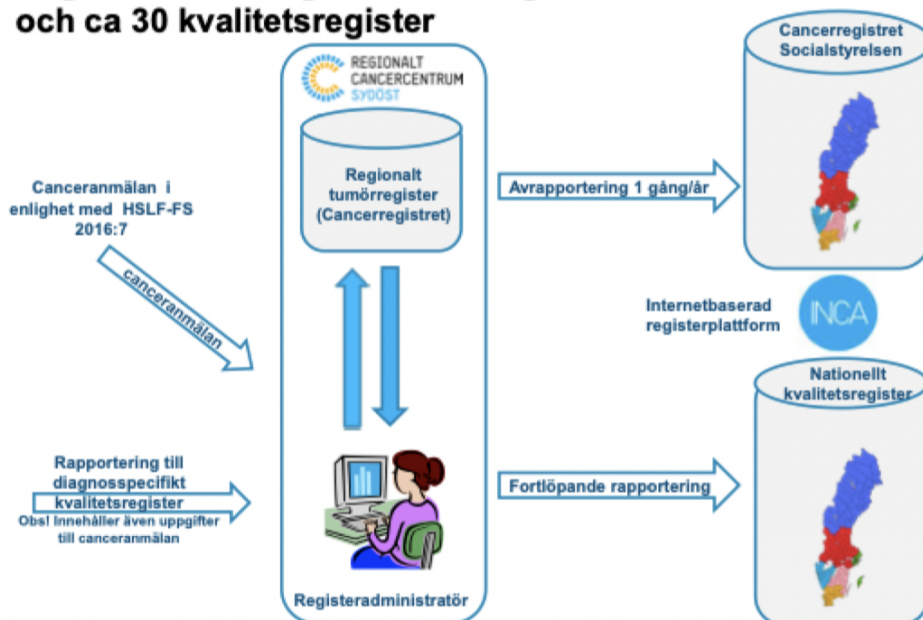
- Definierade förlopp med ledtider (NÄR i tiden man skall få en undersökning exempelvis)
- Ej begränsas av dagens organisation, situation och resurser - man kan inte neka någon en undersökning pga loss of cash flow
- Förutsätter kommunikation och involvering med patienten - patientcentrerat tänk
- Reserverade tider
- Multidisciplinärt arbetssätt.

I dagsläget utreds 70% av alla nya cancerfall via ett SVF. Däremot är det dessvärre långt ifrån alla som patienter som utreds inom angivna ledtiden. Sammanslaget mellan alla 31 SVF utreds bara 50%

NATIONELLA VÅRDPROGRAM

- SAMMANFATTNING
- INLEDNING
- MÅL MED VÅRDPROGRAMMET
- BAKGRUND OCH ORSAKER
- PRIMÄR PREVENTION
- SCREENING
- SYMTOM OCH TIDIG UTREDNING
- DIAGNOSTIK
- KATEGORISERING AV TUMÖREN
- MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS
- PRIMÄR BEHANDLING
- BEHANDLING AV ÅTERFALL
- UNDERSTÖDJANDE VÅRD
- PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER
- OMVÅRDNAD OCH REHABILITERING
- EGENVÅRD
- UPPFÖLJNING
- UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING
- KVALITETSREGISTER
- KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER
- REFERENSER
- FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR
- VÅRDPROGRAMGRUPPEN
- Bilaga: Kvalitetsdokument för patologi

Regional hantering av Cancerregistret och ca 30 kvalitetsregister

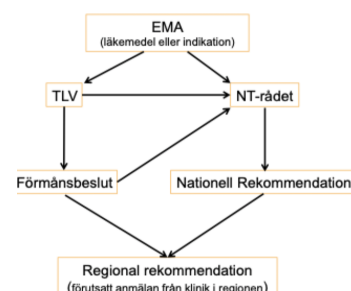


KVALITETSREGISTER

Cancerregister ska ha dubbla anmälningar (1) från kliniker samt (2) från patolog med PAD-svar. Detta lagras både i Regionala tumörregistret som RCC behandlar för att sedan gå vidare till Svenska cancerregistret som Socialstyrelsen behandlar.

NYA LÄKEMEDEL INOM ONKOLOGI

Onkologi dominerar bland nya läkemedel - 50-60% av nyheterna är i onkologiskt syfte. EMA ansvarar för godkännande och TLV ansvarar för hälsoekonomisk värdering. Därefter är det regionerna som ansvarar för finansiering, införande och användning. NT-rådet (nya terapier rådet) tar sedan ett beslut utifrån den etiska plattformen - människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Detta innebär att NT-rådet ibland måste



säga nej till ett läkemedel om priset är så pass högt att man riskerar att tränga undan annan vård. Processen för ett införande är lång och komplicerad. Går att följa via janusinfo.

TERMER OCH INTRO ONKOLOGI

Onkologi står för läran om tumörsjukdomar ("onkos"=svulst), vilket är en **medicinsk basspecialitet**. I Sverige är man både radioterapeut och medicinsk onkolog. Nackdelen med detta är att man i Sverige hamnar på efterkälken när det kommer till forskning jämfört med resten av världen. Detta beror på att utbildningen för radioterapi och radiobiologi är en separat specialitet utomlands, vilket resulterar i fördjupad kunskap. Utifrån detta kan man sedan ha en grenspecialitet, som gynonkologi och barnonkologi.

Däremot bör alla läkare oavsett specialitet ha god kunskap om cancer då det är den näst vanligaste dödsorsaken i världen. Varannan till var tredje person kommer drabbas av cancer under sin livstid. Framgångsrika behandlingar har lett till ökad prevalens. Idag lever 0.5 miljoner med cancer i Sverige. Bra att känna till är också att det endast är patienter som kräver icke-kirurgisk behandling som remitteras till onkologen, medan övriga patienter behandlas på deras "specifika" avdelning.

MÅL RÖRANDE ONKOLOGI

Vi bör kunna:

1. Hur cancersjukvården är organiserad och arbetar
2. Var man kan finna de nationella vårdprogrammen
3. Remitteringsvägar (inklusive SVF)
4. Kunskap om anmälan till cancerregister
5. Koordinatorsjuksköterskans roll
6. MDK
7. Hur införanden av nya läkemedel sker
8. Kunskap om RCC och socialstyrelsens övriga uppdrag.

BEHANDLINGSPRINCIPER

INDELNING 1

Induktionsbehandling - är den första behandlingen som ges för en sjukdom. Detta är ofta en del av en standardiserad serie av behandlingar. Ibland används induktionsbehandlingen som den enda behandlingen varvid det kallas för första linjens behandling eller primär behandling. Primär behandling kan användas både i kurativt och palliativt syfte.

Målet med induktionsbehandlingen är att nå **remission** som innebär minskning eller försvinnande av tecken och symtom på sjukdomen. En **partiell remission** innebär att vissa tecken och symtom faller bort. Vid **komplett remission** går alla tecken och symtom på cancer bort. Däremot kan det fortfarande finnas cancer kvar i kroppen.

Efter uppnådd remission fortsätter man oftast med **konsolidering**, eller som även kallas postremissionsbehandling eller intensifieringsbehandling. Syftet med behandlingen är att döda eventuella kvarstående cancerceller och förhindra recidiv. Detta ges oftast under en kortare tid.

Trodde du det skulle vara klart här? Icke sa Nicke... Efter konsolidering fortgår man med **underhållsbehandling** eller **maintenance**. Syftet med behandlingen är även här att förhindra återfall av cancer. Denna typ av

behandling ges däremot under väldigt lång tid och kan utgöras av exempelvis cytostatika, vacciner eller antikroppar.

INDELNING 2

Ett annat sätt att dela in behandling när man arbetar för att bota cancer är att starta resan med **neoadjuvans**. Neoadjuvans är en behandling som ges som ett första steg för att minska en tumör innan huvudsakliga behandlingen ges, oftast kirurgi. Exempel på detta kan vara att stråla eller ge cytostatika för att göra tumören mer lätt operabel. Ibland nyttjas termen **pre-operativ** åtgärd.

Efter **huvudbehandlingen**, oftast kirurgi (men som även kan vara strålbehandling) ges **adjuvant behandling**. Den syftar till att döda kvarstående cancerceller. Behandlingen inkluderar cytostatika, strålning, hormonell-, målinriktad- och biologisk behandling. I bilden ovan ses ett exempel på förlopp.

Ex: HER2-positiv bröstcancer: neoadjuvant kemoterapi – kirurgi – adjuvant strålbehandling samt adjuvant biologisk behandling

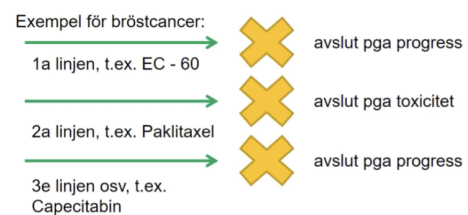
TILLÄGGSBEHANDLINGAR

Båda de två indelningarna innefattar någon typ av tilläggsbehandling; konsolidering, underhållsbehandling och adjuvant behandling. Det man vill uppnå med denna typ av behandling är att avdöda mikrometastaser.

BEHANDLINGSLINJER

När det kommer till palliativ behandling pratar man oftast om linjer. Man fortsätter att ge första linjens behandling tills det inte ger effekt längre, varvid man fortsätter till andra linjen osv.

OBS! Första linjens behandling *kan* användas i kurativt syfte vid vissa tumörsjukdomar.



KOMBINATIONER AV BEHANDLINGAR

Två vanliga sätt att administrera behandling är via **kombinationskemoterapi**, varvid man ger flera läkemedel samtidigt. Detta är mycket vanligt.



Det andra sättet är att kombinera flera behandlingsmodaliteter samtidigt - **konkomitant (samtidig) behandling**, exempelvis cytostatika 1 gång i veckan med samtidigt strålbehandling varje vardag.



BEHANDLINGSUTVÄRDERING

För att kategorisera effekten använder man sig av följande förkortningar:

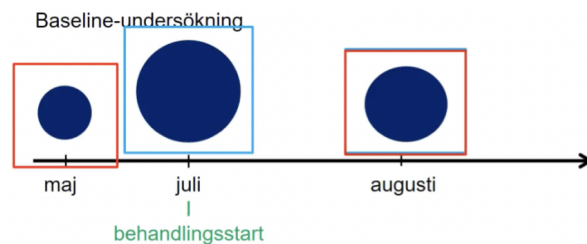
- CR - complete remission
- PR - partiell remission (minst 30% av diametern)
- SD - stabil sjukdom
- PD - progressiv sjukdom (minst 20% ökning av tumörutbredningen eller tillkomst av ny förändring)

Behandlingsvalen baseras på tre ben; radiologi, tumörmarkörer och klinik. Utifrån detta görs en utvärdering innan man fortgår med behandling.

RÖNTGEN

För att utvärdera tumörer använder man sig av RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. För att göra denna utvärdering utifrån kriteriesamlingen lämpar sig CT och MR bäst. Egentligen är detta önskvärt vid alla utvärderingar, men i praktiken genomförs det nästan enbart vid studier. Utvärderingen går ut på, i runda slängar, att man väljer ut enskilda tumörer på röntgenbilderna där summan av dessas diametrar sedan summeras. Utifrån detta kan man jämföra med tidigare röntgenplåtar för att bedöma om det skett någon förändring och därmed utvärdera behandlingseffekten. **VIKTIGT** att observera är att RECIST enbart bedömer radiologin. Dessutom är alla tumörer inte mätbara.

OBS! Man skall vara försiktig med att tolka utvärderande radiologi. Om bilden tas i maj, tillväxt sker fram till behandlingsstart i juli, så kan bilder som tas i utvärderingssyfte i augusti vara missvisande (ser ut som den vuxit i jämförelse med maj, men egentligen krympt).



TUMÖRMARKÖRER

Alla tumörsorter har inte en markör, och dessa är heller inte 100 procentiga. Ex. PSA, CA15-3, CA125, alfa-fetoprotein mfl.

KLINIK

Det som är absolut svårast att värdera är kliniken, som innefattar symtom, viktutveckling, övriga labbprover och performancestatus.

Performancestatus är ett sätt att beskriva (kvantifiera) cancerpatienters generella mående och fysiska funktion. Performancestatus kan bedömas med hjälp av ECOG som har utformats av WHO. Vanligen har man brytpunkt mellan nivå 2-3. Väldigt få fortsätter med behandlingen efter nivå tre då det är större risk att man enbart orsakar mer skada med behandlingen.

ECOG (WHO)

- 0 Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
- 1 Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
- 2 Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
- 3 Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
- 4 Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

Tentor har tidigare önskat att man skall kunna beskriva vad de olika nivåerna på ECOG står för.

MULTIDISCIPLINÄRA KONFERENSER

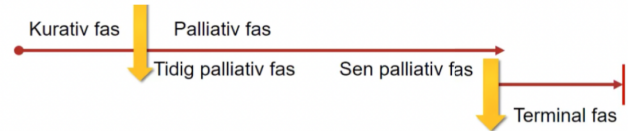
Syftet med MDK är att säkra jämlik bedömning av hög kvalitet, korta beslutsvägar samt öka följsamheten till vårdprogram/behandlingsriktlinjer. Närvarande aktörer kan variera, men oftast inkluderas kontaktsjuksköterska, kirurg, radiolog, patolog och onkolog. Vid en MDK avhandlas den stora totala behandlingsplanen vid ett enda tillfälle och det man ser är att 2-50%



av patienterna som dras vid en MDK kommer få en ändras behandlingsplan efter ett sådant tillfälle.

BRYTPUNKT

Brytpunktssamtal låter väldigt definitivt, men oftast är det mycket mer flytande. Rent krasst innebär det ett informerande samtal i situationer där sjukdomen och vården tar en annan vändning, till exempel vid övergång till palliativ fas. Det finns oftast **flera olika brytpunkter** i ett sjukdomsförlopp. Att man övergår till en palliativ fas säger ingenting om hur lång tid man har kvar att leva, utan enbart att behandlingen inte är möjlig att vara kurativ. Exempelvis finns det vissa sorter av bröstcancer man kan leva med i 20-25 år. I den terminala fasen talar man om att patienten går in i ett döende (terminal fas). Som läkare sanerar man då läkemedelslistan och samlar anhöriga.

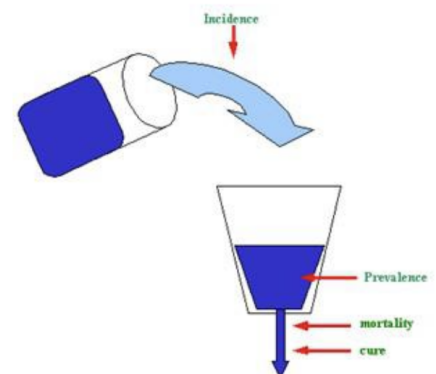


EPIDEMIOLOGI

INCIDENS - Antalet nya sjukdomsfall/insjuknanden i en population under en bestämd tidsperiod. Incidens kan uttryckas som absoluta tal per år eller som en rat per 100 000 invånare och år. Detta uttrycker alltså *risken* för att bli sjuk.

- **FALLGROP:** Hur kan incidensen öka utan att fler personer egentligen får en viss cancerform? Detta kan bero på att vi screenar mer samt förbättrar våra diagnostiska metoder.
- Minskning av Incidens har dock väldigt hög trovärdighet.

PREVALENS - Prevalens är antalet personer i en befolkning som har fått den aktuella cancerdiagnosen och som fortfarande lever vid en given tidpunkt, vanligtvis vid slutet av ett år. Redovisas både i antal och som en andel per 100 000 personer.



- **Total prevalens** är antalet levande personer med en viss diagnos vid en given tidpunkt oavsett hur lång tid som gått sedan diagnosen ställdes och oavsett om personen behandlas eller anses botad.
- **Partiell prevalens** begränsar antalet patienter till de som fick diagnosen under en avgränsad tid tillbaka och är ett användbart mått på sjukdomens belastning i samhället. Partiell prevalens påverkas alltså *både av incidensen och sjukdomens varaktighet*.
- **FALLGROP:** Hur kan en relativt ovanlig cancersjukdom ha en relativt hög prevalens? Jo, total prevalens motsvarar alla levande personer med en sjukdom. Exempelvis kan neuroendokrina tumörsjukdomar vara ett tillstånd man kan leva mycket länge med, men däremot är det väldigt få som insjuknar varje år.

MORTALITET - Antalet dödsfall som inträffar i en viss population under en bestämd period. Kan uttryckas som ett absolut tal per år eller som en rat per 100 000 invånare och år.

ÖVERLEVAD - Mäts oftast i 5- eller 10 års perioder.

- **Total överlevnad**, även kallat overall survival rate, syftar på tiden från diagnos till patientens död OAVSETT dödsorsak.
- **Relativ överlevnad**, symboliserar kvoten mellan den observerade överlevnaden bland (exempelvis) cancerpatienter och den förväntade överlevnaden baserad på befolkningsdata givet samma kön, ålder och kalenderperiod. Det kan tolkas som sannolikheten att överleva sin cancersjukdom, givet frånvaro av andra dödsorsaker. Helst vill vi att denna kvot ska vara så nära 1 som möjligt, dvs ingen "extra" död pga cancer.
 - Exempeluppgift: Inom en 10 årsperiod är risken för en person att dö av sin cancer 20% → dvs 8/10 patienter dör inte av sin cancer. Den generella risken att dö av annan orsak är också 20% → dvs efter 10 år lever fortfarande 8/10 personer om man inte har cancer. För en cancerpatient blir alltså risken att dö inom 10 år 40%. Den relativa överlevnaden blir alltså $6/8 = 75\%$.
- **Sjukdomsfri överlevnad**, (disease-free survival) Tiden till recidiv eller död oavsett dödsorsak efter att kurativt syftande (cancer) behandling givits.
- **Progressionsfri överlevnad**, Tiden till att sjukdomen progredierar eller att patienten dör.

NÄR ÄR MAN BOTAD FRÅN CANCER?

När överlevnaden är densamma som den förväntade i den allmänna befolkningen.

CANCEREPIDEMIOLOGI

30-50% av all cancer i världen kan förebyggas (enligt WHO)

RISKFAKTORER

Inte så häpnadsväckande, möjligen lite uttjat, men ack så viktigt följer nedan de största riskfaktorerna för cancer:

- | | |
|------------------------|---------------------|
| • Tobak | • Infektioner |
| • Låg fysisk aktivitet | • Miljöföroreningar |
| • Övervikt | • Strålning |
| • Alkohol | |

TOBAK

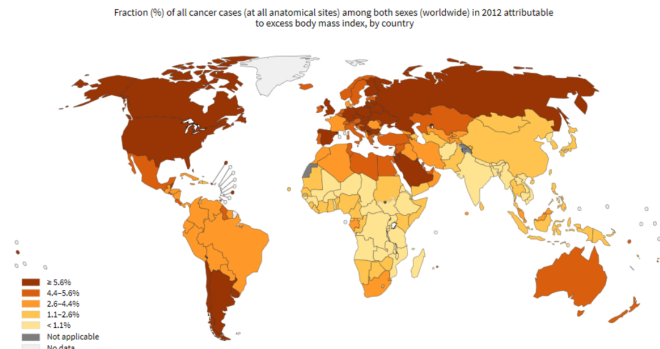
Konsumering av tobak kan orsaka uppkomst av cancer på så många fler ställen i kroppen än enbart lungorna. En minnesregel för att komma ihåg vilka anatomiska lokalisationer som löper ökad risk, kan du tänka hur tobaken rör sig i kroppen.

- Andas in → larynx, trachea, lungor
- Sväljs ned → munhåla, esofagus
- Utsöndras → njurar och urinblåsa

Rökning beräknas idag orsaka 20% av all cancer världen över, och risken för utveckling minskar ALLTID vid rökstopp. Det är alltså ALDRIG för sent för att sluta röka.

ÖVERVIKT OCH FYSISK INAKTIVITET

Ökar risken för cancerutveckling i flera organsystem, där viktiga att känna till är kolon, bröst och endometrium. Just den ökade risken för bröst- och endometriecancer beror på den förhöjda produktionen av östrogen i fettväv, samt även av förhöjt insulin. Vid långt gången insulinresistens uppkommer en hyperinsulinemi, vilken ger lägre halt av IGF-bindande proteiner → ökad biotillgänglighet av IGF (fritt i blodet). IGF och insulin har proliferativ effekt på endometriet. I bilden till höger ses andelen av alla cancrar som beräknas bero på stegrat BMI.



ALKOHOL

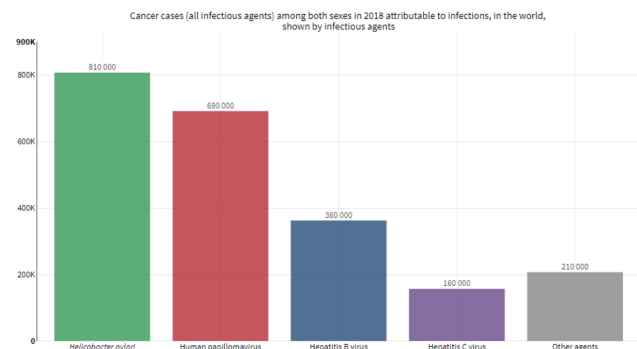
Esofagus, hals, lever, kolorektalt och bröst är vanliga organ för alkoholen att orsaka uppkomst av cancer. Enligt WHO orsakade konsumtion av alkohol ca. 17 000 fall av cancer i UK under 2020.

INFEKTIONER

De orsakar ca. 5% av all cancer i i-länderna, och **upp till hela 50% i u-länderna**. De vanligaste orsakande infektionerna är:

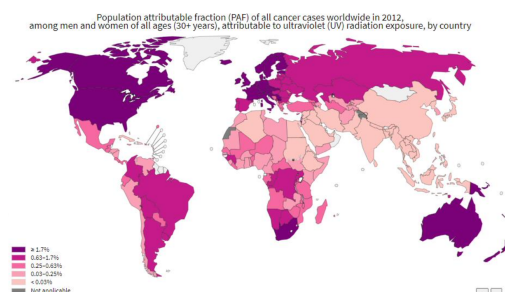
- HPV → cervix, vagina, svalg, anal och penis
- H. pylori → ventrikel
- Hepatit B/C → lever
- EBV → ett flertal olika

OBS! Sett till världen är det H. pylori som orsakar de flesta cancerutvecklingarna, följt av HPV. I Sverige är det dock väldigt ovanligt med H. pylori, till följd av bättre diagnostik/antibiotika och livsmedelshantering.



UV-STRÅLNING

Skivepitelcancer är den absolut vanligaste cancertyp förknippad med UV-strålning, och risken verkar ha ett samband framför allt med antalet totala soltimmar. En annan välkänd cancertyp är malignt melanom, som fortsätter öka för varje år som går. En tydlig riskfaktor för denna utveckling är grövre solbrännor i barnaåldern. Bilden till höger visar andelen av all cancer som beräknas bero på UV-strålning → problem för oss blekfisar i norr.



OBS! Mekaniskt skydd rekommenderas i första hand, och solkrämer i andra.

ÖKAD INCIDENS

Antalet människor som årligen insjuknar i cancer tycks ha en stigande trend, och anledningen till detta kan bland annat förklaras av nedanstående:

- **Förfinad diagnostik**
- **Utökad screening**
- **Rökning**
- **Alkohol**
- **Solvanor**

OBS! Idag räknar man med att var tredje individ i Sverige kommer att utveckla en cancersjukdom under sin livstid.

VILKEN CANCER TAR FLEST LIV?

I bilden till höger ses lite statistik på vilken typ av cancer som tar flest liv. De typer som är inrutade i **rött** tar många liv till följd av att de är vanligt förekommande, till skillnad från de som är inrutade i **blått**. Dessa är ovanliga, men där är en stor andel än idag tyvärr stryker med.

Det är givetvis viktigt att fundera kring alla typer av cancerformer, men de fem absolut vanligaste är:

- Prostata/bröst
- Hud
- Kolorektal
- Lunga
- Urinblåsa/-vägar

En dyster lista, men ack så bra att känna till, är de cancerformer med lägst 5-års överlevnad (notera dock att det ALLTID finns undantag, där vissa klarar sig under längre perioder):

- Esofagus
- Lever
- Högmaligna gliom
- Pankreas
- Lunga

Antal döda i cancer 2016

Cancerform	Män	Kvinnor	Totalt
Lungcancer (cancer i bronk eller lunga)	1853	1824	3677
Prostatacancer	2347	0	2347
Tjocktarmscancer	938	971	1909
Bukspottkörtelcancer	839	901	1740
Bröstcancer	13	1391	1404
Lymfom	547	402	949
Andtarmscancer	460	346	806
Urinblåsecancer och cancer i övriga urinvägar	536	257	793
Levercancer	487	245	732
Hjärtmörör och cancer i övriga nervsystemet	365	226	591
Magsäckscancer	329	248	577
Äggstockscancer	0	556	556
Njurcancer	345	193	538
Leukemier	279	253	532
Matsstrups-cancer	384	142	526
Malignt melanom i huden	289	225	514
Gallblåse- och gallvägscancer	187	304	491
Myelom	279	201	480
Livmoderkroppscancer	0	355	355
Läpp-, munhåle- och svalgcancer	238	114	352
Skelett-, bindvävs- och muskelcancer	101	143	244
Livmoderhalscancer	0	135	135
Tunntarmscancer	68	57	125
Hudcancer (exklusive malignt melanom)	48	29	77
Sköldkörtelcancer	33	40	73
Struphuvudcancer	48	12	60
Övrig cancer	829	1106	1935
Totalt	11842	10676	22518

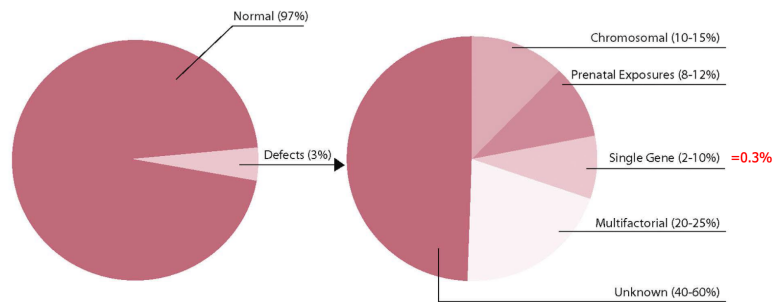
OBS! Lungcancer hos män har en stabil trend nedåt.

KORT SAMMANFATTNING

I dagsläget är det många med cancer som botas, och tillsammans med att behandlingen gått framåt har så även det preventiva arbetet gjort. Förebyggande arbete har visat sig kunna förhindra uppkomsten av många cancerfall, varpå det återigen är viktigt att leva hälsosamt och delta i ev. screening. Cancer är idag i större utsträckning en kronisk sjukdom, där patienten "dör med sin cancer", istället för "av sin cancer".

GRUNDLÄGGANDE GENETIK

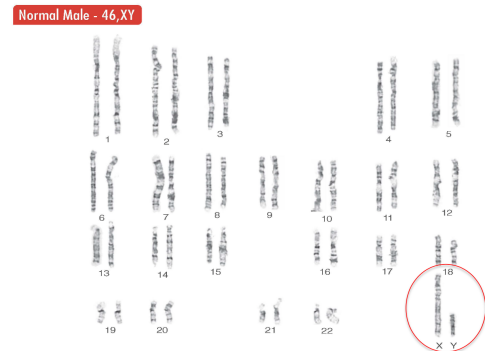
I bilden till höger ses två stycken cirkeldiagram, där det första visar att 97% av alla barn som föds är friska. Det andra cirkeldiagrammet zoomar istället in på de 3% som föds med sjukdom, och visar att bakgrunden till dessa i de allra flesta fallen är okänd. Endast 0,3% (av alla födselar) beror på en monogent nedärvd sjukdom.



UTREDNING

För att undersöka var eventuella genetiska varianter uppstått studeras patienters kromosomer under metafasen, där en normal karyotyp ska se ut enligt bilden till höger (22 par autosomer samt 1 par könskromosomer).

Vid uppkomst av en mutation på en gen, kommer detta påverka uttrycket av proteiner i denna cell. Vilken betydelse detta får för cellens funktion och överlevnad beror helt och hållet på vilket protein som är drabbat, samt vilken typ av mutation som uppstått.



OBS 1! Idag bör begreppet "genetisk variant" användas snarare än mutation, men båda syftar på en avvikelse från en referenssekvens.

OBS 2! Vid misstanke om ärftlig cancer skrivs remiss till **onkogenetisk regional mottagning**.

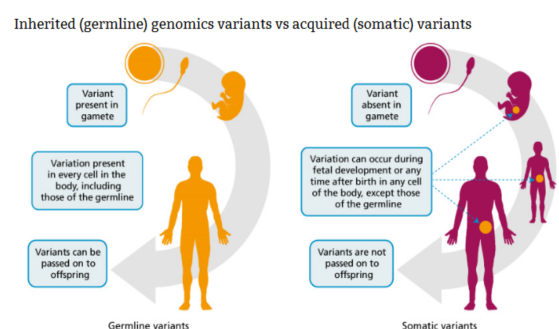
ÄRFTLIGHETSUTREDNING

- Görs i **syfte** att hitta individer där preventiva åtgärder kan erbjudas → förhindra insjuknande samt minska mortalitet
- Genetisk germline-screening** genomförs enbart om en välgrundad misstanke föreligger om medfödd risk för cancer-insjuknandet.
- Riktad **hälsoscreening** och **riskreducerande åtgärder** kan erbjudas påvisade anlagsbärare eller de med statistiskt förhöjd risk (baserat på släkträd). Exempel på detta är årliga bröstkontroller och/eller riskreducerande kirurgi vid BRCA1 eller -2.

TYP AV MUTATIONER

MEDFÖDDA VS. SOMATISKA

Medfödda mutationer (även kallade germ-line mutationer) är en typ av mutation vi ärver, medan somatiska mutationer är något som utvecklas i somatiska vävnader → går inte att ärlva. Den stora majoriteten av alla cancersorter urspringer från somatiska mutationer,

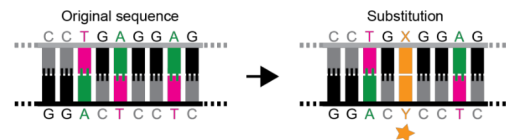


med vissa undantag såsom bröstcancer (BRCA1) → mutation som ökar risken för cancerutveckling någon gång under livet. Li-Fraumeni är också ett exempel på en ärftlig predisposition till cancer.

VANLIGA MUTATIONER

Punktmutation:

- En enkel nukleotid blir inkorrekt ersatt av en annan, vanligtvis sker detta under replikation
- Transitions är vanligare än transversions → En purin byts ut av en purin (AG) eller pyrimidin mot en pyrimidin (CT)



Vid en punktmutation kan effekten på proteinet bli väldigt varierande beroende på VAR i kodonet, samt i VILKET kodon mutationen uppstår.

Silent mutation:

- Innebär att punktmutationen ger upphov till den aminosyran som det ursprungligen var kodat för

Nonsense mutation

- Kodonet kommer att bilda ett STOP-kodon vilket resulterar i ett kortare och ofta ofunktionellt protein

Missense mutation:

- Det nya kodonet kodar för ett annan aminosyra som ger upphov till ett förändrat protein. Ofta med ny funktion

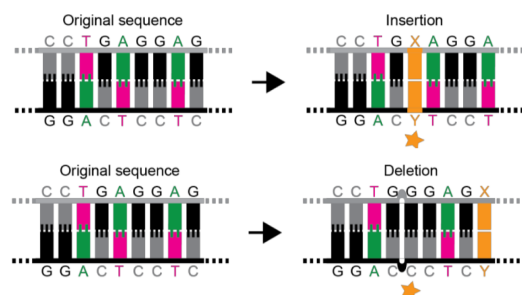
TGT	Cys
TGC	Cys
TGA	Stop
TGG	Trp

Insertion:

- En eller flera extra nukleotider sätts in

Deletion:

- En eller flera nukleotider skippas



OBS! Vid insertioner och deletioner kan **frameshift** uppstå, där samtliga efterföljande nukleotider förskjuts något snäpp. I dessa fall kan mycket farliga proteiner uppstå, då kodonen inte liknar de tidigare överhuvudtaget.

PASSENGER VS DRIVER

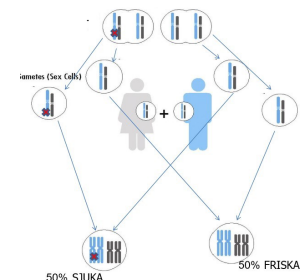
Inte alla mutationer är viktiga eller bidragande faktorer till patogenesen (uppkomsten av en sjukdom). Det är därför viktigt att särskilja mellan de mutationer som tillkommer som resultat av den ursprungliga mutationen, och de som drar igång hela kalaset. Olika mutationer kallas därför **drivers** och **passengers**, där passengers inte har en avgörande roll i cancers första utveckling. **“Vilken bil var det som orsakade den massiva bilkrocken?”**

OBS! Det är ofta svårt att exakt kunna peka ut vilka mutationer som just är drivers, då majoriteten av alla mutationer är passengers. Oftast rör det sig endast om 1-2 kritiska mutationer som är drivers.

NEDÄRVNINGSMÖNSTER

AUTOSOMALT DOMINANT NEDÄRVNING

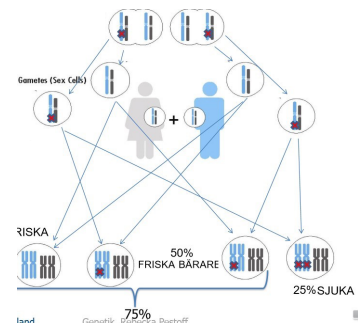
Begreppet "autosomalt" syftar till att det rör sig om en genetisk sjukdom, som är lokaliserad till en av de autosomala kromosomerna (inte könskromosomerna). Att en sjukdom är autosomalt dominant innebär att det endast krävs en mutation på en av kromosomerna i ett kromosompar (en från varje förälder) för att sjukdomen ska drabba individen. Med andra ord räcker det om endast en av föräldrarna bär anlag för sjukdomen, för att deras barn ska drabbas (**50% risk**). Risken är lika stor vid varje graviditet och är INTE könsbunden.



Ex. Huntingtons sjukdom, Marfans sjukdom och familjär hyperkolesterolemi.

AUTOSOMALT RECESSIV NEDÄRVNING

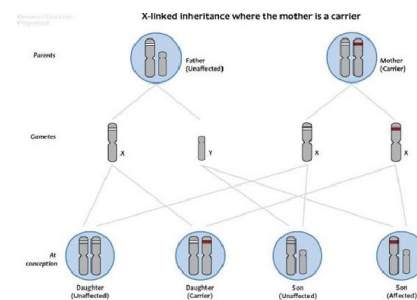
Autosomalt recessiv innebär att båda kromosomerna i ett kromosompar måste innehålla den specifika mutationen för att individen ska utveckla sjukdom. Detta innebär att **BÅDA** föräldrar måste bära anlag för sjukdomen, för att kunna föra den vidare till sina barn. Föräldrarna behöver dock nödvändigtvis inte själva vara drabbade av sjukdomen, utan kan endast bära anlaget på den ena kromosomen. Risken är densamma vid varje graviditet och är inte könsbunden. Observera bilden!!



Ex. Albinism och cystisk fibros.

X-BUNDEN

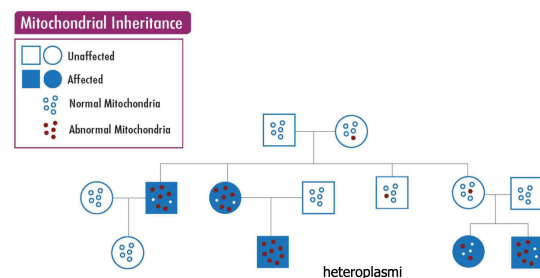
X-bundna recessiva tillstånd drabbar vanligen endast pojkar, eftersom de bara har en X-kromosom (hemizygot). Resultatet i ett pedigree blir därför ofta att **sjuka pojkar har friska anlagsbärande mödrar**, som i sin tur har **sjuka pappor** (morfar till pojkarna). Bilden visar X-bunden från mor.



OBS! Döttrarna till en sjuk pappa kommer ALLTID bli anlagsbärare.

MITOKONDRIELL NEDÄRVNING

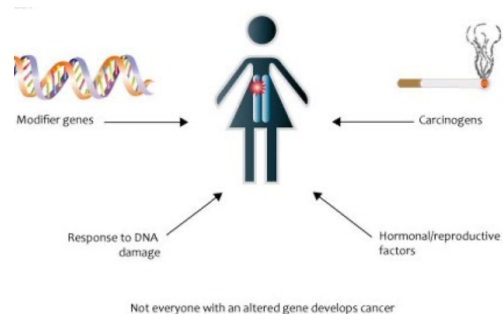
Mitokondrierna påträffas i cytoplasman i ägget, varpå detta genom ALLTID ärvs från modern. Alla barn, oavsett kön, riskerar att insjukna... men det är endast döttrarna som kommer kunna föra detta vidare till nästa generation. Heteroplasm innebär att det finns en blandning av normalt och muterat mtDNA i olika proportioner i mitokondrierna.



BRA BEGREPP

PENETRANS

Vid autosomalt dominant tillstånd är riskbedömningen vanligen lätt - EN enskild muterad allel är tillräcklig för att orsaka sjukdom. Vid en del sjukdomar kompliceras bilden dock av att en mutation inte alltid leder till sjukdom. Detta kan bero på nedsatt *penetrans*, vilket rent krasst betyder att personer med en mutation förblir friska. Detta är bland annat vanligt vid **ärfliga tumörsjukdomar** - man ärver inte cancer, utan enbart den ökade benägenheten ATT utveckla cancer. Anledningen till att vissa utvecklar sjukdom och andra inte korrelerar med samspelande faktorer, såsom skyddande anlag, polygena faktorer, miljöfaktorer eller uppväxtmiljö

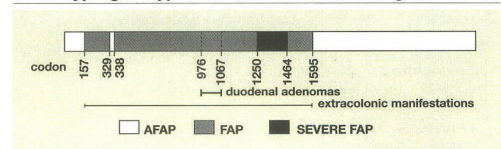


FENOTYP-GENOTYP KORRELATION

Korrelation mellan var mutationen sitter, och vilka symtom som uppstår. I bilden till höger ses ett exempel på APC genen, som vid mutation kan leda till utvecklingen av familjär adenomatös polypos (FAP). Mutationer som uppstår:

- I det vita området → milda symtom
- I det gråa området → "vanlig" FAP
- I det svarta området → "avancerad" FAP

Phenotype/genotype correlations on the APC gene

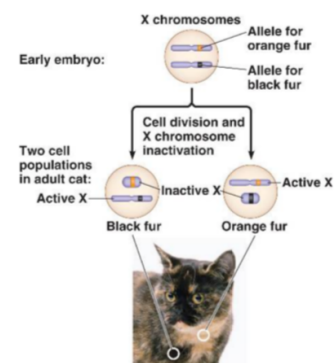


EXPRESSIVITET/VARIABILITET

Ytterligare en faktor som kan försvåra riskbedömningen av ett autosomalt dominant tillstånd är sjukdomens expressivitet. Detta innebär att samma sjukdom, till och med inom samma släkt, kan visa sig som olika syndrombilder (samling av symtom). Det är därför svårt att förutsäga vilka symtom en individ kommer att uppvisa, och då även hur sjuk respektive individ kommer att bli.

MOSAICISM (AKA COLMS HJÄRTEBARN)

Calico cats är ett bra exempel på detta, då genen för pälsfärg sitter på X-kromosomen. Beroende på vilken X-kromosom som inaktiveras i respektive cell (Barr-kropp), kommer olika celler att generera olika färger på pälsen (katten blir fläckig). Samma gäller kvinnors uttryck av olika gener, men eftersom det inte rör sig om olika färg på huden syns inte detta lika tydligt i deras fenotyp.



DE-NOVO VARIANTER

När begreppet "de novo-varianter" myntas, syftar det på att en NY mutation uppstått för första gången i en individ. Den kan antingen uppstå i en könscell (→ ärftlig) eller i en somatisk cell (→ ej ärftlig).

GENETISK VÄGLEDNING

Syftet med genetisk vägledning är att öka patientens förståelse kring sin sjukdom, både vad gäller **medicinska fakta** samt **ärftligheten/återupprepningsrisken**. I dessa lägen finns det inget "rätt eller fel", men de ska få förståelse för vilka alternativ som finns så att de själva kan välja den väg som känns bäst för dem → patientcentrerad process.

KONSEKVENSANALYS

Detta görs **före** genetisk testning, och delas upp i:

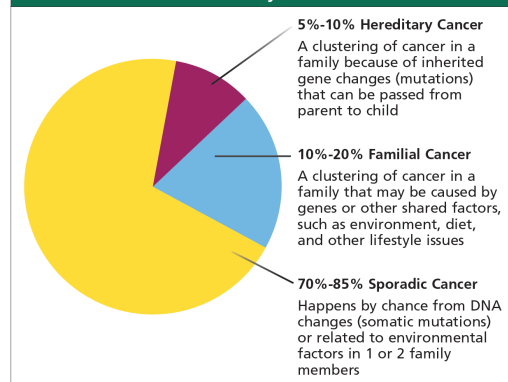
1. **Medicin och prevention** - vad finns det för behandlingar i dagsläget för den misstänkta sjukdomen, och vad går att göra preventivt?
2. **Psykosociala konsekvenser** - hur kommer patienten att reagera på sitt resultat? Vanliga känslor är skuld, rädsla och ilska. Viktigt att även undersöka risken för att patienten potentiellt blir suicidal.
3. **Familjära konsekvenser** - hur tänker patienten hantera den information denne eventuellt kommer sitta inne på efter undersökningen? Berätta eller inte berätta? Hur kan livet komma att påverkas?

ÄRFTLIG CANCER

Cirkeldiagrammet till höger anger hur vanligt det är med olika orsaker bakom cancer:

- **Sporadisk cancer (70-85%)** - cancer uppstår av en slump, eller till följd av miljöfaktorer
- **Familjärt mönster (10-20%)** - flera gener och miljöfaktorer samverkar, och ökar risken för cancer i ett viss släkte. Dessa personer löper högre risk att utveckla cancer än gemene man.
- **Medfödd risk (5-10%)** - en särskild genmutation nedärvs i en familj, och dessa personer löper signifikant högre risk att utveckla cancer än gemene man.

FIGURE. Cancer Distribution, by Genetic Factors



GENETISK BAKGRUND

Det finns flera mekanismer bakom utvecklingen av cancer, vilka brukar benämnas **Hallmarks of Cancer** (läs mer nedan), och av dessa trök föreläsaren på att särskilt två mekanismer är extra viktiga:

1. **Kontinuerlig signalering som stimulerar proliferation** - uppstår till följd av uppkomsten av onkogener
2. **Förbigående av cellcykelkontrollen, DNA-reparationsmekanismerna samt tillväxthämningen** - sker genom inaktivering av tumörsuppressorgener samt caretaker-gener.

OLIKA TYPER AV GENER

TUMOR SUPPRESSOR GENES

Karakteristika:

- Tumor suppressor genes (TSG) kodar för **negativa regulatorer** för cellproliferation, genom att antingen stoppa den eller göra den långsammare.

- Mutationer av TSG fungerar genom att reducera eller eliminera dess funktion → **Loss of function**.
 - För att detta ska ske måste **båda allelerna** muteras.
- Mutationen kan ske på **flertalet ställen** inom genen, vilket skiljer sig från onkogenerna som vi kommer till senare.

OBS! Exempel på tumörsuppressorgener är p53 och Rb.

ONKOGENER

Karakteristiska:

- Onkogen är, till skillnad från TSG, **gasen** i vår cellproliferation.
- Mutationer fungerar genom att öka eller förändra funktionen av genen → **Gain of function**
 - Leder ofta till att gener är aktiva i delar av cellcykeln som de initialt inte är menade till
- Mutationen är på en **specifik plats** (skiljer sig mot TSG)
- Onkogen är typiskt sätt **dominanta**, vilket innebär att mutationen inte behöver finnas på båda allelerna.
 - Detta är ett bra sätt att avgöra huruvida det är en onkogen eller tumörsuppressorgen.

Alla har proto-onkogen i sina celler som är livsnödvändiga för vår celldelning. Onkogen är alltså per definition **muterade** eller överuttryckta versioner av proto-onkogenerna. Aktivering av dessa gener leder alltså till kontinuerlig signalering som stimulerar proliferationen.

OBS! Exempel på onkogen är cMyc, RAS och BCR-ABL

CARETAKER GENES

De har lite liknande mekanismer som tumörsuppressorgener, men klassas i en egen kategori eftersom de har en speciell funktion i att försöka **upprätthålla integriteten i arvsmassan och motverka förändringar**. Till gruppen hör bland annat DNA-reparationsmolekyler. Generna har alltså ingen direkt roll i cellcykeln, men hjälper till.

Karakteristika:

- Mutationer främjar en ökning av **fler mutationer** (ex. HNPCC, koloncancer)
 - Större möjlighet för cellerna att förlora sin identitet och generera cancerceller
 - Promotar INTE alltid cellproliferation, MEN bidrar till mutationerna som åstadkommer proliferation
- Främjar en **avreglerad cellhomeostas** genom exempelvis **epigenetiska regulatorer**
 - Kan tysta eller aktivera gener som är fördelaktiga för att förändra cellhomeostasen

OBS! Ett bra begrepp att känna till är **“two-hit-hypothesis”**, vilket innebär att en cells båda alleler behöver påverkas för att en gen ska tappa sin funktion → kan appliceras på tumörsuppressorgener samt caretaker-gener. Första mutationen nedärvs eller förvärvas under livet, vilket enbart ökar risken för framtida cancerutveckling. När den andra mutationen (eller epigenetiska förändringen) uppkommer är dock utvecklingen ett faktum, då cellen helt plötsligt står utan en ex. fungerande tumörsuppressorgen.

NEDÄRVAD ELLER FÖRVÄRVAD?

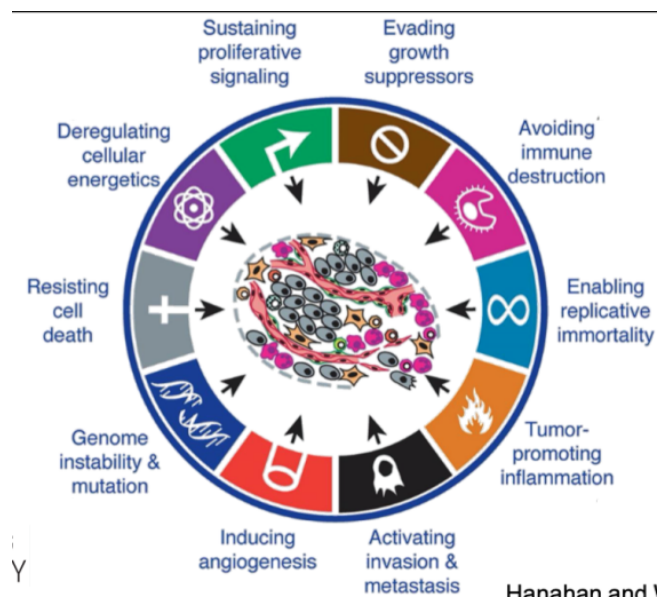
- **Nedärvd mutation** - i dessa lägen är den ena allelen skadad från första början, vilket ökar risken för att cancer debuterar i tidig ålder. Oftast nedärvs fenotypen dominant, även fast den muterade genen är recessiv. Detta beror på att risken för en "second hit" någon gång under livet i princip är 100%.
- **Förvärvad mutation** - i jämförelse med den medfödda uppstår den första mutationen någon gång under livet, vilket förskjuter en eventuell "second hit" till senare i livet → äldre patienter.

OBS! I bägge fall är livsstilsfaktorer viktiga, och förstärker risken.

HALLMARKS OF CANCER

Hallmarks of cancer är en simplificering av cancers karakteristiska, men ger oss en övergripande bild av hur en cancercell beter sig.

- **Obegränsad replikativ förmåga**
 - Anses vara den viktigaste
 - Cellen som i vanliga fall kommer gå apoptos eller cellulär senescence efter ett viss antal delningar kan nu dela sig obegränsat
- **Tumör-främjande inflammation**
 - I vävnaden runt om tumören kommer en inflammation att uppstå, vilket leder till ökat blodflöde och ökad utsöndring av tillväxtfaktorer → gynnar tumören.
- **Invasion och metastasis**
 - Lär sig att invadera andra vävnader och metastasera.
- **Angiogenes**
 - Utsöndrar signaler som aktiverar angiogenes så kärl växer in i tumören
- **Genominstabilitet och mutationer**
- **Förhindra celledöd**
- **Omreglera cellulär metabolism**
- **Bibehåller proliferativ signalering**
 - Onkogener med GOF kan få cellen att tillverka egna tillväxtfaktorer → skapar en egen signal för proliferering (är alltså inte beroende av extracellulär stimuli för att proliferera).
- **Förhindra tillväxt-dämpare**
- **Undvika immundestruktion**



EXEMPEL PÅ VÄLKÄNDA MUTATIONER

- **BRCA 1 och 2** - generna deltar i reparationen av DNA-dubbelsträngsbrott via homolog rekombination, och kommer vid mutation att öka livstidsrisken för att utveckla bröst- och/eller ovarialcancer.

- **MMR** - mismatch repair-systemet består av fyra stycken proteiner, och muteras ett av dessa ökar risken för HNPCC (koloncancer). Detta brukar ofta visa sig som mikrosatellitinstabilitet.
- **APC** - ökar risken för utveckling av familjär adenomatös polypos (FAP)

KLASSISKA CYTOSTATIKA

Cancer är likt tidigare nämnt en mycket vanlig sjukdom, men där 5-årsöverlevnaden idag är ca. 75% tack vare ett flertal olika behandlingsalternativ. Likt i alla lägen är det allra bästa om tumören kirurgiskt helt kan plockas bort, men tyvärr är inte så fallet i alla lägen och oftast behövs oavsett någon form av systemisk behandling:

- **Kemoterapi** - även känt som cytostatika, och fokus på denna föreläsning
- Hormonell behandling
- Immunterapi

IDÉN BAKOM CYTOSTATIKA

Cytostatikabehandling syftar till att döda tumörceller ("kill to cure"), men det som gör det hela lite problematiskt är att dessa celler liknar våra friska till stor andel (till skillnad från antibiotikas effekt på bakterier) → svårt att angripa utan att skada. Av just denna anledning medför cytostatikabehandling en rad olika biverkningar, vilka kommer att tas upp under en senare rubrik.

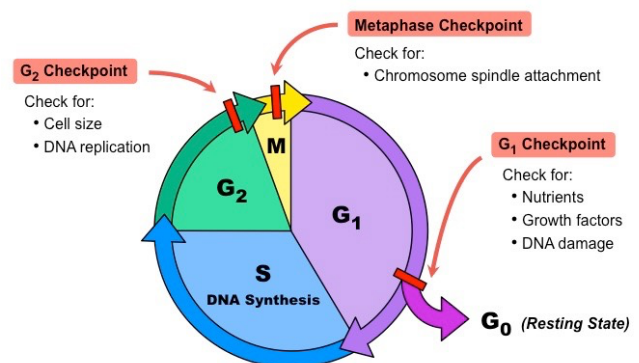
OBS! De allra flesta patienterna klarar dock cytostatikabehandling relativt väl, och med framtidens preciserade medicin tros biverkningsprofilen komma att minska ytterligare.

TRESTEGSPROCESS

För att ett cytostatika ska vara verksamt krävs det att:

1. Medlet når fram till tumörcellerna (farmakokinetik)
2. Det orsakar skada på cellens vitala funktioner (ofta i form av inhiberad DNA-syntes eller uppkomst av mutationer) → klarar inte av att genomgå en hel cellcykel
3. Cellerna måste dö (= apoptos), som aktiveras när cellerna tar tillräckligt stor skada.

Målet är att döda de celler som delar sig okontrollerat, och bästa sättet att sätta stopp för detta (vad vi vet idag) är att slå på cellcykeln. Det finns tre stycken tillfällen under cellcykeln (sk checkpoints) där cellen kontrollerar att "allt står rätt till". Är det något som avviker försöker cellen först själv åtgärda detta, men går inte det kommer cellen att gå i apoptos.



NÄR BEHANDLAR VI MED CYTOSTATIKA?

Några indikationer!

- Malignitet som redan vid diagnos är generaliserad, såsom vid leukemi och lymfom.
- Malignitet som är avancerad och spridd i kroppen
- För att krympa en stor tumör inför operation (neo-adjuvant)
- Förebyggande mot metastasering (adjuvant)

- Vid metastaser (palliativt)

Målet med cytostatikabehandling är i få fall (testiscancer och lymfom) att verka kurativt, medan i de allra flesta andra fall att verka neoadjuvant/adjuvant. Detta för att möjliggöra kurativ kirurgi respektive verka återfallsförebyggande.

CYTOSTATIKA OCH KIRURGI

I vissa lägen (ex. pankreascancer) är kirurgi den enda kurativt syftande behandlingen, men för att minska risken för återfall kombineras kirurgi med postoperativ cytostatikabehandling.

CYTOSTATIKA OCH STRÅLBEHANDLING

Cytostatika kan ges innan strålbehandling, för att potentiera dess effekt. Detta kan cytostatika åstadkomma genom att det försämrar tumörcellernas möjlighet till att återhämta sig mellan strålfractionerna. Ofta kan denna kombination vara tuff för patienten, men ökar också sannolikheten för bot.

CYTOSTATIKA MED ANNAN INTRAVENÖS BEHANDLING

I dagsläget utgörs behandlingen vid fler och fler diagnoser av cytostatika i kombination med annat läkemedel:

- **+ immunterapi** - ex. vid trippelnegativ bröstcancer
- **+ målriktad behandling**
- **+ endokrin behandling** - ex. vid prostatacancer

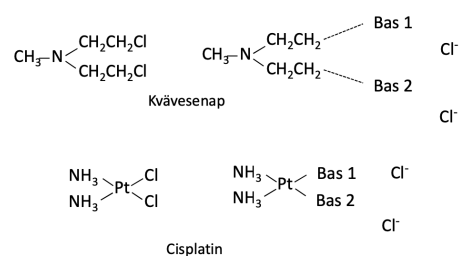
OBS! Det håller även på att utvecklas antibody drug conjugates (ADC), vilket är antikroppar med cytostatika bundet till sig → leverans direkt till tumören.

LÄKEMEDEL VID BEHANDLING AV NEOPLASM

Kårt barn har många namn, där kemoterapi, cytostatika och antineoplastiska medel syftar på samma sorts läkemedel. Hit räknas de läkemedel som på ett sätt eller annat påverkar cellcykeln, och kommer att vara fokus under denna del. Immunterapi, antihormonell behandling och preciserad medicin (ex. tyrosinkinashämmare) tas upp under andra rubriker.

ALKYLERANDE MEDEL (OCH PLATINAFÖRENINGAR)

Dessa substanser binder kovalent direkt till baser i DNA → defekt DNA-replikation → inducerad celldöd. Som bilden till höger visar släpper två stycken kloridjoner, både från **kvävesenap** och **cisplatin**, vilket får dessa föreningar att kunna binda in till två baser. Baserna kan antingen vara lokaliserade på samma eller olika strängar. Denna interaktion är särskilt farlig för replikerande celler, då detta får replikationsgaffeln att sluta fungera (upptäcks under G1/G2-checkpoint). Nedan följer några exempel på läkemedel som kan vara bra att känna till:



PLATINAFÖRENINGAR

- **Cisplatin**
- **Karboplatin**

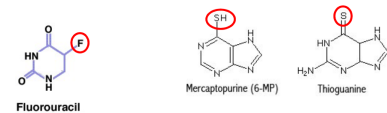
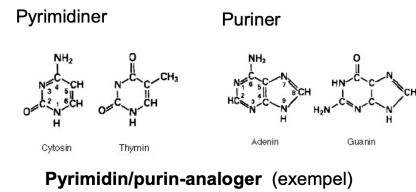
ALKYLERARE

- **Cyklofosfamid**

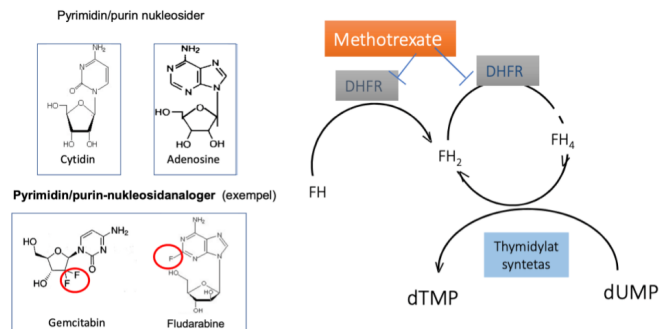
ANTIMETABOLITER

Antimetaboliter är modifierade baser som hämmar syntesen av DNA och mRNA, genom att de just efterliknar de endogena byggstenarna för nukleinsyror (=fel byggstenar). Detta ger ett DNA/mRNA som inte bildas på rätt sätt, vilket gör att cellen tror att en mutation uppkommit eller att DNA-syntesen inte "funkar" → cellerna går i apoptos. Det finns flera olika antimetaboliter, och här nedan följer några exempel:

- **Pyrimidin/purinanaloger**
 - **Fluorouracil** - Ser ut som thymin, men har en flouratom istället för en metylgrupp.
 - **Thioguanine** - En purin med en dubbelbunden svavelatom.
- **Pyrimidin/purin-nukleosidanaloger**
 - **Gemcitabin**
 - **Fludarabine**



Ytterligare en antimetabolit är **metotrexat**, vilket är en folsyraantagonist som hämmar enzymet DHFR → folsyra kan inte donera metylgrupper till nukleotidsyntesen → minskad syntes av dTMP. Detta är den enda kemoterapi vi har en antidot mot, i form av folsyra → tillåter högdosbehandling, då det kan tränga undan metotrexat och dra igång denna cykel igen.



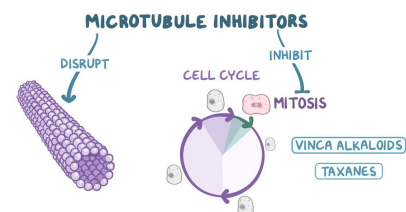
OBS 1! En nukleosid är en nukleotid, men utan fosfatgrupper. På grund av avsaknaden av fosfatgrupper kan dessa tas upp genom cellmembranet.

OBS 2! Vissa individer har en genetisk variant av det enzym som bryter ned fluorouracil, vilket gör att nedbrytningen försämras. Detta leder till en högre effektiv dos i kroppen, som kan orsaka allvarlig toxicitet.

MITOSHÄMMARE

Dessa läkemedel förhindrar mitosen genom att angripa cellskelettet under cellcykelns S-fas, och kan göra det på två olika sätt:

- **Vincaalkaloider** - Binder till tubulin i cellskelettet och hämmar dess polymerisering (bildandet av mikrotubuli) → ingen mitos. Samtliga läkemedel inom denna grupp börjar på "vin", där **vindesin** är ett exempel.
- **Taxaner** - Binder till tubulin och hämmar depolymerisering av mikrotubuli → ingen mitos. I detta fall kan alltså mikrotubuli bildas, men kan inte dela på kromosomerna. Bra läkemedel att känna till i denna grupp är **docetaxel** och **paklitaxel**, vilka båda förekommit på tidigare tentor. Detta eller antracykliner ges vid bröstcancer behandling.

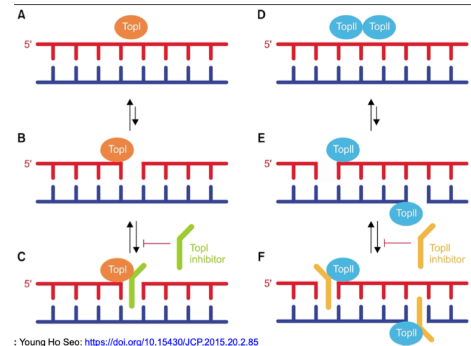


Fun fact: Dessa läkemedel härrör från olika växter.

CYTOTOXISKA ANTIBIOTIKA OCH NÄRBESLÄKTADE SUBSTANSER

En grupp läkemedel som räknas hit är **antracyklin**er, vilka även kan kallas för topoisomerashämmare. När topoisomeraset gör avbrott i DNA kan dessa hål blockeras av topoisomeraset inhibitorer, vilka förhindrar topoisomeraset från att laga dem. Dessa avbrott registrerar cellen då som en DNA-skada → apoptos induceras. Ett smart sätt att angripa cancerceller på. Det finns två olika typer av topoisomeraset:

- **Topoisomeraset typ I** - Minskar spänningen i EN DNA-kedja
 - Ex. på läkemedel är **topotekan**
- **Topoisomeraset typ II** - Minskar spänningen i BÅDA DNA-kedjor
 - Ex. på läkemedel är **epirubicin**, **doxorubicin** och **etoposid**



OBS! Dessa läkemedel har inte förekommit på tidigare tentor, men topo II-hämmare är vanligare än topo I-hämmare.

ÖVRIGA CYTOTOXISKA ANTIBIOTIKA

- **Bleomycin** - binder först Fe^{2+} , och därefter till DNA → produktion av fria radikaler som degraderar DNA.
- **Mitomycin** - fungerar som en dubbelalkylerande drog, genom korsbindning av DNA → apoptos.

ÖVRIGA ANTINEOPLASTISKA MEDEL

SENSIBILISERANDE ÄMNE FÖR STRÅLNING

Aminolevulinsyra metaboliseras till en fotoaktiv förening, som ackumuleras i tumörceller. Vid bestrålning aktiveras denna och bildar fria radikaler som orsakar cellskador → apoptos.

PROTEASOMHÄMMARE

Vissa cancerceller karaktäriseras av en hög proteinsyntes, exempelvis multipelt myelom (uppträder i benmärgen) som uttrycker en stor mängd immunoglobuliner. Ungefär 30% av alla nysyntetiserade proteiner är felveckade, och behöver därför brytas ned i av proteasomen för att undvika att de antingen aggregerar eller uttrycker toxiska effekter. Av denna anledning är proteasomen väldigt viktig för upprätthållandet av proteostasen, även i tumörceller. Proteasomhämmare, såsom **bortezomib**, har således visat sig ha god effekt på multipelt myelom.

NÅGRA VANLIGA KURER

- **CEF/FEC** - ges vid bröstcancer och består av cyklofosamid, epirubicin och fluorouracil.
- **CAP** - ges vid ovarialcancer och består av cyklofosamid, doxorubicin och cisplatin
- **BEP** - ges vid testikelcancer och består av bleomycin, etoposid och cisplatin

OBS! Det är viktigt att hålla koll vad respektive läkemedel kan ge för potentiella biverkningar, så att dessa hellre "sprids ut" över kroppen än att ett organ tar mycket stryk.

ORSAKER TILL RESISTENS

Resistens är ett kliniskt problem vid cytostatikabehandling, och kan delas upp i:

- **Naturlig resistens** - initial resistens vid behandlingens start
- **Utvecklad resistens** - resistens som utvecklar sig efter remission vid påbörjad behandling

Vanligaste orsaken bakom resistensutveckling är att cellerna **uppreglerar drogtransportören P-glykoprotein**, som transporterar ut cytostatikan från cellerna. Andra orsaker till resistens kan sedan vara:

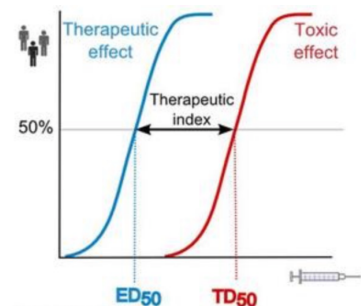
- Minskat upptag i cellerna
- Oförmåga att konvertera prodrug till aktiv form
- Ökat uttryck av reparationsenzymer
- Ökat utnyttjande av alternativa vägar

CYTOSTATIKABEHANDLING - PRAKTISKA TILLÄMPNINGAR

Att ge cytostatika är **riskfyllt**, då många har ett smalt terapeutiskt fönster och även kan vara toxiska vid terapeutiska doser. Ofta ges även cytostatika enligt komplexa regimer, där många olika läkemedel blandas, till en patientpopulation som redan innan tenderar att vara skör.

Exempel på felkällor som finns vid administrering av cytostatika är:

- Fel patient
- Fel läkemedel
- Fel dos
- Fel tidpunkt
- Hamnar utanför kärlet → vävnadsnekros



För att minska ovanstående fel jobbas det kontinuerligt med att kvalitetssäkra administreringen av cytostatika. Detta genom bland annat framtagning av standardiserade protokoll, utbildning och att mer ska vara automatiserat/datakontrollerat med funktioner som säger ifrån.

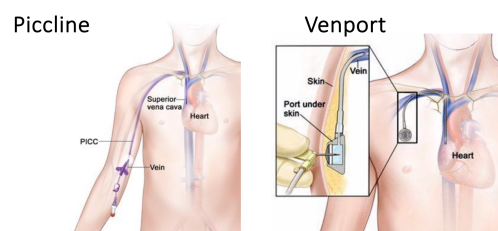
ATT GE CYTOSTATIKA

Att administrera cytostatika är en massiv process, som inkluderar (1) diskussion i olika former av möten, (2) genomgång av standardiserade sätt och regimer, (3) provtagningar, (4) ordination enligt cytodose (innehåller gränser och varningar) och till sist (5) själva administrering som kräver dubbelsignering.

OBS! Alla läkare, SSK och USK på en onkologisk avdelning behöver att ha gått utbildningen "cytostatikakörkortet".

INTRAVENÖST VS. PERORALT

Cytostatika som administreras IV måste ges genom en central infart, vilket kan vara genom en picline eller central ventport. Detta görs för att undvika extravasering, som kan resultera i vävnadsnekros. Ska patienten få cytostatika under en längre period föredras central venport, då risken för infektion och trombos är högre med picline.



Cytostatika kan även administreras peroralt, vilket då inte kräver någon infart eller hjälp av sjukhuspersonal. Nackdelen med detta kan dock vara obehag vid nedsväljning av stora och många tabletter samt uppkomst av biverkningar i mage och tarm.

OBS! En fördel med cytostatika IV är att vi kan garantera en biotillgänglighet på 100%, medan den kan vara oklar vid administrering peroralt (och särskilt efter eventuella operationer i GI-kanalen).

KURER ELLER KONTINUERLIGT?

Kurer är absolut vanligast, och kan då ges under olika långa tidsperioder. Cytostatika vet vi skadar alla snabbt delande celler, och av den anledningen även tarm, slemhinnor och benmärg. Genom att dela upp vår behandling ger vi kroppens friska celler möjlighet att hinna reparera och regenerera i pauserna, till skillnad från tumörcellerna som istället tvingas in i apoptos.

När cytostatika istället ges **kontinuerligt** (= metronomiskt) tillförs en låg dos dagligen, vilket visat sig oftast ge mildare biverkningar. Detta gäller i huvudsak antianginös behandling samt immunmodulerare.

KOMBINATIONSREGIMER

I vården idag är det vanligt att flera cytostatika kombineras (för att angripa tumören från olika håll), vilket de kan göra om de har:

- En egen dokumenterad effekt
- Olika verkningsmekanism
- Uppvisad synergistisk effekt
- Olika dosbegränsande toxicitet - ev. biverkningar ska slå på olika organ, så att det inte uppstår någon synergistisk toxicitet mot ett visst organsystem. Toxiciteten ska även kunna minskas genom reducerad dos, vilket kan göras vid insättning av flera preparat.

Fördelar med detta har visat sig vara minskad risk för resistensutveckling och att lägre doser av respektive läkemedel kan användas → mindre toxicitet. Det finns som alltid även en del risker, och hit räknas eventuella interaktioner samt vetskap kring varje enskilt läkemedels effekt (har verkligen A effekt, eller är det bara B och C som ger resultat?) → patienten kan få biverkningar i onödan.

DOSBEGRÄNSNING

De allra flesta cytostatika kan ta död på vilken tumörcell som helst, bara dosen är tillräckligt hög (likt vid strålbehandling). Detta medför att det är risken för biverkningar som begränsar dosen → ED50 vs. TD50.

UTSÖNDRING AV CYTOSTATIKA

Olika läkemedel har olika halveringstider, men oftast brukar patienter informeras om att de utsöndrar cytostatika i upp till 5 dagar efter behandling. Det mesta utsöndras via urinen, varpå patienterna ska vara noga med att stänga toaletter samt spola 2 ggr. Vid sexuellt umgänge rekommenderas kondom de närmsta 24h.

VARFÖR FUNGERAR INTE ALLA TYPER AV CYTOSTATIKA PÅ ALL TYP AV MALIGNITET?

Det ärliga svaret på denna fråga är att vi ofta inte vet, vilket föranleder att vården ofta får testa sig fram med olika behandlingar och under tiden utvärdera om det funkade eller inte. Några tänkbara förklaringar till olika maligniteters känslighet för cytostatika kan vara:

- Olika typer av mutationer och cellulära skador
- Olika hastighet på tumörcelledningen
- Olika farmakokinetik för cytostatika → varierande penetrans av olika tumörer

- Tumörheterogenitet

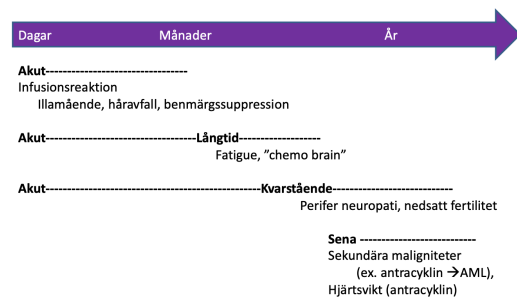
ONKOLOGENS ÖNSKELISTA

Att tänka på för dig som läkare inom annan specialitet!

Ibland läggs patienter in av andra indikationer än cancer och då är det viktigt att **kontakta onkologen direkt** för att försöka synka behandling och risker. Man behöver då utvärdera om behandlingen kan pausas och om prognosen då förändras. Dessutom är en onkologisk behandling ett logistiskt trassel så av den anledningen bör man också höra av sig asap.

AKUTA OCH SENA BIVERKNINGAR AV CYTOSTATIKABEHANDLING

En cytostatikabehandling kan resultera i ett flertal olika biverkningar, vilka antingen kan uppstå akut eller sent. Biverkningar kan även vara under olika lång tid, där vissa går över på en gång medan andra ger kvarstående men (detta ses i bilden till höger).



- **Akuta biverkningar** - redan vid infusion kan problematik uppstå, om patienten allergiskt reagerar på den givna cytostatikan. Andra biverkningar som också klassas till de akuta, men som inte uppstår på direkten (snarare några dagar/veckor efter) är illamående, håravfall och benmargssuppression.
- **Biverkningar som uppstår efter en lång tids användning** - fatigue (trötthet vid sjukdom) och kognitiv påverkan, som vid cytostatikabehandling kan kallas för "chemo brain".
- **Biverkningar som orsakar kvarstående men** - perifer neuropati och nedsatt fertilitet
- **Sena biverkningar** - sekundära maligniteter och hjärtsvikt, vilka båda kan orsakas av antracykliner

CANCERÖVERLEVARE

- Person som genomgått botande cancerbehandling och är recidivfri
- Person med "kronisk cancer" (= palliativ behandling, men stabil sjukdom)
- Långtidsöverlevare efter ex. immunterapi

OBS! Uppskattningsvis har 50% av alla canceröverlevare kvarstående biverkningar.

VANLIGA BIVERKNINGAR

De **vanligaste** akuta biverkningarna enligt en tidigare tentafråga är:

- Illamående/kräkningar
- Benmargssuppression
- Slemhinnebiverkningar
- Håravfall

PÅVERKAN PÅ FERTILITET

Denna eventuella biverkan måste tas upp, då det är viktigt ifall patienten vill ha barn/ha fler barn i framtiden. Män erbjuds **nedfrysning av spermier** före behandling, och kvinnor **nedfrysning av ägg** inför behandling och/eller **GnRH-analog** under behandling som ovariellt skydd. Huruvida fertiliteten påverkas varierar mellan olika preparat, och om den påverkas kan detta även vara övergående.



ALOPECI

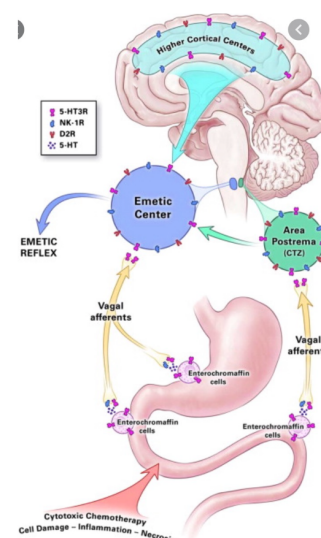
Inte alla cytostatika orsakar alopeci, men de som gör det får håret oftast att lossna efter 1-3 veckor. Vanliga cytostatika med denna biverkan är ofta de som används vid lymfom, testis- och bröstcancer.

Vid uppkomst av alopeci kan patienten erbjudas peruk eller kylmossa under behandlingens gång, då flera återfår sin hårväxt efter avslutad behandling (de med höga doser löper högre risk att få kvarvarande alopeci).

ILLAMÅENDE OCH/ELLER KRÄKNING

Det finns olika typer av illamående som kan uppstå vid cytostatikabehandling:

- **Akut illamående (<24h)** - frisättning av serotonin från enterokromaffina celler i tunntarmen, vilket aktiverar 5-HT₃-receptorer som finns på afferenta vagusbanor.
- **Fördröjt illamående (24-120h)** - aktivering av andra receptorer, både centralt och perifert
- **Betingat illamående** - ett psykologiskt tillstånd, där patienten har en stark oro för att må illa → viktigt att prata kring detta.
- **Genombrottsillamående** - kräkningar och/eller illamående som inträffar inom fem dagar efter administrering av kemoterapi, trots användning av förebyggande antiemetiska medel.



Graden av illamående beror sedan på **preparat** och **patient**, där vi har vissa cytostatika som är:

- **Högemetogena** - över 90% utvecklar illamående, och exempel på kombinationer är BEP vid testiscancer och EC vid bröstcancer
- **Medelemetogena** - 30-90% utvecklar illamående, såsom kombinationen oxaliplatin+fluorouracil vid mag-tarmcancer
- **Lågemetogena** - taxaner får endast 10-30% att utveckla illamående

När vi istället ser till patienten, tenderar följande faktorer öka risken för utveckling av illamående:

- Ung ålder
- Kvinnor
- Tidigare cytostatikautlöst illamående
- Sänkt performance status

RISKFaktorER	JA = 1 poäng
Patient under 60 år	
Kvinna	
Tidigare graviditetsillamående /åksjuka/sjösjuka eller illamående vid tidigare cytostatikabehandling/ narkos	
Funktionellt status ECOG/WHO* 0-1 = 0 p 2-4 = 1 p	
Ängst/oro sedan tidigare	
Stor tumörlast framför allt i buken t.ex. spridd kolorektalcancer	
Summa:	

En patient som får 3 poäng eller mer enligt tablettens till höger anses löpa hög risk för illamående.

OBS! Patienter som är vana vid högt alkoholintag tenderar att ha minskad risk.

FÖREBYGGANDE

Utvärdera nutritionsstatus och vätskebalans, så att illamående och kräkning inte försämrar patientens tillstånd (idag sällan ett problem). För att minska risken för illamående kan även mängden kortison som ges (tillsammans med cytostatika) reduceras, samt att **Olanzapin/Primperan** kan sättas in → läkemedel mot illamående.

BENMÄRGSSUPPRESSION

Den biverkan onkologer fruktar mest!

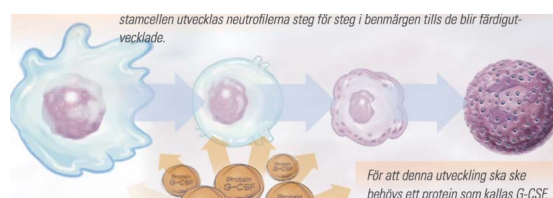
Neutrofiler och totala vita sjunker, vilket ökar risken för infektion samt kan maskera en egentlig svår sjukdom. Av denna anledning behöver patienter som står på cytostatika regelbundet provtas, för att undvika att en **neutropen feber** utvecklas (en infektion där immunförsvaret inte kan svara adekvat, till följd av det låga antalet neutrofiler). Anemi och trombocytopeni är sällan ett problem inom dagens onkologi, som inte rör de hematologiska sjukdomarna, men kan ändå uttryckas som sänkt Hb och TPK.

OBS 1! Denna biverkan är ofta dosbegränsande → blir bättre om dosen reduceras, så länge grundsjukdomen fortsatt går i remission.

OBS 2! Vanligt inom onkologi att patienterna dör av infektioner, snarare än själva tumörbördan.

PROFYLAKTISK BENMÄRGSSSTIMULERING

G-CSF är ett glykoprotein, som vid tillförsel minskar risken för febril neutropeni. Exempel på läkemedel är **filgrastim** och **pegfilgrastim**, vilka båda ges som spruta subkutant. Dessa läkemedel kan dock resultera i värk i både rygg och bäcken.



PERIFER NEUROPATI

En dosbegränsande biverkan, som både sänker patientens funktion och livskvalitet. Vanliga preparat bakom detta är **mitoshämmare**, **platinaföreningar** eller **vincaalkaloider**, och patienter med diabetes, hög ålder och övervikt har visat sig vara extra känsliga. Cytostatikan orsakar en neuroinflammation, vilket skadar nerverna och påverkar deras funktion.

Perifer neuropati drabbar ofta händer och fötter symmetriskt, och kan påverka dem både sensoriskt och motoriskt (se bild till höger).

	Sensoriska	Motoriska
"Plus"	Stickningar Brännande känsla Allodyni/hyperalgesi Temperaturkänsla	Kramper
"Minus"	Domningar	Muskelsvaghet, svårt resa sig, gå i trappor Finmotorik (blandad?)

För att undvika kvarstående problematik med perifer neuropati dosjusteras behandlingen. Skulle dock problemen hålla i sig finns det idag ingen farmakologisk bot, utan det enda vi faktiskt vet hjälper en aning är fysisk träning.

HUD- OCH SLEMHINNEBIVERKNINGAR

Uppkommer av ett flertal cytostatika, då dessa vävnader likt tumörer består av högprolifererande celler. Detta ökar risken för oral candidos (behandla med munskölj **andolex**) samt onykolys (naglar lossnar).



Vissa cytostatika, såsom fluorouracil, kan även orsaka hand-fotsyndrom i olika grad (ses i bilderna till höger). Mekanismen bakom detta är dock inte helt klarlagd, men man tror att fria radikaler bildas till följd av cytostatikan → skador i huden.

TARMBIVERKNINGAR

- Diarré
- Kolit
- Förstopning

“CHEMOBRAIN”

En kognitiv biverkan av cytostatika (samt även hormonell, målriktad och immunterapi), som kan påverka:

- Minne
- Koncentration
- Processing speed
- Exekutiv förmåga

OBS! Ofta försvinner/minskar dessa symtom månader-år efter avslutad behandling.

FATIGUE

Trötthet som inte går att vila bort, och som upplevs oproportionerlig mot ansträngningen. $\frac{1}{3}$ av patienterna med fatigue får kvarstående besvär. Fysisk aktivitet är den intervention som visat sig mest effektiv vid cancerrelaterad fatigue.

VIKTIGA BIVERKNINGAR ATT HÅLLA KOLL PÅ

HJÄRT- OCH KÄRLTOXICITET

- Antracyklin → risk för irreversibel myokardskada
- Fluorouracil → risk för rytmrubbning och angina
- Immunterapi → risk för inflammation i olika vävnader (“-it”)

OBS! Vid risk för hjärtpåverkan → utför ekokardiografi var tredje månad.

LUNGOR, LEVER OCH NJURAR

Dessa organ är viktiga att undersöka både innan och under en behandling, då de alla tre kan ta stryk. Lever och njurar är extra viktiga, då de är inblandade i ett flertal cytostatikas metabolism och utsöndring.

BEHANDLINGENS EFFEKT PÅ VARDAGEN

Denna bild till höger beskriver hur patientrapporterade besvär av

Table 4: Longitudinal comparison of the ranking of side effects reported during cancer treatment (total cohort)			
Ranking	T1 (before initiation of chemotherapy)	T2 (after 12+/-3 weeks of chemotherapy start)	T3 (end of chemotherapy +/- 2 weeks)
1	Affects my family or partner	Difficulty sleeping	Difficulty sleeping
2	Feeling of not coping with treatment	Affects my family or partner	Affects my family or partner
3	Loss of hair	Numbness in limbs	Numbness in limbs
4	Nausea	Loss of hair	Affects my work, home duties
5	Difficulty sleeping	Shortness of breath	Pins and needles in limbs (fingers, toes)

cytostatikabehandling förändras under behandlingens gång, där många i huvudsak upplever att det påverkar ens familj och sömnkvalitet.

VARFÖR FÅR VISSA MER BIVERKNINGAR?

Det finns flera parametrar som kan förklara detta:

- Cytostatika kan doseras på olika vis; utifrån kroppsytta, vikt eller en fast dos
- Huruvida det ges intravenöst eller peroralt
- Patientens njur- och leverfunktion
- **Variation i intracellulär metabolism**

Det är även viktigt att känna till eventuella andra läkemedel/naturpreparat patienten står på, så att inget interaktioner uppstår. Patienter med sänkt performance status tenderar också att lättare utveckla biverkningar (generellt skörare och skröpligare kroppar).

OBS! Johannesört inducerar CYP3A4, medan grapefruktjuice inhiberar det. Detta bör patienten informeras om inför behandlingsstart. Det har även visat sig att rökning kan inducera en del av CYP450-systemet.

VAD ÄR EN OKEJ BIVERKNINGSNIVÅ?

Baseras på flera faktorer, där några är:

- **Syftar behandlingen till att vara kurativ eller palliativ?** - I ett kurativt syfte kan vi acceptera fler biverkningar, och behandlingen med en viss säkerhet kan resultera i bot.
- **Adjuvant behandling?** - Relatera biverkningarna till den uppskattade behandlingsvinsten/risken för recidiv
- **Övergående eller kvarstående biverkningar?** - Illamående kommer aldrig ge bestående men, medan vi bör vara observanta på uppkomst av perifer neuropati (risk att detta kvarstår även efter behandling)
- **Patientens upplevelse och val**

CTCAE - BIVERKNINGSRAPPORTERING

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) är en rapportering av biverkningar som uppstår under pågående behandling. Särskilt viktigt är denna när det gäller nya läkemedel i kliniken. Biverkningarna graderas från 1-5:

- **Grad 1 (mild)** - asymtomatiska eller milda symtom; endast kliniska eller diagnostiska observationer; intervention ej indikerat
- **Grad 2 (måttlig)** - minimal, lokal eller icke-invasiv intervention indikerad. Patienten är begränsad i sitt vardagliga liv (laga mat, handla mat, sköta sin ekonomi etc.)
- **Grad 3 (svår, men inte livshotande)** - sjukhusvistelse eller förlängning av sjukhusvistelse indikerad, där patienten har begränsad egenvårds-ADL (duscha, äta, klä på sig etc.)
- **Grad 4 (livshotande)** - brådskande ingripande indikerat
- **Grad 5 (död)** - patient omkommer, vilket kan relateras till cytostatikans biverkningar

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

OBS! Detta tryckte föreläsare på att vi borde kunna till tentan.

TESSAN TOX

En 35-årig kvinna med trippelnegativ bröstcancer (negativ för ER, PR samt HER2), utan fjärrmetastaser men fyra maligna lymfkörtlar i axillen ska få cytostatika. Inför påbörjad behandling är det viktigt att checka:

- Njurfunktion
- Hjärtfunktion
- Leverfunktion

Denna kvinna planeras för dostät EC90 (cyklofosamid-epirubicin), följt av karboplatin-paklitaxel som neoadjuvant behandling inför operation. Parallellt med operation, och efterföljande strålbehandling, ges sedan pertuzumab (immunterapi) i 1 år. Detta är standardbehandling i dessa fall, och inför behandlingsstart går patientens kontaktsjuksköterska igenom uppkomst av eventuella biverkningar.

Tumören minskade lite under behandlingen, och Tessan opererades därefter med mastektomi och axillutrymning. Vid PAD visades dock ej en komplett patologisk remission (pCR), varpå ytterligare cytostatika (adjuvant) sattes in och strålbehandling inplanerades av thoraxvägg samt regionala lymfkörtelstationer.

Hennes adjuvanta behandling utgjordes av fluorouracil, som efter fyra doser behövde dosreduceras pga. hand-fotsyndrom.

OBS! Det har noterats att byte av behandlingspreparat med jämna mellanrum har god effekt på tumören.

BRÖSTCANCER

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen och orsakar 30% av alla cancerfall hos kvinnor. Detta innebär att hela var nionde kvinna insjuknar i bröstcancer. Å andra sidan är prognosen god, och den relativa 5 årsöverlevnaden ligger på 90%. Man skall dock inte glömma bort att även män drabbas - även om det är *betydligt* färre. Medelåldern för att drabbas är 65 år gammal.

Från 40 års ålder kallas kvinnor in för mammografi screening vartannat år fram tills att man är 74 år gammal. Man uppmanar idag kvinnor att avvakta en menscykel innan man söker för en knöl i kroppen då bröstet förändras utifrån hormonnivåerna i kroppen. Överlevnaden har förbättrats markant tack vare bättre diagnostik och behandlingar.

EPIDEMIOLOGI

RISKFAKTORER

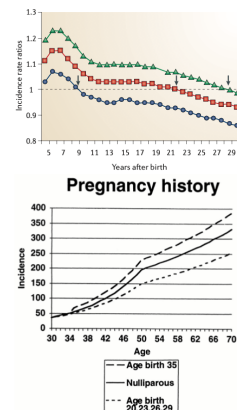
Hormonell påverkan är en viktig riskfaktor för utvecklingen av bröstcancer, varvid **tidig pubertet** och **sen menopaus** är missgynnande då det förlänger exponeringen för östrogen. Vad gäller användning av p-piller har studier motsäggande resultat kring om de ökar risken eller inte. Graviditet och amning har däremot noterats vara skyddande (på sikt) → nullipara (ingen födsel) en riskfaktor.

Utöver de hormonella komponenterna ser man att **livsstilsfaktorer, fetma, alkohol, rökning** och **joniserande strålning** är riskfaktorer. Kvinnor med täta bröst löper också högre risk, då deras bilder blir svårare att tolka vid mammografi.

OBS! Enbart 5-10% av bröstcancer har en **ärfteleg komponent**, varvid man oftast talar om mutationer i BRCA1-2.

BRÖSTCANCERINCIDENS EFTER GRAVIDITET

I flera sammanhang talas det om att graviditet är en skyddande faktor mot bröstcancer, vilket är en sanning med modifikation. Likt bilden till höger visar stiger risken för bröstcancer de första åren efter en kvinnas första graviditet, för att sedan successivt avta. För en kvinna som får sin förstfödde under 25 års ålder kommer det dröja ca 10 år innan hon får en riskminskning för att drabbas av bröstcancer → risken för bröstcancer är alltså **ökad** i minst 10 år efter graviditet. För en kvinna som är över 30 år kan det istället dröja ca 30 år innan hon får en minskad risk, vilket således kan leda till att denna kvinna aldrig hinner "hämta ikapp" fördelen med själva barnafödandet i förhållande till de kvinnor som aldrig får barn (**nulliparous**). Den skyddande effekten av graviditet tar alltså lång tid att utveckla.



Desto snabbare ett bröst når sin fulla mognadsgrad (=desto snabbare epitelet blir utdifferentierat och inte längre prolifererar), desto lägre blir risken för cancerutveckling. Sen barnafödelse medför således att bröstepitelet under en längre tid är "känsligt".

GENETISK UTREDNING

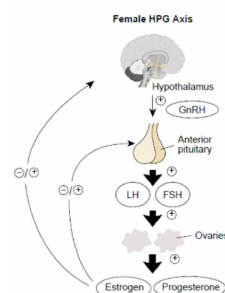
I 5–10% av bröstcancerfallen är ärftlighet en dominerande orsak. Hos 2–5% av alla bröstcancerfall återfinns kända sjukdomsassocierade mutationer i BRCA1 eller BRCA2. Cancergenetisk utredning inklusive molekyärgenetisk testning rekommenderas vid:

- Bröstcancer ≤40 års ålder.
- Bröstcancer ≤50 år, om det i samma släktgren (första- eller andrageradssläkting) finns minst **ett** ytterligare fall av bröst-, äggstocks- prostata (före 65 års ålder)- eller pankreascancer. *Vilket gör att det är indicerat i fallet.*
- Bröstcancer ≤60 år, om det i samma släktgren (första- eller andrageradssläkting) finns minst **två** ytterligare fall av bröst-, äggstocks- prostata (före 65 års ålder)- eller pankreascancer.
- Trippelnegativ bröstcancer oavsett insjuknandeålder.
- Manlig bröstcancer oavsett insjuknandeålder.
- Äggstockscancer inklusive äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatosis oavsett ålder.

ÖSTROGENPRODUKTION HOS KVINNOR

Hos premenopausala kvinnor produceras östrogen främst i ovarierna - mängden styrs från hypothalamus;

1. Vid låga nivåer östrogen sker en pulsativ frisättning av GnRH som binder in till receptorer i hypofysen
2. Hypofysen frisätter FSH och LH
3. Follikeltillväxten i ovarierna stimuleras vilket resulterar i ökad östrogenproduktion



Östrogennivåerna är avsevärt lägre hos postmenopausala kvinnor, där östrogenproduktionen huvudsakligen sker i fettväv, hud, hjärnan, skelett, och binjurar via omvandling från androgener.

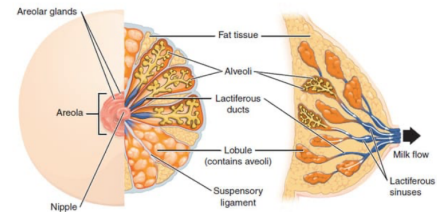
SAMBAND MELLAN OVARIALCANCER OCH BRÖSTCANCER

Sambandet mellan ovarialcancer och bröstcancer är oftast en mutation i BRCA1/2. Framförallt när kvinnor är unga och drabbas av cancer i ovarier eller bröst ska man screena för BRCA-genen. Har man mutation i BRCA av någon typ har man en livstidsrisk för bröstcancer med 70-80 procent. Risken för ovarialcancer med BRCA1 är lägre (40-50%), men betydande. BRCA2 är "enbart" 10-20% av all bröstcancer.

ANATOMI

Brösten består av körtel- och stödjevävnad inbäddat i ett fettmatrix samt blodkärl, lymfvägar och nerver. Bröstkörtlarna ligger i subkutan vävnad ovanför M. pectoris.

Bröstet består av 15-20 lober med lobuli i. I loberna finner vi tuboalveolära körtlar som producerar bröstmjölk när bröstet är aktivt, annars ligger de enbart och väntar på en graviditet. Loberna kommer sedan att sammankopplas och leder ut till papilla mamaria.



PATOGENES (K4)

Flera klassiska Hallmarks of Cancer kan påverkas av könshormoner, men den exakta mekanismen bakom detta är fortsatt oklar. Men i korta drag verkar det på:

1. **Angiogenes** - östrogen stimulerar angiogenes genom att uppreglera produktionen av proteiner som ökar endotelcellsproliferation.
2. **Genetisk instabilitet** - Östrogen klassas som en carcinogen både för att det har förmåga att stimulera till proliferation i endometriet som alltid skulle leda till malignitet om inte progesteron fanns, samt att produktionen av östrogen bildar fria syreradikaler.
3. **Inflammation** - låga nivåer östrogen systemiskt leder till ökad lokal östrogensyntes

Summa summarum - trots att östrogen har flertalet negativa effekter på utvecklingen av bröstcancer är inte anti-östrogen som prevention ett alternativ. Detta då östrogen är nödvändigt både för normalt reproduktivt liv samt för många andra kroppsfunktioner → mer forskning behövs!

TYPER AV BRÖSTCANCER

- **Duktal** - Utgår från mjölkgångarna och är den vanligaste formen.
- **Lobulär** - utgår ifrån körtlarna. Diffus utbredning och kan vara svår att bedöma.
- **Phyllodes tumör** - ökad stromal komponent som liknar sarkom. Kan var både benign och malign
- **DCIS** - duktal cancer in situ
- **LCIS** - lobulär cancer in situ som per definition inte sprider sig

En annan typ av klassificering är utifrån genexpression mönster vilket är lite överkurs.

DIFFDIAGNOSER

- Fettvävsnekros (K3)
- Fibroadenom - Benigt adenom
- Cystor

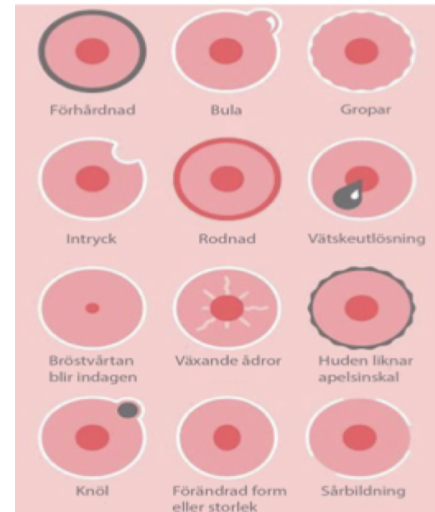
SYM TOM

Det vanliga kliniska fyndet är **knöl i bröstet**. Utöver malignitetssuspekt knöl i bröstet utgör följande fynd välgrundad misstanke om bröstcancer **enligt SVF**:

- Malignitetssuspekt knöl i armhålan hos kvinnor
- Ändrad kontur på bröstet
- Nyttillkommet indragen bröstvårta
- Rodnad eller svullnad på huden över bröstet utan annan förklaring
- Sårbildning på bröstvårtan eller i anslutning till bröstkörtlarna
- Nyttillkommen apelsinskal liknande hud
- Fynd vid bilddiagnostik talande för bröstcancer

Smärta och ömhet i bröstet är **inte** vanliga symtom vid bröstcancer utan beror oftast på helt normala hormonella orsaker.

Har man misstanke om bröstcancer (dvs symptomen ovan eller på bilden) genomgår man alltid trippeldiagnostik enligt **SVF (standardiserat vårdförlopp)**



UTREDNING

TRIPPELDIAGNOSTIK

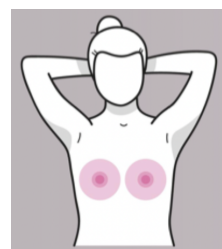
Trippeldiagnostik är ett viktigt begrepp att lägga på minnet, vilket innefattar:

1. Klinisk undersökning
2. Mammografi och ultraljud
 - a. Tomosyntes är en bättre variant av mammografi som nyttjas om täta bröst eller återbesök
3. Biopsi från tumör/knöl och eventuella lymfkörtlar

Vi misstanke om tumör skall **ALLTID trippeldiagnostik genomföras**.

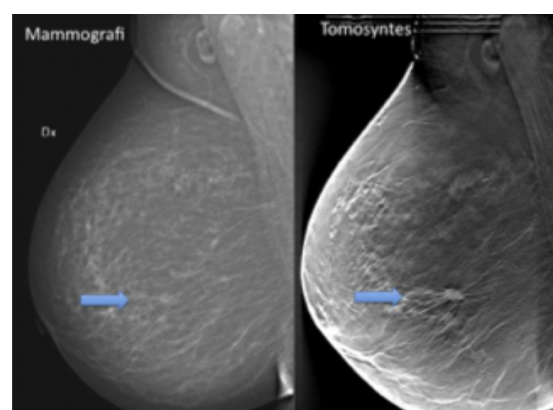
KLINISK UNDERSÖKNING

PALPATION - Patienten skall vara avklädd och sittande. Patienten lägger upp armen på din axel och slappnar av. Därefter undersöks båda sidorna för att jämföras. Patienten lägger sig därefter ned med armarna över huvudet. Glöm inte bort att undersöka armhålor.



RADIOLOGI

65% av alla bröstcancerfall upptäcks vid mammografi. Mammografien visar bröstet i 2 projektioner - kraniokaudalt och lateromedialt. Mammografien visar alla lager i bröstet på varandra, vilket förklarar varför det i patienter med mycket körtelvävnad kan vara svårt att identifiera tumörer. Nya metoder som MR, tomosyntes



och 3D ultraljud upptäcker fler tumörer men är fortsatt för dyrt för att kunna använda som screeningmetod.

Ultraljud är en bra metod för att skilja på solid och vätskefyllda förändringar. En vätskefylld skulle tala för en cysta. Denna metod används flitigt vid undersökning av armhålan och vid biopsiering.

BIOPSI

Det är vad det är, inget nytt men ingår i trippeldiagnostiken. Nyttjar immunohistokemin för att identifiera prognostiska och prediktiva faktorer.

LABB

- CA-15-3 → förhöjda värden kan tala för bröstcancer
- CA 125 → talar för ovarialcancer

TNM

Suffixet innan TNM står för vilken information som ligger till grunden för bedömningen.

- **cTNM** - Klinisk bedömning, som radiologi samt eventuell palpation
- **pTNM** - Patologisk bedömning
- **ypTNM** - Patologisk bedömning efter neoadjuvant behandling

T	Tumörstorlek	N	Lymfkörtelstatus	M	Fjärrmetastasering
Tis	Duktal cancer in situ	N0	Inga metastaser	M0	Inga fjärrmetastaser
T1	≤20 mm	N1	1-3	M1	Fjärrmetastaser
T2	21-50 mm	N2	4-9		
T3	>50 mm	N3	>9 eller spridning parasternalt eller periklavikulärt		
T4	Infiltration av hud, thoraxvägg, inflammatorisk cancer				

Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
TisN0M0	T1N0M0	T2-3N0M0 T1-2N1M0	T3N1M0 T1-3N0M0 T4N0-2M0 T1-4N3M0	T1-4N0-3M1

DIAGNOS

När man skall ställa diagnos och lägga upp en vårdplan för en patient med bröstcancer skall alla fallen diskuteras på **MDK** både **före** och **efter** operation för att säkerställa optimal handläggning.

DIAGNOSTIK AV AXILL LYMFKÖRTLAR

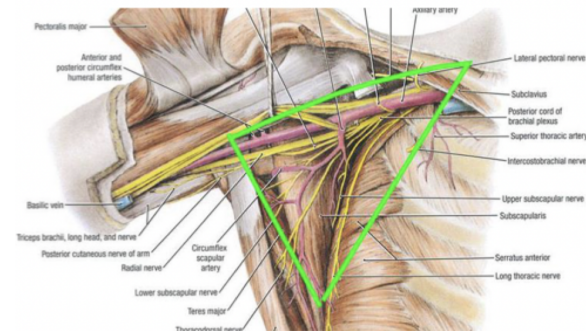
En av de viktigaste prognostiska faktorerna är spridning till axillära lymfkörtlar. Om man inte ser en spridning initialt genomför man en sentinel node kirurgi, SNB, vilket innebär att man genom ett mindre ingrepp tar ut portvaktskörteln. Denna körteln är första passagen som lymfan går igenom efter primära tumören.

Genom att injicera isotop/patient blue kan man ta reda på vilken eller vilka körtlar som tumören leder sitt lymfflöde till. Noden tas bort och skickas på analys. Ser man en spridning till sentinel node gör man en axillutrymning.

AXILL ANATOMI

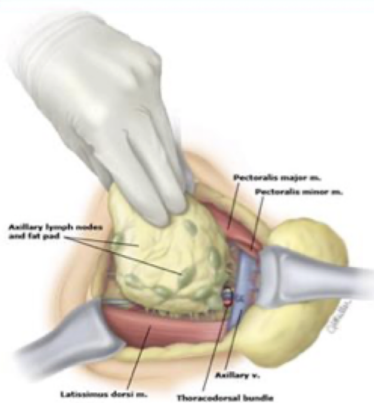
Vid en utrymning finns det tre landmärken att komma ihåg:

1. Axillvenen är den övre begränsningen av axillen och löper in i thorax
2. N. thoracodorsalis innerverar m. latissimus dorsi. Vid skada på denna nerv kan man drabbas av smärta och inskränkt rörlighet i armen
3. N. thoracicus longus löper utmed bröstorgsväggen, vilket vid skada kan ge upphov till vingscapula.

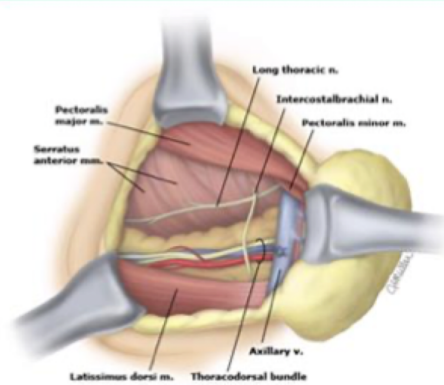


AXILLKIRURGI

Identification of the thoracodorsal bundle



Completed axillary dissection



PROGNOS

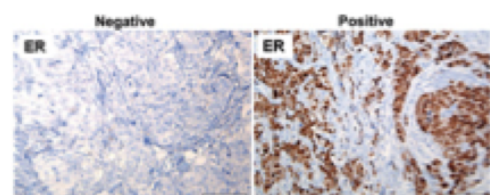
I klinisk rutin används 4 behandlingsprediktiva faktorer, även kallat **biomarkörer**, i tumören för att vägleda fortsatt behandling. Dessa 4 är en **favvo på tentor** så håll i hatten;

1. Östrogenreceptorer
2. Progesteronreceptorer
3. HER2
4. Proliferationsmarkören Ki-67

Dessa identifieras immunohistokemiskt utifrån vävnadsprovet som tas, som en del av trippel diagnostiken. 85% av all bröstcancer är hormonreceptorpositiva (HR+)

ÖSTROGENRECEPTOR (ER)

Östrogenreceptor (ER) kan identifieras immunhistokemiskt och antyder att den neoplastiska vävnaden drivs av östrogen. Detta är en **positiv prognostisk faktor** då detta är en **prediktiv faktor** för endokrin behandling. Cut-off för positiv ER tumör innebär att över 10% av cancercellerna uttrycker det. ER positiv tumör



kallas för **luminal**. Därefter delas det upp i **luminal A eller B** utifrån Ki67 nivå.

PROGESTERONRECEPTOR

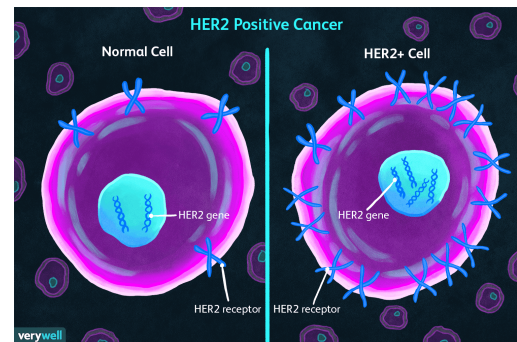
Principen för progesteronreceptorer är densamma som för östrogenreceptorn. De flesta tumörerna som är ER-positiva är ofta även PR-positiva. Veldig ovanligt att en tumör är PR+ och ER-. Cut off ligger på över 10% även här. PR är även detta en **positiv prognostisk faktor**.

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2

HER2 är en annan bra markör vid bröstcancer. 15-20% av all invasiv bröstcancer är HER2-positiv. Tumörcellerna har då för många kopior av HER2-genen (blir då mer känslig för tillväxtfaktorer).

HER2 är en membranbunden tyrosinkinasreceptor som svarar på tillväxtfaktorer. Förekomst av HER2 är kopplat till **sämre prognos** samtidigt som det är indikation (**prediktiv faktor**) för riktad läkemedelsbehandling med antikroppar. Förekomst av HER2 är kopplat till hög cellproliferation, och därför är prognosen sämre.

Trastuzumab (läs nedan) är en monoklonal antikropp som kan nyttjas för att behandla HER2-positiv bröstcancer.



OBS! En tumör som har trippelnegativ hormonreceptorstatus (inte beroende av några särskilda tillväxtfaktorer, såsom östrogen) är förknippad med sämre prognos då det finns färre behandlingsalternativ.

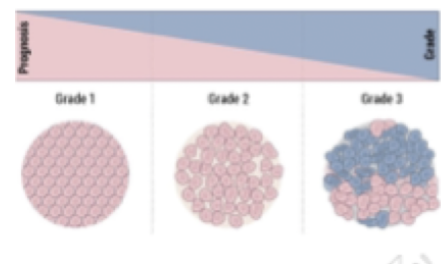
KI67 OCH HISTOLOGISK GRAD

Ki67 anger hur stor andel av cancercellerna som är i delningsfas och är en proliferationsmarkör. Ki67 uttrycks i alla cellcykelns faser förutom G0.

Detta är en **negativ prognostisk faktor** - framförallt hos patienter som är ER positiv och HER2 negativ.

Histologisk grad/tumörgrad (NGH) anger hur mycket av cancercellerna avviker från friska celler, vilket bedöms av patolog i mikroskop.

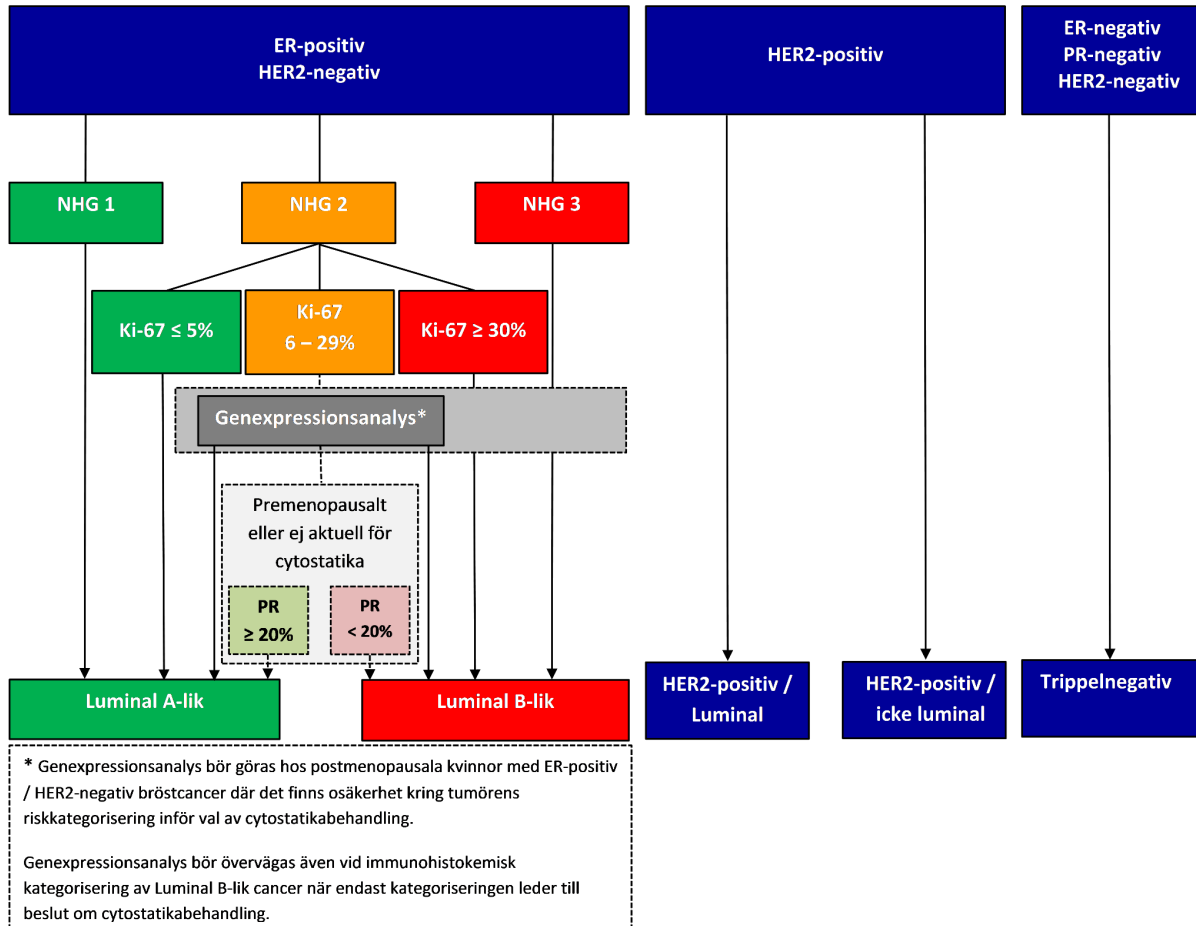
Graderingen i NGH är från 1-3 där grad 3 är den lägsta differentieringsgraden och anses vara en negativ prognostisk faktor.



BEHANDLING

BIOLOGISK SUBTYPINDELNING

Sedan början av 2000 talet började man dela in subtyperna utifrån genexpression. Genexpressionsanalys kan användas för subtypsklassificering vid postmenopausala kvinnor.



GENERELLA REKOMMENDATION FÖR LÄKEMEDELSBEHANDLING PER SUBTYP

	ER+/HER2- (Luminal A)	ER+/HER2- (Luminal B)	ER+/HER2+ (Luminal/HER2+)	ER-/HER2+ (Icke-luminal HER2+)	ER-/PR-/HER2- (TNBC)
Endokrin behandling	X	X	X		
Cytostatika		X	X	X	X
Anti-HER2-behandling			X	X	
Immunterapi					X

Notera att behandlingsrekommendationerna skiljer sig mellan alla fem grupper. Nedan kommer vi att gå igenom följande:

- 1. ENDOKRIN BEHANDLING** (se bild)
 - Tamoxifen (TAM)

Behandling	Läkemedelskategori	Verkningsmekanism	Vårt att veta
Tamoxifen	Antiöstrogen	Blockerar ER Selective estrogen receptor modulator (SERM)	- Sänker inte östrogennivåerna - Fungerar till både pre- och postmenopausala kvinnor - Kan ha agonistiska effekter i andra organ
Fulvestrant	Antiöstrogen	Bryter ned ER Selective estrogen receptor degrader (SERD)	- Kan enbart ges till postmenopausala kvinnor (om inte samtidig GnRH-analog) - Ges som injektion
Aromatashämmare (AI) (letrozol, anastrozol, exemestan)	Östrogensänkande	Minskar den perifer bildningen av östrogen genom hämning av enzymet aromatas som omvandlar androgener till östrogen	Kan enbart ges till postmenopausala kvinnor (om inte samtidig GnRH-analog)
GnRH-analog	Östrogensänkande	Kontinuerlig suprafysiologisk dos → nedreglering av receptorer i hypofysen → utsläckt produktion av FSH och LH → ovariernas östrogenproduktion upphör (kemisk kastrering)	Ges som injektion var 1-3:e månad
Kastration	-	Kirurgi eller strålning	Ej reversibelt

- b. Aromatashämmare (AI)
 - c. GnRH-analog
 - d. CKD 4/6-hämmare - ges till högriskpatienter tsm med aromatashämmare.
2. **CYTOSTATIKA**
- a. Antracykliner
 - b. Taxaner
3. **Anti-HER2-BEHANDLING**
4. **IMMUNTERAPI**

Vid val av behandlingsprincip (neoadjuvant behandling alternativt primär kirurgi) respektive val av onkologisk behandling måste man ta hänsyn till:

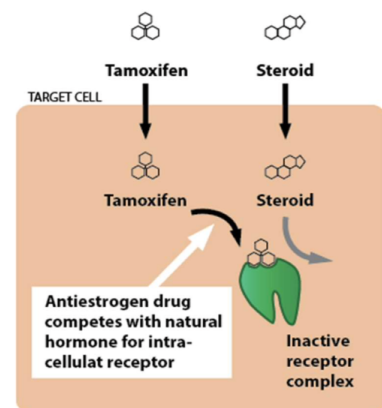
- **Patientrelaterade faktorer:** ålder, menopausstatus, komorbiditet
- **TNM-stadium**
- **Tumörens biologiska egenskaper** (receptorer etc)

ENDOKRIN BEHANDLING

TAMOXIFEN

Bröstcancer celler är ofta beroende av östrogen för deras proliferation, vilket har fått oss att utveckla läkemedel som kompetitivt hämmar östrogenreceptorn. Det skapas då ett inaktivt receptorkomplex, som inte förmedlar de signaler som dessa östrogenberoende celler behöver → kan inte proliferera. Ett exempel på ett sådant läkemedel är tamoxifen, vars struktur liknar östrogen och just är en kompetitiv hämmare → blockerar östrogenreceptorn → blockering av tumörcellernas cellcykel i G1-fas.

Anmärkningsvärt är att tamoxifen även har agonistiska effekter i bland annat benvävnad, som således även kan motverka osteoporos (benskörhet). Dock kan tamoxifen även påverka uterus → hypertrofi, vilket är problematiskt.



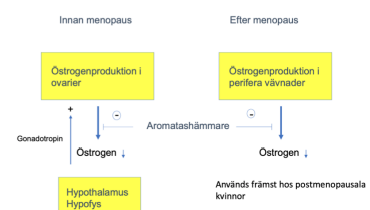
Vid diagnos av hormonkänslig bröstcancer kommer patienten att rekommenderas en **5 års behandling med tamoxifen**.

OBS! Kan ges till både pre- och postmenopausala kvinnor.

AROMATASHÄMMARE

Aromatashämmare hämmar enzymet aromatas som omvandlar androgener till östrogen. Hos postmenopausala kvinnor hämmas enzymet framför allt i fettväv och binjurar, medan hos premenopausala kvinnor sker hämningen även i äggstockarna.

Dessa läkemedel används **dock främst hos postmenopausala kvinnor**, vilket bilden till höger förklarar varför (har minimal verkan hos premenopausala kvinnor). Det beror på att premenopausala kvinnor har feedback system som gör att östrogenproduktionen kommer att uppregleras i ovarierna kompensatoriskt. Om man däremot ändå ger läkemedlet till premenopausala måste AI kombineras med **ovariell suppression**.



GNRH-ANALOG

En GnRH-analog ger en kontinuerlig suprafysiologisk dos av GnRH, vilket leder till en nedreglering av receptorer i hypofysen → minskad produktion av FSH och LH, vilket i sin tur leder till ovariell suppression. Med andra ord sker en kemisk kastrering. Detta administreras som ett subkutan implantat, där patienten får en injektion var fjärde vecka.



CDK4/6-HÄMMARE

CKD 4/6 hämmare verkar genom att blockera en viktig signalväg (punkt?). Detta ges under 2 år som tillägg till den endokrina behandlingen, dock enbart till patienter med mycket hög risk för återfall.

BIVERKNINGAR

De vanligaste biverkningarna är värmevallningar, svettningar, torra slemhinnor (underliv, ögon, mun/svalg), humörsvängningar, minskad sexlust, viktuppgång, ledvärk/stelhet. Tittar man mer specifikt kan man se att **tamoxifen** ökar risken för venös trombos och endometrie cancer. **AI** kan ge osteoporos - överväg remiss för bentäthetsmätning.

Mot sköra slemhinnor i underlivet rekommenderas försiktighet gällande östrogeninnehållande lokal behandling hos hormonreceptorpositiva bröstcancerpatienter och i första hand ska icke östrogeninnehållande preparat som **replens** eller **vagisan** provas. Rekommendera även att inte tvätta underlivet med tvål och vatten, använda mjukgörande salva, silikonbaserat glidmedel vid samliv, xylocain som smärtlindring vid slidmyningen vid samlag. Dessutom ska kuratorsamtal erbjudas.



CYTOSTATIKA

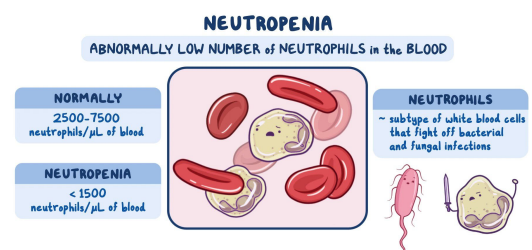
Cytostatika minskar risken för återfall med ca 30% (när man tittar på relativ riskreduktion → dvs risken med eller utan behandlingen för cancerpatienter. De vanligaste cytostatikan är:

1. **Antracykliner - epirubicin**
 - Topoisomerashämmare
 - Vanliga biverkningar: Håravfall, illamående, neutropeni (!!), fatigue, hjärttoxicitet
2. **Taxaner**
 - **Docetaxel**: biverkningar som håravfall, neutropeni, fatigue, perifera neuropatier, nagelbiverkningar
 - **Paklitaxel**: Perifera neuropatier, nagelbiverkningar, allergisk reaktion vid administrering

CASE - BIVERKNINGAR

Mot illamående kan man ge **antiemetika**.

Åsa startar en cytostatikabehandling med FEC 75 x 3 cykler (epirubicin) som efterföljs av Docetaxel x 3 cykler. Åtta dagar efter den andra cytostatikabehandlingen ringer Åsa sin patientansvariga sjuksköterska då hon har feber och mår dåligt. Hon upplever inga lokala symtom. Labbprover visar LPK 1.1 och neutrofila granulocyter på 0.4. CRP sticker iväg. Vad misstänker du för biverkning?



Neutropeni - Detta behandlas med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Det är viktigt att bredspektrumantibiotika sätts in direkt efter att odlingar har tagits. Behandla med antibiotika med god gramnegativ täckning.

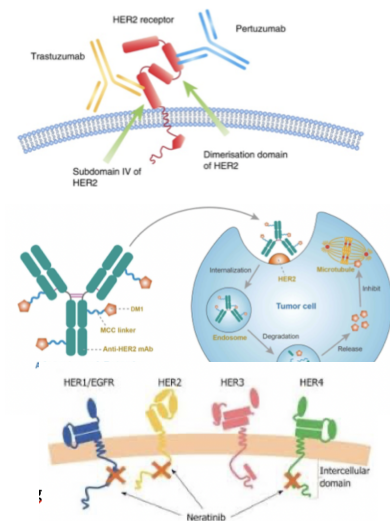
ANTI-HER2 BEHANDLING

HER2 är en **negativ prognostisk faktor** som tidigare nämnt, däremot finns **prediktiv information** att hämta eftersom man kan rikta behandling direkt mot receptorn. Behandlingen kan ges neoadjuvant och/eller adjuvant. Det finns ett flertal läkemedel som alla verkar på receptorn;

- **Trastuzumab** - monoklonal antikropp
- **Pertuzumab** - monoklonal antikropp
- **Trastuzumab-emtansin** - antikropp med läkemedelskonjugat. Tas in intracellulärt och tar död på cellen inifrån
- **Neratinib** - Tyrosinkinashämmare

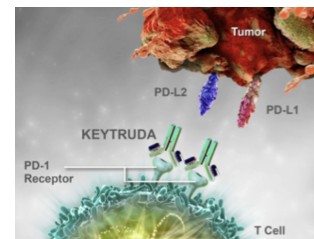
Vanliga biverkningar - hjärttoxicitet. Patienter följs upp regelbundet med hjärtultraljud under behandlingstiden.

(LÄS MER UNDER MÅLRIKTAD BEHANDLING)



IMMUNTERAPI

Immunterapi ges som neoadjuvant behandling i kombination med cytostatika vid **trippelnegativ bröstcancer**, dvs prognosen här är inte superpositiv. Oftast administreras monoklonala antikroppar mot PD-1 receptorn. Genom inbindning på receptorn på T-celler så kan tumörcellerna inte inaktivera immunsystemet, vilket föranleder att kroppen själv kan försvara sig mot cancercellerna genom T-cellsmedierad immunrespons. Risken finns självklart för immunologiska biverkningar.



ZOLEDRONSyra

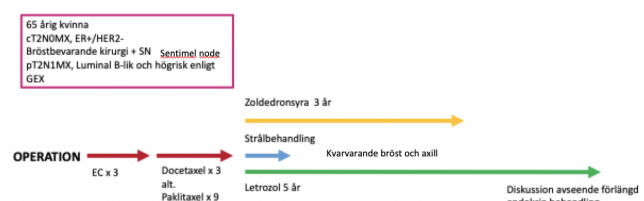
Zoledronsyra, eller bisfosfonater, används vanligtvis för behandling av osteoporos. I detta sammanhang använder man det istället för att minska risken för skelettrelaterade händelser hos patienter med skelettmetastaser. Som adjuvant behandling kan man nyttja detta dessutom för att minska risken för skelettmetastaser och bröstcancerdöd - verkningsmekanismen för detta är dock oklar. Dessutom motverkas så klart sänkt bentäthet som är en vanlig biverkan vid behandling med aromatashämmare.

OBS! Detta ges enbart till postmenopausala kvinnor.

EXEMPEL PÅ BEHANDLINGSUPPLÄGG

ER+/HER2-

Observera att adjuvant endokrin behandling ges oftast i 5 år vid ER+ bröstcancer med syfte att minska risken för framtida återfall. Vilken typ av behandling beror främst på om man är pre- eller postmenopausal. I detta fallet har vi en



postmenopausal kvinna. Efter operation ger man två typer av cytostatika; Epirubicin och Cyklofosfamid (EC) följt av docetaxel. Därefter ger man aromatashämmaren letrozol under 5 års tid vilket fungerar bra eftersom kvinnan är postmenopausal. Då osteoporos är en vanlig biverkan ges även zoledronsyra.

ER+/HER2+

Denna patient har istället en ER+ och HER+ tumör i vänster bröst. Efter operation ges cytostatika i form av 3 cykler EC följt av taxan. Därtill adderas Trastuzumab (monoklonal antikropp mot HER2). Därefter strålas kvarvarande bröst och axill. Efter avslutad cytostatika adderas endokrinbehandling i 5 år i form av tamoxifen eftersom kvinnan är premenopausal.

GOLDEN STANDARD

Premenopausal - Tamoxifen

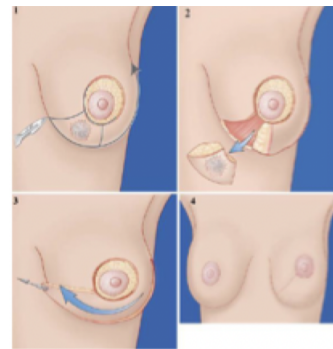
Postmenopausal - Aromatashämmare

KIRURGISK TEKNIK

Vid operation av bröst sysslar man med onkoplastik, vilket är ett mellanting mellan plastikkirurgi och radial onkologisk kirurgi. Operatören tar körtelvävnad där det finns mycket av den och placerar den där man tagit bort tumören. Detta ger ett mycket gott kosmetiskt resultat.

Vilken typ av ingrepp som genomförs beror på tumörstorlek, bröststorlek, lokalisering, kvinnans val samt att man eftersträvar ett gott kosmetiskt resultat. Man kan antingen gå igenom:

1. **Sektorresektion** - bröstbevarande. Kräver strålning för att anses säkert. STRÅLAR ALLTID EFTER DETTA!
2. **Mastektomi** - all bröstvävnad tas bort. Bröstvårta/vårtgård kan bevaras.



KONTRAINDIKATIONER FÖR KIRURGI

- Vid stora tumörer som orsakar ulcerationer och sår.
- Inflammatorisk bröstcancer - cellgifter ges först
- Tumörer som sitter fast i bröstkorgsväggen
- Metastaserande bröstcancer utanför axillen tex lever, skelett och lungor

Ovanstående utgör indikation för medicinsk behandling med cellgifter. Däremot kan det vara indicerat med tumörkrympande (neoadjuvant) behandling innan kirurgi

REKONSTRUKTION

Det finns flera olika typer av rekonstruktion

- Proteser - silikon inlägg. Bra symmetri. Väldigt fasta.
- Lambåer - vävnad från patientens egna kropp. Görs efter behandlingen och förändras naturligt med ålder.

30% av alla mastektomerade kvinnor upplever psykosocial sjuklighet efter mastektomi som nedsatt självkänsla, sömnproblem, ökad ångest, depression, störd kroppsuppfattning och sexuella problem. Man strävar efter direkt rekonstruering för att undvika psykosociala biverkningar. Återkommer nedan.

UPPFÖLJNING BRÖSTCANCER JUST

OBS! Patienter som opereras ska betraktas som friska just för att de genomgår kirurgi (ja, det står så här... men smakar lite konstigt på tungan att uttrycka sig så). Däremot återstår en risk för återfall resten av livet - särskilt för de som är ER+/HER2-. Därför är det extra viktigt att vara frikostig med metastasutredning hos patienter med tidigare bröstcancer i anamnesen.

- Uppföljningen innefattar årliga mammografi i 5-10 år.

LÄS MER OM UPPFÖLJNING OCH REHABILITERING NEDAN.

STRÅLBEHANDLING

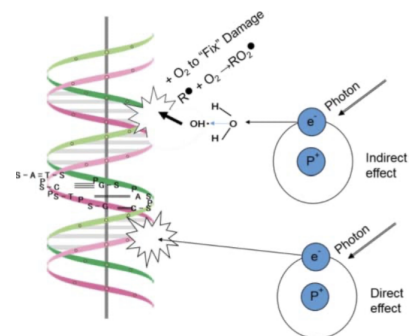
Varför ges strålning?

1. **Kurativt syfte** - strålbehandling ges i botande syfte, eventuellt ihop med cytostatikabehandling konkomitant (samtidigt) eller sekventiellt (efter eller före cytostatika)
2. **Preoperativt (neoadjuvant)** - ges i syfte för att krympa tumören och/eller minska risk för recidiv
3. **Postoperativt (adjuvant)** - strålbehandling ges efter operation för att minska risken för lokalrecidiv.
4. **Palliativ syfte** - strålbehandlingen ges i syfte att bromsa ett förlopp eller lindra lidande. Observera dock att strålning ges enbart om man förväntas ha några månader kvar att leva, dvs detta är inte i slutskedet.

RADIOBIOLOGI

Strålning är en transport av energi där en foton eller partikel med hög energi träffar en elektron i ett yttre skal på en atom, fotoner/partikeln tappar energi genom att överföra den till elektronen den träffar som sticker iväg åt ett annat håll. Denna typ av reaktion kallas **comptonspridning** och har diverse effekter;

1. Direkt effekt → Cellskada genom att strålningen växelverkar direkt med atomer i DNA kedjan
2. Indirekt effekt → Ökad bildning av fria radikaler. Står för 75% av skadorna.



All strålning som inte tränger igenom ett objekt sägs **absorberas**.

Absorptionen är därmed relaterbar till den biologiska effekten. För att mäta detta använder man Grey (Gy). En dödlig dos tillfört till hela kroppen är 6 Gy, men bli inte skräckslagen när röntgenundersökning visar upp mot 50 Gy (koncentreras på liten yta av hela kroppen).

OLIKA TYPER AV STRÅLNING

Since tentafrågeskrivarna fortfarande har svårt att släppa verkningsmekanismen bakom de olika typerna av strålning kommer det här en repetition av det:

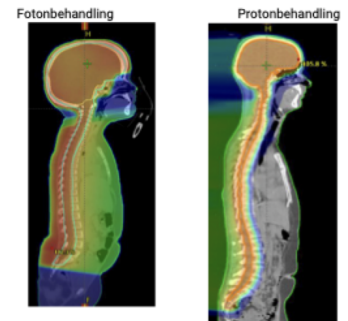
Fotonstrålning (gammastrålning) är en typ av elektromagnetisk strålning. Strålningen har hög frekvens och mycket energi. Fotonerna har en mycket lång räckvidd och penetrerar all typ av mänsklig vävnad. Fördelen är att



den effektivt dödar cancerceller och kan användas vid alla typer av cancer. Nackdelen är att strålningen skadar relativt mycket omkringliggande frisk vävnad.

Elektronstrålning (partikelstrålning) den har en kort räckvidd i vävnad och är mest lämplig för ytligt belägna tumörer. Få tumörtyper kan behandlas med denna typ av strålning, men är lämplig att använda vid ytligt belägna tumörer eller vid profylaktisk mamillbestrålning.

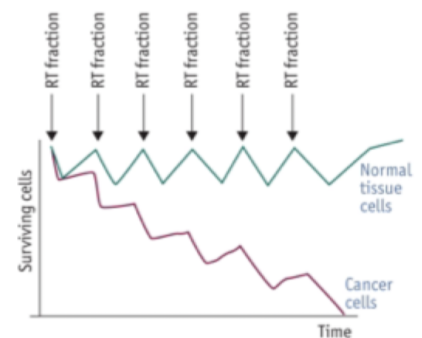
Protonstrålning utgörs av protoner (partikelstrålning). Sidospridningen av protonstrålarna är mindre än den vid fotonstrålningen och elektronstrålning, då protonbanan är rätlinjig fram till sitt beräknade slut. Tumören träffas med bättre precision och omkringliggande frisk vävnad skonas i stor utsträckning. Nackdelen är att protonstrålning (i nuläget) används vid behandling av endast några få tumörtyper samt att det är tidskrävande. Man kan inte använda protonbehandling vid rörliga targets - kan därmed inte använda det vid områden nära diafragma eller prostatan exempelvis, utan används framförallt i skallen. Bilden till höger visar skillnaden på foton och protonstrålning och dess djup. Behandlingen är väldigt dyr och finns bara att tillgå i Uppsala.



FRAKTIONERING

Anledningen till att vi delar upp strålbehandlingsdoserna kan förklaras radiobiologiskt av 5R:

- **Reparation** (skador på frisk vävnad hinner repareras),
- **Redistribution** (angriper celler i G2 och M-fas där framförallt cancerceller som har en aktiv delning sig befinner sig i),
- **Repopulation** (förhindrar ökad celledelning efter avslutad strålbehandling; undvik därmed längre pauser)
- **Reoxygenering** (tumören skalas av som en lök, vilket får nästa lager att utsättas för mer syre → fler fria syreradikaler kan bildas → mer skada)
- **Radiosensitivitet** (olika tumörtyper är olika känsliga för strålbehandling, precis som friska vävnader har olika känslighet för strålning)

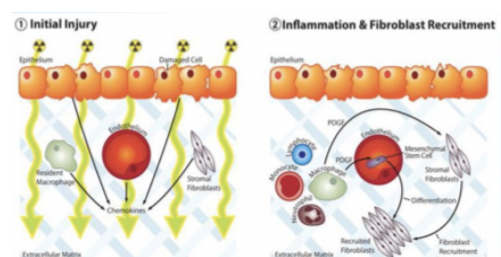


Stråldos/antal behandlingar behöver, på grund av ovanstående, delas upp olika beroende på tumörtyp. Kontentan är att fraktionerad strålbehandling ges för att låta normala celler hinna reparera sig, vilket de har bättre förutsättningar att göra än cancerceller.

OBS! När det kommer till fraktionering är det viktigt att komma ihåg att 3 Gy x 15 inte är samma sak som 15 Gy x 3 → sistnämnda motsvarar ca 3 gånger så hög dos. Det har dock visat sig att den slutgiltiga effekten på tumören är likställd mellan de två olika typerna av dosering, men där den mer fraktionerade behandlingen uppvisat färre biverkningar. Av denna anledning är det BRA att fraktionera dosen.

VÄVNADSREAKTION

Den akuta vävnadsreaktionen orsakas av att den joniserande strålningen skadar vävnaden och aktiverar en inflammatorisk reaktion med utsöndring av chemokiner, PDGF, rekrytering av fibroblaster osv. Den sena vävnadsreaktionen leder till att fibroblasterna som rekryteras av makrofager nu omvandlas till myofibroblaster. Dessa prolifererar och bildar ett

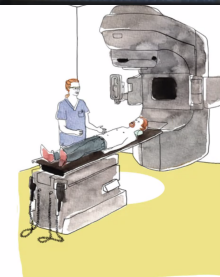


extracellulärt matrix → fibros → stel och oelastisk vävnad. Även minskad kärltillväxt och nervpåverkan med funktionsbortfall kan uppkomma.

PLANERING

Vad händer när en patient kommer till strålningsenheten?

1. **Dosplan-CT**
2. **Fixation** - Ibland tatueras det in markeringar på patienten för att denne skall ligga exakt likadant varje gång. Kan även göra masker eller använda andra fixeringsmedel.
3. **Targetritning** - rita in vad man vill ha strålat. Detta ritar läkare in.
4. **Dosplanering** - Fysiker eller SSK tittar på vilka vinklar, och med vilken dos man skall ha för bäst resultat.
 - a. Dosrond
5. **Behandling** - 1-2 veckor efter detta startar det oftast



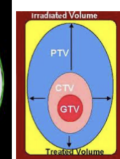
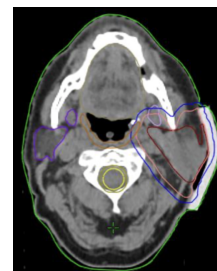
Strålbehandling – 10-30min/dag
(varav själva strålningen tar ca 2 min)

VID AKUTA situationer kan man börja stråla inom 24 h. Situationer då detta kan vara aktuellt:

- Akut medullakompression - en patient som har svårt att gå, misstänk ALLTID detta.
- Vena cava superior syndrom
 - Svullnad av hals och arm. Blåaktig missfärdning och svullnade vener i ansiktet och på halsen. Ev sväljsvårigheter.
 - Behandlas med Kortison akut ex betametason 8mg. Snar DT thorac med venös kontrast. Kontakt med onkolog (**tenta**)
- Hotande luftvägar
- Blödning från tumör (kan oftast vänta)

TARGETING OCH RISKORGAN

- **GTV** - Gross tumor volume - känd tumörväxt
- **CTV** - Clinical target volume - inkluderar känd tumör samt misstänkt tumörväxt
- **PTV** - Planning target volume - CTV fast med marginal för att garantera att CTV får önskad behandling vid varje tillfälle



RISKORGAN - HUR TAR MAN HÖJD FÖR ATT INTE TRÄFFA DEM?

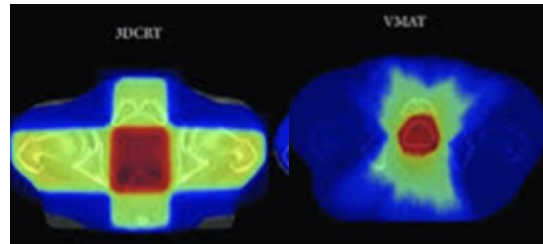
- **Matchning med MR** - efter dosplanering matchar man CT bilden med MR för att lättare identifiera och öka precisionen av riskorganen.
- **DIBH** - deep inspiration breath hold - Tar bilder både vid inandning och utandning för att ta höjd för rörelser som uppstår vid strålningen, ex vid strålning av bröst.
- **Matchning med guld-korn** - prostatans positionering varierar (inuti kroppen) utifrån fyllnad i urinblåsa och tarm. Därför placeras några guld-korn vid prostatan vid första strålningen, som sedan efter kommer att agera riktlinje för strålningen → siktar mot området mellan dessa.

Riskorganen har speciella doskriterier utifrån hur mycket strålning de klarar av. Vi kan ALLTID stråla ihjäl en tumör, men detta leder då till konsekvenser på den friska vävnaden vi inte kan tillåta.

DOSPLANERING

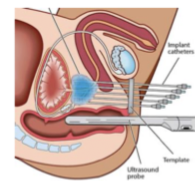
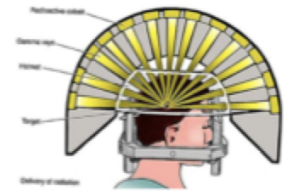
Konventionell dosplanering - lägger upp strålning från fyra håll med raka fält för att koncentrera dosen på tumören. Detta föredras vid exempelvis strålning av bröstcancer.

Invers dosplanering - talar om för systemet vilken önskad dos för target, och vilken maxdos för omkringliggande riskorgan är. Strålningssystemet ställer in hur maskinen skall rotera kring patienten utifrån detta. Dessa rörliga fält leder till att man kan koncentrera och rikta strålningen på ett mycket effektivare sätt än vid raka konventionella varianten.



SPECIALFORMER AV STRÅLBEHANDLING

- **Stereotaxi** - väldigt hög dos som leder till total nekros oavsett tumör eller frisk vävnad. Ges i 3-5 behandlingar. Typiskt är lungförändring hos en person som inte är aktuell för operation → lite biverkningar, utöver väntad försämrad lungkapacitet
- **Gammakniven** - liknar stereotaxi, men ges enbart en gång. Skruvar fast en ram i kraniet. Kan vara extremt exakt och kan behandla metastaser med bättre precision nära riskorgan.
- **Protoner** - se ovan.
- **Brachyterapi** - vid brachyterapi placeras strålkällan inne i tumören, med hjälp av nålar/katetrar. Strålningen har kort räckvidd, vilket medför att det bestrålade området är avgränsat med hög precision. Tumören får höga stråldoser utan att frisk vävnad skadas i alltför stor utsträckning. I Linköping ges denna terapi framförallt vid cervix- och prostatacancer.



ADJUVANT STRÅLBEHANDLING

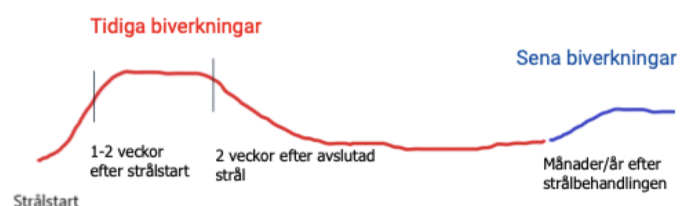
Strålbehandling efter ex. bröstbevarande kirurgi halverar risken för lokala återfall. Utöver bröstbevarande kirurgi ges adjuvant strålning vid spridning till lymfkörtlarna eller vid tumörer över 5 cm.

PALLIATIV STRÅLBEHANDLING

Palliativ strålbehandling kan tas till för att smärtlindra vid skelettmetastaser, stabiliserande vid risk för patologisk fraktur, organröddande (ex. medullakompression), tumörbromsande eller lokalbehandling med hopp om långvarig effekt.

BIVERKNINGAR

Strålbehandling ges för att minska tumörvolym och förhoppningsvis bota patienten. Nackdelen med detta är att det såklart påverkar omkringliggande vävnad, och i dagsläget finns lite forskning om hur man skall behandla omkringliggande frisk vävnad.



Olika patienter reagerar olika gällande under och efter behandling, och det är supersvårt att veta hur respektive patient kommer att drabbas.

OBS! Det finns även irreversibla biverkningar, som aldrig läker ut.

AKUTA BIVERKNINGAR

De akuta biverkningarna brukar drabba områden med **hög cellomsättning** såsom hud, slemhinnor, blodbildande organ och fortplantningsorgan. Detta brukar visa sig efter några dagar, upp till 2-3 veckor efter strålstart. Dessa brukar dock positivt nog försvinna när behandlingen upphör, då nya celler kan bildas och skadan därmed kan läkas → tar ofta ca. 2-4 veckor. Gränsen mellan akuta och sena biverkningar går vid ca 6 månader.

Under pågående behandling kan hudrodnader uppstå som biverkan, vilka dock sällan är så allvarliga på längre sikt. Det viktigaste att ta med sig är dock de **allvarligaste, och faktiskt akuta biverkningarna** en patient kan drabbas av **vid strålbehandling mot thoraxområdet**. Hit räknas **pneumonit/pleurit** och **angina pectoris/hjärtinfarkt**. Detta står listat även nedan, men har återkommit på tentor.



• ÖRA-NÄSA-HALS

- Ökad salivproduktion och segare slem
 - Daglig sköljning med koksalt
 - Receptfria munvård produkter
 - Sprayflaska med vatten och matolja
- Smärta
 - Remiss smärtenheten
- Sväljningssvårigheter
 - Dietist
- Mukosit (80%)
 - Munvård ofta
 - Munsköljväska (antiinflammatoriskt)
 - Svampmedel (**mycostatin**)
- Hudreaktioner - 80% utvecklar rodnad och inflammation
 - Smörj med mjukgörande salva, ex. **cavilon**

• HUVUD

- Skada på BHB → inflammation och svullnad, vilket är den vanligaste biverkan. Besvären uppträder oftast inom 1-2 dygn efter strålstart.
 - Somnolens, huvudvärk, illamående och kräkningar är de vanligaste symtomen på ovan. Behandlas med kortison och paracetamol
- Trötthet
 - Rekommenderar fysisk aktivitet
- Otit och/eller retinit
- Håravfall - lite mittemellan akut och sen biverkan. Fläckvis utbredning i det bestrålade området.

• THORAX

- Hudreaktioner - rodnad, sår/blåsor
 - Mjukgörande kräm
- Perikardit
- Pneumonit/pleurit - kan även uppstå som en sen biverkan, dvs. efter ca. 6 månader
 - **OBS!** → behandla med kortison
- Gastrit - illamående.

- Behandlas med protonpumpshämmare.

- **BUK-BÄCKEN**

- Buksmärtor, diarréer, avföringsinkontinens, illamående och kräkningar - Vanligt!!
 - Sätt in **loperamid** och vätskesubstitution
- Tåta trängningar, sveda vid miktion
- Hudrodnad, sår/blåsor
- Påverkan på benmärgen och ger sänka värden för LPK, TPK och Hb

SENA BIVERKNINGAR

Cellerna som drabbas av detta brukar kallas flexibla celler. I och med att cellerna i dessa organ delar sig så sällan blir effekten inte lika framträdande direkt. Dessutom blir dessa biverkningar oftast mer permanenta, och dessvärre kan de förvärras med tiden. Exempel på vävnad som drabbas av detta är lever, njure och hjärna.

MYCKET SVÅRT ATT VETA vilka som kommer att drabbas av sena biverkningar.

- **ÖNH**

- Salivproduktionen går ned och då ökar risken för karies - kontakt med tandhygienist
- Sväljnings- och tuggsvårigheter → nedsatt nutrition
- Försämrade lukt och smak
- Påverkad talförmåga
- Hypotyreos eller hypofysinsuff - tar prover, och sätt ev. in hormonsubstitution

- **HUVUD**

- Hörselnedsättning
- Gråstarr
- Hormonella rubbningar
- Kognitiva besvär - en utav de vanligaste sena biverkningarna

- **THORAX**

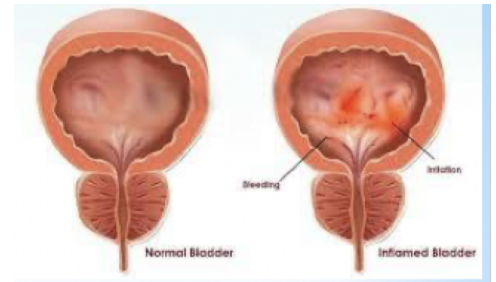
- Atrofi av bröstvävnad
- Missfärgning av hud
- Hjärtfunktionsnedsättning - hjärtsvikt, till följd av fibrotisk (= svagare) vävnad
- Lungfunktionsnedsättning
- Lymfödem - se separat case
- Sekundär cancer (våldigt ovanligt)

- **BUK-BÄCKEN**

- Magtarmbesvär
 - 80% får kroniska förändringar i magtarmkanalen som beror på ärrbildning, försämrade funktion och ändrade avföringsvanor.
 - Kan dessutom drabbas av gallsaltsmalborbition - ca 70% drabbas. Kan inte tas upp utan ligger och irriterar i tjocktarmen och leder till 10-15 diarréer på dagen. Extremt socialt begränsande. Sätt in gallsaltsbindande. Ingen farlig medicin så kan sättas in utan större undersökningar. Ger mycket god effekt.
 - Bakteriell överväxt i tunntarmen - bakterier som inte skall finnas här. Kan ge upphov till diarréer, gaser och uppblåsthet. Behandlas sällan.
 - Pankreasinsufficiens - vid strålning mot övre buken, sätt in **creon**
 - Bristtillstånd av D-vitamin, kalk, B12 och folat → tas upp i ileum
- Lymfödem
 - Svullnad av underben/underliv. Det finns en risk för irreversibelt tillstånd och är därför viktigt att kontakta en kompetent sjukgymnast samt informera patienten om risken för detta. Behandlas med kompressionsstrumpor/byxor, hålla huden ren och

smidig, motionerna (MUSKELPUMPEN FÖR UPP VÄTSKA), minska övervikt. Dessa patienter löper ökad risk för erysipelas.

- Sexuella besvär (se separat föreläsning)
- Urinvägsbesvär
 - Strålbehandlingen ökar risken för inflammation, vilket leder till fibros av urinvägarna. Fibrosen leder till en oelastisk blåsa och kan därmed drabbas av reducerad förmåga att hålla urin.
 - Strålcystit - 10-15% drabbas av trängningar och smärta. Skall skickas med remiss till urolog för en cystoskopi.
- Bäckensmärta
 - Uteslut alltid först recidiv!!
 - Ungefär 10-20% drabbas av mikrofrakturer som diagnostiseras med MRT-bäcken. Dessa läker oftast inom 3 år och behandlas med sjukgymnastik, alvedon/ipren



KLASSIFICERING

För att klassificera graden av biverkan efter strålbehandling kan följande graderingsskalor användas:

- **Radiation Therapy Oncology Group (ROTG)** - används inom strålnekologin och är en skala mellan 1-4.
- **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)** - används generellt inom onkologin, även vid cytostatika, och är en skala mellan 1-5.

UPPFÖLJNING

Syftet med uppföljningen är att:

1. Upptäcka återfall - både metastaser och ny primärtumör.
2. Upptäcka och behandla biverkningar - FRÅGA mycket - kan vara känsligt
3. Inventera rehabiliteringsbehov och sätta in åtgärder
4. Forsknings- och förbättringsarbete

		DT hals, bröst och buk eller FDG-PET-CT	Läkarsök, blodprover, biopsier, SR	Förtydning behovsbestämning, rehabilitering	TSH (eller RT över tyroidea)	Transplantationskontroller (eller autolog och/eller allogent stamcellstransplantation)
År 1	1 månad	x*	x			
	4 månader		x	x		
	7 månader		x			
	10 månader		x	x	x	
År 2	14 månader	På indikation	x			
	18 månader		x			
	22-24 månader		X**	x	x	
	22-24 månader					
År 3-	Vidare kontroller enligt avsnitt 18.7.					

REHABILITERING

Rehabiliteringen är en process som stödjer personen att få kunskap och insikt om sjukdomen och dess konsekvenser. För att dra en liten flashback till K6 och empowerment handlar det mycket om att kunna mobilisera egna bemästringsstrategier (coping) och kunna ta ansvar för sin livssituation, men också bli medveten om sina möjligheter utifrån resurser och begränsningar. Patienten har ett stort eget ansvar - men vi kan hjälpa dem med rätt information, stöd och vid behov insatser.

För att kunna göra detta krävs det ett strukturerat arbetssätt i cancervården, med planering, uppföljning, ansvarsfördelning och samverkan mellan enheter.

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen, men viktigt att komma ihåg är att behoven förändras och bör bedömas upprepat. Det är dessutom viktigt att patienten får återkommande information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, "Min vårdplan", ska cancerrehabiliteringen ingå.

BEHOVSOMRÅDEN

Cancerrehabilitering ska tillgodose de **fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna** av cancersjukdom och dess behandling. Det finns inget stöd för radiologiska kontroller för att leta efter metastaser hos patienter utan symtom.

- **PSYKISKA** - Oro, ångest, nedstämdhet, skam skuld, olust, recidivångest, katastroftänk, stress → *Tankar, känslor och beteende*
- **FYSISKA** - Nedsatt ork, smärta, fatigue, nedsatt fysisk förmåga och aktivitet, nedsatt aptit - *Fysisk funktion*
- **SOCIALA** - Kris i familjen, barn som anhöriga, svårigheter att klara arbete och dagliga aktiviteter, oförstående omgivning - *Omgivningsfaktorer*
- **EXISTENTIELLA** - Kris, ångest, ska jag dö? Varför just jag? Vad blir det av livet? - *Tankar på livet och döden.*

Viktigt med god tillgång till kontaktsjuksköterska och läkare vid behov - biverkningar kan uppstå långt efteråt som nämndes tidigare.

OBS! För att läsa mer om det sociala och existentiella tjofråset, vänligen läs under *Psykosocial onkologi*

INSATSER

Nedan ses olika rehabiliteringsinsatser:

- Information anpassad efter patienten
- Råd om levnadsvanor och egenvårdsråd
- Krisstöd under hela förloppet
- Mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå och bibehålla funktioner
- Nutritionsstöd



Insatserna är mångfacetterade och inkluderar en skrälldus med proffessioner - allt i från kuratorer, dietiser, fysio, arbetsterepeuter, tandvården, lymfterapi, logoped, sexolog, smärtkompetens, osv osv osv.

PREHABILITERING - MULTIMODAL OPTIMERING

Denna process pågår från dess att patienten får sin diagnos eller symtom, tills dess att behandling påbörjas. Detta har man sett leder till mindre komplikationer under behandlingen, och därmed fler som kan fullfölja den planerade behandlingen → och bingo!! Detta leder till förbättrad överlevnad.

Först och främst → (1) alkohol och rökstopp inför operation och onkologisk behandling. (2) psykologiskt stöd i krisen → skicka in en kurator. (3) Förbättra näringstillståndet → utan energi → kroppen orkar inte. (4) Förbättra fysisk förmåga och orken → om inte kontraindikationer som infektion, ökad smärta etc.

REHABILITERINGSPLAN

Planen skall skrivas ned i Min Vårdplan - en individuell skriftlig plan som innehåller fördjupad och individanpassad information om patientens vård och behandling. Här ska behov och funktion sammanfattas samt mål för patienten formuleras. Viktigt är att patienten själv får vara med och utforma dessa mål. Dessutom skall det definieras vem som är ansvarig för de olika insatserna, samt tydligt definieras vad för egenvård som är möjlig (se exempel nedan). Lite som ett utvecklingssamtal i mellanstadiet - självklart lite allvarigare situation, men förhoppningsvis lättare att relatera till...

Mina mål:

- Bli piggare och börja jobba igen

Detta kan jag själv göra:

- Regelbundna **näringsrika måltider**. Komplettera med näringsdrycker/mellanmål. Viktkontroll 1 ggn/v
- Pulshöjande **fysisk aktivitet**: 30 min x 5/v med tillägg av muskelstärkande övningar 2 ggr/v
- **Gapträning, skulder-axelträning** 3 ggr/d
- **Egenkontroll** av hals 1 ggr/mån

Detta behöver jag stöd med:

- Hjälpa med sjukgymnastik Tid bokad till Eva 221215 kl 11.00

Datum för ny bedömning:

- Sjuksköterska Agneta ringer 230115 för uppföljning.

PROM OCH PREM - UPPFÖLJNING AV BEHANDLINGEN

PROM - Patient reported outcome measures - ett mått på hur patienten själv upplever sin sjukdom och hälsa under/efter behandling eller annan intervention, och är något vi vill följa inom ett flertal diagnoser. Det vi tar hänsyn till är:

- Symtom
- Funktionsförmåga
- Hälsorelaterad livskvalitet

PREM - patient reported experience measures - mäter patientens upplevelse av och tillfredsställelse med vården.

SEX OCH SAMLEVNAD - DEL AV CANCERREHABILITERING

Vad är sexualitet? Sexualiteten är en integrerad del av varje människas personlighet. Den är ett grundbehov och en aspekt av att vara mänsklig, som inte kan skiljas från andra livsaspekter. Sexualitet är inte synonymt med samlag, den handlar inte om huruvida vi kan ha orgasmer eller inte, och inte heller summan av våra erotiska liv. Det finns i energin som driver oss att söka kärlek, kontakt, värme och närhet. Den uttrycks i vårt sätt att känna och väcka känslor samt att röra vid varandra. (*Definition enligt WHO*)

Cancer påverkar sexlivet oftast i någon utsträckning och är något som patienter önskar samtala om oavsett ålder. Däremot är frågan obekvämt att ta upp från patientens sida, och man önskar att vårdpersonal tar upp det.

Däremot har man sett att vårdpersonal saknar kunskap och inte vet hur dessa frågor skall bemötas. Tidigare information och rådgivning har dock visat sig ge mindre sexuella problem för patienterna.

SEXUELL RESPONSCYKEL

Vad sker i kroppen vid sexuell upphetsning? Ofta beskrivs den i 4 steg.

1. Upphetsning - attraktion - beröring - fantasier

- Leder till aktivering av CNS
- Glatt muskulatur slappnar av
- Blodflödet ökar

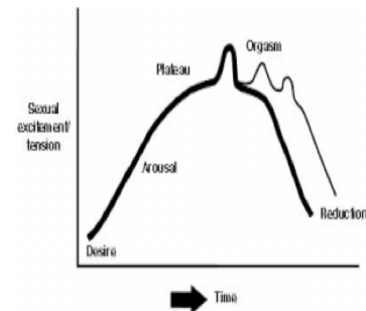
2. Nervstimulering

- För kvinnan leder detta till ökning av klitoris och vaginans längd. Slemhinnorna fuktas
- För mannen resulterar ökad blodvolym i svällkropparna till erektion

3. Orgasm

- Ofrivilliga sammandragningar i bäckenbottenmuskulaturen

4. Avslappning



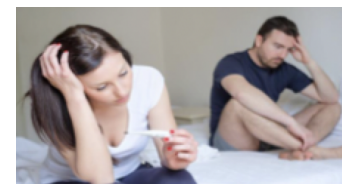
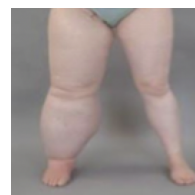
SEXUALITET OCH CANCER

I en studie på patienter drabbade av ändtarmscancer såg man att 91% av männen och 61% av kvinnorna var sexuellt aktiva innan operation. Efter operationen hade detta reducerats till 50% av männen och 32% av kvinnorna. Båda könen upplevde förändrad kroppsuppfattning.



GENERELLA BIVERKNINGAR

- Fibros - kort och oelastisk vagina
- Nervpåverkan
- Kärlpåverkan
- Klimakteriella besvär - vid cancrar som påverkat äggstockar/testiklar
- Infertilitet
- Urinläckage
- Avföringsläckage
- Lymfödem (strålbehandling/op)
- Fistlar (efter strålbehandling/op)
- Nedsatt sexlust



SEXUELLA BESVÄR EFTER OPERATION

Kvinnor:

- Förkortning av vagina
- Trånga/oelastiska vaginalväggar
 - Resektion främre vaginalväggen (urinblåscancer)
 - Vagina/livmoder faller bakåt (ändtarmscancer)

Män:

- Retrograd ejakulation
- Penisförkortning

Båda könen:

- Obehaglig känsla i operationsområdet
 - För kvinnor mamill, klitoris och blygdläppar
 - För mannen testiklar/penis

BESVÄR EFTER STRÅLBEHANDLING/CYTOSTATIKA

Lite repetition, men också lite mer specificerat utifrån behandlingar i närområdet av könsorganen.

Akuta besvär strålbehandling:

- Lokal irritation, rodnad, svullnad, smärta

Sena besvär strålbehandling

- Hudförändringar - apelsinliknande hud/kärlnybildning
- Ärrbildningar
- Skelettsmärta-Kroniska bäckensmärtor

Akuta besvär cytostatika

- Infektioner - svamp/slidkatarr/herpes
- Domningar/stickningar
- Tappa håret i underlivet

Sena besvär cytostatika

- Kvarstående neuropatier
- Skadad hud i underlivet

BESVÄR EFTER HORMONELL BEHANDLING

Lite repetition, men också lite mer specificerat utifrån behandlingar i närområdet av könsorganen.

Kvinnor

- Behandling med antiöstrogener, så som **tamoxifen**, eller GNRH analoger, som **Zoladex**, vid bröstcancer kan ge → klimakteriella besvär och skör slemhinnor i underlivet



Män

- Behandling med GNRH analoger (**Zoladex**) eller antiandrogener (**Casodex**) → klimakteriella besvär och bröstkörtelförstoring



GENERELLA TIPS

Under pågående cytostatika eller strålbehandling är det inga problem att ha sex om man tycker att det känns okej. Däremot är det under strålbehandling viktigt att använda kondom om livmoder och äggstockar finns kvar för att undvika en graviditet. Under pågående cytostatikabehandling ska man ÄVEN ha ett bra preventivmedel, till exempel p-piller/mini-piller.



SITUATIONER SOM KAN FÖRSVÅRA SAMLIV

Stomi, illamående, kräkningar och nedstämdhet är vanliga situationer som kan försvåra samlivet under och efter en onkologisk behandling. Men även i sena stadier av en cancersjukdom kan sexualitet vara viktig. Kroppslig närhet kan förmedla känslor utan ord och smärtor samt ångest kan lindras. En man som förlorat sin hustru i cancer berättar; *“vi älskade och grät, grät och älskade - det var det enda jag kunde göra för henne”*



EGENVÅRD

Vad kan vi förmedla till våra patienter? Framförallt hopp. Det finns hjälpmedel och ju tidigare insatser desto bättre.

KVINNOR

- Lokala östrogener
- Silikonbaserat glidmedel (vattenbaserat torkar ut slemhinnor)
- Vaginal dilatator
- Mjukgörande salva
- Oljebaserad tvätt, undvik tvål och vatten
- Xylocain gel vid slidmyynningen
- Kurator/sexolog

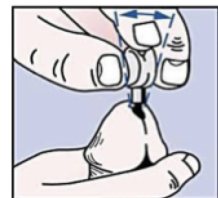


MÄN

- Sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) - förskrivs vid VC

Om tabletter inte hjälper:

- Remiss till urolog
- Intracorporala injektioner i svällkropparna
- Kräm som droppas i urinrörsmynningen
- Uretaltstift
- Vakumpump/pubisering



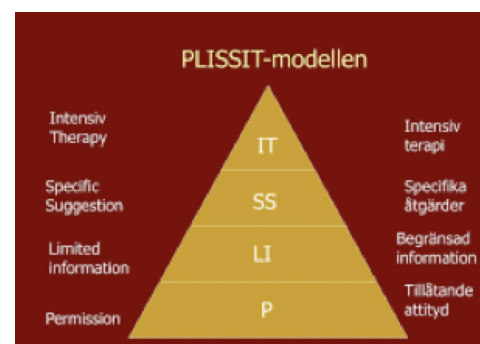
Efter strålbehandling/op för testikelcancer kan testosteronbrist (hypogonadism) uppstå, vilket man kan behandla med testosterongel (testim, tostrex)



HUR SKA VÅRDEN TÄNKA OCH SAMTALA OM DETTA?

Hur pratar man sex med patienter? Man får försöka hitta ett vokabulär som en själv är bekväm med. Både för en själv och patienten så gäller det att ju mer man pratar om det, desto mindre laddat blir det. När man väl lyft på locket ska man vara förberedd på följdfrågor... så se till att vara inläst på ämnet. Till sin hjälp kan man använda PLISSIT-modellen;

- **Permission** - Hur går det med samlivet? - Tillåtande attityd
- **Limited information** - Du säger att nedsatt lust är vanligt och helt normalt...
- **Specific Suggestion** - riktade råd, tex hjälpmedel



- Intensive therapy - medicinsk eller kirurgisk behandling, sexolog.

Ofta förändras patientens självbild och kroppsuppfattning, vilket kan uttrycka sig som att bli "vingklippt som fågel". I en kris stänger många människor av det sexuella. Och sexet kanske aldrig blir som förut, men man kan hitta andra sätt. Det viktigaste vi kan uppmana patienterna till är att prata med sin partner. Dessutom kan lust väckas med "träning" - vilket kan vara ett hoppfullt besked att ge.

HUR FRÅGAR JAG?? - FÖR DEN OBEKVÄMA (AKA DE ALLRA FLESTA)

- Du säger att det svider och smärtor i underlivet vid samlag, hur påverkar det dig och ditt samliv?
- Du säger att du har läckage för tarm och blåsa, hur påverkar det dig och ditt samliv?
- Du har prostatacancer, då är det vanligt med impotens, hur påverkar det dig och ditt samliv?
- Du säger att du besväras av smärta, hur påverkar det dig i det dagliga livet? Ger det dig någon påverkan på ditt samliv?

PSYKOSOCIAL ONKOLOGI

Vid ett cancerbesked är det inte ovanligt att både patient och anhöriga drabbas av en krisreaktion, vilken kan delas upp i fyra faser:

- **Chockfas** - kommer i direkt anslutning till cancerbeskedet, och kan skapa en känsla av överklighet. Patienten har i detta läge ofta svårt att ta in information.
- **Reaktionsfas** - när det överkliga blir verklighet. Olika personer reagerar på olika sätt; ångest, trötthet, skuld och/eller ilska. Denna period pågår veckor-månader.
- **Bearbetningsfas** - patienten har fått bearbeta det som hänt, och börjar blicka framåt. Varar upp till några år.
- **Nyorienteringsfas** - bearbetat det som skett, och nu accepterat det hela. Händelsen blir en del av personligheten.

RISKFAKTORER

Det finns ett flertal riskfaktorer, som ökar risken för att patienten utvecklar en krissituation:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| • Ung ålder | • Bristande socialt stöd |
| • Ensamstående | • Tidigare psykiatrisk diagnos |
| • Ekonomisk belastad situation | • Beroendesjukdom |

OBS! Närstående har visat sig spela en avgörande roll i krissituationer, och det är därför viktigt att kartlägga patientens nätverk. Från vilka kan hen finna stöd.

VAD SÄGER "JAG" TILL BARNEN?

Det har visat sig att det absolut bästa, trots att det är svårt att veta hur en ska formulera sig, är att berätta och vara ärlig till sina barn. Detta för att dem ska kunna vara informerade och delaktiga i processen. Det barn behöver veta är:

- Vad sjukdomen heter
- Vad som görs för att hjälpa
- Hur den närmsta tiden kommer se ut
- Hur vardagen kommer förändras
- Att cancer INTE smittar

HUR FORMULERAR VI OSS SOM LÄKARE?

Vid krissituationer kan patienten uttrycka ett flertal stressrelaterade symtom, vilket kan medföra att det blir glömska och har svårt att processa. Det vi som läkare kan göra är att dubbelkolla flertalet gånger att informationen uppfattats, samt vara extra tydliga hela tiden med vad som kommer hända härnäst. Ge utrymme till patienten att ställa frågor, och försök skapa en trygg vårdssituation. Bekräfta känslor och normalisera deras reaktion - "jag ser att du är ledsen, vilket är ett helt naturligt sätt att reagera på".

OBS! Patientföreningar och patientundervisning har visat sig hjälpa patienter under den svåra tiden. Detta genom att de finner stöd från andra, samt lär sig mer om sin sjukdom (minskar funderingar och ovisshet).

BRA BEGREPP ATT KÄNNA TILL

- **Psykologiskt försvar** - normala, nödvändiga och omedvetna funktioner, vars uppgift är att dosera upplevelsen av hot och kaos samt att hålla personligheten i jämvikt. Detta är lika viktigt för vår psykiska överlevnad som immunförsvaret är för vår fysiska.
- **Coping** - hur vi förhåller oss till, och agerar i en situation som tycks övermäktig att klara av eller anpassa sig till

KOST OCH CANCER

Den mat som rekommenderas för att förebygga cancer, gäller INTE för den redan cancersjuka patienten. Detta då dessa personer löper ökad risk att minska i vikt.

KOSTRÅD

SOM FÖREBYGGER CANCER

Vi vet sedan tidigare att levnadsvanor ökar risken för cancer, och däribland även vår kost. En cancerreducerande kost bör bestå av mycket frukt, grönt, baljväxter och fullkorn (nehe(?), det hade vi aldrig kunnat gissa). Mängden rött kött ska begränsas, och charkuterier samt alkohol ska undvikas i största möjliga mån. Socker, söta drycker och snabbmat ska även begränsas.

Vad gäller det sistnämnda är det ofta inte dessa preparat i sig som ökar risken, utan att övervikt är starkt korrelerat till cancerutveckling. Det är därför viktigt att eftersträva en hälsosam vikt och vardaglig motion.

VID CANCER, NEDSATT APTIT OCH VIKTNEDGÅNG

Målet är att förebygga viktnedgång, oavsett ursprungsvikt

En patient med cancer bör sträva efter att äta många små energitäta måltider om dagen; gärna tre huvudmål och 1-3 mellanmål. Vid val av kost ska även energi- och näringsrik mat väljas:

- Undvik lättprodukter
- Berika maten med smör, olja, grädde och socker
- Drink energirika samt sockerrika drycker
- Avsluta måltiden med en energirik efterrätt
- Undvik fiberrika produkter, då dessa endast fyller ut magen och ger "mättnadskänsla"

OBS! Med andra ord, i princip motsatsen mot vad en vanlig frisk individ bör äta.

CANCERFORMER DÄR NUTRITIONSPROBLEM ÄR VANLIGA

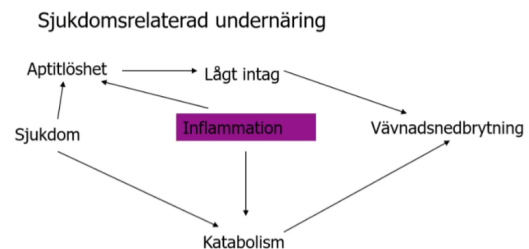
Antingen medför sjukdomen i sig ett problem att få i sig, eller den behandling själva cancerformen kräver.

Några exempel på särskilt problematiska cancerformer för nutrition är:

- Huvud-halscancer
- Gynekologisk cancer
- Matstrupscancer
- Bukspottkörtelcancer

KONSEKVENSER AV UNDERNÄRING

En undernärd patient får minskad muskelstyrka, vilket kan medföra att de blir sängliggande större delen av dagen. De får även fördröjd sårhäkning, ökad sårbarhet mot infektioner samt försämrad förmåga att klara av deras cancerbehandling. Kvarstår undernäringen även under längre tid kan symptom såsom förvirring, nedstämdhet och förändrade kognitiva funktioner uppkomma.



Bilden till höger visar övergripande på hur kroppen under sjukdom successivt bryter ned sig själv, trots att patienten inte gör annat än att vila.

NUTRITIONSBEHANDLING (DESS UTREDNING)

Nutritionsbehandling ska betraktas på samma sätt som annan medicinsk behandling, och därmed finns det även samma krav på utredning (nutritionsstatus), diagnos (undernäring?), planering, uppföljning och dokumentation.

SCREENING AV RISK FÖR UNDERNÄRING

Enligt Svenska kommuner och regioner (SKR) finns det tre frågor som bör ställas (inom de första 24h) till patienten för att utreda risken för undernäring:

- **Har du gått ned i vikt?** - avser ofrivillig vikttnedgång, oavsett tidsförlopp och omfattning
- **Kan du äta som vanligt?** - föreligger någon form av ätsvårighet?
- **Undervikt enligt BMI?**

Risk för undernäring föreligger om patienten svarar JA på minst en av ovanstående frågor. I detta läge ska utredning av bakomliggande orsaker fortgå, och lämpliga åtgärder sättas in.

OB! Gränsen för undervikt (glöm dock aldrig att även personer med fetma kan löpa risk för undernäring):

- **< 70 år** - BMI < 20
- **> 70 år** - BMI < 22

		Din vikt i kg																	
		45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	kg	
Din längd i cm	150,0	20	22	24	27	29	31	33	36	38	40	42	44	47	49	51	53		
	152,5	19	21	24	26	28	30	32	34	37	39	41	43	45	47	49	52		
	155,0	18	21	23	25	27	29	31	33	35	37	40	42	44	46	48	50		
	157,5	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48		
	160,0	18	20	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47		
	162,5	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47		
	165,0	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	40	42	44		
	167,5	16	18	20	21	23	25	27	29	30	32	34	36	37	39	41	43		
	170,0	16	17	19	21	22	24	26	28	29	31	33	35	36	38	40	42		
	172,5	15	17	18	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40		
	175,0	15	16	18	20	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39		
	177,5	14	16	17	19	21	22	24	25	27	29	30	32	33	35	37	38		
	180,0	14	15	17	19	20	22	23	25	26	28	29	31	32	34	35	37		
	182,5	14	15	17	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	33	35	36		
	185,0	13	15	16	18	19	20	22	23	25	26	28	29	31	32	34	35		
187,5	13	15	16	17	19	20	21	23	24	26	27	29	30	32	33	35			
190,0	12	14	15	17	18	19	21	22	24	25	26	28	29	30	32	33			
192,5	12	13	15	16	18	20	22	23	24	26	27	28	30	31	32				
195,0	12	13	14	16	17	19	20	21	22	24	25	26	28	29	30	32			
197,5	12	13	14	15	17	18	20	21	22	24	25	26	28	29	30	31			
200,0	11	13	14	15	16	18	19	21	22	23	24	26	27	28	29	30			
cm		- Under 60					- Normal vikt					- Övervikt					- Sjuk övervikt		

VIKTFÖRLUST

Ökad risk för malnutrition föreligger även vid:

- Pågående viktförlust >5% under 1-3 månader
- Total viktförlust >10% under 3-6 månader

OB! Viktförlust beräknas enligt formeln till höger.

$$\frac{\text{Förlorad vikt (kg)}}{\text{Tidigare vikt (kg)}} \times 100$$

NUTRITIONSBEHANDLING (DESS TILLÄMPNING)

Står mer under CREN!

VID SAMTIDIG STRÅLBEHANDLING MOT HUVUD/HALS OCH/ELLER ÖVRE THORAX

Exempel på eländiga biverkningar, som kan uppstå vid strålbehandlingen i dessa regioner och som försvårar nutrition, är blåsor i mun samt torra slemhinnor. Dessa patienter kräver ofta en energirik konsistensanpassad kost, som antingen är mosad, mixad eller flytande. Näringsdrycker är ett bra alternativ, och är detta inte möjligt rekommenderas det att en nasogastrisk sond (V-sond) sätts. Detta för att patienten ska kunna fortsätta få i sig näring, och samtidigt hålla magen igång.

OBS 1! Vägrar patienten insättning av V-sond, och inte kan förse sig tillräckligt eller överhuvudtaget peroralt, är det indicerat att sätta parenteral nutrition i form av SMOF.

OBS 2! Planeras patienten behöva sond i över tre månader, då är det indicerat att sätta PEG (infart direkt in till magsäcken).

VID SAMTIDIG STRÅLBEHANDLING MOT BÄCKEN

En patient ska rekommenderas att:

- Äta många små måltider per dag
- Inta rikligt med vätska
- Begränsa intaget av laktos - strålarna påverkar laktas i tunntarmen
- Minska på mängden fett i maten
- Begränsa intaget av fiber

I vissa fall behöver dessa patienter även vila tarmen helt → total parenteral nutrition.

OBS! Dessa rekommendationer skiljer sig från patientgruppen ovan, då dessa patienter istället tenderar att utveckla illamående, diarré och magkatarr.

FYSISK TRÄNING OCH CANCER

I FYSS finns det rekommendationer för fysisk träning vid cancer, och vad var nu skillnaden mellan aktivitet och träning?

- **Fysisk aktivitet** - all kroppsrorelse som ger ökad energiomsättning
- **Fysisk träning** - strukturerad och planerad fysisk aktivitet med syfte att bibehålla eller förbättra fysisk "fitness".

POSITIVA EFFEKTER AV FYSISK TRÄNING VID CANCER

- Minskar cancerrelaterad trötthet och oro
- Minskar illamående, ledsmärta och andra cancerrelaterade biverkningar
- Förbättrar livskvalitet
- Förbättrar/bibehåller kondition och muskelstyrka
- Förlänger överlevnad

NÄR ÄR DET OLÄMPLIGT ATT TRÄNA/TRÄNA HÅRT?

- **Lågt Hb** - hjärtat får svårare att syreföras vid ansträngning

- **Låga trombocyter** - ökad risk för blödning om patienten skulle falla
- **Hög infektionskänslighet** - ska alltid vila vid infektion, och extra viktigt om behandlingen minskar antalet leukocyter.
- **Oklara smärttillstånd** - orsak bör utredas primärt
- **Dålig återhämtning under behandling** - att klara av sin behandling går i första hand
- **Bristfällig nutritionsstatus** - viktigt att energin går till rätt saker

OBS! Det är dock ALLTID bra att röra på sig något under dagarna, vilket är något vi ska uppmuntra patienterna att göra.

LYMFÖDEM VID CANCER

Primära lymfödem är en medfödd defekt, men sekundära kan uppstå till följd av nedsatt transportkapacitet i lymfsystemet. Detta är en komplikation som är mycket vanlig hos onkologpatienter, och i huvudsak de som genomgått:

- Lymfkörtelutrymning
- Strålbehandling mot lymfkörtelstationer

För att diagnosen lymfödem ska kunna ställas krävs att någon av nedanstående punkter uppfylls, och både bedömning och behandling bör utföras av personal med specialkunskaper:

- En konsistensökning i subcutis och ökad extrimitetsvolym (**omkretsmätning** eller **pletysmografi**, som mäter en kroppsdelens volymförändring)
- Ökad lokal vävnadsvätska (mäts med **TDC-apparat**)

OBS! Ofta kvarstår lymfödem och blir kroniskt, men i de flesta fall går detta att kontrollera.

SYMPTOM + BEHANDLING

Tidiga symtom på lymfödem är ofta spänningskänsla, lättare värk och svullnad. Tyngdkänsla uppstår ofta senare i processen. Som vid alla tillstånd är det viktigt med tidig upptäckt och åtgärd, och hit räknas:

- Kompression
- Fysisk aktivitet
- Egenvård - hålla huden hel och ren

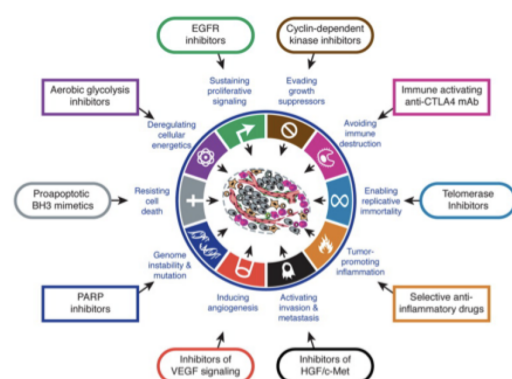
ERYSIPELAS

Erysipelas (rosfeber) är en hudinfektion som patienter med lymfödem löper ökad risk att drabbas av, och som vid uppkomst kräver skyndsam behandling (antibiotika). Det är därför extra viktigt att hålla huden hel och ren, samt vara uppmärksam på rodnad, värmeökning och feber.

OBS! Vid obehandlad erysipelas är det direkt kontraindicerat med kompression. Behandla därför först infektionen, och återuppta därefter kompressionsbehandling mot själva lymfödemet.

MÅLRIKTAD BEHANDLING

Ett första observandum med denna föreläsning är att begreppet *målriktad behandling* inte är definierat. Man skulle kunna säga att det är "andra onkologiska behandlingar" som inte är kirurgisk, strålning, endokrin, kemo, eller immunterapi.



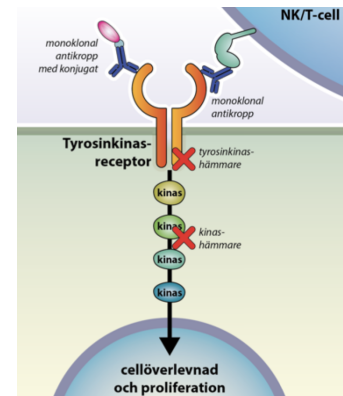
Tanken med målriktad behandling är att få en ökad effekt, minskade biverkningar, övervinna resistens samt även förhoppningsvis ett ökat terapeutiskt fönster eftersom det ska verka direkt på tumören.

Målen för behandlingarna är att de utgår från Hallmarks of cancer, där man kunnat identifiera mätbara överuttryck och mutationer som man kan behandla direkt och utvärdera effekten av.

BEHANDLINGARNA

De behandlingar vi kommer att kika extra på är:

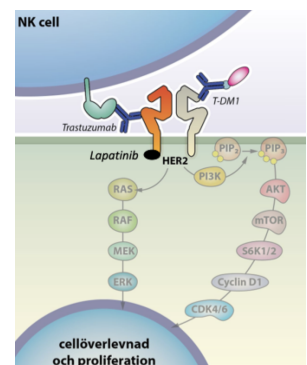
1. **Monoklonala antikroppar**
 - a. Trastuzumab
 - b. Bevacizumab - angiogeneshämmare
 - c. Cetuximab
2. **Monoklonal antikropp med konjugat**
 - a. T-DM1
3. **Proteinkinashämmare**
 - a. Dabrafenib
 - b. Trametinib
 - c. Everolimus
4. **Tyrosinkinashämmare**
 - a. Imatinib
 - b. Sunitinib
 - c. Pazopanib
 - d. Lapatinib
5. **PARP-hämmare**
 - a. Olaparib (fungerar i cellkärnan) - angriper hallmarket genomisk instabilitet



HER2 - MONOKLONALA ANTIKROPPAR (+KONJUGAT)

HER2 är en membranbunden tyrosinkinaserceptor som svarar på tillväxtfaktorer och är en **negativ prognostisk faktor** som tidigare nämnt. Däremot finns **prediktiv information** att hämta eftersom man kan rikta behandling direkt mot receptorn. Behandlingen kan ges neoadjuvant och/eller adjuvant. Det finns ett flertal läkemedel som alla verkar på receptorn;

- **Trastuzumab** - monoklonal antikropp. Genom att binda till HER2 aktiverar trastuzumab celler i immunsystemet, som sedan dödar tumörcellerna.
 - Få biverkningar (utom hjärtsvikt i ovanliga fall) och ges tillsammans med cytostatika
- **Pertuzumab** - monoklonal antikropp
 - Få biverkningar och ges tillsammans med trastuzumab
- **Trastuzumab-emtansin** - antikropp med läkemedelskonjugat. Tas in intracellulärt och tar död på cellen inifrån
- **Lapatinib/Neratinib** - Tyrosinkinashämmare som har biverkningar likt tyrosinkinashämmare (läs nedan)
- **T-DM1** har mer cytostatikaliknande biverkningar. Binder på samma ställe som trastuzumab. Om den levereras till en cancer cell kommer den att internaliseras och ta död på cellen inifrån. Därefter släpps läkemedlet ut igen vid celldöd till omkringliggande celler med HER2 uttryck.

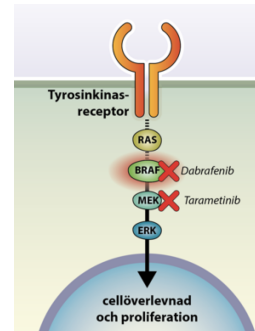


Vanliga biverkningar - hjärttoxicitet. Patienter följs upp regelbundet med hjärtultraljud under behandlingstiden.

BRAF/MEK - PROTEINKINASHÄMMARE

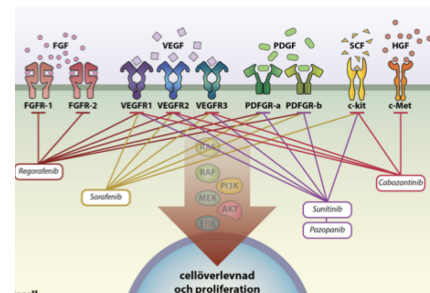
Ca 50-60% av melanom har en mutation i BRAF. Mutationen är en driver mutation som gör att signalvägen är aktiverad utan påverkan av uppströms signalering. Att direkt hämma detta kinas har visat sig vara oerhört effektivt med stor och snabb effekt, men dessvärre ofta snabb resistens. Genom att lägga till en MEK hämmare kan man öka tiden till resistensutveckling. BRAF/MEK hämmas med en proteinkinashämmare såsom **Dabrafenib**, **Trametinib** eller **Everolimus**.

Biverkningsprofilen för en BRAF hämmare är stor med uppemot 50% med feber, men även hjärtsvikt, retinalavlossning, pneumonit m fl.



TYROSINKINASHÄMMARE

Tyrosinkinase-receptorer är bland annat början på en intracellulär kaskad som leder till cellöverlevnad och proliferation på många sätt. Bland tyrosinkinashämmare finns det en hel uppsjö av läkemedel, där vissa är riktigt smala medan några andra väldigt breda. Oftast är dessa riktade mot **FGF**, **VEGF**, **PDGF** eller **C-kit/met**. Dessa signalvägar kan vara värt att lägga på minnet då de dykt upp på **tenta**. I maligniteter är flera tyrosinkinase-receptorer uppreglerade och används idag sällan som prediktiva faktorer kliniskt. I och med detta används tyrosinkinashämmare i många typer av cancer. Bilden är ingenting vi behöver memorera, men det man kan ta med sig från den är att alla tyrosinkinashämmare verkar intracellulärt.



1. **Imatinib**
2. **Sunitinib**
3. **Pazopanib** - anti-VEGF behandling riktad mot VEGFR 1-2-3, PDGFR-alfa och beta samt c-kit
 - a. Används vid njurcancer som har utbredd neoangiogenes.
4. **Lapatinib**

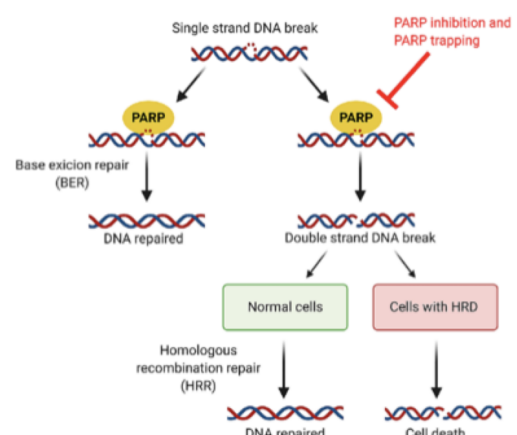
Biverkningsprofilen är varierande beroende på preparat men vanligen ser man hypertoni, proteinuri, tombo, blödning, smakerändringar, slemhinnepåverkan och diarré.

PARP-HÄMMARE

Vid ett enkelsträngsbrott i DNA repareras detta vanligtvis i cellen av PARP, men vid närvaro av PARP-hämmare bildas istället ett dubbelsträngsbrott. Detta brukar i normalfallet också repareras i friska celler genom homolog rekombination, men för tumörceller med mutation i **BRCA 1/2** eller **Homologous recombinant repair deficiency** kan inte denna skada repareras → celledöd. Detta brukar förekomma vid ovarial-, bröst, prostata och ibland pankreascancer.

Biverkningsprofilen är cytostatika liknande, men oftast lindrigare.

Läkemedlet som vi bör lära oss heter **Olaparib**.



IMMUNTERAPI

Varför bör vi lära oss detta då? Det är relativt nytt, men kommer bli allt vanligare. Å andra sidan tittar vi på behandlingar som kan medföra potentiellt livsfarliga biverkningar - men behandlingsbara sådana. I och med att detta är så nytt kommer vi att kunna mer än våra erfarna framtida kollegor - så höj rösten kompis!

Immunterapi kan synonymt användas till **checkpoint hämmare**. De kliniskt relevanta för oss är

1. **CTLA-4 hämmare** - **Ipilimumab**
2. **PD-1 hämmare** - **nivolumab, pembrolizumab**
3. **PD-L1 hämmare** - **atezolizumab**

Konceptet är att nyttja antikroppar som hämmar immunhämmande signaler (minus minus blir plus).

KONCEPT

Immunterapi baseras på att man vill försöka behandla cancer genom att aktivera kroppens egna immunförsvar (genom att hämma hämmande signaler). I dagsläget använder man sig av **CTLA-4 hämmare**, **PD1 och PD-L1 hämmare**. Framgent ser vi även att **CAR-T-therapy** är i uppsving. Immunförsvaret är extremt komplext och hur det påverkar cancers frammarsch. Cancer kan ge upphov till inflammation (hallmark), vilket inte verkar hämma cancer utan snarare gynna den → bildas en mikromiljö, gynnsam för cancer som upprätthålls av fibroblaster och andra celler.

För att väcka tankeverksamheten kring komplexiteten av immunförsvaret och cancer: Antioxidanter fungerar som så att det minskar mängden fria syreradikaler. Fria syreradikaler anses egentligen som skadliga mot cancerceller (tänk hur strålning fungerar). Däremot om man minskar fria syreradikaler minskar även inflammationen - skulle det kunna vara positivt i denna situation för att förhindra tillväxt av cancer?

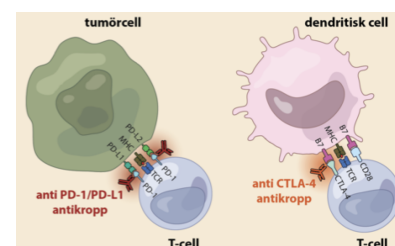
Cancerceller agerar enligt följande för att undgå immunförsvaret:

1. Producerar höga koncentrationer av Treg som dämpar immunsvaret.
2. Producerar cytokiner (ex IL-10 och TGF- β) som verkar på samma vis (gäller även stromat som ligger kring tumörcellerna)
3. Uttrycker ligander som binder till T-cellers receptorer som tystar dem.
 - a. Liganderna CTLA-4 och PD-L1 (förhindrar aktivering)

MEKANISM - CHECKPOINT HÄMMARE

Genom att blockera signaler som hämmar regulatoriska T-celler, sk "immune checkpoint inhibitors (ICI)" kan aktiva T-celler angripa cancer. Den mest framgångsrika metoden har varit att med hjälp av monoklonala antikroppar som blockerar CTLA-4, PD-1 eller liganderna till PD-1 (PD-L1 och PD-L2).

- **CTLA-4**
 - CTLA-4 uttrycks på Treg och APC, och förmedlar inhibitoriska signaler när de binder in till B7. Behandling med **ipilimumab** medför en blockering av dessa signaler, vilket leder till att Treg och APC inte kan signalera inhibitoriska signaler → cytotoxiska T celler kan aktiveras och attackera cancer.



- **PD1/PD-L1**
 - PD1/PD-L1 signalering är en hämmande signalering till T-cellerna som gör att dom inte angriper en cell/antigen. När man bryter denna signalering så aktiveras istället T-cellerna enklare och kan då angripa tumörceller som identifieras eller i värsta fall andra kroppsegna celler. Denna signalering mellan immuncell och målcell kallas checkpoint där multipla signaler skickas mellan T- cellen och tumörcellen, där vissa är aktiverande och vissa är hämmande såsom PD- 1/PD-L1) (**tenta**)
 - **Effekten** förmedlas perifierat direkt vid tumörcellen och ger därmed snabbare effekt än CTLA-4 hämmare.
 - **PD1 hämmare** är en monoklonal antikropp som binder till programmerad celldöd-1 (PD-1)-receptorn (på T-cellen) och blockerar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2 (på tumörcellen)
 - **Läkemedel:** (1) **Pembrolizumab** (2) **nivolumab** som båda PD-1- receptorn på framförallt T-celler

Kort sagt så verkar CTLA-4 hämmare påverkar mest signaleringen mellan dendritiska celler och T-celler medan PD-1/PD-L1 hämmare påverkar mest interaktionen mellan T-celler och tumörceller.

PREDIKTIVA FAKTORER

Checkpoint hämmare verkar fungerar bättre på cancrar med **hög mutationsbörda** - vilket ofta hänger samman med **microsatellite instability** eller påverkan på **MMR**. **PDL1 uttryck** ger också ökad sannolikhet för LM att verka.

Fördelaktigt för att börja med immunterapi är om man har några månader på sig då det kan ta en liten stund innan det ger effekt.

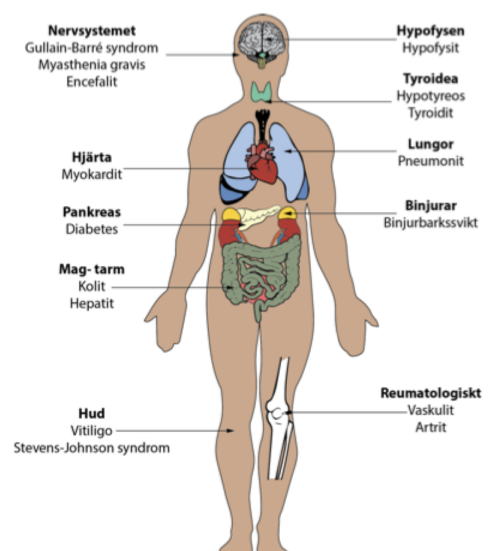
HUR ANVÄNDS DET IDAG?

Immunterapi används nu nästan vid de flesta diagnoser i någon form - och även som singelbehandling. Men som med allt annat går det att kombinera på sjuttioelva olika sätt: med annan immunterapi, andra terapier, adjuvant/neoadjuvant eller palliativt. Ibland beror det på PD-L1, MSI eller MMR status som ovan nämnt är prediktiva faktorer. Vanligast är dock att det ges i ett palliativt skede, då dess behandlingsrespons ter sig vara längre än cytostatika.

BIVERKNINGAR - SE ÄVEN AKUT ONKOLOGI

Det vi hoppas på är att immunförsvaret ska attackera cancern - men på så vis är inte behandlingen målriktad och patienten löper därmed risk för autoimmuna biverkningar. **OBS** detta är inte en sjukdom - utan det är biverkningar som liknar sjukdomarna, men ter sig lite annorlunda. Dessa kan uppstå överallt där det finns någon typ av aktivt immunförsvaret - vilket är praktiskt taget överallt.

- **Autoimmuna biverkningar:** är inte ovanligt - men som är svårt att förutse.
- **Vanliga:** trötthet, hudutslag, ledvärk, hypotyreos.
 - De flesta kan med dessa behandlingar kan dock jobba 100%
- **Farliga:** Kolit, **pneumonit**, hepatit, diabetes typ 1



- **Superovanliga:** helt utslagen benmärg, cerebrit, fettcells eliminering.

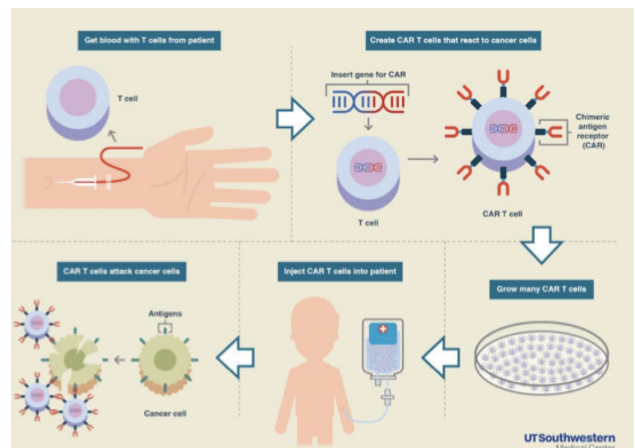
Observandum är att de är behandlingsbara med steroider och immunhämmande läkemedel. Med enbart PD-1 hämmare får 12% allvarliga biverkningar, men kombinationen av PD-1 och CTLA-4 hämmare ger ca 30-60% allvarliga biverkningar.

- **Ge kortison** → medelhög dos i form av Prednisolon 0.5-1 mg/kg (**tenta**). Detta är den initiala dosen - grad och typ av biverkan avgör fortsatt behandling.
- **Kontakta omedelbart** behandlande klinik. Viktigt med snabb handläggning av immunrelaterade biverkningar.

CAR T-CELL THERAPY

CAR T-cell terapi är en behandling som utgår ifrån att man modifierar T-celler för att mer effektivt angripa tumörcellerna. Detta görs genom att isolera T-celler från patientens, eller en donators, blod för att sedan genetiskt anpassa T-cellerna till att angripa antigener som uttrycks på de specifika tumörcellerna. Dessa receptorer kommer då funka som "levande medicin" genom att cytotoxiskt bryta ned tumörceller de kommer i kontakt med.

Problemet med denna behandling är att den är mycket dyr och kan ge betydande biverkningar. Bevisligen ger det effekt på leukemi och man tror sig använda detta mer framöver.



BISPECIFIKA ANTIKROPPAR

Nytt koncept som används på hematologen på lymfom/leukemi. Leder initialt till cytokinfrisättning men med mycket biverkningar. Dock avtar detta efter några behandlingar.

AKUT ONKOLOGI

VAD ÄR AKUT ONKOLOGI?

Vad är akut onkologi? Det är tillstånd inom onkologin där snabb handläggning är nödvändig för att rädda liv och/eller bevara/reversera funktioner. Dessa tillstånd kan bero både på tumörsjukdom eller den onkologiska behandlingen.

VÅRDPROGRAMMET

För att handlägga akut onkologi finns det ett nationellt vårdprogram framtaget av cancercentrum. Målet med programmet är att uppmärksamma allvarliga symtom och tillstånd hos cancerpatienter där akuta åtgärder är nödvändiga. Syftet är också att sprida kunskap om det akuta omhändertagandet och möjliggöra en likvärdig vård i landet. Syftet är inte att ge stöd i fortsatt handläggning på onkologisk klinik - där tar diagnosspecifika vårdprogram och lokala riktlinjer vid.

BEGRÄNSNINGAR AV VÅRPROGRAMMET (VP)

Programmet gäller bara för vuxna patienter som har eller har haft en cancersjukdom och som drabbas av akuta tillstånd till följd av sjukdomen eller behandlingen - oavsett tumörgrupp. Programmet riktar sig primärt till vårdpersonal utanför de behandlande klinikerna som möter patienter.

TILLSTÅND - 19 TILLSTÅND TOTALT - 8 EXEMPLIFIERADE

Akut onkologi	Orsak	Symtom	Status	Inledande handläggning
Perikardvätska	Lung-, bröstcancer, melanom	Dyspne Hosta Bröstsmärta	Takykard Avlägsna hjärtljud Halsvenstas	EKO värderar hemodynamisk påverkan Ev. tappning av vätska (överbäg cytologisk undersökning)
Pleuravätska (vanligt)	Metastaser eller tumörväxt i pleura	Dyspne Hosta Ibland bröstsmärta	Nedsatt andningsljud, dämpad perkussion, ökad AF	Fri vätska påvisas med slätröntgen eller DT. Inför tappning bör trombocyter, PK och APTT kontrolleras samt att blodförtunnande sätts ut. Överbäg cytologisk undersökning av tappning.
Trombos/lungemboli mycket vanligt	Waran går ej att behandla med samtidigt cytostatika. Alltid ökad risk vid cancer och immobilisering	Trombos: svullnad, ömhet, rodnad, värmeökning. LE: bröstsmärta, dyspne, hemoptys, hjärklappning	Använd Wells poängbaserade diagnostik stöd	Blodstatus, PK, APTT, leverstatus, kreatinin, D-dimer, DT med venös angiografi. Behandla i första hand med DOAK vid aktiv cancer, men ta till lågmolekylärt heparin vid särskilda undantag. Läs mer nedan
Neutropen feber <i>OBS 1!</i> Vissa är bara lite slitna i halsen <i>OBS2!</i> Vid neutropeni samt tecken på septisk chock - sätt in behandling direkt	Graden och (durationen) av neutropeni är den viktigaste riskfaktorn	Feber Huvudvärk Frossa Kognitiv påverkan	Hypotension Septiska embolier Hypoxi	Vitalparametrar (NEWS) Blododlingar - kom ihåg centrala infarter/PVK Blodstatus inkl komplett differentialräkning, CRP. Antibiotika - bredspektrum - piperacillin-tazobactam 4gx4.
Ryggmärgskompression Smärta i rygg hos pat som har/haft(!!) cancer ska betraktas som metastas tills motsatsen bevisad.	Prostata-, bröst, lungcancer och myelom	Smärta i rygg/nacke utan motorisk svaghet. Neurologiska symtom - urinblåse/sfinkterpares.		Vid neurologiska symtom Hög dos kortison Sätt KAD AKUT MR helrygg inom 24h. Smärta enbart: MR helrygg inom en vecka
Frakturrisk	Skelettmetast. som ovan. Ryggen, revben, rörben och skallben	Smärta		Smärtlindring Röntgen Immobilisering

	drabbas			Strålbehandling för att inducera läkning
Hjärnmetastaser	10--20% med generaliserad cancer. Lung-, njur, bröst, tjocktarmscancer och melanom.	Huvudvärk Illamående (dygnsvarierat) Synbortfall	Fokala neurologiska bortfall	Kramppbehandling vb Diazepam 10 mg iv DT hjärna med kontrast Kortison vid tecken på ökad intrakraniellt tryck
Hyperkalcemi	Bröst, lung, njurcancer, lyfom och myelom. Oftast vid skelettmastasering eller småcellig lungcancer med PTH produktion.	Kognitiv dysfunktion, depression, trötthet, illamående. Störningar i elektrolytbalans.	Dehydrering	P/S-CA, joniserat CA, Albumin, Elektrolytstatus, njurfunktion. PTH. Rikligt med vätska. Bisfosfonater. Bör fortsätta följas och fastställa orsak. Kan ev ge kalcitonin som ökar inlagring av kalcium i benvävnad och sänker nivåer i blodet

DVT/LE

Ultraljud är svårbedömt nedom knänivå och ovanför inguinalligamentet. D-dimer är av tveksamt värde vid avancerad tumorsjukdom. Warfarin har problem med både dålig effekt, även vid korrekt inställning samt risk för blödningar. Det bör därför ej användas vid avancerad cancersjukdom om inte annan stark indikation föreligger såsom mekanisk klaffprotes.