

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Målstyrt i fokus på EHA

**INDIVIDUALISERAD
läkemedelsbehandling
– så ser framtiden ut**

Svensk myelomexpert i New York:

**STAMCELLSTRANSPLANTATIONER
kan bli överflödiga vid myelom**

HON LEDER SVENSKA KLL-GRUPPEN

”En spännande tid med nya möjligheter”

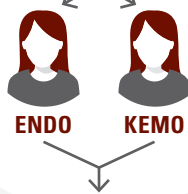
NÄR PATIENTEN PROGREDIERAR VID SPRIDD BRÖSTCANCER

BYT!

BEHANDLING 1



BEHANDLING 2



AFINITOR
(everolimus) tabletter

Det finns olika behandlingsregimer vid spridd HR-positiv bröstcancer. När din postmenopausala patient progredierar kan det vara dags att pröva en ny väg. **Afinitor** i kombination med exemestan **fördubblar PFS**.¹

Referens: 1, Afinitor produktresumé; www.fass.se 2016-04-19.

Afinitor (everolimus): Produktnamn och farmaceutisk form: Afinitor (everolimus), tablett. **Beredning:** tablett 2,5 mg, 5mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus R F ATC kod: L01XE10. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, Rx. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion. För ytterligare information se www.fass.se. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra risk faktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé februari 2015. Novartis Sverige AB. BOX 1150. 183 11 Täby. Tel 08 732 32 00, - www.novartis.se

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Sverige AB
Box 1150. 183 11 Täby
Tel 08-732 32 00
www.novartis.se



Vägen framåt – testa i skarpt läge

Välkommen till höstens första nummer av Onkologi i Sverige!

på omslaget möter du en energifylld Maria Strandberg, överläkare i Sundsvall, som nyligen tagit över som ordförande i Svenska KLL-gruppen. Kronisk lymfatisk leukemi är ett område där utvecklingen går snabbt just nu med bland annat nya behandlingar som blockerar receptorer på tumörcellerna. Maria Strandberg porträtteras på sidan 76.

Vägen fram mot individualiserad cancerbehandling handlar mindre om teknisk utveckling och mer om att verkligen testa de verktyg som redan finns i prospektiva kliniska studier, med design och styrka som möjliggör säkra slutsatser. Det menar författarna till en brett upplagd genomgång av kunskapsläget i det här numret – viktig läsning för alla som undrar varför vi inte redan nått längre. Se sidan 14!

Den här utgåvan – min första som ny chefredaktör – bjuder också på tre högtintressanta artiklar om prostatacancer. Det handlar om ny angelägen kunskap om ärftliga risker, om nya metoder för att diagnostisera aggressiv prostatacancer och om att lokal radikalbehandling har potential att rädda liv även vid mycket avancerad sjukdom. Läs mer på sidorna 40-57.

Onkologi i Sveriges reportageteam har besökt Christinakliniken som är något i Sverige så ovanligt som en privatdriven onkologisk specialistmottagning. Här förverkligas det alla talar om – tillgänglighet och kontinuitet – och patienterna kan nå sin kontaktsjuksköterska alla tider på dygnet. Det är lätt att hålla med överläkare Magnus Bäcklund som i reportaget på sidorna 58–64 menar att fler skulle kunna organisera vården på liknande sätt istället för att hela tiden centralisera och få "stordriftsnackdelar".

Ett världsnamn på myelomområdet, den i New York verksamme svenske hematologen Ola Landgren, intervjuas på sidan 34. Han skissar på ett framtidsscenario där myelompatienter själva mäter sin MRD, ungefär som diabetespatienter idag mäter sitt blodsocker. Onkologi i Sverige möter honom i samband med EHA-kongressen som refereras i sin helhet på sidorna 66–75.

Som ny på den här redaktörsstolen, men med lång erfarenhet av kommunikation på cancerområdet, vill jag gärna veta vad du som läsare vill ha mer av? Någon särskild fråga eller något ämnesområde som hamnat i skymundan?

Redaktionen ambition är också att utöka antalet referat från olika möten och kongresser, så hör gärna av dig även om detta. Ska du åka och kan tänka dig att skriva – hör av dig till mig på gitte@onkologiisverige.se eller på 0768-67 50 55.

Med hopp om givande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

redaktionsråd



Hans Hägglund
Överläkare, Professor
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar
Akademiska sjukhuset
Uppsala



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Docent
Lunds universitet
Consultant Urological Surgeon
Cambridge University
Hospital, UK

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8600 exemplar

KEYTRUDA:**En PD-1-hämmare****som ges var tredje vecka**

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF
Indikationer: Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom hos vuxna. KEYTRUDA är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med KEYTRUDA. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall. De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab. Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopater (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopater. Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet. Patientkort: Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska föras med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

Fertilitet, graviditet och amning: Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten. Datum för översyn av produktresumé: juli 2016. För fullständig information se www.fass.se



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

14



52



58



46



66



34



Läkemedelsbehandling

Individualiserad läkemedelsbehandling – här är vi och så kan framtiden se ut
Peter Nygren, Kristin Blom, Claes Andersson och Rolf Larsson

14

Standardiserade vårdförlopp

Inte omöjligt förändra "det omöjliga"
Nina Hageman

26

Myelom

"Förbättrad behandling av myelom gör MRD-analyser allt viktigare"
Anders Nystrand

34

Prostatacancer

Var går gränsen för nytta av radikal lokalbehandling av prostatacancer?
Pär Stattin

40

Nya rön om ärftlighet för prostatacancer
Ola Bratt

46

Så kan helt nya metoder användas för att diagnostisera aggressiv prostatacancer
Hanibal Adamo

52

Kliniken i fokus

Privata Christinakliniken kombinerar den lilla enhetens fördelar med storsjukhusets resurser
Helene Wallskär

58

Hematologi

Målinriktade behandlingar i fokus på EHA i Köpenhamn
Karin Söderlund Leifler

66

Ny ordförande i Svenska KLL-gruppen
Peter Lundström

76

Utbildning

Kurs i Magnetresonanstomografi 79
Prostatacancerkurs 80
Kurs i tumörimmunologi 81

Stipendium

Kliniska Forskartjänster 82

Redaktörens rader 3

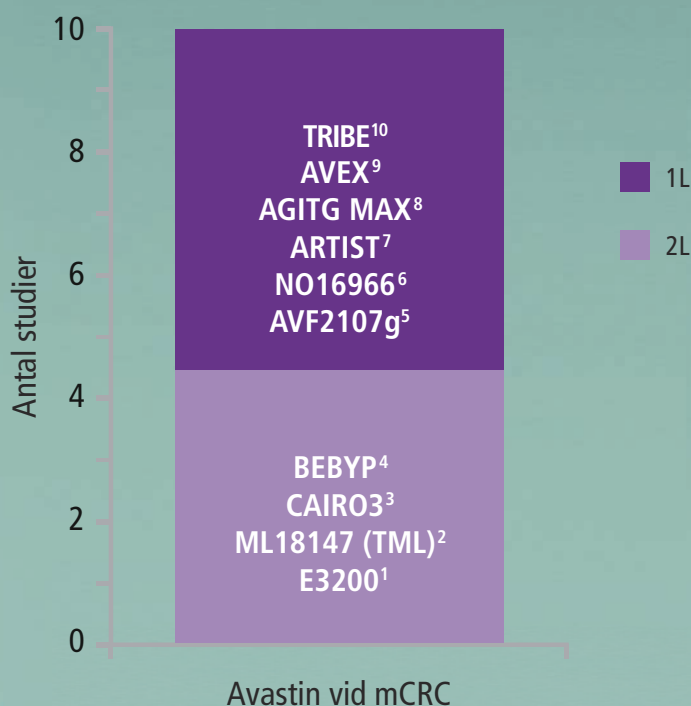
Redaktionsråd 4

Notiser 8



Avastin har väldokumenterad effekt vid spridd kolorektalcancer, mCRC

10 positiva fas III studier påvisar den kliniska nyttan med Avastin vid mCRC.^{1-10*}



Avastin i kombination med kemoterapi förlänger överlevnaden vid spridd kolorektalcancer.^{2,5}

Referenser:

1. Giantonio et al. JCO 2007; 2. Bennouna et al. Lancet Oncol 2013; 3. Simkens et al. The Lancet 2015; 4. Masi et al. Ann Oncol 2015; 5. Hurwitz et al. NEJM 2004; 6. Saltz et al. JCO 2008; 7. Guan et al. Chin J Cancer 2011; 8. Tebbutt et al. JCO 2010; 9. Cunningham D. et al. AVEX Lancet Oncol. 2013; 11:1077-1085; 10. Cremolini et al. Lancet Oncol 2015

* Referens 2,5,10: primär end point Overall Survival (OS). Referens 1,3,4,6-9: primär end point Progression Free Survival (PFS)

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2016-06-02)

Indikationer: Metastaserad kolorektalcancer: i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Metastaserad bröstcancer: första linjens behandling i kombination med paklitaxel. Första linjens behandling i kombination med capecitabin till patienter där taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Inoperabel, metastaserad eller recidiverad NSCLC: första linjens behandling i kombination med platinumbaserad kemoterapi. Avastin är också indicerat som första linjens behandling av patienter med NSCLC av icke skivepiteltyp med EGFR-aktiverande mutationer, i kombination med erlotinib. Avancerad och/eller metastaserad njurcancer: första linjens behandling i kombination med interferon alfa-2a. Avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer: primärbehandling i kombination med karboplatin och paklitaxel, eller som behandling efter första återfall av platinumkänslig sjukdom i kombination med karboplatin och gemcitabin för patienter som inte tidigare fått behandling med VEGF-hämmare. Avastin är även godkänt för behandling vid platinumresistent, recidiverande, sjukdom i kombination med paklitaxel, topotecan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som fått högst två tidigare kemoterapiregimer, och ingen tidigare behandling med VEGF-hämmare. Kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer: i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotecan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling.

Kontraindikationer: Graviditet **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårbläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, 100 mg bevacizumab i 4 ml och 400 mg bevacizumab i 16 ml. För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 1200. SE.AVA.1605.04



AVASTIN®
bevacizumab



Därför skyddar särskild gen mot aggressiv bröstcancer

Kvinnor som har en inaktiv Wnt5a-gen löper ökad risk för aggressiv bröstcancer. I ett transatlantiskt samarbete mellan Karolinska Institutet och Weill Cornell Medicine i New York har forskarna funnit en förklaring till hur Wnt5a förhindrar tumörutveckling. Studien är publicerad i tidskriften PLOS Genetics.

Vid närvaron av en aktiv Wnt5a hämmas istället cellernas förmåga att dela sig och ge upphov till en tumör. Den exakta mekanismen bakom denna egenskap har tidigare varit oklar. Men nu har forskarna funnit en förklaring. Byggsstenarna i vår kropp utgörs av proteiner tillverkade i cellens proteinfabriker, så kallade ribosomer. Skapandet av ribosomer – ribosomal biogenes – är en mycket komplex process som upptar 60 till 80 procent av cellens totala energi. Cancerceller, som delar sig oftare än normala celler, behöver mer proteiner och därför fler ribosomer för den fortsatta delningsprocessen.

Ribosomal biogenes styrs av enzymkomplexet RNA-polymeras I (Pol I) som vid cancer är överaktiverad och okontrollerad.

– Vår forskargrupp har upptäckt att en aktiv Wnt5a-gen reglerar och minskar Pol I-aktiviteten och därmed den ribosomala biogenesen i bröstcancerceller. Det leder till att celltillväxt och celledelning hämmas, säger Theresa Vincent, forskningsgruppledare på Institutionen för fysiologi och farmakologi vid Karolinska Institutet och Institutionen för fysiologi och biofysik vid Weill Cornell Medicine.

Källa: Karolinska Institutet

PRAC avslutar granskning av Zydlig och uppdaterar rekommendationer

Den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté PRAC har slutfört sin granskning av Zydlig (idelalisib) och bekräftar att läkemedlets nytta uppväger riskerna vid behandling av två typer av blodcancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och follikulärt lymfom. PRAC bekräftade även att det föreligger en risk för allvarliga infektioner med Zydlig, inklusive Pneumocystis jirovecii pneumoni, och har uppdaterat rekommendationerna som utfärdades i början av granskningen för att hantera denna risk.

Källa: Läkemedelsverket

Protein kontrollerar genuttryck – binder både DNA och RNA

Protein kontrollerar genuttryck genom att binda både DNA och RNA.

Proteiner som binder DNA eller RNA placeras vanligtvis i separata kategorier, men forskare vid Umeå universitet och Inserm i Frankrike har nu kunnat visa hur p53-proteinet har förmågan att binda båda. Forskarna har också kunnat visa hur p53 kontrollerar genuttryck vid både transkription (RNA-syntes) och translation av budbärar-RNA (proteinsyntes). Upptäckten beskrivs i julinumret av Oncogene.

P53-proteinet, som hämmar tumörtillväxt, är mest känt för sin förmåga att binda DNA och reglera cellens genuttryck på transkriptionsnivå. Mutationer som stänger av p53-proteinets DNA-bindande förmåga finns ofta i mänskliga cancerceller. Men trots att det sedan tidigare varit känt att p53-proteinet också binder RNA har både detta faktum samt dess övriga cellbiologiska funktioner inte uppmärksammats lika mycket som dess DNA-bindande förmåga.

Tillsammans med forskarkollegor har Robin Fähræus, som är gästprofessor på Institutionen för medicinsk biovetenskap vid Umeå universitet och Research Director på Inserm i Frankrike, kunnat visa hur p53-proteinet hämmar syntesen hos sin negativt reglerande motsvarighet, proteinet MDMX. Det sker genom en direkt interaktion mellan p53 och MDMX-proteinets budbärar-RNA.

Källa: Umeå universitet

Ärftliga riskfaktorer bakom myelom kartlagda

Genom att studera DNA från nästan 10 000 patienter med blodcancersjukdomen myelom har forskare vid Lunds universitet och fem andra centra i Europa och USA upptäckt åtta nya riskanlag för sjukdomen. Upptäckten kan göra det möjligt att förstå varför myelom uppstår och hur sjukdomen kan förebyggas.

Myelom är den näst vanligaste formen av blodcancer. Varje år insjuknar cirka 600 personer i Sverige. Sjukdomen kännetecknas av att så kallade plasmaceller växer ohämmat i benmärgen, vilket bland annat leder till blodbrist, skelettskador och njurskador. Orsaken till sjukdomen är okänd, men genetiska faktorer kan påverka risken att drabbas.

I studien upptäcktes åtta nya riskanlag för myelom. Ett riskanlag är en förändrad DNA-sekvens som ökar risken att drabbas.

– Än så länge förstår vi inte varför man blir sjuk men flera av anlagen sitter i gener som är kopplade till plasmacellers bildning och funktion. Det tycker vi är fascinerande, säger Björn Nilsson som lett forskarlaget i Lund.

Upptäckten är ett resultat av samarbetet mellan forskare vid Lunds universitet och fem andra centra i Europa och USA, däribland Richard Houlston i London, Kari Hemminki i Heidelberg och deCODE Genetics i Reykjavik. Totalt analyserades DNA från nästan 10 000 patienter med myelom. Studien är den största i sitt slag som gjorts på myelom.

Källa: Lunds universitet

Nu finns det en behandling för spridda neuroendokrina tumörer med ursprung från magtarmkanalen eller lungorna

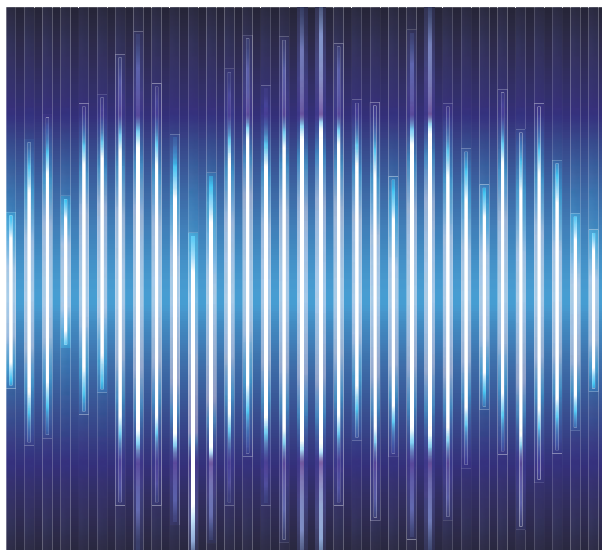


NYA DATA: Patienter med avancerad progredierande icke-funktionell NET med ursprung från magtarmkanalen (GI-NET) eller lungorna som behandlades med Afinitor fick mer än 2,5 gånger längre progressionsfri överlevnad (PFS) än med placebo.

Afinitor® (everolimus) är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna hos vuxna med progredierad sjukdom.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion, för ytterligare information se, www.fass.se. Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. Prognostiska faktorer vid neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna: Hos patienter med icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och goda prognostiska faktorer, t ex primärtumör i ileum och normala kromogranin A-värden eller avsaknad av skelettpåverkan, bör en individuell nytta-riskbedömning göras innan behandling med Afinitor påbörjas. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, övrig försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2016-05-26.



Aktiv Hedgehog-signalering i bindvävsceller skyddar vid tjocktarmscancer

Många cancerformer orsakas av genmutationer i de signaleringsvägar som styr celltillväxt, däribland Hedgehog-signalvägen. Men en ny studie från Karolinska Institutet, publicerad i tidskriften Nature Communications, visar överraskande att vid tjocktarmscancer har signaleringen en skyddande funktion.

Mutationer som leder till aktivering av Hedgehog-signalering orsakar nästan alla fall av basalcancers (en vanlig form av hudcancer) samt vissa hjärntumörer. Tidigare studier tyder på att Hedgehog-signalering även har betydelse för andra cancerformer, som tjocktarmscancer – en av de vanligaste cancerformerna i Sverige.

Forskarteamet vid Institutionen för biovetenskaper och näringslära vid Karolinska Institutets campus Huddinge, med post doc Marco Gerling och professor Rune Toftgård i spetsen, har i samarbete med forskare i Holland studerat möjligheten att påverka celltillväxten i tjocktarmscancer genom att förändra Hedgehog-signaleringen.

Forskarna analyserade i ett första steg genuttryck i tjocktarmscancer med hjälp av olika databaser, med hänsyn till att tumörer består av olika celltyper utöver själva cancercellerna. Teamet hittade dock ingen aktivering av signaleringsvägen i cancercellerna men kunde bekräfta tidigare observationer att bara Hedgehog-liganden, det protein som behövs för att sätta igång signaleringsprocessen, produceras av själva cancercellerna. Hedgehog-signalvägen och uttryck av målgener aktiveras däremot specifikt i de omgivande cellerna i bindvävnaden.

För att utreda betydelsen av Hedgehog-signalering från cancerceller till bindvävsceller användes en musmodell där signaleringsvägen kan slås på specifikt i bindvävscellerna. När möss behandlades med substanser som framkallar tjocktarmscancer utvecklade mössen med aktiverad Hedgehog-signalering i bindväven betydligt färre tumörer än de med normal Hedgehog-funktion. När teamet sedan gjorde det omvända och hämmade Hedgehog-signaleringen i olika musmodeller ledde det till att mössen istället fick flera tumörer.

Källa: Karolinska Institutet

Värdebaserad vård kortar väntetider vid prostatacancer

Kortare väntan till provtagning och cancerbesked, men också snabbare behandlingsstart. Det är några exempel på hur vården för patienter med prostatacancer förbättrats med införandet av värdebaserad vård på Akademiska sjukhuset. Resultaten presenterades den 5 juli på ett seminarium i Almedalen tillsammans med Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Värdebaserad vård är en strategi med målsättning att strukturera och utveckla svensk sjukvård. Främsta målet är att i samarbete med patienter skapa en vård som ger störst nytta för patienterna i form av goda resultat och en positiv upplevelse. Under seminariet, som arrangerades i samarbete med Dagens Medicin Agenda, presenterade de tre universitetssjukhusen sina olika strategier och tillvägagångssätt.

Akademiska sjukhuset började införa värdebaserad vård hösten 2013 och i dag omfattas totalt 26 patientgrupper, varav 18 cancerdiagnoser.

– Målet är att förbättra patientflödet för att skapa en tryggare och säkrare vård för patienterna och samtidigt driva ett långsiktigt arbete med att minska komplikationer och förbättra medicinska resultat. Ett konkret resultat för prostatacancer är att väntetiden till behandlingsstart kortats med två veckor. Ett annat är att patienterna numera träffar ett tvärprofessionellt team med specialister inom urologi och onkologi samt sin kontaktsjuksköterska vid samma tillfälle på en gemensam mottagning, säger Morten Kildal, överläkare och ansvarig för värdebaserad vård på Akademiska sjukhuset.

För sjukhuset innebär värdebaserad vård ett mer strukturerat sätt att samarbeta över klinikgränser och professionsgränser, att tillsammans med representanter för olika patientgrupper sätta patientfokuserade mål, att kontinuerligt mäta och analysera resultat som utgångspunkt för att förbättra vården för patientgruppen.

– Vi har väldigt positiva erfarenheter av patientmedverkan i arbetet med värdebaserad vård. De har satt ett ännu tydligare fokus på patientnyttan. säger Eva M Johansson, överläkare i urologi och patientprocessledare för prostatacancer.

Källa: Akademiska sjukhuset



NT-RÅDETS REKOMMENDATIONER FÖR OPDIVO (NIVOLUMAB)¹

- OPDIVO som monoterapi är rekommenderat som förstahandsval vid nyinsättning av PD1-hämmare vid **behandling av malignt melanom**
- OPDIVO rekommenderat vid **behandling av icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp enligt godkänd indikation**. Rekommendation att testa patienter för PD-L1-uttryck innan behandling sätts in. Under en övergångsperiod då analysmetoden för testet görs tillgänglig i hela landet kan undantag göras från detta
- OPDIVO rekommenderat som **behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter kemoterapi**
- OPDIVO rekommenderat som behandling vid **avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling**



OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.



OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.



OPDIVO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

¹ <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO® kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 juni 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE AUG 2016 1506SE16PR10298

OPDIVO
(nivolumab)

Ännu ett EU-godkännande för Kyprolis mot myelom

EU-kommissionen utvidgar indikationen för myelomläkemedlet Kyprolis till att inkludera även kombinationsbehandling med endast dexametason.

– Studier har visat att Kyprolis ger ett överlägset behandlingsresultat jämfört med äldre proteasomhämmare för patienter som fått återfall i sin myelomsjukdom, säger Hareth Nahi, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och en av Sveriges främsta experter på myelom.

Myelom är en elakartad form av benmärgscancer som drabbar cirka 600 personer per år i Sverige. Då myelom är obotligt syftar behandlingen till att bromsa sjukdomsförloppet och till att mildra symtom. Modern myelombehandling ger oftast gott resultat och många patienter kan leva länge med god livskvalitet, men förr eller senare får snart sagt alla patienter återfall och för många slutar behandlingen att fungera.

I höstas godkändes Kyprolis (carfilzomib) i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av patienter som fått återfall i myelom och som genomgått minst en tidigare behandling. Godkännandet baserades på en studie som visat att tillägg av Kyprolis förlängde den progressionsfria överlevnaden, tiden utan att sjukdomsläget försämras, med över 50 procent jämfört med standardbehandling med enbart lenalidomid och dexametason.

Nu har Europeiska kommissionen beslutat att utvidga indikationen för Kyprolis till att även inkludera kombinationsbehandling med enbart dexametason. Godkännandet grundas på resultat från fas III-studien ENDEAVOR som visar att Kyprolis i kombination med dexametason fördubblar den progressionsfria överlevnaden (18,7 månader) jämfört med den äldre proteasomhämmaren.

Källa: Amgen



NT-rådet rekommenderar Opdivo

NT-rådet rekommenderar landstingen att använda Opdivo vid behandling av icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp enligt godkänd indikation och det landstingsgemensamma införandeprotokollet, och i enlighet med avtalet från den landstingsgemensamma upphandlingen – att innan behandling sätts in testa patienterna för PD-L1-uttryck. NLT-rådet rekommenderar också Opdivo vid avancerad njurcancer.

Källa: Janusinfo



Ny metod kan ge effektivare cancerdiagnostik

Forskare vid KTH och KI har utarbetat en ny metod för att studera genaktivitet i vävnader. Den kommer till omedelbar och viktig användning för grundforskning inom utvecklingsbiologi, neurobiologi och cancerforskning. I förlängningen skulle metoden kunna bidra till mer precisa diagnoser rörande exempelvis olika former av cancer. Forskningsresultatet är så lovande att en artikel om arbetet blivit accepterad av den väl ansedda tidskriften Science.

Möjligheten att studera och analysera förekomsten av RNA-molekyler i vävnader (så kallad genaktivitet) har tagit ett kvantsprång det senaste decenniet genom nya landvinningar. Det går därför idag att studera förekomsten av genaktivitet hos samtliga 20 000 gener i människan.

Detta betyder i sin tur möjlighet att ställa mer precisa diagnoser vid sjukdomar och i förlängningen kunna erbjuda bättre behandlingar.

Ett tillkortakommande är dock att man hittills bara kunnat få kunskap om huruvida en viss RNA-molekyl finns i ett vävnadsprov, men inte i vilken del av provet den finns.

I ett samarbete på Scilifelab mellan professorerna Joakim Lundeberg på KTH och Jonas Frisén på KI har forskarna utvecklat en ny metod som löser detta problem. Därmed möjliggörs för första gången analys av genaktivitet från samtliga gener kombinerat med positionsinformation erhållen via mikroskop.

Källa: KTH

Positivt utlåtande för Keytruda vid NSCLC

MSD får positivt CHMP-utlåtande för pembrolizumab för behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, har gett positivt CHMP-utlåtande för PD-1-hämmaren pembrolizumab (Keytruda) för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Det gäller vuxna patienter som tidigare behandlats med åtminstone en kemo-terapiregim. Nästa steg är att EU-kommissionen fattar beslut om godkännande under tredje kvartalet 2016.

Det positiva utlåtandet bygger på resultat från de två studierna KEYNOTE-010, som påvisade signifikant bättre totalöverlevnad för pembrolizumab jämfört med docetaxel i tidigare behandlade patienter vars tumörer uttryckte PD-L1, och KEYNOTE-001, där säkerhet och effekt av läkemedlet undersöktes.

Källa: MSD



*Life doesn't have to change
when prostate cancer does*

Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdomsprogression signifikant och reducerar risk för död vs placebo hos patienter med mCRPC som är kemonäiva eller som behandlats med kemoterapi.¹⁻³

Xtandi®
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC 04.2016. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424-433. 3. Scher et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187-1197.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Xtandi® 40 mg kapslar (enzalutamid). Androgenreceptorantagonist (L02BB04). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampanfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampanfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):** det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:** för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 04.2016. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se

INDIVIDUALISERAD LÄKEMEDELSBEHANDLING

– *här är vi och så kan framtiden se ut*

Dagens behandlingsstrategier för läkemedelsbehandling av cancer är utvecklade för att göra nytta på gruppnivå för patienter med likartad sjukdomsbild. Grupperna definieras vanligen av diagnos och sjukdomsstadium. I praktiken är behandlingssvaret för enskilda patienter inom grupperna mycket heterogent. Läkemedelsbehandling av cancer kan fortfarande till stor del beskrivas som "trial and error" och det borde rimligen finnas stora vinster att göra genom att individanpassa cancerbehandlingen, både i termer av patientnytta och av sjukvårdsekonomi.

Vi har utvecklat ett cellkultursbaserat test av läkemedelskänslighet för individualiserad cancerbehandling^{1, 2}. Analysen ingår sedan 2005 som en del av Akademiska laboratoriets sortiment i Uppsala. Cellbaserade tester är ett av flera alternativ för individualiserad cancerbehandling som finns tillgängligt idag men som inte vunnit allmän spridning inom klinisk praxis.

Individualisering innebär att behandlingsval för den enskilda patienten görs

på basen av preterapeutiska analyser av de faktorer som vi idag vet borde påverka behandlingssvaret.

Men vad menas egentligen med individualiserad cancerbehandling?

Utöver individualiserad cancerbehandling används begrepp som "skräddarsydd" behandling och på engelska "individuali-

zed", "tailored" eller "personalized" therapy liksom "precision medicine". Begreppen är ingalunda väldefinierade och vissa

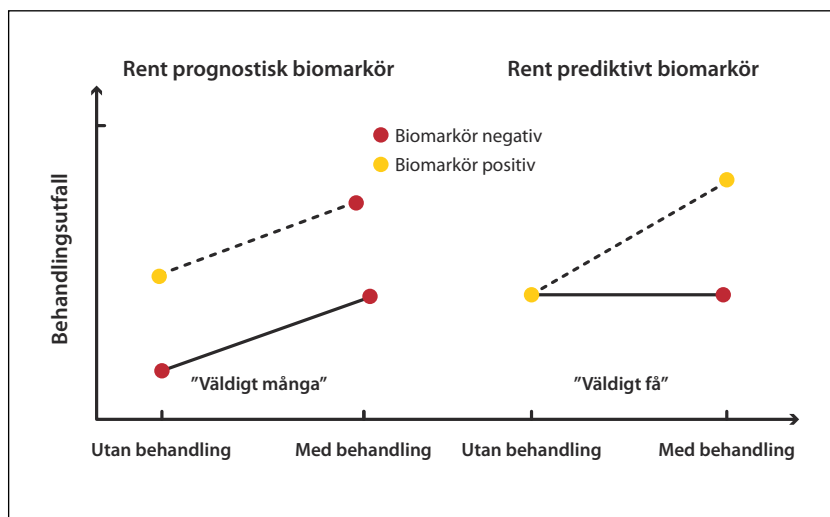


tycks mena att vi idag redan har individualiserad behandling då vi inför ett terapibeslut väger in olika faktorer som har med individens cancersjukdom att göra. De grundläggande faktorerna på tumörnivå är sedan länge cancerdiagnosen, kompletterad med sjukdomsutbredning enligt TNM och till exempel tumörens differentieringsgrad. På organismnivå vägs patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och annan medicinering in då sådana faktorer påverkar behandlingseffekt och tolerans.

På senare år har det tillkommit mer förfinade analyser på cancercellnivå som predicerar behandlingseffekt för vissa specifika läkemedel. Exempel på sådana analyser är Her-2-uttryck i bröst- och ventrikeltumörer för behandling med trastuzumab, mutationsstatus i RAS och EGFR-TK i kolorektalcancer respektive icke-småcellig lungcancer för behandling med EGFR antikropp respektive EGFR-TK-hämmare samt mu-

tationsstatus i BRAF i melanom för behandling med BRAF-hämmare³. Till samma typ av prediktiva biomarkörer hör även sedan länge östrogenreceptoranalys i bröstcancer för behandling med





Figur 1. Principiell skillnad mellan en prognostisk och en behandlingsprediktiv biomarkör.

antiöstrogen. När det gäller biomarkörer i cancerbehandling är det viktigt att skilja på sådana som är prognostiska, vilka är många, från dem som är visat behandlingsprediktiva, vilka är få utifrån rimligt höga beviskrav. Figur 1 ovan är ett försök att illustrera skillnaden mellan prognostiska och prediktiva biomarkörer. Med biomarkör menas här någon form av analys, oftast på tumörvävnad, som görs i syfte att erhålla information om ett kliniskt förlopp eller behandlingsutfall.

Behandlingsval baserat på biomarkörer som de ovan nämnda anser vi bör benämnas som stratifierat snarare än individualiserat. Marköruttrycket är oftast kopplat till hög eller låg sannolikhet för effekt av en viss typ av läkemedel vilket innebär att en patient kan slussas in i en behandlingsfälla, ett stratum, så att nytta-risk-kvoten genomsnittligt förbättras jämfört med terapival utan markören. Med "individualiserad" behandling bör istället avses en behandling utvald bland i princip alla befintliga (cancer)läkemedel utifrån en bred karaktärisering av patientens tumör och andra egenskaper hos patienten som påverkar behandlingsutfallet. Den enskilda patientens behandlingsregim skulle då teoretiskt kunna innehålla läkemedel som inte beskrivs som alternativ i etablerade behandlingsalgoritmer för olika tumörtyper. När vi i fortsättningen diskuterar individualiserad cancerbehandling är det denna typ av ansats som avses.

"När det gäller biomarkörer i cancerbehandling är det viktigt att skilja på sådana som är prognostiska, vilka är många, från dem som är visat behandlingsprediktiva, vilka är få utifrån rimligt höga beviskrav."

Vilka verktyg finns idag för individualiserad cancerbehandling och hur har de utvärderats?

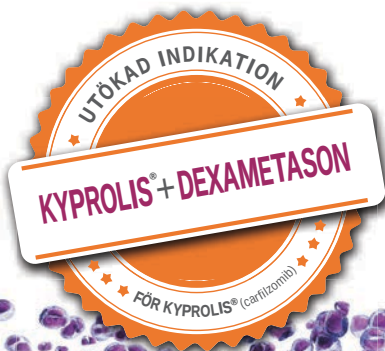
I tabell 1, se sid 18, har vi försökt sammanfatta metoder och analyser som studerats och som skulle kunna användas som grund för individualiserad cancerbehandling och deras ungefärliga status avseende evidensnivå för klinisk nytta. Flertalet av dessa metoder och analyser inklusive deras kliniska status finns beskrivna i en nyligen publicerad översiktsartikel⁴.

Ett stort antal studier har publicerats i avsikt att belysa dessa teknikers kliniska potential. Den absoluta majoriteten av dessa är retrospektiva icke-interventionsstudier där man analyserat biomarkören i patientmaterial från kliniska behandlingsstudier med avseende på behandlingsutfall och studerat kopplingen mellan biomarköruttryck och tumörrespons eller överlevnad. I sådana studier har man ofta hittat en statistiskt säkerställd koppling mellan markör och behandlingsutfall och dragit slutsatsen att biomarkören är prognostisk eller till och med behand-

lingsprediktiv med hög sensitivitet och specificitet. Denna typ av studiedesign är emellertid för svag för att tillåta säkra slutsatser då man inte kan kontrollera för alla de bakomliggande faktorer som skulle kunna vara kopplade till utfallet. När det gäller storskaliga analyser, som genexpression och proteomik, finns dessutom det biostatistiska problemet med att det oftast rent slumpmässigt går att hitta ett statistiskt signifikant mönster som kan kopplas till utfallet.

För att uppnå tillräckligt hög evidens för det behandlingsprediktiva värdet av en biomarkör krävs i princip någon form av randomiserad studiedesign, där randomiseringssteget innebär att kända och okända skillnader mellan behandlingsgrupper utjämnas med slumpens hjälp så att betydelsen av exempelvis en biomar-

kör renodlas. Det finns få publicerade randomiserade studier inriktade på att jämföra behandlingsutfallet när behandlingsbeslut baseras på en potentiellt prediktiv biomarkör respektive klinisk rutin, en design med det högsta bevisvärdet. En liten studie vid platinumrefraktär ovarialcancer randomiserade mellan terapival på basen av ett cellbaserat cytostatikakänslighetstest och klinikers val⁵. Känslighetstestbaserat behandlingsval tenderade att ge högre andel tumörrespons och längre progressionsfri överlevnad (PFS) men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. I en nyligen publicerad fransk studie randomiserades patienter med behandlingsrefraktär solid cancer till behandling med en "targeted drug" utifrån kartläggning av signalvägar i färsk tumörbiopsi eller till klinikers val av kemoterapi, vilket oftast blev cyklofosamid⁶. Ingen skillnad sågs i tumörrespons eller PFS. Att dessa studier utföll negativt kan ha flera orsaker, bland annat att de var relativt små och rekryterade patienter med etablerat läkemedelsresistent tumör.



**KYPROLIS® + DEXAMETASON
SIGNIFIKANT BÄTTRE ÄN
BORTEZOMIB +
DEXAMETASON GÄLLANDE
PFS* OCH RESPONSFREKVEN
I DIREKT JÄMFÖRANDE
STUDIE (ENDEAVOR)¹**

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis®(carfilzomib)

ENDEAVOR – Kyprolis® i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{1,2}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis® plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades.

- **Djupet av respons** **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons, CR**
12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd ($p < 0,0005$), $\geq$ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd ($p < 0,0001$)²
- **Varaktig effekt** **Fördubblad progressionsfri överlevnad**
I median 18,7 mån med Kd jämfört med 9,4 mån med Vd ($p < 0,0001$)²

ASPIRE – Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{2,3}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med 792 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, där kombinationen Kyprolis® med lenalidomid och dexametason (KRd) utvärderades i förhållande till behandling med enbart lenalidomid och dexametason (Rd)

- **Djupet av respons** **Nästan 1 av 3 patienter uppnådde CR med KRd**
32 % med KRd vs 9 % med Rd deskriptivt ($p < 0,001$), $\geq$ VGPR 69,9 % med KRd vs 40,5 % med Rd ($p < 0,001$)
- **Varaktig effekt** **> 2 år progressionsfri överlevnad med KRd**
I median 26,3 mån för KRd vs 17,6 mån för Rd ($p < 0,0001$)

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen aug 2016, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen augusti 2016, www.fass.se.

3) Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142–152

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0816-035843

Kyprolis ▼
(carfilzomib)

Analys/metod	Måter	Fördelar	Nackdelar	Klinisk status
”Therapeutic Drug Monitoring” (TDM)	Läkemedelskoncentration i serum/plasma	Möjliggör individualiserad dosering för att undvika över- och underexponering	Terapeutisk nivå av cancer-läkemedel sällan fastställd	Rutin för enstaka cancerläkemedel, f a för säkerhetsmonitorering
Cellbaserade känslighetstest för läkemedel	Toxisk effekt på tumör-celler av testade läkemedel	Mäter summaeffekten av tumör-cellernas genotyp, läkemedelseffekter direkttestas och kan kopplas till kliniskt utfall	Kräver färskt material, tekniskt krävande, bara applicerbar på direktverkande läkemedel	Prognostisk kapacitet visad, ej etablerat som prediktivt test, används dock lokalt och i vissa fall
Mutationstest	Mutationsstatus i definierade biomarkör-gener	Kan utföras på biobankat material, etablerade tekniker finns	Bara några få gener av prediktivt värde, relevant endast för enskilda läkemedel	Rutinanalys för några få läkemedel och diagnoser, prediktiv kapacitet visad
Genexpression	Över- och underuttryck av gener i hela genomet eller selekterade delar	Kan utföras på biobankat material, rutinmetod, kan teoretiskt kopplas till stort antal läkemedel	Känsligt för intra-tumoral heterogenitet, helst färskfruset material, krävande bioinformatik	Prognostisk kapacitet visad, ej etablerat som prediktivt test
Proteinuttryck	Mängd/uttryck av viss läkemedelsreceptor	Kan utföras på biobankat material, etablerade tekniker	Bara några få proteiner av prediktivt värde, relevant endast för enskilda läkemedel	Rutinanalys för några få läkemedel och diagnoser, prediktiv kapacitet visad
Proteomik	Proteinprofil från tumör eller plasma	Stor potential, öppning mot enkel provtagning	Tekniskt och bioinformatiskt krävande	Teknik i explorativ fas både avseende prognostik och prediktion

Tabell 1. Metoder och analyser som skulle kunna ge behandlingsprediktiv information.

Det behandlingsprediktiva värdet av KRAS mutationsstatus för effekt av EGFR-antikropp vid metastaserad kolorektalcancer etablerades genom en randomiserad studie men på ett annat sätt⁷. Patienterna randomiserades till behandling med EGFR-antikropp eller understödjande behandling oberoende av mutationsstatus men genom att man sedan analyserade den möjligt prediktiva markören, KRAS mutationsstatus, hos i stort sett alla randomiserade patienter såg man att EGFR-antikroppen enbart hade effekt om tumören var av KRAS-vildtyp. Det är också möjligt att etablera en behandlingsprediktiv biomarkör i en icke-randomiserad klinisk studie om man selekterar patienter för behandling

med ett läkemedel utifrån biomarköruttrycket och man kan observera en behandlingseffekt som är långt bättre än man rimligen kan förvänta sig utifrån klinisk kunskap och erfarenhet. På det sättet godkändes crizotinib vid ALK-positiv icke-småcellig lungcancer⁸.

Sammanfattningsvis kan man säga att kliniska studier för att bevisa det prediktiva värdet av en biomarkör är minst lika eller till och med mer krävande avseende design och genomförande som registreringsgrundande studier för nya läkemedel. Exemplet på hur KRAS mutationsstatus etablerades som prediktivt test visar värdet av att man samordnar kliniska behandlingsstudier med biomarkörstudier så att man tar

tillvara den styrka som ligger i att man randomiserat ett stort antal patienter till olika behandlingar och därmed skapat förutsättningar för att metodologiskt säkert belysa värdet av biomarkören. Nyckeln till att kunna göra detta är dock att biomarkören analyseras hos alla patienter och inte, som ofta gjorts i randomiserade studier hittills, i en liten och på oklara grunder selekterad grupp patienter.

Varför har utvecklingen mot individualiserad cancerbehandling inte kommit längre?

Konceptet individualiserad cancerbehandling har diskuterats länge som en trolig och rimlig väg mot bättre och mer

kostnadseffektiv cancerbehandling och lovande metoder för detta har funnits på plats sedan i vissa fall flera decennier. Ändå har vi, återkommande braskande nyhetsrubriker till trots, fortfarande inte kommit längre än att vi för några få cancerläkemedel kan dela in patienter i grupper med större eller mindre sannolikhet för effekt och vi är således långt ifrån det vi menar med individualiserad behandling. Om tekniker finns och intresset är så stort undrar man förstås varför utvecklingen inte kommit längre. Det enkla svaret är att det till största delen är en studieteknisk fråga: De många olika potentiellt behandlingsprediktiva biomarkörer som har funnits och finns tillgängliga har helt enkelt inte undersökts i kliniska studier med tillräckligt bra design och hög statistisk styrka för att tillåta säkra slutsatser avseende prediktiva prestanda.

Detta i sin tur faller tillbaka på att sådana studier, som diskuterats ovan, är så krävande att de akademiska forskargrupper och mindre forskningsföretag som oftast utvecklat de potentiellt prediktiva testen inte på långa vägar har de ekonomiska resurser som krävs för att genomföra studierna. Det är istället de stora resurstarka läkemedelsföretagen drivna av förhoppningar om framtida ekonomiska vinster från läkemedelsförsäljning som kan genomföra denna typ av studier, då dock inriktade på nya läkemedel. Det är också företagets intressen av att hitta en biomarkör för just sitt nya läkemedel som gjort att biomarkörstudier emellanåt framgångsrikt kopplats in i de stora randomiserade läkemedelsstudierna och då kunnat etablera vetenskapligt underlag för användningen av en viss biomarkör för ett visst läkemedel och behandlingsindikation. Av lätt förstådda skäl har företagen dock inte haft intresse av att inkludera mer generiska biomarkörer, såsom cellbaserade test eller genexpressionsanalyser, med potential att predicera effekter av många olika cancerläkemedel i sina studier.

VÄGEN FRAMÅT – TESTA

I SKARPT LÄGE

Vi menar att vägen fram mot individualiserad cancerbehandling egentligen mindre handlar om teknisk utveckling men mer om att i skarpt läge, det vill säga i prospektiva kliniska studier med

design och styrka som möjliggör säkra slutsatser, testa de verktyg som redan finns för att möjliggöra individualiserad cancerbehandling. Det blir därmed, som framgått ovan, en fråga om resurser och intresse för att kunna genomföra sådana studier där inte ens de mest generösa bidragen till akademiska forskargrupper eller riskkapitalet satsat i de små forskningsföretagen räcker för att klara detta. Här behövs förmodligen storsatsningar på nivån EUs ramprogram för livsveten-

del. Vi känner oss rätt övertygade om att den individualiserade biomarkörbaserade behandlingen skulle vara effektivare än rutinbehandlingen och då bana väg för ett nytt arbetssätt inom onkologin med behov av nya expertfunktioner i form av till exempel kliniskt inriktade bioinformatiker och "laboratorieonkologer" som kan analysera, tolka och väga samman all den information som behövs för ett optimalt och individualiserat terapival.

"Sammanfattningsvis kan man säga att kliniska studier för att bevisa det prediktiva värdet av en biomarkör är minst lika eller till och med mer krävande avseende design och genomförande som registreringsgrundande studier för nya läkemedel."

skaplig forskning eller liknande för att kunna sjösätta nödvändiga studier. I väntan därpå skulle nationella icke-kommersiella forskningsfinansierare kunna stödja väl designade mindre kliniska pilotstudier där principer, logistik och effekter testas i skarpt läge.

Vilken biomarkör, vilket prediktivt "test" är det då som ser mest lovande ut och som borde bli föremål för bra kliniska studier? Den frågan går inte att entydigt besvara då det finns flera tekniker med lovande prestanda men också med olika styrkor och svagheter. Det finns knappast en biomarkör som kan ge all relevant information för ett optimalt terapival utan de olika teknikerna kan bidra med olika bitar information i ett avancerat bioinformatiskt pussel som behöver läggas. En pragmatisk drömstudie vore att inom ramen för en randomiserad design med inklusion av flera olika cancer typer i vilka de olika markörerna ser lovande ut, jämföra dagens rutin med huvudsakligen empiriskt baserad läkemedelsbehandling med den som även baseras på sammanvägd information från exempelvis TDM, ett cellbaserat test, genexpression och analys av enskilda gener och proteiner som vi idag vet kan kopplas till effekt av vissa läkeme-

CELLBASERADE TESTER AV TUMÖRCELLERS KÄNSLIGHET

Idén att direkt mäta läkemedelskänsligheten hos patientens tumörceller för att individualisera behandlingsvalet är naturlig och har en lång historia. Det finns flera olika metoder för att mäta känsligheten för cancerläkemedel, var och en med sina tekniska egenheter, vilka gör dem mer eller mindre lämpade för kliniskt bruk. Bedömning av läkemedelskänslighet *ex vivo* grundar sig på den enkla premisen att om en substans är inaktiv när tumörcellerna direkt exponeras för den i ett provrör är det osannolikt att substansen har effekt i patienten. Valet av mätmetod är kritisk. Tidigt i utvecklingen av resistenstest för cancerläkemedel mättes kolonibildande förmåga efter läkemedelsexponeringen. Metoden ligger i linje med cancerstamcellshypotesen, att det bara är en liten andel omogna celler i populationen av cancer celler som driver tillväxten. Metoden är dock tekniskt svår att utföra och frekvensen lyckade analyser har visat sig låg. Andra metoder mäter effekten av läkemedel på delande celler med DNA-syntes som mått. Emellertid visade sig metoder som mäter tidig cellskada i hela tumör cellspopulationen, och inte bara i

Mätvariabel	Teknik	Typ av metod
Reproduktiv förmåga	Klonogenisk metod.	Kolonibildning
DNA-syntes	prekursormolekyler	Tymidininkorporering
Membranfunktion	DiSC-metoden	Manuell räkning
	FMCA	Flourescens
Cellmetabolism	MTT-metoden	Absorbans
	ATP-baserad metod	ATP luminiscence
Cellmassa	SRB	Absorbans

Tabell 2. Översikt av de vanligaste teknikerna för cellbaserade test.

de kolonibildande eller prolifererande cellerna, korrelera minst lika bra med kliniskt behandlingsutfall som de tidigare nämnda testmetoderna och var tekniskt mer robusta.

De cellkultursbaserade metoder som är i kliniskt bruk idag baserar sig på cellviabilitetsbestämning efter läkemedelsexponering av anrikade cancerceller från patienter. En av de första studierna som visade god korrelation med behandlingsutfall var baserad på *differential staining cytotoxicity* (DiSC)-metoden⁹. Analysprincipen är baserad på histologisk infärgning av levande och döda celler i den behandlade kulturen. Metoden har många fördelar men kräver stor teknisk expertis, både i utförande och vid bedömning av behandlingssvar som sker via mikroskopering. För att öka provgenomströmningen är metoder med mer automatiserad avläsning att föredra.

Det finns idag ett flertal metoder för att mäta cellviabilitet, till stor del pådrivet av efterfrågan på metoder som lämpar sig för screening vid läkemedelsutveckling. Reagensen varierar men de huvudsakliga analysprinciperna är mätning av metabol aktivitet, cellmassa eller intakta cellmembran. MTT-metoden bygger på kolorimetrisk mätning av ett bildat olösligt lila salt i metabolt aktiva celler⁴. En annan metod som mäter metabol aktivitet baseras på mängden ATP via luminiscens genererad från luciferas i cellysat. Mängden ATP korrelerar direkt med antalet celler¹⁰. Cellmassa kan mätas med sulforhodamine B (SRB) som binder in till proteiner i fixerade celler¹¹. En nackdel med SRB-metoden är dock att den inte mäter viabla celler vilket förutsätter att döda cellers proteiner har

försvunnit från kulturen. Till metoder som mäter intakta cellmembran hör *fluorometric microculture cytotoxicity assay* (FMCA) som utvecklades i Uppsala. Analysprincipen är att esteraser i celler med intakt plasmamembran hydrolyserar fluoresceindiacetat till det fluorescerande ämnet fluorescein. Tabell 2 ovan sammanfattar de vanligaste metoderna för cellbaserade känslighetstest.

tod. Grovt sett har dessa metoder en sensitivitet på ca 90 procent och specificitet på 70 procent för att förutsäga tumörrespons¹. En högre sensitivitet än specificitet är förväntat eftersom det finns mekanismer för resistens *in vivo* som inte ligger på cellulär nivå, men om tumörcellerna är resistenta *ex vivo* är det osannolikt att läkemedlet kan ha effekt *in vivo*.

”Vi menar att vägen fram mot individualiserad cancerbehandling egentligen mindre handlar om teknisk utveckling men mer om att i skarpt läge, det vill säga i prospektiva kliniska studier med design och styrka som möjliggör säkra slutsatser, testa de verktyg som redan finns för att möjliggöra individualiserad cancerbehandling.”

Till de cellviabilitetsbaserade metoderna kan funktionellt orienterade tester läggas, till exempel bestämning av DNA-syntes, där helt enkelt nybildning av DNA som mått på proliferation mäts⁴ eller mätning av apoptos (till exempel *microculture kinetic assay*, MiCK)¹².

Det är anmärkningsvärt vad beträffar metoderna som mäter cytotoxisk effekt i hela cellpopulationen, att korrelationen mellan test och kliniskt utfall inte nämnvärt beror på diagnos och mätme-

RESISTENSTEST AV CANCERLÄKEMEDEL

Sedan 2005 finns analysen Resistenstag Cancerläkemedel (RCL) i rutinsortimentet vid Akademiska Laboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala. I dagsläget svarar vi på cirka 150 remisser på solida tumörer och ungefär lika många från leukemier per år. Figur 2 visar ett flödesschema för analysen som bygger på empirisk bedömning av läkemedelskänslighet för det aktuella provet. Prov-

Akynzeo[®] ▼

netupitant/palonosetron

Akynzeo ingår
i läkemedels -
förmånen



En oral dos¹
5 dagars CINV* prevention¹
Dubbelverkande antiemetika¹

Referens: 1. Akynzeo SPC

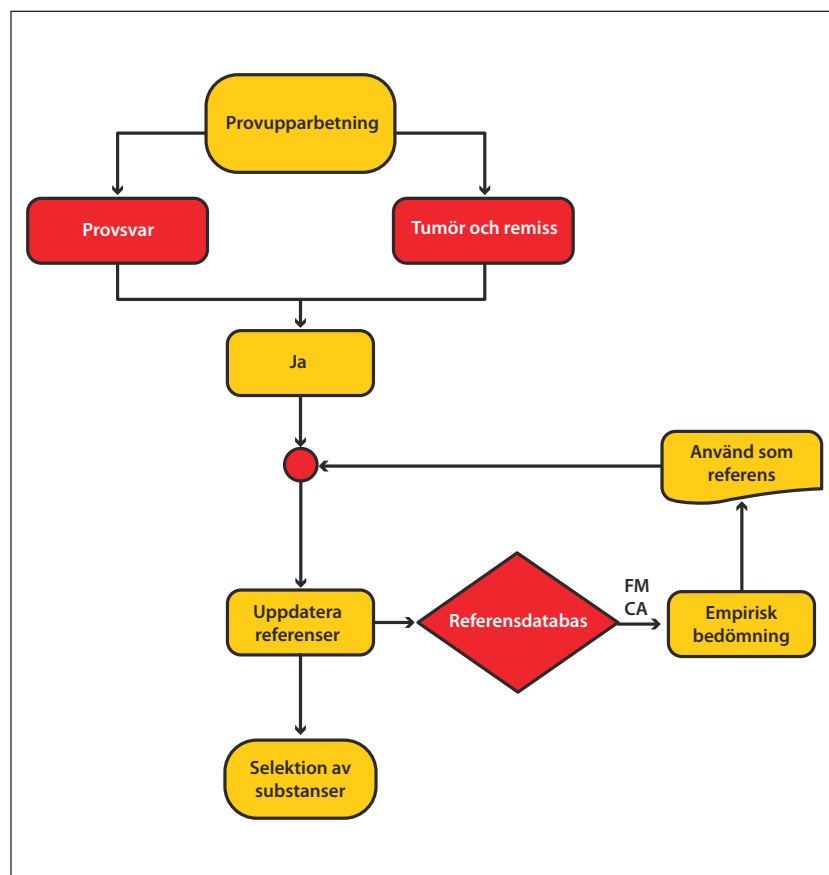
*CINV=chemotherapy-induced nausea and vomiting

Akynzeo (netupitant/palonosetron), (A04AA55). ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. **Blisterförpackning** innehållande en 300 mg/0,5 mg (netupitant/palonosetron) kapsel ges oralt cirka 1 timme före start av varje kemoterapicykel. **Indikation:** Akynzeo är avsett för vuxna som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer och som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varning och försiktighet:** Förstoppning, Serotoninsyndrom, QT-förlängning. Rx. F. Uppdatering av produktresumén 2015-11. För fullständig information vid förskrivning, se www.fass.se. www.sobi.com

Sobi marknadsför och distribuerar Akynzeo i Norden på licens från Helsinn Helthcare SA, Schweiz PP-0496

Address: Swedish Orphan Biovitrum AB, Postal address: SE-112 76 Stockholm, Sweden.
Visitor address: Tomtebodavägen 23A, Solna, Phone: +46 8 697 20 00, Web site: www.sobi.com

 **sobi**
Pioneer in Rare Diseases



Figur 2. Flödesschema för resistentest av cancerläkemedel vid Akademiska Laboratoriet.

svaret bygger på jämförelse av uppmätt känslighet hos tidigare analyserade prover och analysdata adderas kontinuerligt till referensdatabasen allt eftersom fler prover analyseras.

PROVMATERIAL OCH CELLPREPARATION

I laboratoriet upparbetas provet för att anrika cancercellerna som sedan exponeras för en panel av läkemedel i fem koncentrationer. Behandlingen görs i miniatyriserat format i mikrotiterplattor, och efter tre dagar analyseras andelen överlevande celler.

Provmaterialen måste vara färskt och viabelt och bestå av blod eller benmärg från patienter med hematologiska maligniteter eller operationspreparat och/eller biopsier från patienter med solida tumörer. Proverna bör anlända till laboratoriet inom 24 timmar från provtagningstillfället och prov från solida tumörer förvaras lämpligen i transportmedium (tillhandahålls av laboratoriet) under transporten.

”Bedömning av läkemedelskänslighet ex vivo grundar sig på den enkla premisen att om en substans är inaktiv när tumörcellerna direkt exponeras för den i ett provrör är det osannolikt att substansen har effekt i patienten.”

Perifert blod och/eller benmärg tas i natrium-heparinrör och de mononukleära cellerna skördas med leukocytseparationsmedium. Solida tumörprov klipps manuellt med sax och enzymbehandlas med kollagenas och cellerna tvättas och renas sedan i flera olika steg beroende på preparatets beskaffenhet. Tidsåtgången för upparbetning av en solid tumör ligger på 6-8 timmar. Härfter bedöms tumör-cellhalten och cellerna sås ut på 384-håls mikrotiterplattor som ställs i inkubator tills läkemedelstillsättning vilket görs inom cirka en timme. Därefter inkuberas mikrotiterplattorna i en inkubator under tre dygn före avläsning.

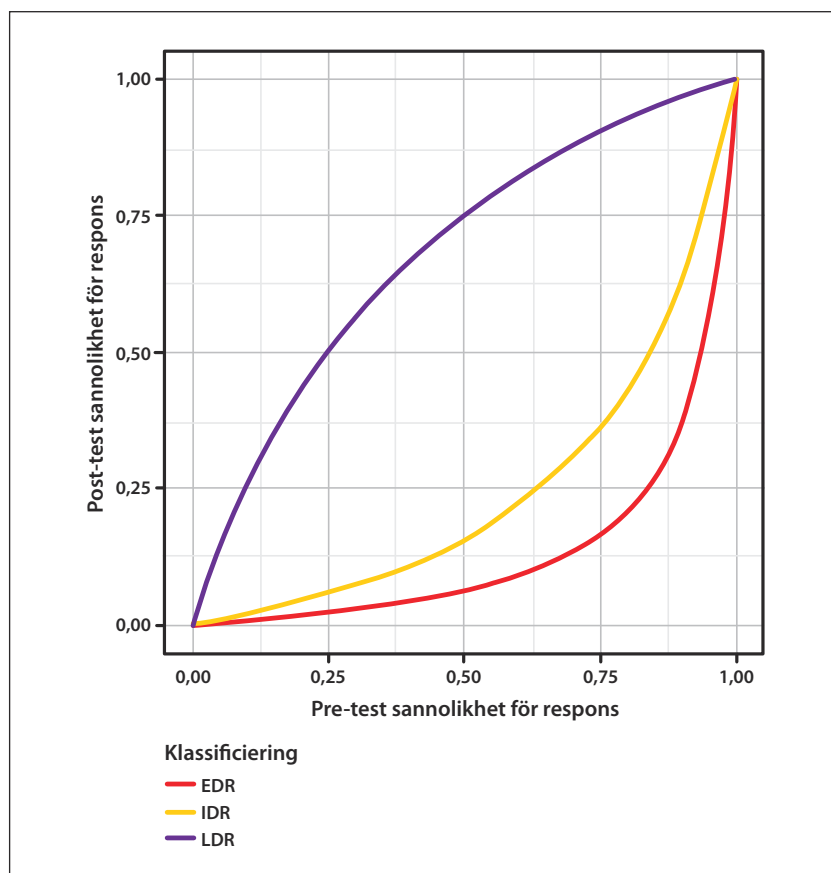
I dagsläget kan vi testa upp till 80 läkemedel på ett tumörprov. Läkemedlen tillsätts med akustisk dispensering, en relativt ny teknik där nanoliterstora droppar flyttas från stamlösningsplattor till försöksplattan med hjälp av en ljudimpuls. Detta ger en stor flexibilitet och möjlighet att utforma försöksplattan individuellt för varje prov.

På remissen har remitterande läkare möjlighet att prioritera vilka läkemedel som ska testas. Den begränsande faktorn är antalet celler som kan utvinna ur provet. För hematologiska maligniteter är utbytet typiskt mycket stort, men för solida tumörer varierar antalet celler både inom och mellan diagnoser och varierar förstas med provmängd. Från till exempel operationspreparat från ovarial- och njurcancer utvinns typiskt flera miljoner celler, men från pankreascancer bara några hundra tusen. Mellannålsbiopsier från exempelvis levermetastaser ger oftast tillräckligt med celler för ett begränsat test med de kliniskt viktigaste läkemedlen. Till varje testad substans och koncentration behövs i dagsläget cirka 10 000 celler, men vi arbetar med att utveckla känsligare metoder för att kunna minska antalet. För de allra flesta prover kan ett provsvar levereras, men

antalet testade substanser varierar, särskilt för den solida tumörgruppen.

BEDÖMNING AV PROVSVAR

För varje läkemedel och koncentration klassificeras svaret som låg (LDR), intermediär (IDR) eller hög resistens (EDR) baserat på jämförelse med andra liknande prover inlagda i en referensdatabas. Om andelen överlevande celler ligger under medianen klassas svaret som LDR, om mellan median och medianen plus en standardavvikelse som IDR och om över medianen plus en standardavvikelse som EDR.

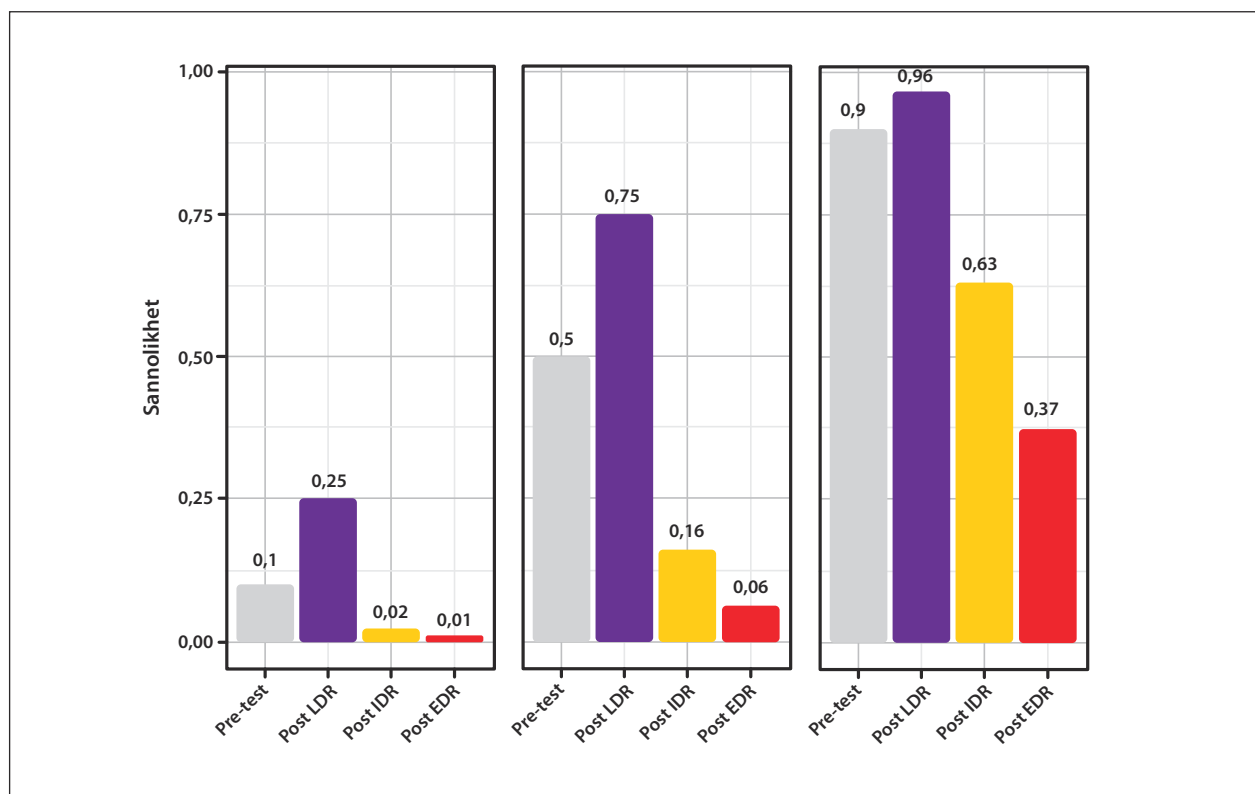


Figur 3. Nomogram i vilket sannolikheten för respons givet testutfall (klassificering) kan utläsas. Läkemedlets responsfrekvens i den aktuella patientgruppen anges på x-axeln, varpå sannolikheten för att patienten ska svara på läkemedlet avläses på y-axeln utifrån klassificeringen i testet.

Referensvärdena väljs i regel per diagnos, proven som används som referens väljs ut för att likna det analyserade så mycket som möjligt. För större diagnosgrupper finns tillräckligt många prover i databasen för att få säkra uppskattningar på median och standardavvikelse. För mer sällsynta diagnoser görs analysen genom att välja prover från en representativ blandning av diagnoser. Till exempel, för en mer sällsynt solid tumör kan hela materialet från solida tumörer användas som en referens.

För läkemedel där sannolikheten för patienter i gruppen att svara på behandling är känd, beräknar vi dessutom vilken sannolikhet patienten har att uppnå tumorsvar givet testresultatet. Beräkningen som baserar sig på Bayes teorem och prestandan i vår analys illustreras i Figur 3.

Givet responsfrekvensen för det aktuella läkemedlet i patientgruppen som helhet kan man läsa av posttest-sannolikheten för patienten att svara beroende på hur läkemedlet klassificerats i testet. Figur 4 visar några exempel på hur sannolikheten för respons ändras beroende på testets utfall. Det är tydligt att testet är mest informativt när det



Figur 4. Sannolikhet för patienten att svara på behandling (Post LDR, IDR, EDR) med ett läkemedel utifrån olika responsfrekvenser för patientgruppen som helhet (Pre-test).

gäller att predicera resistens. För till exempel ett läkemedel som har en responsfrekvens på 10 procent i patientgruppen kommer en klassificering som LDR bara att öka sannolikheten för den aktuella patienten att svara till 25 procent, en relativt modest ökning, och värdet av en LDR-klassificering minskar ju högre responsfrekvensen är. För IDR och EDR minskar däremot sannolikheten för patienten att svara drastiskt och alternativ till läkemedlet bör övervägas.

Vilken klinisk användning av testet är rimlig idag?

Utifrån befintliga data ser vi två tillämpningsområden som rimliga: Dels för att kunna exkludera läkemedel ur behandlingen vid konstaterad läkemedelsresistens (EDR), särskilt för patienter med låg pre-test sannolikhet, dels för att möjliggöra informerade val mellan behandlingsregimer som kan betraktas som lika effektiva utifrån klinisk kunskap. Vid EDR är det högst osannolikt att patienten kommer att svara på läkemedlet vilket ger den behandlande läkaren stöd för att avstå från behandling eller välja en annan typ av behandling.

Ett annat användningsområde för cellkulturbaserade läkemedelstester är som potentiell prediktiv biomarkör utifrån information som kan samlas in inom ramen för kliniska studier för ett specifikt läkemedel. Testerna kan också

hjälpa till att identifiera den bäst lämpade diagnosen för inledande kliniska prövningar av ett nytt läkemedel efter att effekten jämförts mellan diagnoser i en panel av olika tumörtyper ex vivo.

Den framtida utvecklingen av metoden som vi jobbar med är bland annat att miniaturisera den ytterligare. Kan färre celler användas per testat läkemedel så kan fler läkemedel analyseras och mindre mängd vävnad behövs för fullständig analys. Vi arbetar även med att komplettera metoden med flödescytometri- och genexpressionsanalyser för att hitta markörer som bidrar till tolkningen av resultaten.

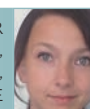
REFERENSER

1. Blom, K., Nygren, P., Alvarsson, J., Larsson, R., & Andersson, C. R. (2016) J. Lab Autom. 21, 178-187.
2. Lindhagen, E., Nygren, P., & Larsson, R. (2008) Nat. Protoc. 3, 1364-1369.
3. Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., & Hoshida, Y. (2015) Transl. Cancer Res. 4, 256-269.
4. Unger, F. T., Witte, I., & David, K. A. (2015) Cell Mol. Life Sci. 72, 729-757.
5. Cree, I. A., Kurbacher, C. M., Lamont, A., Hindley, A. C., & Love, S. (2007) Anticancer Drugs 18, 1093-1101.
6. Le Tourneau, C., Delord, J. P., Goncalves, A., Gavaille, C., Dubot, C., Isambert, N., Campone, M., Tredan, O., Massiani, M. A., Mauborgne, C. et al. (2015) Lancet Oncol. 16, 1324-1334.
7. Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., Van, C. E., Siena, S., Freeman, D. J., Juan, T., Sikorski, R., Suggs, S., Radinsky, R. et al. (2008) J. Clin. Oncol. 26, 1626-1634.
8. Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., Ou, S. H., Dezube, B. J., Janne, P. A., Costa, D. B. et al. (2010) N. Engl. J. Med. 363, 1693-1703.
9. Bosanquet, A. G. (1991) Lancet 337, 711-714.
10. Kangas, L., Gronroos, M., & Nieminen, A. L. (1984) Med. Biol. 62, 338-343.
11. Vichai, V. & Kirtikara, K. (2006) Nat. Protoc. 1, 1112-1116.
12. Bosserman, L., Prendergast, F., Herbst, R., Fleisher, M., Salom, E., Strickland, S., Raptis, A., Hallquist, A., Perree, M., Rajurkar, S. et al. (2012) Cancer Res. 72, 3901-3905.

PETER NYGREN, PROFESSOR/ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET/ONKOLOGIKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, PETER.NYGREN@IGP.UU.SE



KRISTIN BLOM, DOKTORAND/BIOMEDICINSK ANALYTIKER, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA VETENSKAPER, UPPSALA UNIVERSITET/KLINISK KEMI OCH FARMAKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, KRISTIN.BLOM@MEDSCI.UU.SE



CLAES ANDERSSON, FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA VETENSKAPER, UPPSALA UNIVERSITET/KLINISK KEMI OCH FARMAKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, CLAES.ANDERSSON@MEDSCI.UU.SE



ROLF LARSSON, PROFESSOR/ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA VETENSKAPER, UPPSALA UNIVERSITET/KLINISK KEMI OCH FARMAKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, ROLF.LARSSON@MEDSCI.UU.SE



Pamorelin är den mest använda GnRH-analogen vid val av administrering var 6:e månad*



Pamorelin finns som:

1 månad	3,75mg
3 månader	11,25mg
6 månader	22,5mg

*IMS jan 2015

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonatropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5 mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2013-10-15, 2013-04-11 respektive 2013-04-11. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Inte omöjligt förändra

– många lärdomar kring SVF från Södersjukhusets satsning

Att införa nya tvärprofessionella arbetssätt – det har varit den viktigaste framgångsfaktorn när personalen vid den urologiska kliniken på Södersjukhuset summerar erfarenheterna av att införa standardiserade vårdförlopp för patienter med prostatacancer och urinblåsecancer. Andra nycklar har varit samverkan, förankring och återkoppling. Förståelsen för andras arbetsuppgifter har ökat och det har bildats viktiga nätverk samtidigt som många fått insikten att det faktiskt går att förändra sådant som man ibland tror är omöjligt. Med denna erfarenhet kommer kliniken personal att vara väl förberedd inför 2017 då SVF för njurcancer och testikelcancer införs, skriver **Nina Hageman**, sjuksköterska och verksamhetsutvecklare vid kliniken i en sammanfattning av erfarenheter och angreppssätt.

Riksdag och regering satsar 500 miljoner kronor per år under perioden 2015–2018 för att förkorta väntetiderna för cancerpatienter genom att införa standardiserade vårdförlopp (SVF) inom alla landsting i Sverige. Projektet förväntas genomföras genom ett utökat multidisciplinärt samarbete mellan olika specialiteter som är involverade i patientens diagnos och behandling.

Utöver att förkorta väntetiderna syftar SVF också till att patienterna ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård. Regionala skillnader i cancervården ska försvinna och linjeorganisationen ska knytas närmare de regionala cancercentrumen. Patienterna ska få en mer jämlik vård med högre kvalitet och de ska känna sig nöjdare. Varje process utgår från det nationella vårdprogrammet för respektive diagnos och ska inte på något sätt avvika från vårdprogrammet.

Modellen är inspirerad av den danska modellen "pakkeforløb" som infördes 2007 och som där gett påtagligt förkortade väntetider i cancervården. En förutsättning för att lyckas är ett personcentrerat arbetssätt som också kräver kommunikation och involvering av patient och närstående. Först ut i Sverige för detta projekt var fem olika cancerdiagnoser där bland annat prostatacancer och cancer i urinblåsan och övre urinvägar ingår. Prostatacancer är med cirka 9 000 diagnostiserade patienter per år den vanligaste cancersjukdomen i Sverige. När det gäller blåscancer diagnostiseras 2 400 nya fall per år.

Regionalt cancercentrum för Stockholm/Gotland utsåg Danderyds sjukhus som pilot för att införa SVF för cancer i urinblåsan och Södersjukhuset fick uppdraget att införa SVF för prostatacancer som pilotprojekt.



”det omöjliga”



••• standardiserade vårdförlopp

SVF identifieras och mäts genom olika KVÅ-koder kopplade till respektive diagnos och dokumenteras sedan i patientens journal beroende på var i förloppet patienten befinner sig. Koderna redovisas vidare till Socialstyrelsen för regionala och nationella mätningar av resultaten gällande ledtider.

AMBITIONERNA MED SVF

Till skillnad mot flertalet landsting i övriga Sverige sker cirka 86 procent av all prostatacancer-diagnostik i den öppna specialistvården för urologi. Majoriteten av cystoskopier för utredning av misstänkt cancer i urinblåsan sker även i vårt nätverk av öppenvårdsurologer. De skickar sedan remiss till oss för vidare behandlingsdiskussion och start av behandling.

Ambitionen för oss hösten 2015 var, förutom att minska ledtider, att öka kvaliteten, utöka det multidisciplinära arbetet och korta de administrativa vägarna för bättre logistik i SVF-processerna.

Redan från start bestämde vi oss för att införa båda förloppen parallellt. Vi bildade interna processgrupper utifrån våra olika professioner och kompetenser, varav två urologläkare utsågs som medicinskt ansvariga för respektive diagnos. Som processledare antog jag den övergripande rollen att driva, samordna, koordinera och organisera vårt arbete.

”Nyckeln till framgång vid förändrings- och utvecklingsarbete är att till en början förstå syftet med förändringen, vad man förväntar sig att förändringen ska leda till och vad som påverkar processen.”

KARTLÄGGNING AV VERKSAMHETEN

För övergripande förståelse för hur vi arbetade i vår egen verksamhet och utifrån våra respektive ansvarsområden började vi med att kartlägga administrationen kring våra patienter och vilka aktörer som var involverade i patientens väg genom vården från remissankomst till dess patienten startade sin behandling.

Genom nationella kvalitetsregistret INCA försökte vi själva få fram antalet patienter som tidigare passerat oss under 2014 för att få en uppfattning om volymen av patienter som skulle ingå i de båda SVF-processerna. Trots olika IT-system och kvalitetsregistreringssystem visade det sig inte helt lätt att få fram korrekta siffror för att spegla verkligheten.

Vi lyckades inte på ett enkelt och tillförlitligt sätt få fram antalet prostatacancerfall av låg/intermediär och högrisk som hade handlagts hos oss under det senaste året, utan vi fick gå igenom patient för patient manuellt. Resultatet visade att

vi delar av 2014 och 2015 handlagt cirka 300 nyupptäckta prostatacancerfall och omkring 150 nydiagnostiserade blåscancerfall. Utifrån denna volym patienter utförde vi sammanlagt 86 prostatektomier och 150 transuretrala resektioner av ny urinblåsa (TURB).

Varje SVF-process är utformad med rekommenderade ledtider för varje del i vårdförloppet, från det att patienten får besked om välgrundad misstanke om cancer till start av behandling. Exempel på detta är när patienten ska genomgå vissa röntgenundersökningar, få besked om röntgensvar samt få sitt PAD-besked för att vi i slutänden ska leverera rätt ledtid från start till stopp. I enlighet med ovanstående beskrivning har aktiviteter som hanteras av våra medaktörer varit, och är till viss del fortfarande, sådant som vi haft svårt att påverka inom vår specialitet men som vi är ytterst beroende av för att ta nästa steg i diskussion och beslut om patientens behandling.

Därför var det tidigt viktigt att bilda nätverk med nyckelpersoner inom patologi, radiologi, onkologi och öppenvårdsurologer för att få kunskap om hur långt de kommit i sina SVF-processer. Representer från olika specialistområden har därför regelbundet deltagit i våra processmöten för att diskutera hur vi tillsammans kan hitta effektivare sätt att samarbeta.

BEHOV- OCH RESUR SINVENTERING

Nyckeln till framgång vid förändrings- och utvecklingsarbete är att till en början förstå syftet med förändringen, vad man förväntar sig att förändringen ska leda till och vad som påverkar processen. Långsiktigt hållbara förändringar måste ta tid och man måste våga utmana vissa övertygelser, fördomar och värderingar hos medarbetare – men också skapa en tillit till att förändringen kommer att kunna genomföras.

Samtliga medarbetare, oavsett profession, fick utbildning om SVF och om vad som krävdes av oss för att uppnå målen. Under hösten deltog vi på varje enhets APT för att förmedla SVF-budskap, informera om vad det praktiskt skulle innebära för oss på kliniken, inhämta eventuella invändningar och farhågor från medarbetarna och besvara frågor. Under dessa möten var vi också noga med att förmedla målet att ha tydliga uppföljningar och utvärderingar för varje förlopp under projektets gång. Vi sökte medel från RCC och anställde en SVF-koordinator som bland annat har till uppgift att vara patientens kontakt vid frågor, boka in undersökningar, följa tillgänglighet och aktuella väntetider.

Majoriteten av de prostatacancerpatienter som diagnostiseras insjuknar i cancer av låg eller intermediär risk. För att undvika förhastade beslut kan det vid lågriskcancer och första behandlingsdiskussion finnas ett värde för patienten i att pausa inför vidare planering för behandling. När väl beslut tagits för kirurgisk behandling ska patienten erbjudas, enligt SVF, en operationstid 14 till 28 dagar efter behandlingsbeslut beroende på om det är en hög-, intermediär- eller lågriskcancer.

För att vi ska kunna leverera en operationstid inom denna ram har vi under våren omstrukturerat robotteamet för ökad flexibilitet vid operationsplanering. Tidigare opererade robotteamet för prostatacancer varannan vecka med förskjutning i patientens förlopp som resultat. Genom att prostatateamet

Min kopp.
Mitt hem.
Mitt liv.

nivestimTM
filgrastim

NU FINNS...

ENKEL HANTERING

Sprutorna är förfyllda, i separata blister. Idealiskt för administrering både på sjukhus och i hemmet

MINSKAD RISK FÖR FEBRIL NEUTROPENI¹

Ca. 8 dagars behandling med dagligt G-CSF är en vanlig rekommendation vid flera kemoterapier för att skydda patienten mot febril neutropeni^{2,3,4,5,6}

7 DYGN HÅLLBARHET...

... i rumstemperatur möjliggör för patienten att själv kunna administrera sin G-CSF i hemmamiljö⁸

SMART PAKETERING

En förpackning per kemoterapibehandling



GRADERAD SKALA

Den graderade sprutan ger möjlighet till dosjusteringar¹

FÖRDELAKTIGT PRIS

8 dagars behandling till priset av 7⁷

UPPFÖLJNING OCH STUDIER

NEXT⁹, VENICE⁹ och VISTA^{10,11} är 3 observationsstudier som kommer att inkludera totalt 4400 patienter och är en del av Nivestims RMP¹². Målet är att visa fortsatt evidens på likvärdig effekt och säkerhetsprofil jämfört med referensprodukten

DIN, OCH DIN PATIENTS, SÄKERHET

Den integrerade säkerhetsfunktionen med inbyggt nålskydd, minskar risken för stick- och skärskador, både för sjukvårdspersonal och patienten

...ANLEDNINGAR ATT VÄLJA NIVESTIMTM 8-PACK (filgrastim) VID FÖRSKRIVNING

Nivestim (filgrastim)

Läkemedelsform: Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

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

med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

ATC-kod L03AA02. Injektions-/infusionsvätska/lösning.

Förpackningar: Förfylld spruta 12 ME/0,2 ml, 5 st blister. 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml, 5 st och 8 st blister.

Rx: F. Texten är baserad på produktresumé: juli 2015.

För ytterligare information om bl.a. effekt och säkerhet, förpackningar och pris, se produktresumé på www.fass.se respektive www.tlv.se

Innehavare av godkännande för försäljning: Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Storbritannien.

Svensk representant: Hospira Nordic AB, now a Pfizer company. Box 34166, 100 26 Stockholm, Tel: 08-672 85 00.

Referenser: 1) Produktresumé juli 2015. 2) internet-medicin.se, swebcg.se (National guidelines for Breast cancer treatment, Nov 2014.) 3) cancercentrum.se/norr 4) cancer-centrum.se/uppsalaorebro 5) cancercentrum.se/vast6 6) skane.se/webbplatser/regionalt-cancer-centrum 7) tlv.se beräknat utifrån styckpris 5-pack vs 8-pack. 8) Burnett B and Radic Krljeza I. Stability of Hospira filgrastim

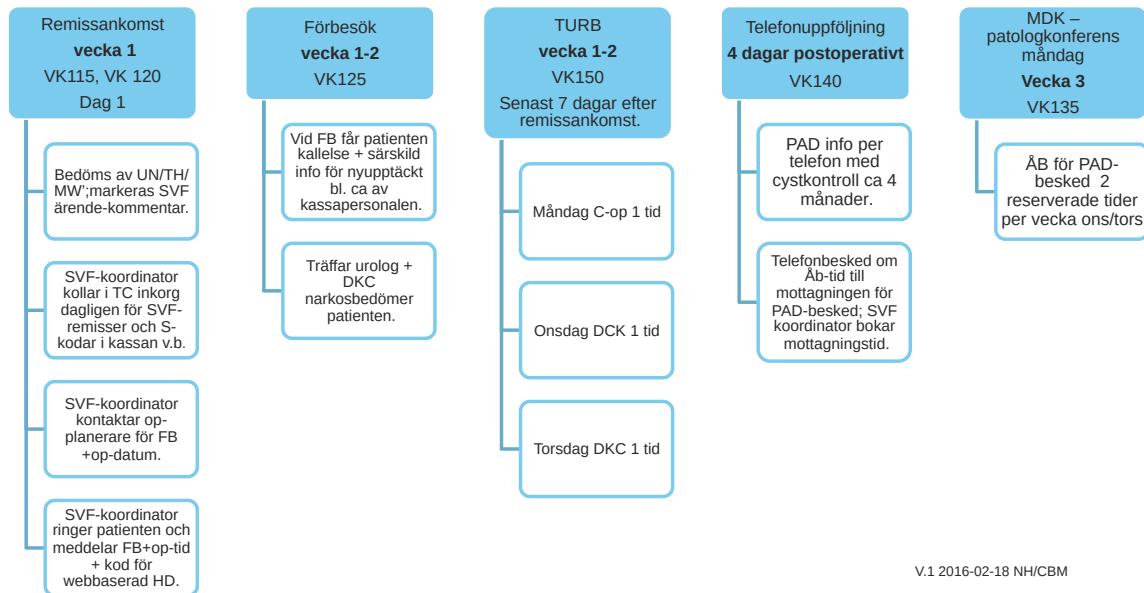
following changes to thermal and photic storage conditions. EJHP Practice 2011;17(5):50:57. 9) Tolerance of Nivestim in patients treated with cytotoxic chemotherapy for cancer in current practice. Kamioner D, Fruehauf S, Maloisel F, Cals L, Lepretre S, Berthou C. Studt design: two long-term observational studies of biosimilar filgrastim Nivestim (Hospira Filgrastim) in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia. BMC Cancer. 2013;16:13(1):547. 10) Hospira Data on File. VISTA Study January 2014. 11) Clinicaltrials.gov. Use of Biosimilar Nivestim to Prevent Chemo-induced Neutropenia. Real Life Study (VISTA). Verified May 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02454530>. Accessed August 2015. 12) Risk Management Plan.

Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. www.lakemedelsverket.se.

NIVEAD/SE/APRIL 2016.

Neupogen[®] är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.

SVF urinblåsecancer – flödesschema



V.1 2016-02-18 NH/CBM

SÖS
SÖDERSJUKHUSET

och njurcancerteamet nu assisterar varandra vid sina respektive operationer skapar det ett jämnare leveransflöde.

För blåscancerbehandling (TURB) har vi reserverat tre operationstider i veckan för att i möjligaste mån behandla patienten inom rätt ledtid. Vi har även reserverat fasta mottagningstider för PAD-besked och behandlingsdiskussioner. Vi identifierade också behovet av fasta tider varje vecka för magnetröntgen, skelettscint och datortomografiundersökningar för ett jämnt och snabbt flöde, men av olika skäl har vi tyvärr ännu inte lyckats få sådana tider från röntgenavdelningen.

VIKTIG KVALITETSSÄKRING

Som tidigare nämnts har landstingen i Sverige ålagts att registrera KVÅ-koden för välgrundad misstanke om cancer och start av behandling. Resterande KVÅ-koder har inte varit tvingande att journalföra i år, men för att kvalitetssäkra våra egna ledtider och identifiera flaskhalsar i patientens flöde har vi valt att KVÅ-koda samtliga aktiviteter som vi ansvarar för i patientens journal. På så sätt kan vi enkelt identifiera hur många dagar det tagit för patienten från remissankomst till dess patienten har deltagit i exempelvis MDK och vidare till att patienten haft sin första behandlingsdiskussion med urologläkaren.

Med blåscancer först ut började vi i februari att arbeta med vårt nya utarbetade flöde enligt SVF:s rekommendationer, tätt

följt av prostatacancerförloppet. Under tiden har vi haft regelbundna avstämningsmöten och resultatuppföljningar med våra processmedlemmar och medarbetare för respektive SVF-process.

Vi upptäckte då att medarbetarnas följsamhet till tidigare tagna beslut ibland sviktade. Det amerikanska kvalitetsinstitutet för hälso- och sjukvård, Joint Commission, beskriver att rapporterade vårdavvikelser som resulterat i vårdskador i över 60 procent av fallen beror på bristande kommunikation mellan olika vårdgivare. Kommunikation är ofta komplex och bristerna beror sällan på att någon slarvar eller inte är uppmärksam. Istället handlar det ofta om missförstånd mellan medarbetare eller att man tolkat informationen på annat sätt än vad som var avsett. Därför har det varit extra viktigt att ha dessa täta uppföljningar för att stämma av att vi gör det som vi har beslutat eller att vi behöver tänka om och revidera vissa beslut.

HÖGA MÅL SATTES UPP

Vi har saknat verktyg för att på ett systematiskt sätt rapportera administrativa avvikelser i våra förlopp på ungefär samma sätt som när man rapporterar vård- och/eller arbetsmiljöavvikelser inom vården. Det har gjort att det varit svårt att identifiera och förstå varför och vilka medarbetare inom respektive profession som inte följt tagna beslut.

Utöver att korta ledtider satte vi höga mål såsom minskad administration, ökad förståelse för varandras arbetsuppgifter,

Det handlar om tid.



Vargatef® (nintedanib) är en oral trippel angiokinashämmare som i kombination med docetaxel ger en överlevnad på 12,6 månader i andra linjens behandling av adenocarcinom*¹.

Indikation: I kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

*Jämfört med 10,3 månader för docetaxel i monoterapi.



Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

Vargatef® (nintedanib), 100 mg och 150 mg, mjuka kapslar. Cytotoxiskt medel, Proteinkinashämmare. Rx, F. **Indikation:** Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** Vargatef är kontraindicerat vid jordnötsallergi och sojaprodukter. Diarré, illamående och kräkning var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningen, varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Administrering av nintedanib var förenad med en stegring av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP) eller bilirubin, med en potentiellt högre risk för kvinnliga patienter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2015-03-10. För ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-721 21 00.



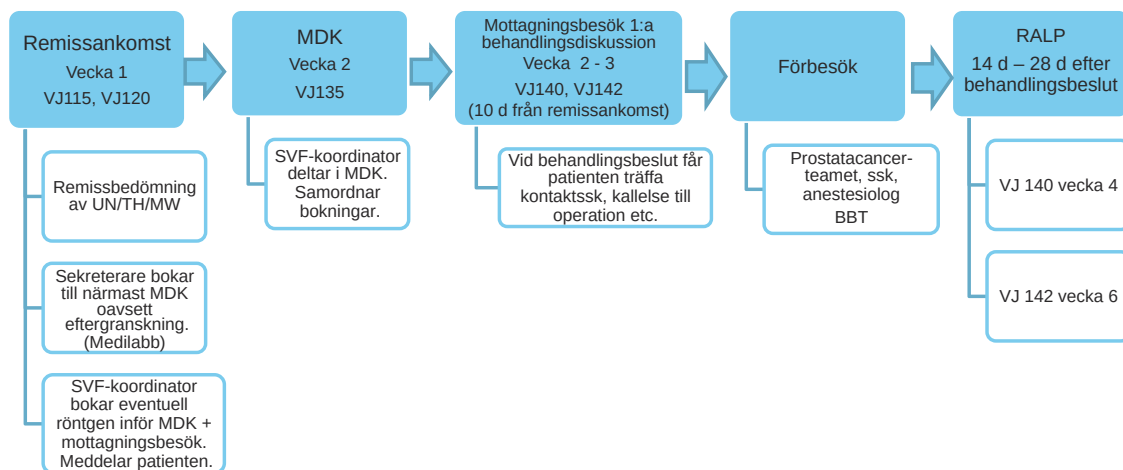
Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim AB, Box 47608, 117 94 Stockholm,
Tel: 08-721 21 00, Fax: 08-710 98 84,
www.boehringer-ingelheim.se

Behandling RALP



SÖS
SÖDERSJUKHUSET

skapa delaktighet hos medarbetarna och patient samt att ta vara på varandras kompetens. Som exempel på enkla åtgärder och resultat kan nämnas att vi har minskat vår pappersadministration. Remisser faxas istället för att skickas per post med flera dagars förseningar, vi har minskat eftergranskningar av PAD-preparat för prostatacancer, vi placerar prostata i "rätt" burk vid operationstillfället vilket underlättar för Patologen och vi har säkerställt att de veckovisa MDK-träffarna inte inträffar på röda dagar för att undvika att patientbedömningar skjuts upp med dominoeffekt.

Samarbetet med urologerna i öppenvården har alltid varit viktigt för oss för att på ett så snabbt sätt som möjligt hantera patienterna i deras olika vårdprocesser. I och med tillskottet av vår SVF-koordinator har vi knutit ännu tätare kontakt med urologerna inom öppenvården vilket resulterat i en enklare och snabbare dialog och att vi med kort varsel kan utnyttja lediga mottagningstider hos varandra.

Vid remissankomst för en patient med misstänkt blåscancer bedömer våra särskilt ansvariga urologer remissen redan samma dag. SVF-koordinatorn kontaktar samtidigt patienten per telefon och informerar om SVF-förloppet, det planerade operationsdatumet och om nödvändigheten av att lämna blod- och urinprov så snart som möjligt vid närmsta Karolinska-laboratorium. Patienten fyller samtidigt, tillsammans med SVF-koordinatorn, i en elektronisk hälsodeklaration för att säkerställa status inför förbesök hos urolog och anestesibedömning.

***"Utöver att korta ledtider
satte vi höga mål såsom
minskad administration,
ökad förståelse för varandras
arbetsuppgifter, skapa del-
aktighet hos medarbetarna
och patient samt att ta vara
på varandras kompetens."***

Prostatacancerförloppet är som tidigare nämnts komplext och det är svårt att få fram resultat på hur vi arbetar med ledtider, men från och med januari 2016 har vi i skrivande stund registrerat 153 kompletta förlopp från välgrundad misstanke om cancer till start av behandling. Tack vare enkla åtgärder slussar vi idag patienten snabbare genom förloppet än vi tidigare gjort.

För blåscancerförloppet har vi under samma period registrerat 133 kompletta förlopp. Genomsnittligt antal dagar från välgrundad misstanke till start av behandling (TURB) eller till avslut av SVF till följd av andra skäl är 15 dagar. Medianledtiden för TURB är 7 dagar.

Dessa siffror är tagna från vår interna statistik efter att ha registrerat samtliga KVÅ-koder i respektive förlopp.

VÅRA FARHÅGOR – OCH HUR DET GICK

Vi hade en del farhågor innan vi startade med våra utarbetade SVF-flöden, till exempel att vi skulle riskera outnyttjade tider på mottagning och operation. Majoriteten av patienter med nydiagnostiserad cancer i urinblåsan är över 70 år och ofta multisjuka. Enligt tidigare erfarenhet har de ibland haft svårt att anpassa sig till korta ledtider då vi snabbt har försökt boka in dem för operation. Under våren har vi inte haft problemet med ombokningar eller patienter som uteblivit från bokade besök. Kanske tack vare att vi blivit tydligare i vår kommunikation med patienten kring misstanke om cancer och vad ett standardiserat vårdförlopp innebär.

I och med införandet av SVF var vi oroliga för en ökad undanträngningseffekt för våra övriga patienter som inte ingår i SVF, patienter med benigna sjukdomsförlopp. Vi har ingen effektiv eller tillförlitlig metod att mäta undanträngningseffekter som ett resultat av SVF-införandet, förutom möjligheten att följa antalet viten som vi varje månad betalar på grund av att vi inte klarar vårdgarantin. Att vi inte klarar vårdgarantin beror på många olika saker utöver SVF såsom brist på sjuksköterskor, urologer och operationssalar samt ett eventuellt ökat inflöde av remisser. Av den anledningen kan vi inte dra några slutsatser kring detta.

I och med linjeorganisationen på Södersjukhuset hade vi en farhåga i hur processgrupperna skulle agera vid svårigheter att komma överens och ta beslut inom de multidisciplinära och tvärprofessionella professionerna. Vi var osäkra på vem eller vilken funktion som hade mandat att ta beslut som gruppen själva inte kunde enas kring eller om övergripande beslut behövdes tas. Denna farhåga besannades lyckligtvis inte utan vi har haft ett gott samarbete inom kliniken och mellan olika aktörer med lösningsorienterade, konstruktiva och kreativa diskussioner med patientens i fokus.

FORTSATTA UTMANINGAR I HÖST

Med SVF som katalysator för att påskynda patientens vårdförlopp har vi på kort tid genomfört många förändringar och utarbetat en del nya rutiner på kliniken. Vi har hållit ett högt tempo under dessa månader och en utmaning är att göra det även framgent.

Det övergripande målet var i första hand att minska ledtiderna för patienterna i de olika förloppen utan att förlora i kvalitet eller patientsäkerhet. Den största utmaningen är hur vi ska förvalta och driva arbetet vidare framöver – hur vi ska skapa en organisation för hur förvaltningen på sjukhuset ska se ut så att vi inte faller tillbaka i att, som tidigare, arbeta i "stuprör". Det finns behov av en övergripande förvaltningsgrupp på central nivå med ansvar och helikopterperspektiv för alla vårdförloppen på sjukhuset. Vi behöver även förvaltnings-, uppföljnings- och utvecklingsansvar på klinisk nivå.

För att lyckas kommer vi under hösten att bilda en SVF-förvaltningsgrupp med processägare, processledare och processmedlemmar med tydliga leveransuppdrag utifrån våra olika roller och funktioner.

Det finns en risk att vi blir förblindade av att arbeta med att korta patientens ledtider i SVF. Vi måste påminna oss om att inte arbeta så snabbt att resultatet blir ogenomtänkt. För att utveckla kvaliteten i det vi levererar till patienten idag behöver vi arbeta fram rutiner för hur vi ska upprätta skriftliga individuella vårdplaner till varje patient, genomlys MDK och öka kvaliteten genom att förbereda oss bättre, vara tydligare med våra roller och funktioner – och att bättre använda oss av den kompetens som finns hos de olika specialisterna. Vi behöver också säkerställa olika funktioners arbetsuppgifter såsom kontaktsjuksköterskans, SVF-koordinators och mottagningssköterskornas utifrån ett SVF-perspektiv. Vi har även ambitionen att i högre grad arbeta med personcentrerad vård i SVF-förloppen, detta genom att samarbeta med patienterna i eventuella fokusgrupper i syfte att inhämta kunskap om patienternas behov.

ERFARENHETER I KORTHET

Den viktigaste framgångsfaktorn för vårt införande av kortare väntetider för prostata- och urinblåsecancer har varit att arbeta tvärprofessionellt och att införa nya arbetssätt. Andra nycklar har varit samverkan, förankring och återkoppling. Genom att från start få med många kompetensers perspektiv, exempelvis medicinska sekreterare och läkare, har vi effektivt hittat nya arbetssätt för att korta väntetiderna för våra patienter. Utöver det har vi bildat nätverk, ökat förståelsen för varandras arbeten och insett att det går att förändra sådant som man ibland tror är omöjligt. Med denna erfarenhet kommer vi att vara väl förberedda inför införande av SVF för njurcancer och testikelcancer 2017.

REFERENSER:

<http://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kortare-vantetider/vardforlopp/>

Sharp, L. (2001). Effektiv kommunikation för säkrare vård

Alexandersson, C, Pettersson, S (2001). Leda med förtroende. Sisu idrottsböcker.

NINA HAGEMAN LEG. SJUKSKÖTERSKA,
VERKSAMHETSUTVECKLARE
UROLOGISKA KLINIKEN, SÖDERSJUKHUSET,
NINA.HAGEMAN@SODERSJUKHUSET.SE



”Förbättrad behandling av myelom gör
MRD-analyser
allt viktigare”



– Med modern kombinationsbehandling kan nästan alla myelompatienter initialt uppnå mycket god remission. Snabb och djup respons har starkt samband med längre progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Därför har mätningar för att detektera minimal kvarvarande sjukdom, MRD, blivit allt viktigare, och resultaten av dessa bör styra behandlingen. Om ett antal år tror jag att myelompatienterna själva kommer att mäta sin MRD, ungefär som diabetespatienter idag mäter sitt blodsocker.

Det säger professor Ola Landgren, en av världens ledande myelomexperter och även en av pionjärerna när det gäller att utveckla tester för MRD (minimal residual disease) vid myelom. Han har publicerat en lång rad myelomstudier och leder nu flera pågående internationella kliniska studier.

Ola Landgren utbildades vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset, där han också har tjänstgjort. Han är sedan år 2014 chef för Myeloma Service, Division of Hematologic Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. Dessförinnan var han chef för Multiple Myeloma Section vid National Cancer Institute (NCI), Bethesda, USA. Onkologi i Sverige fick en intervju med Ola Landgren efter en av hans föreläsningar i samband med EHA-kongressen i Köpenhamn i början av juni.

Genetiken vid myelom är mycket komplex, och en rad betydelsefulla mutationer har identifierats. Den gen som oftast är muterad är KRAS (i cirka 25 procent av fallen), därefter NRAS (drygt 15 procent) och DIS3 (mellan 10 och 15 procent). Mutationer i TRAF3, BRAF, TP53, FAM46C respektive CYLD förekommer i mellan 5 och 10 procent av myelomen. För CCND1, STAT3 respektive IRF4 är frekvensen lägre än fem procent. Cirka 50 procent av de mutationer som kan identifieras hos en given patient förekommer endast i en fjärdedel av alla myelomceller i patientens benmärg.

– En orsak till att myelom är svårbehandlad är att sjukdomen är så mångfacetterad, säger Ola Landgren. Nya mutationer kan uppstå under sjukdomsförloppet, men troligen finns ganska tidigt de allra flesta cellkloner i benmärgen. Det betyder att varje patient som regel har flera parallella myelom redan när diagnosen ställs. Det kan vara fråga om upp till tio subkloner, kanske fler, och varje subklon svarar olika på respektive läkemedel. Den initiala terapin eliminerar de ”enklaste”, medan de mer svårbehandlade subklonerna tar överhand och orsakar återfallen.

– Vår pågående forskning fokuserar på att försöka kartlägga klonal dynamik i förhållande till behandling, fortsätter Ola Landgren. Vi studerar genetiska signaturer av MRD för att identifiera måltavlor som vi kan använda för att eliminera kvarvarande celler. Vi undersöker även betydelsen av immunologisk återhämtning för att motverka återfall.

”Nya mutationer kan uppstå under sjukdomsförloppet, men troligen finns ganska tidigt de allra flesta cellkloner i benmärgen. Det betyder att varje patient som regel har flera parallella myelom redan när diagnosen ställs.”

DEN MODERNA BEHANDLINGSARSENALEN

Under lång tid stod utvecklingen av läkemedel mot myelom i princip stilla. I flera decennier var standardbehandlingen densamma: melfalan i kombination med prednison eller prednisolon. Men sedan millennieskiftet har behandlingsarsenalen kraftigt utökats i och med att följande substanser tillkommit (årtalet inom parentes anger när läkemedlet godkändes för klinisk användning i USA): bortezomib (2003), talidomid (2006), lenalidomid (2006), carfilzomib (2012), pomalidomid (2013), panobinostat (2015), daratumumab (2015), elotuzumab (2015) och ixazomib (2015).



"Snabb och djup respons är ett viktigt mål för modern myelombehandling, och med de nya kombinationsterapierna kan detta uppnås hos nästan alla patienter", säger professor Ola Landgren, chef för Myeloma Service, Division of Hematologic Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York.

– Med moderna behandlingskombinationer uppnår allt fler patienter initialt mycket god respons, och det finns ett klart samband mellan tidig och djup respons och god prognos i form av längre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Det ställer i sin tur ökade krav på noggrann och kontinuerlig uppföljning, betonar Ola Landgren.

Han påpekar att det finns en rad problem i samband med nuvarande benmärgsbiopsier vid myelom, vilket delvis har samband med myelomets tillväxtmönster. Subkloner kan vara ojämnt fördelade i benmärgen, och bristande kvalitet i provtagningen kan till och med leda till falskt negativa resultat, särskilt hos den tredjedel av patienterna där myelomsjukdomen är mer diffust utbredd. Antalet celler i benmärgen reduceras också efter flera linjers kemoterapi, vilket försvårar tolkningen av uppföljande benmärgsprover.

Dessutom visar undersökningar att benmärgsbiopsier är betydligt mer plågsamma för patienterna än vad sjukvårdspersonal i allmänhet uppfattar; det är exempelvis stor diskrepans mellan patientens skattning av sin smärta och läkarens/sköterskans skattning av patientens smärta. Av flera skäl finns därför stort behov av mer tillförlitliga och mindre invasiva mätmetoder.

"BÄTTRE BEHANDLING ÖKAR BEHOVET AV MRD-ANALYSER"

Vid exempelvis KML (kronisk myeloisk leukemi) har mätning av MRD i många år spelat en viktig roll för uppföljning och behandling. Varför har det dröjt betydligt längre när det gäller myelom?

– Man kan säga att KML-området ligger ungefär ett årtionde före i detta avseende, och det beror huvudsakligen på att allt bättre läkemedel driver på utvecklingen av mer känsliga mätmetoder, svarar Ola Landgren. När imatinib och senare

ännu mer effektiva tyrosinkinashämmare mot KML blev standardbehandling ökade behovet av allt mer sofistikerade analyser av MRD. Inom myelomområdet var det tidigare, när det inte fanns särskilt verksamma läkemedel, inte heller så meningsfullt att mäta MRD. Men detta har nu förändrats, i och med att fler och fler myelompatienter tack vare moderna behandlingskombinationer uppnår allt snabbare och djupare respons.

Ola Landgren påpekar att begreppen komplett respons (CR) och partiell respons (PR), som ofta anges i kliniska studier, är ganska grova mått. Komplet respons kan vara av olika kvalitet, och noggranna MRD-analyser ger betydligt bättre information. Han illustrerar detta med ett exempel:

I studie A har alla tio patienterna uppnått PR eller bättre, fem av dem har uppnått CR och fyra av de fem är MRD 10^{-3} -negativa. I studie B har också alla tio patienterna uppnått PR eller bättre, och sex av dem har uppnått CR. Men i studie B är alla sex dessutom MRD 10^{-3} -negativa, och fyra av de sex är till och med MRD 10^{-6} -negativa.

När man sammanfattar resultaten från studie A och B är alltså PR + CR i båda fallen 100 procent. I studie A är CR 50 procent jämfört med 60 procent i studie B, vilket kan verka ungefär lika bra. Men om man även tar hänsyn till MRD-analyserna är 80 procent av CR-patienterna i studie A MRD 10^{-3} -negativa, jämfört med att 100 procent av CR-patienterna i studie B är MRD 10^{-3} -negativa (och 67 procent till och med MRD 10^{-6} -negativa!). Då blir det uppenbart att behandlingsresultaten är mycket bättre i studie B och att dessa patienter har en betydligt gynnsammare prognos än patienterna i studie A. Att jämföra olika studier enbart med avseende på PR och CR kan därför vara vilseledande.

Enligt Ola Landgren är det ännu oklart hur långt ner som MRD-negativitet har klinisk relevans, till exempel om MRD 10^{-7} är signifikant bättre än MRD 10^{-6} och om MRD 10^{-9} är bättre än MRD 10^{-8} .

"MRD 10^{-6} -NEGATIVITET BÖR EFTERSTRÄVAS"

– Däremot vet vi att MRD 10^{-6} är betydligt bättre än MRD 10^{-5} , och därför bör nuvarande behandling sträva efter att uppnå MRD 10^{-6} -negativitet. Dit kan man också numera komma med autolog stamcellstransplantation och moderna läkemedelskombinationer. Det viktiga är att nå MRD 10^{-6} -negativitet, inte *hur* det uppnås.

– Jag tror att moderna läkemedelskombinationer som leder till MRD 10^{-6} -negativitet kan komma att utmana autologa stamcellstransplantationer och till och med göra sådana överflödiga för patienter med nydiagnostiserade myelom. Min uppfattning är att stamcellstransplantationer kommer att förvandlas till att bli ett av flera alternativ för återfallsbehandling, ungefär som utvecklingen har varit för behandlingen av lymfom. Men det är ännu en kontroversiell ståndpunkt, tillägger Ola Landgren.

Tillgången till såväl moderna myelomläkemedel som sofistikerade MRD-mätmetoder varierar kraftigt i olika delar av världen, vilket förstås ger annorlunda MRD-perspektiv. Men enligt Ola Landgren pågår det för närvarande (juni 2016) 41 kliniska myelomstudier som inkluderar MRD-testning (19

av dessa i USA och 19 i Europa), och på www.pubmed.gov finns 472 publicerade studier om MRD-testning vid myelom.

Ett flertal studier har visat att gynnsam MRD-status har samband med det kliniska resultatet och progressionsfri (PFS) och total överlevnad (OS). MRD-djupet har också stor betydelse. Enligt en studie ökade den totala medianöverlevnaden med ungefär ett år för varje MRD-negativitetsnivå (ner till MRD 10^{-4}).

– Vi har nyligen slutfört en metaanalys av alla studier med MRD- och PFS/OS-data, berättar Ola Landgren. Studien visar att MRD-negativitet (versus positivitet) minskar risken för både progression och död med omkring 50 procent. Denna studie är *in press* och kommer att publiceras inom kort.

– En av myelomforskningens stora utmaningar är att kartlägga vad som händer när MRD-negativitet övergår till MRD-positivitet. Detaljerad kunskap om detta är en förutsättning för att man ska kunna hitta fler mål molekyler och utveckla nya effektiva behandlingsstrategier, säger Ola Landgren.

MRD-STYRDA BEHANDLINGSSTRATEGIER

På myelomkliniken vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York tar man varje vecka emot mellan fem och sju nydiagnostiserade myelompatienter, och MRD-testning görs på varje patient som uppnår komplett respons, CR. För de patienter som uppnått CR förordar Ola Landgren att MRD-testning utförs löpande med vissa intervall för att kon-



TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC,
vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation¹



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R, EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktresumen 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se www.fass.se.

952017,011_02/16_SE

AstraZeneca

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
08 - 553 260 00 | www.AstraZeneca.se
www.ConnectInHealth.se

trollera om MRD 10^{-6} -negativitet bibehålls. Han beskriver principerna för ett MRD-styrt behandlingsschema för nydiagnostiserade myelompatienter:

– För dessa patienter använder vi för närvarande läkemedelskombinationen carfilzomib, lenalidomid och dexametason. De patienter som efter denna behandling uppnår MRD 10^{-6} -negativitet kan därefter antingen samla stamceller och sedan direkt få underhållsbehandling (vi använder lågdos lenalidomid) eller genomgå HDM-ASCT (högdos melfalan autolog stamcellstransplantation), följt av underhållsbehandling.

– Vi har många patienter som väljer att samla stamceller och sedan direkt går till underhållsbehandling med lågdos lenalidomid, kommenterar Ola Landgren. Jag har många patienter som jag följer på detta sätt och som är MRD 10^{-6} -negativa sedan tre år. När de frågar mig om de kan sluta ta lågdos lenalidomid svarar jag att jag inte vet men att jag kan erbjuda MRD-monitorering oavsett om de fortsätter med lågdos lenalidomid eller om de slutar med behandlingen. Jag har några patienter som valt att sluta med behandlingen efter MRD 10^{-6} -negativitet sedan fem år, och dessa ingår i en av mina uppföljningsstudier.

– Nydiagnostiserade patienter som efter den initiala behandlingen inte uppnått MRD 10^{-6} -negativitet får antingen genomgå HDM-ASCT eller får på nytt kombinationsterapi med moderna läkemedel (och först därefter, om MRD 10^{-6} -negativitet inte har uppnåtts, HDM-ASCT).

Uppföljning med MRD-analyser kommer enligt Ola Landgren att bli allt vanligare. Han tror till och med att myelompatienter om ett antal år kommer att kunna ta MRD-prover på sig själva i hemmet, ungefär som diabetespatienter nu mäter sina blodsockervärden:

– Varför inte? Vi försöker utveckla flera olika assays för testning av perifert blod för MRD-status och har arbetat med fritt DNA och med cirkulerande celler. Men det är tekniskt svårt på grund av låga koncentrationer, och man behöver mycket blod. Vi har tagit nya grepp och nyligen lyckats definiera proteinsignaturer i blodet som visar att myelomet finns i benmärgen. Vi arbetar parallellt med flera olika teknologier, och när vi vet mer kommer vi att fokusera på den teknik som vi bedömer vara bäst, berättar Ola Landgren.

PÅGÅENDE KLINISKA STUDIER

Ola Landgren leder för närvarande flera kliniska myelomstudier. I en fas I/II-studie provas den nya substansen VLX1570 plus dexametason till patienter med recidiverande eller refraktär sjukdom, och i en fas Ib-studie testas effekterna av carfilzomib givet som en dos i veckan. Lenalidomid som underhållsbehandling mot plasmacellsmyelom utvärderas i en fas II-studie, och i en annan fas II-studie provas antikroppen daratumumab som behandling mot smoldering myelom.

– Utvecklingen av läkemedel mot myelom går för närvarande mycket snabbt, konstaterar Ola Landgren. Nya monoklonala antikroppar, till exempel mot BMCA, är på gång, liksom olika konjugerade antikroppar och checkpoint blockad. Vi har även nya små molekyler som testas i fas I- eller fas I/II-studier.

– Vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center har vi det största myelomprogrammet i New York-området. För närva-

rande har vi ett upptagningsområde på tre miljoner människor, men jag tror att vi inom en femårsperiod kommer att utöka det till fyra-fem miljoner – i vårt närområde finns mer än 20 miljoner människor.

– Vår målsättning är att erbjuda bästa tillgängliga behandling för nydiagnostiserade patienter samt de nyaste och mest innovativa terapierna för de patienter som får återfall och där standardbehandlingen inte fungerar så bra. Vår klinik kan också erbjuda en mycket god vård och tillgänglighet. Om en ny patient ringer oss så kan vi garantera att vi ser patienten inom fyra arbetsdagar. Vi tar även emot patienter från andra delar av USA och internationella patienter som kommer för second opinions. Det är alltså ett hårt tryck på kliniken, och själv träffar jag flera nya patienter varje vecka.

I början av 2017 öppnas en kommande studie som Ola Landgrens klinik driver tillsammans med EMN (European Myeloma Network) och där man även hoppas på skandinaviskt deltagande. Till studien ska 120 patienter (upp till 70 års ålder) med högrisk smoldering myelom rekryteras. Hälften av patienterna behandlas med kombinationen carfilzomib, lenalidomid och dexametason och hälften med enbart lenalidomid och dexametason. Man vill bland annat ha svar på om det innebär fördelar att behandla högrisk smoldering myelom i tidigare skede än vad som nu är brukligt.

På ASH-mötet i Orlando i december 2015 rapporterade dr James Kochenderfer, National Cancer Institute, Bethesda att man för första gången genom immunterapi med CAR-T-celler helt lyckades eliminera myelom hos en mycket svårt sjuk patient (se t ex OIS nr 1/2016, sid 70). CAR-T-cellerna riktades mot antigenet BMCA (synonymt med CD269), som uttrycks på myelomcellerna hos 60-70 procent av patienterna. Denna teknik har vidareutvecklats vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center och kommer att införas på Ola Landgrens myelomklinik under våren 2017. Kliniken kommer att välkomna patienter från hela USA och även från andra delar av världen.

MODERNA BEHANDLINGSMÅL

Ola Landgren sammanfattar sitt budskap:

– Ett mål för modern myelombehandling, som också är möjligt att uppnå med nya kombinationsterapier, är snabb och djup MRD-negativitet. Detta behandlingsmål bör gälla för alla; jag anser det vara fel att inte ge bästa tillgängliga terapi till samtliga myelompatienter, särskilt som vi vet att MRD-negativitet är associerad med längre progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

– Redan nu finns MRD-analyser baserade på flödescytometri och VDJ-sekvensering tillgängliga i klinisk praxis, och tekniken förfinas kontinuerligt – MRD skulle därför även kunna stå för *measurable* residual disease. MRD-mätningar kan förhoppningsvis på sikt göra de invasiva benmärgsbiopsierna överflödiga, och de allt känsligare analyserna blir mer och mer värdefulla i takt med att effektivare behandlingsmetoder utvecklas, säger Ola Landgren.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE
OCH FRILANSSKRIBENT



Ny förbättrad behandling vid återfall av follikulärt lymfom.^{1,2}

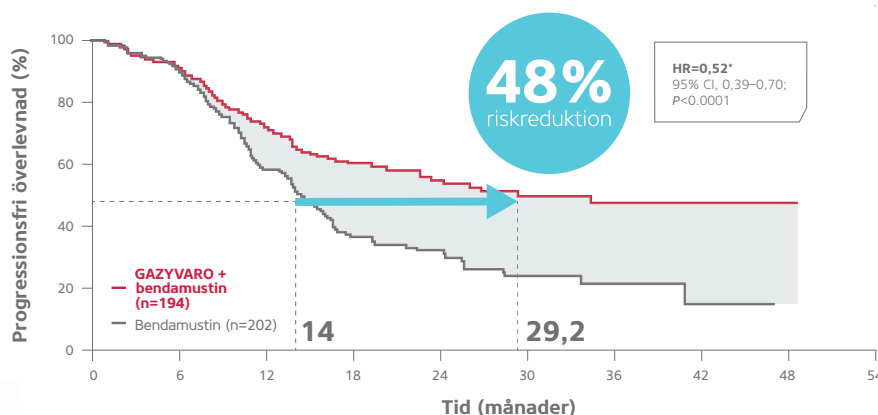
Ny behandlingsmöjlighet dubblar den progressionsfria överlevnaden.¹

I juli godkändes Gazyvaro ▼ för behandling av follikulärt lymfom hos patienter som återfallit under, eller upp till sex månader efter, induktions- eller underhållsbehandling innefattande rituximab.³

Den indikationsgrundande GADOLIN-studien visar att de patienter som fick Gazyvaro i kombination med bendamustin, närmast halverade sin risk för återfall eller död (48 %) jämfört med de patienter som behandlades enbart med bendamustin.

Den progressionsfria överlevnaden var dessutom dubbelt så lång, **29,2 månader vs 14,0 månader**, för de patienter som fick kombinationen Gazyvaro och bendamustin jämfört med patienterna i bendamustin-gruppen.¹

Gazyvaro erbjuder en möjlighet till mer än två års progressionsfri överlevnad för de patienter som inte svarat på tidigare behandling.^{1,2}



GAZYVAROTM
obinutuzumab

* Observationstiden i Gazyvaroarmen var 21,9 månader i median.

Referenser: 1. Sehn LH, et al. Lancet Oncol 2016; Published online June 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3) 2. Casulo C, et al. J Clin Oncol 2015; 33:2516–2522. 3. Fass.se

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2016-06-13. Indikationer: KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. Follikulärt lymfom: Gazyvaro i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med Gazyvaro är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). **För priser och fullständig information** se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.medinfo@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Var går gränsen för nyttan av prostatacancer?

Lokal radikalbehandling har potential att rädda liv även vid mycket avancerad prostatacancer. Det är slutsatsen av en observationsstudie som letts av professor **Pär Stattin**, överläkare vid urologen på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Nu efterlyser han en randomiserad studie för att bekräfta eller förkasta resultaten av studien. Om resultaten kan bekräftas skulle behandlingspraxis ändras.

Randomiserade kliniska studier, bland annat den skandinaviska studien SPCG-7, som jämfört behandling med enbart antiandrogen med en kombination av antiandrogen och extern strålbehandling, har visat att strålbehandling förlänger livet på män med lokalt avancerad prostatacancer jämfört med enbart hormonbehandling¹.

Däremot finns begränsad kunskap om nyttan av strålterapi eller prostatektomi i tillägg till hormonbehandling för män med en ännu mer avancerad cancer, det vill säga i gränsen mellan lokalt avancerad och skelettmetastaserad prostatacancer. Dessa män, som ofta har lymfkörtelmetastaser, behandlas vanligen med enbart androgen deprivationsterapi (ADT) enligt de svenska riktlinjerna för prostatacancersjukvård och riktlinjer från European Association of Urology (EAU). I Sverige har bara en liten andel av dessa män genomgått lokal radikalbehandling det senaste decenniet. De studier som tidigare gjorts på lokal radikalbehandling har varit små och har inte kunnat eliminera effekten av selektionsbias. Detta då det även inom varje riskkategori är så att män med mindre aggressiv cancer kommer att erbjudas radikalbehandling i högre utsträckning än män med mer aggressiv cancer. Eftersom män med aggressiv cancer som oftare behandlas med enbart hormonbehandling också har högre risk för död i prostatacancer, betyder det att det funnits 'confounding by indication for treatment' i tidigare studier.

VARIERAR MELLAN VÄRDGIVARE

Under det senaste decenniet har lokal radikalbehandling börjat användas allt mer vid lokalt avancerad och mycket avancerad prostatacancer i Sverige, men variationen mellan olika vårdgivare har varit mycket stor. Dessa stora skillnader i behandlingspraxis utnyttjades för att minimera inflytandet av selektionsbias genom att använda en semiekologisk studiedesign. I en semiekologisk studie analyseras expositionen för behandling på gruppnivå medan utfallen död i prostatacancer och död av alla orsaker analyserades på individnivå med hjälp av Dödsorsaksregistret. I denna studie användes experimen-

tella enheter baserade på landsting, diagnosår och patientålder för att mäta sannolikheten för att få lokal radikalbehandling. Som positiv kontroll gjordes samma analys av lokalt avancerad prostatacancer där resultat från bland annat SPCG-7 visat en tydlig sänkning av dödligheten¹.

Med hjälp av data i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) i Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe) 3.0 som också innehåller data från till exempel Patientregistret, Dödsorsaksregistret, Läkemedelsregistret, LISA-databasen och Retrostrål (Retrospektiv insamling av stråldata i Sverige 1998-2009), undersöktes sambandet mellan strålterapi eller prostatektomi och dödlighet bland män med mycket avancerad prostatacancer (lokalstadium T4, det vill säga lokal överväxt på angränsande organ, eller serum PSA 50-200 ng/ml, alla N-stadier, och M0, det vill säga inga påvisade fjärrmetastaser vid skelettundersökning). Det fanns stora skillnader i tumörkaraktistika och utredning mellan enheter med högst och lägst behandlingsaktivitet. På enheter med högst behandlingsaktivitet var de diagnostiserade männen yngre, hade lägre PSA och hade utretts noggrannare med bättre biopsitagning och de hade oftare undersökts för förekomst av metastaser i lymfkörtlar och skelett. Tabell 1, 2.

HÄLFTEN SÅ STOR RISK ATT DÖ

Män med mycket avancerad prostatacancer som behandlats på enheter med högst andel radikalbehandling hade hälften så stor risk att dö av prostatacancer som de män som behandlats på enheter med lägst aktivitet (mortality rate ratio; MRR 0.51 95% konfidensintervall 0.28-0.95) Figur 1². För män med lokalt avancerad prostatacancer var sänkningen också statistiskt säkerställd (MRR 0.75 95% KI 0.60-0.95) Tabell 3.

Eftersom detta var en observationsstudie kunde effekten av hög diagnostik- och utredningsaktivitet inte särskiljas från effekten av lokal radikalbehandling. Resultaten tolkas som att kombinationen av en noggrann utredning och efterföljande radikalbehandling i utvalda fall kan förlänga livet även vid mycket avancerad prostatacancer. Resultaten pekar på be-

av radikal lokalbehandling



huvet av randomiserade studier av lokal radikalbehandling vid mycket avancerad prostatacancer i förhoppning om att dessa resultat kan bekräftas så att behandlingspraxis kan ändras.

REFERENSER

1. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, Hoyer M, Widmark A; The Scandinavian Prostate Cancer Group-7 Investigators. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. Eur Urol. 2016

2. P Stattin, F Sandin, F Birkebæk Thomsen, H Garmo, D Robinson, I Franck Lissbrant, H Jonsson, O Bratt. Association of radical local treatment with mortality in men with very high-risk prostate cancer. Semi-ecologic, nationwide, population-based study. Eur Urol 2016 In press embargo lifted August 27 <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro-2016.07.023> - free access

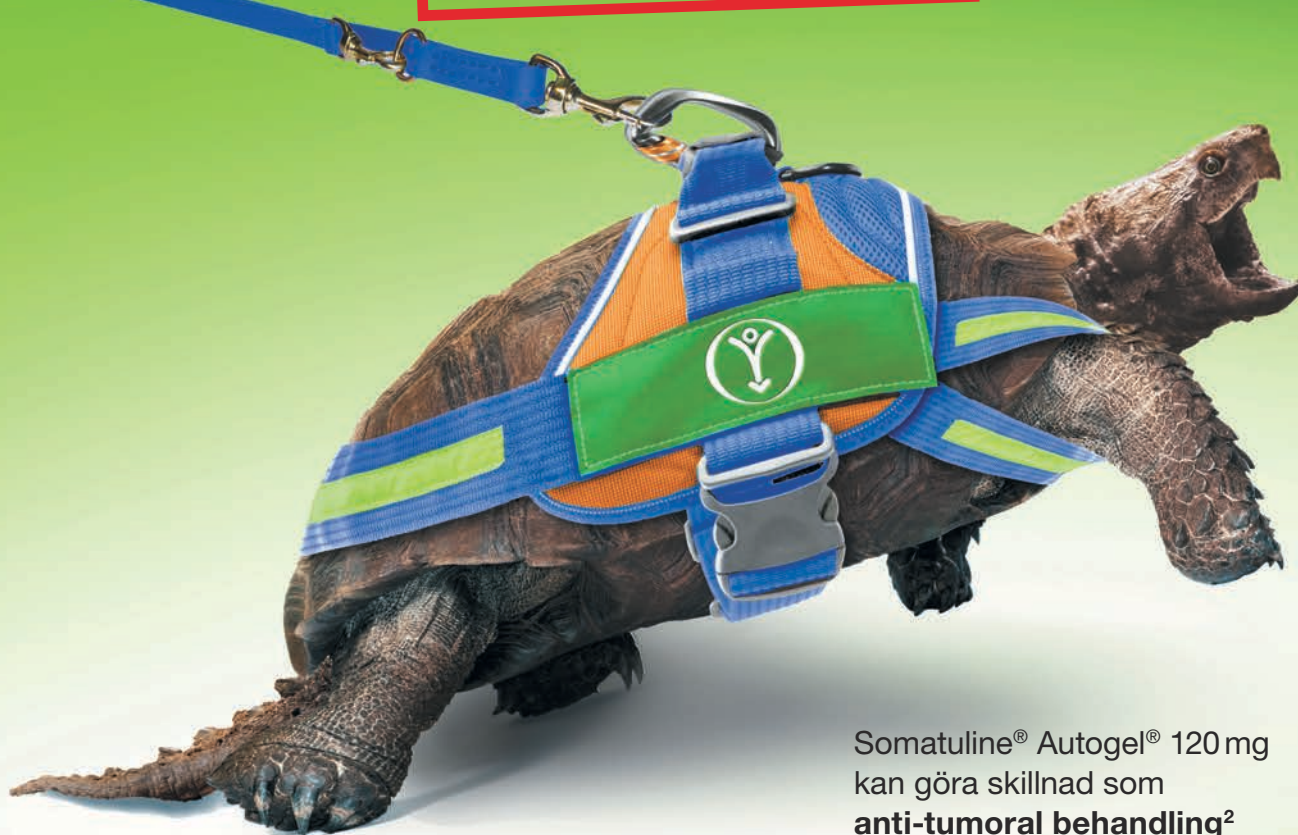
PERCENT RADICAL TREATMENT IN EXPERIMENTAL UNIT

	0-33	34-66	67-100	
Age at diagnosis				
<65	13 (0-0)	63 (0-100)	44 (0-100)	19 (0-0)
65-69	17 (0-0)	30 (0-100)	45 (0-100)	19 (0-0)
70-74	30 (0-100)	7 (0-0)	8 (0-0)	27 (0-100)
75-79	40 (0-100)	0 (0-0)	3 (0-0)	36 (0-75)
Mode of detection²				
Symptoms	36 (0-62)	41 (20-67)	48 (24-67)	37 (0-62)
Screening	17 (0-26)	27 (11-33)	27 (0-50)	18 (0-29)
Other reason	43 (20-75)	29 (0-44)	21 (0-25)	41 (15-67)
Missing	4 (0-0)	3 (0-0)	3 (0-0)	4 (0-0)
T stage				
T1a/b	2 (0-0)	1 (0-0)	1 (0-0)	2 (0-0)
T1c	12 (0-20)	20 (0-29)	18 (0-33)	13 (0-20)
T2	27 (15-36)	25 (10-38)	26 (0-40)	27 (14-36)
T3	44 (33-56)	41 (25-50)	47 (25-61)	43 (33-56)
T4	14 (0-20)	11 (0-20)	7 (0-3)	13 (0-20)
TX/missing	1 (0-0)	1 (0-0)	2 (0-0)	1 (0-0)
N stage				
N0	8 (0-17)	24 (0-40)	26 (0-53)	10 (0-20)
N1	4 (0-5)	8 (0-17)	4 (0-0)	4 (0-7)
NX/missing	89 (75-100)	68 (50-86)	69 (44-100)	86 (69-100)
PSA ng/mL				
<20	4 (0-5)	3 (0-0)	2 (0-0)	4 (0-4)
20 - <50	4 (0-6)	2 (0-0)	2 (0-0)	4 (0-5)
50 - <75	41 (30-50)	49 (33-60)	58 (48-81)	42 (33-54)
75 - <100	23 (14-33)	20 (0-33)	23 (0-35)	22 (12-33)
100 - <200	28 (18-38)	26 (12-33)	15 (0-25)	28 (17-36)
Gleason Grade Group³				
GGG 1	14 (0-21)	13 (0-20)	13 (0-21)	14 (0-20)
GGG 2	13 (0-21)	19 (0-33)	14 (0-25)	13 (0-24)
GGG 3	13 (0-26)	19 (0-25)	29 (0-45)	14 (0-27)
GGG 4	17 (7-29)	22 (7-33)	24 (0-33)	18 (6-29)
GGG 5	16 (0-25)	19 (0-26)	18 (0-35)	17 (0-26)
Missing	26 (0-33)	8 (0-0)	3 (0-0)	24 (0-25)
Charlson comorbidity index				
0	69 (60-83)	83 (78-100)	91 (81-100)	71 (62-88)
1	16 (0-24)	9 (0-18)	4 (0-0)	15 (0-22)
2+	15 (0-20)	8 (0-9)	5 (0-0)	14 (0-19)
Education level				
Low <10 years	50 (37-64)	32 (20-50)	32 (0-45)	48 (33-61)
Intermediate 10-12 years	34 (22-45)	42 (27-56)	44 (28-76)	35 (23-50)
High >12 years	15 (0-22)	25 (10-33)	21 (0-26)	16 (0-25)
Missing	1 (0-0)	1 (0-0)	2 (0-0)	1 (0-0)
Marital status				
Unmarried	10 (0-17)	18 (0-27)	13 (0-21)	11 (0-20)
Married	66 (56-75)	62 (50-75)	66 (50-81)	66 (52-75)
Divorced	15 (0-22)	18 (0-25)	16 (0-21)	15 (0-23)
Widower	9 (0-14)	3 (0-0)	5 (0-0)	9 (0-12)
Missing	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Primary treatment				
Radical prostatectomy	1 (0-0)	12 (0-18)	13 (0-25)	3 (0-0)
Radiotherapy + ADT	4 (0-6)	31 (22-50)	68 (50-100)	8 (0-20)
"Radiotherapy only/ other radical local treatment"	2 (0-0)	6 (0-10)	2 (0-0)	2 (0-0)
All ADTs				
GnRH +/- AA flare protection	54 (40-67)	27 (16-38)	13 (0-25)	51 (30-64)
GnRH + AA continuous	2 (0-0)	3 (0-0)	0 (0-0)	3 (0-0)
AA monotherapy	14 (0-25)	12 (0-20)	3 (0-0)	14 (0-22)
Surgical castration	9 (0-12)	2 (0-0)	0 (0-0)	8 (0-10)
Conservative/other non-curative/missing	14 (0-20)	7 (0-11)	1 (0-0)	13 (0-17)

HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

DEN 1:A OCH ENDA SSA*
GODKÄND FÖR TUMÖRKONTROLL AV
BÅDE PANKREATISK OCH MIDGUT NET



Somatuline® Autogel® 120 mg
kan göra skillnad som
anti-tumoral behandling²



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

Referenser: 1. Somatuline Autogel, Produktresumé 2015-04-09. 2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224–233.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmerare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iaktas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Ipsen AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

CHARACTER PERCENT RADICAL TREATMENT IN EXPERIMENTAL UNIT

¹ Age at diagnosis
² Data available for cases diagnosed after January 1, 2000.
³ According to the five-tier Gleason Grading Groups according to ISUP
 GGG 1 = Gleason score 2-6, GGG 2 = GS 7 (3+4), GGG 3 = GS 7 (4+3), GGG 4 = GS 8, GGG 5 = GS 9-10
 ADT = Androgen Deprivation Therapy
 AA = per oral antiandrogen

Table 1. Distribution (percentage and interquartile range) of baseline characteristics for men with very high-risk prostate cancer according to experimental units in Prostate Cancer Data Base Sweden 3.0.

PERCENT RADICAL TREATMENT IN EXPERIMENTAL UNIT

	0-33	34-66	67-100
Very high risk			
M stage			
M0	40 (29-57)	61 (52-75)	78 (80-100)
MX	35 (13-45)	18 (0-24)	8 (0-0)
M1	25 (15-36)	22 (9-33)	14 (0-20)
Locally advanced			
M stage			
M0	42 (26-62)	61 (50-80)	69 (57-88)
MX	49 (25-65)	30 (0-36)	25 (0-33)
M1	9 (0-15)	9 (0-17)	6 (0-10)

Same inclusion criteria as in study population but not excluding men with M1 disease
 Categorization of M stage according to UICC 6th edition (2002)
 Percentage of men with
 M0 i.e. absence of bone metastases verified by imaging
 Mx i.e. M0 status not verified by imaging
 M1 i.e. presence of bone metastases verified by imaging
 The M0 and Mx stage are merged in the current UICC 7th edition (2011), which is the classification used in our analyses except in this additional analysis

Table 2 – Percentage (IQR) of M stages in experimental units.

Very high-risk				
	Percent radical treatment	Person-years at risk	MRR	95% CI
Death from prostate cancer				
	0-33	25518	1.00	(ref.)
	34-66	4293.3	0.80	(0.67-0.96)
	67-100	503.8	0.51	(0.28-0.95)
Death from all causes				
	0-33	25518	1.00	(ref.)
	34-66	4293.3	0.86	(0.74-1.00)
	67-100	503.8	0.56	(0.33-0.92)
Locally advanced				
Death from prostate cancer				
	0-33	17378.8	1.00	(ref.)
	34-66	24485.3	0.84	(0.72-0.98)
	67-100	11508.2	0.75	(0.60-0.94)
Death from all causes				
	0-33	17378.8	1.00	(ref.)
	34-66	24485.3	0.91	(0.81-1.01)
	67-100	11508.2	0.85	(0.72-1.00)

MRR mortality rate ratio
 95% CI 95% confidence interval

Table 3. Mortality rate ratio by risk group and percentage radical treatment.

PÅR STATTIN, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR I UROLOGI AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA UNIVERSITET, UPPSALA INSTITUTIONEN FÖR KIRURGI OCH PERIOPERATIVA VETENSKAPER, UROLOGI OCH ANDROLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, UMEÅ REGISTERHÅLLARE NATIONELLA PROSTATACANCERREGISTRET (NPCR)
 PÅR.STATTIN@UMU.SE



HITTILLS HAR VI SJU LÄKEMEDEL MED 19 INDIKATIONER INOM HEMATOLOGI



NU FORSKAR VI VIDARE

Vad som än orsakar sjukdomen är vårt mål att utveckla en träffsäker behandling. Novartis är ett ledande företag inom hematologi och vår forskning har lett fram till flera livsavgörande behandlingar. Vi ser fram emot att fortsätta samarbeta med vården för att förbättra patienters liv.

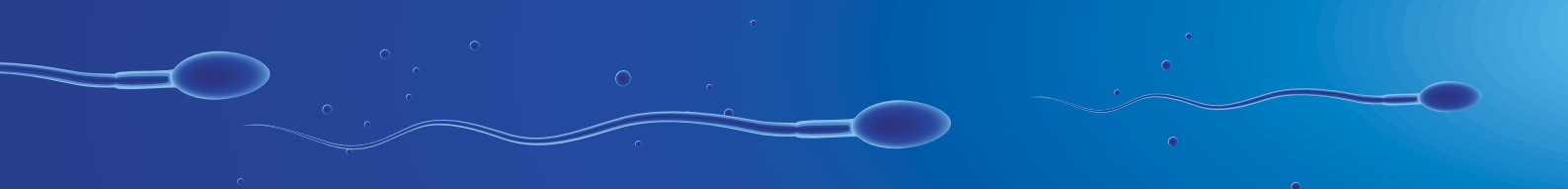


Nya rön om ärftlighet för PROSTATACANCER

Den utbredda PSA-testningen påverkar kraftigt risken att få diagnosen prostatacancer. Med hjälp av de unika svenska registren har vi studerat hur PSA-testningen påverkar ärftlighet som riskfaktor för prostatacancer. Resultaten är delvis överraskande, skriver **Ola Bratt**, docent i urologi vid Lunds universitet.

Det är väl känt att män med prostatacancer i släkten har en ökad risk att drabbas av sjukdomen. Man räknar till exempel med att bröder till män med prostatacancer har en dubblerad risk. Men vad innebär egentligen en dubblerad risk? Prostatacancer är många gånger en beskedlig åkomma som inte behöver behandlas, andra gånger är det en dödlig sjukdom. Det är naturligtvis en viktig skillnad om en man har ökad risk att drabbas av den ena eller den andra formen, men det har fram till nu inte funnits någon kunskap om hur stora dessa risker är.

Redan 1960 publicerades en amerikansk studie där man visade att män som avlidit av prostatacancer hade större sannolikhet än män utan prostatacancer att ha bröder och fäder med prostatacancer¹. Metodiken på den tiden var omständlig: forskarna identifierade familjemedlemmar till patienter som dött av prostatacancer genom att läsa dödsrunor i dagstidningarna. När jag skrev min avhandling om ärftlighet och prostatacancer på 1990-talet var det bara aningen lättare. Via cancerregistret kunde vi identifiera män med nydiagnostiserad prostatacancer, men släktingarna spårades i kyrkoböckerna i den församling som mannen var folkbokförd i. Om mannen hade flyttat, fick vi skicka brevet vidare till nästa församling. I en annan studie skrev vi brev till den patientansvarige läkaren, som i



"Viktigt forskningsresultat som bör spridas till allmänheten"

sin tur lämnade ut ett frågeformulär om cancer i släkten. Många liknande epidemiologiska studier publicerades under 1990-talet och resultaten var anmärkningsvärt samstämmiga: Söner till män med prostatacancer hade ungefär dubblerad och bröder en trefaldig risk; män med flera fall av prostatacancer i familjen hade ännu högre risk, särskilt om familjemedlemmarna hade diagnostiserats i förhållandevis unga år².

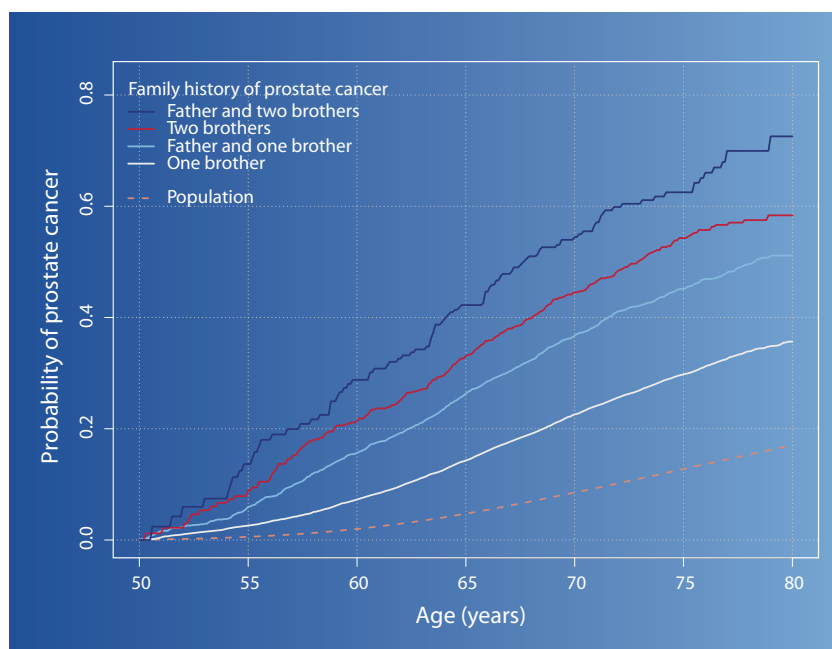
I slutet av 1990-talet räknade vi med att forskningen skulle leda till att autosomt domineranta högriskgener för prostatacancer skulle identifieras, liknande de då nyligen identifierade bröst- och ovarialcancer genererna BRCA1 och BRCA2. Trots en tidig, hoppigivande kopplingsanalys med bidrag från en forskargrupp i Umeå³, har dessa förhoppningar grusats. Trots ett stort antal publikationer som talat för att en sådan gen skulle kunna finnas i en viss del av en kromosom, har man inte lyckats identifiera någon kliniskt betydelsefull gen som motsvarar BRCA1 och BRCA2⁴. Faktum är att den kliniskt viktigaste riskökande genen för prostatacancer är BRCA2^{5,6}, men mutationer i denna gen orsakar bara en liten andel av familjär prostatacancer. Analys av cancerförekomst i släkten och statistik baserad på epidemiologiska studier är därför fortfarande de enda redskap vi kan använda oss av för att uppskatta en enskild mans risk att drabbas av prostatacancer.

"Dagens möjligheter att göra epidemiologiska studier om ärftlighetens betydelse för risken att utveckla prostatacancer är oerhört mycket bättre än tidigare, åtminstone i Sverige."

REGISTERFORSKNING I PCBASE

Dagens möjligheter att göra epidemiologiska studier om ärftlighetens betydelse för risken





Figur 1: Sannolikhet för prostatacancerdiagnos beroende på ärftlighet för prostatacancer.

att utveckla prostatacancer är oerhört mycket bättre än tidigare, åtminstone i Sverige. I kvalitetsregistret Nationella prostatacancerregistret (NPCR) finns detaljerade kliniska uppgifter om alla nya fall av prostatacancer i Sverige sedan 1998 (www.npcr.se). Dessa uppgifter ligger till grund för forskningsdatabasen PCBaSe, som leds av Pär Stattin, professor vid såväl Umeå som Uppsala universitet. I PCBaSe finns, förutom alla data i NPCR, även uppgifter från ett antal nationella register som Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, Slutenvårdsregistret, Förskrivningsregistret, LISA (en socioekonomisk databas) och Multigenerationsregistret. PCBaSe innehåller även motsvarande registeruppgifter för fem kontroller per prostatacancerfall, matchade för ålder och bostadsort. För närvarande finns uppgifter för nästan 180 000 prostatacancerfall och 900 000 kontroller i PCBaSe.

Den första studien från PCBaSe om ärftlighet och prostatacancer publicerades 2010⁷. Vi undersökte då hur PSA-testning påverkade de relativa riskerna för prostatacancer hos bröder till män med nydiagnostiserad prostatacancer. Inte oväntat var den relativa risken för en "PSA-upptäckt" cancer hos bröderna

betydligt högre än för avancerad cancer, särskilt det första året efter indexfallens diagnos. Detta talar för att män med ärftlig belastning för prostatacancer är mer benägna än andra män att få ett PSA-prov taget, vilket gör moderna epidemiologiska och genetiska studier av ärftlighetens betydelse för prostatacancer svårtolkade.

Ett par år senare följde vi upp med en studie om ärftligheten av histologiska grader av prostatacancer (Gleasonsumman). Det visade sig att den relativa risken för lågt differentierad cancer (Gleasonsumma 8-10) var särskilt hög hos män vars bror hade haft en sådan, aggressiv cancer, och att den relativa risken ökade med tiden hos dessa män⁸. Män vars bror hade haft en beskedlig prostatacancer (Gleasonsumma 6) hade kraftigt ökad risk för att själva få en beskedlig cancer, men denna risk avtog med tiden (vilket stämmer överens med den tidigare studien från 2010).

SVENSKA REGISTER VÄRLDSUNIKA

De heltäckande svenska registren och PCBaSe har gett oss världsunika förutsättningar att studera hur ärftligheten ser ut för olika former av prostatacancer. I de tidigare studierna har vi beräknat

relativa risker, i likhet med nästan alla andra studier om ärftlighet och prostatacancer². Undantaget är en svensk studie som baseras på tiden före PSA-testningen⁹, vars resultat därför är svåra att översätta till dagens verklighet där över hälften av svenska män över 70 år har PSA-testats.

I den aktuella studien beräknade våra eminenta statistiker Linda Drevin och Hans Garmo sannolikheten (den absoluta risken) för prostatacancer hos 52 000 bröder till 33 000 män med prostatacancer och delade upp den på cancers allvarlighetsgrad¹⁰. Vi beräknade såväl den totala sannolikheten för att bröderna skulle få en prostatacancerdiagnos som sannolikheten för "icke lågriskcancer" (Gleasonsumma 7-10 och/eller PSA > 10 µg/l och/eller T3-4 och/eller N1 och/eller M1) och "högriskcancer" (Gleasonsumma 8-10 och/eller PSA > 20 µg/l och/eller T3-4 / N1/M1). Sannolikheten för "lågriskcancer" (Gleasonsumma 6, PSA < 10 µg/l, T1-2, Nx-0, M0) kan förstås lätt beräknas i efterhand genom att subtrahera den totala sannolikheten med sannolikheten för "icke lågriskcancer".

Som väntat var den totala sannolikheten för prostatacancer kraftigt förhöjd hos bröderna, särskilt hos dem som hade mer än en bror med prostatacancer (Figur 1). För män med både en far och två bröder som tidigare hade diagnostiserats med prostatacancer var sannolikheten så hög som 64 procent fram till 75 års ålder. Poängen med denna studie är att den kliniskt mer väsentliga sannolikheten att drabbas av en högriskcancer också beräknades (Figur 2). Den var i allmänhet från drygt hälften till en fjärdedel av sannolikheten för en ospecificerad prostatacancerdiagnos vid 65 och 75 års ålder.

Vi undersökte också hur sannolikheten påverkades av faderns ålder vid diagnos. Som väntat var den högre om fadern hade diagnostiserats före jämfört med efter 75 års ålder. Effekten av en brors ålder vid diagnos är ännu starkare, men vi avstod från att beräkna den eftersom sannolikheten också påverkas kraftigt av att två bröder vanligen är ganska nära

varandra i ålder (om en i ett brödrapar får diagnosen vid 75 års ålder är det osannolikt att han har en bror som är i femtioårsåldern och om en yngre bror hade fått diagnosen före honom hade "orsakskedjan" vänts så att den yngre brodern blivit indexfall).

NY INFORMATION BÖR SPRIDAS

Slutligen till ett något överraskande resultat. Vi hade förväntat oss att bröder till ett indexfall med lågriskcancer (oftast diagnostiserad efter PSA-testning och med stor sannolikhet "kliniskt insignifikant") inte skulle ha påtagligt ökad sannolikhet att drabbas av en högriskcancer, men det visade sig vara fel. Exempel: Brodern till en man med högriskcancer hade 9,3 procent sannolikhet att diagnostiseras med högriskcancer fram till 75 års ålder (95 % konfidsintervall 8,2-10,4 procent); brodern till en man med lågriskcancer hade 8,0 procent motsvarande sannolikhet (95 % konfidsintervall 8,2-9,5 procent). Sannolikheten för män i hela den svenska populationen är 5,2 procent. Detta är ett viktigt forskningsresultat, som behöver spridas till allmänheten och inom sjukvården. Män vars far eller bror har en lindrig, obehandlad prostatacancer tror kanske inte att detta ökar deras egen

risk för en allvarlig prostatacancer. De kanske inte ens vet om att de har prostatacancer i familjen. Vi som träffar män med prostatacancer måste alltså höra efter om det finns ytterligare fall i släkten och rekommendera männen att diskutera den ärftligt ökade risken med sina söner och bröder.

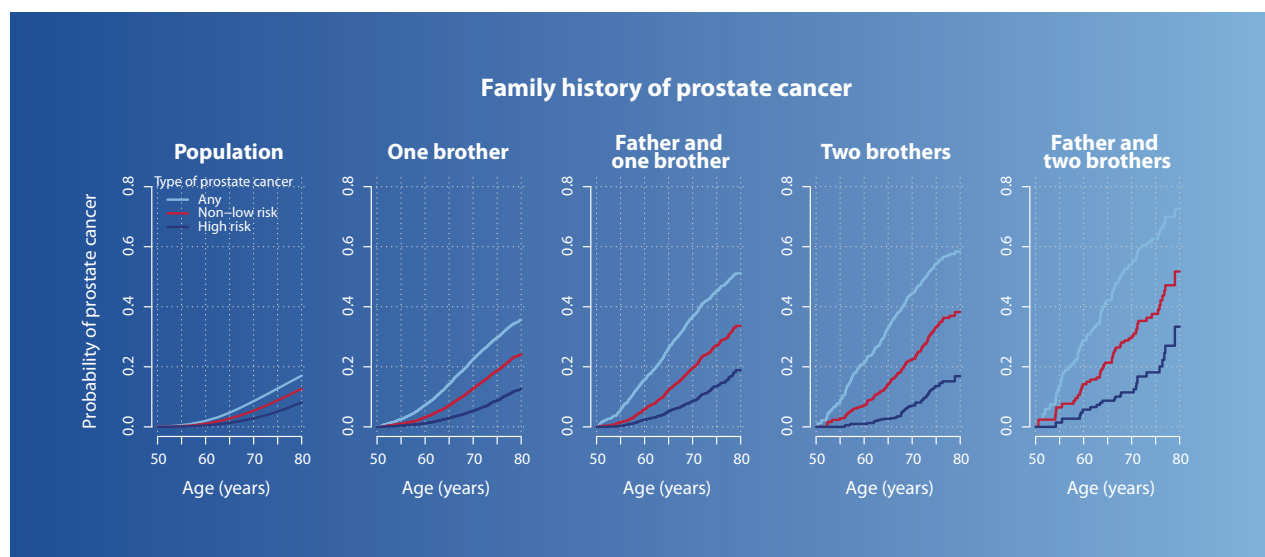
Studien har en del begränsningar. De absoluta sannolikheterna gäller förstas bar i populationer med hög incidens av prostatacancer och utbredd PSA-testning. Vi kunde inte beräkna sannolikheterna för cancer för söner till män med prostatacancer, eftersom Multigenerationsregistret bara innehåller släktinformation för män födda efter 1938 (nästan alla deras söner är ännu för unga för att ha fått prostatacancer). Man får också tänka på att omkring en tredjedel av män som diagnostiseras med lågriskcancer har en icke detekterad, mer allvarlig cancer i delar av prostatakörteln som inte nåddes av biopsierna.

BÄTTRE UNDERLAG FÖR RÅDGIVNING

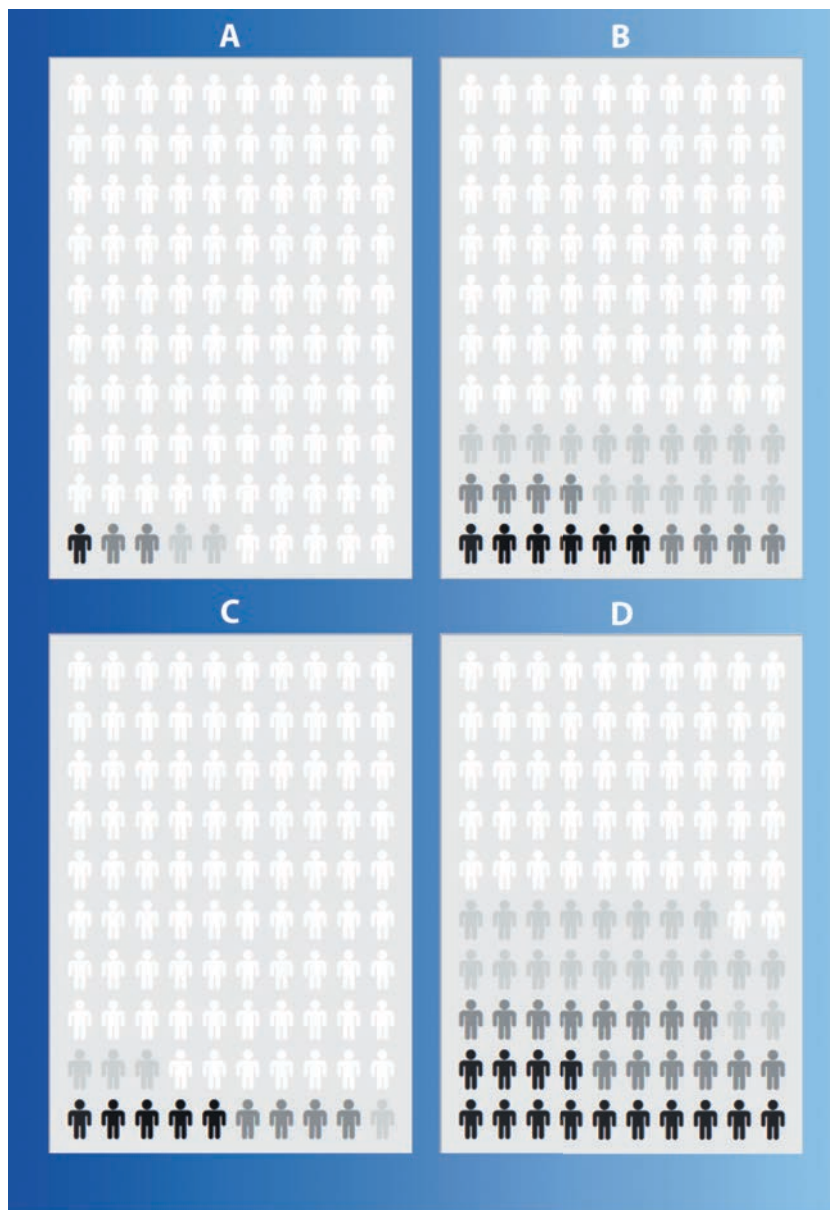
Förutom det viktiga resultatet att bröder till män med en beskedlig lågrisk prostatacancer har en påtagligt ökad risk att drabbas av allvarlig prostatacancer, ger de beräknade absoluta, allvarlighetsdiferentierade riskerna ett betydligt för-

bättrat underlag för rådgivning av män med ärftlig belastning för prostatacancer. Experter på kommunikation av risker till lekmän förespråkar tydligt att man ska diskutera absoluta risker, inte (enbart) relativa risker^{11,12}. Man rekommenderar också att man visuellt illustrerar risker i så kallade piktogram^{11,12}, vilket vi tog fasta på och gav exempel i artikeln (Figur 3). Många män med prostatacancer i familjen överskattar sin risk att själv drabbas¹³, så även om den risk man ger besked om är hög kan många män bli lugnade av att den inte är ännu högre.

I det nationella vårdprogrammet för prostatacancer finns riktlinjer för kontroller av män med ärftligt ökad risk. Våra resultat stämmer väl överens med dessa riktlinjer, där den ärftliga högriskgruppen definieras som "män med två eller fler fall av prostatacancer i den nära släkten, varav någon diagnostiserats före 75 års ålder" samt män med BRCA-mutation. Eftersom alla män inom rimliga åldersgränser har rätt att PSA-testas oberoende av ärftlighet, bör man dock upplysa även män med enbart en far eller en bror med prostatacancer att deras risk är förhöjd och att möjligheten till PSA-testning finns. De bör få Socialstyrelsens PSA-broschyr och få möjlighet



Figur 2: Sannolikhet för prostatacancer beroende på ärftlighet för prostatacancer, uppdelad på sjukdomens allvarlighetsgrad: totalt, icke lågrisk och högrisk (inkluderande spridd sjukdom).



Figur 3: Piktogram som visar sannolikheten att inte diagnostiseras med prostatacancer (vita män), samt sannolikheten att diagnostiseras med prostatacancer kategoriserad som lågrisk (ljusgrå män), mellanrisk (mörkgrå män) och högrisk eller spridd sjukdom (svarta män).

- A) Genomsnittlig sannolikhet för svenska män vid 65 års ålder.
 B) Sannolikhet vid 65 års ålder för män med en far och en bror med prostatacancer.
 C) Genomsnittlig sannolikhet för svenska män vid 75 års ålder.
 D) Sannolikhet vid 75 års ålder för män med en far och en bror med prostatacancer.

att diskutera fördelar och nackdelar med testningen. Vi bör naturligtvis ta upp en hereditär anamnes hos våra prostatacancerpatienter (även de med lågriskcancer) och föreslå att de berättar om riskökningen för sina söner och bröder.

REFERENSER:

1. Woolf CM, An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1960. 13: 739-44.

2. Kicinski M, Vangronsveld J, and Nawrot TS, An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 2011. 6: e27130.

3. Smith JR, et al., Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*, 1996. 274: 1371-4.

4. Eeles R, et al., The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 18-31.

5. Pritchard CC, et al., Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 6 July, E-publication ahead of print

6. Gleicher S, et al., Implications of high rates of metastatic prostate cancer in BRCA2 mutation carriers. *Prostate*, 2016.

7. Bratt O, Garmo H, Adolfsson J, Bill-Axelsson A, Holmberg L, Lambe M, Stattin P., Effects of prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk estimates. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 1336-4.

8. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, and Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656-61.

9. Grönberg H, Wiklund F, and Damber JE, Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*, 1999. 86: 477-83.

10. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, and Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. -11 July, E-publication ahead of print (Open Access).

11. Fagerlin A, et al., Helping patients decide: ten steps to better risk communication. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103: 1436-43.

12. Zipkin DA, et al., Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2014. 161: 270-80.

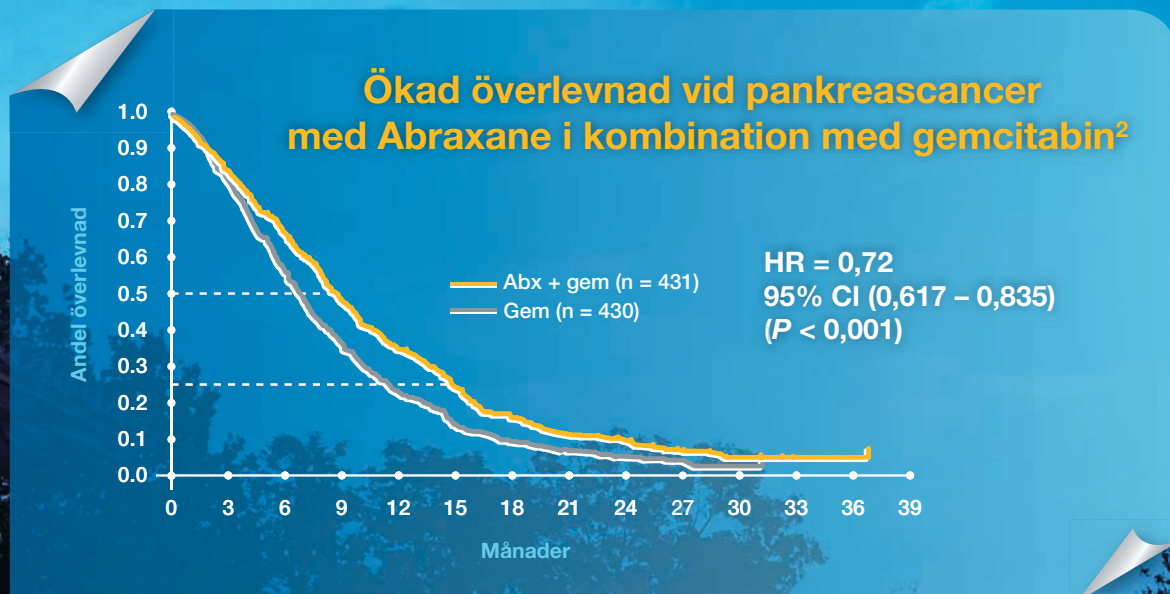
13. Bratt O, et al., Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2000. 36: 235-41.

OLA BRATT, DOCENT I UROLOGI, ENHETEN FÖR UROLOGISK CANCERFORSKNING, INSTITUTIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN, LUNDS UNIVERSITET OCH CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON VID CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITAL, ENGLAND. OLA.BRATT@MED.LU.SE



Rekommenderad
av NT-gruppen!³

Abraxane® (nab-paklitaxel) är nu godkänt
i kombination med gemcitabin som första linjens
behandling vid metastaserande pankreascancer.¹



Anpassad efter Von Hoff DD, et al.¹

Abraxane® i kombination med gemcitabin gav signifikant förlängd överlevnad,
progressionsfri överlevnad samt högre respons.²

Referenser: 1. Abraxane, Summary of Product Characteristics. 2. Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703. 3. www.janusinfo.se

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. **ATC-kod:** L01CD01. **Rx.** EF. **Indikation:** Abraxane är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Indicerat i kombination med gemcitabin för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Indicerat i kombination med karboplatin för första linjens behandling av icke små-cellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling. **Dosering:** Abraxane bör endast ges under överinseende av kvalificerad onkolog som är specialiserad på cytostatikabehandling. Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel. Se produktinformation för dosering. **Kontraindicerat** vid överkänslighet mot paklitaxel, amning och hos patienter som har ett neutrofilantal på <1,5 x 10⁹/L före behandlingsstart. **Fertilitet, graviditet och amning:** Risk för bestående infertilitet hos män, bör inte användas under graviditet, kontraindicerat under amning. **Biverkningar:** Vanligt förekommande neutropeni, leukopeni, anemi, perifer neuropati, illamående, diarré, alopeci, artralgi. Överkänslighetsreaktioner, sepsis. Asteni/trötthet har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Förpackningar: 1 injektionsflaska å 100 mg eller 250 mg paklitaxel. Datum för senaste översyn av produktresumé: 2015-07-28. För fullständig produktinformation, dosering och pris, se www.fass.se.



Celgene AB

Kista Science Tower | Besöksadress: Färögatan 33 | 164 51 Kista

Tel: 08-703 16 00 | E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se

Abraxane®
nanoparticle albumin
bound paclitaxel

Så kan helt nya metoder

användas för att diagnostisera **aggressiv prostatacancer**

Studier visar att en prostatatumör – för att kunna spridas – förändrar den omgivande normala prostatavävnaden, både på gen- och morfologisk nivå. Mest intressant är att aggressiva tumörer färgar av sig (tinted=colored) på omgivande vävnader på ett annat sätt än mer indolenta tumörer. Därför kallar vi denna "normalvävnad" i prostatan för TINT (Tumor Indicated Normal Tissue). Resultaten innebär att det finns möjlighet att med TINT-biomarkörer utveckla metoder som skulle kunna diagnostisera prostatacancer även om biopsierna inte träffar den mest aggressiva tumören. Det skriver **Hanibal Adamo** vid Umeå universitet, vars forskning stötts av Cancerfonden, Vetenskapsrådet och Cancerforskningsfonden i Norrland.

Sverige får varje år ungefär 10 000 män diagnosen prostatacancer. Små multipla härddar av prostatacancer finns hos mer än hälften av alla medelålders och äldre män. De flesta prostatatumörer är kliniskt betydelselösa, det vill säga de är icke-aggressiva, långsamt växande tumörer och det är osannolikt att de sprider sig. Män med sådana tumörer förväntas leva i många år utan symtom, och så småningom dö av någon annan orsak. Men även om de flesta av tumörerna är ofarliga dör cirka 2 500 män årligen av sjukdomen i Sverige. Den dödliga formen av prostatacancer är alltså så vanlig att den i antal överträffar de flesta andra cancerformer.

Den viktigaste frågan är således inte hur vi ska upptäcka prostatacancer, utan hur man kan förutsäga vilka män som behöver behandlas och vilka vi kan låta bli.

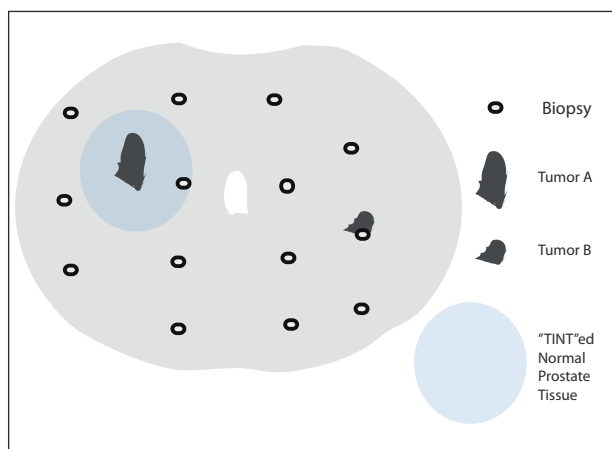
Dagens diagnosmetoder gör det tyvärr inte möjligt att med säkerhet skilja en aggressiv behandlingskrävande tumör från en långsamt växande tumör som inte kommer att orsaka några större problem under den resterande livstiden. MR-undersökning som diagnosmetod har visat lovande resultat, men dess förmåga att säkert särskilja potentiellt dödande tumörer från ofarliga är fortfarande oklar. För närvarande diagnostiseras prostatacancer genom ultraljudsledda biopsier från prostatan. Men eftersom tumörerna inte syns tydligt med någon "röntgenmetod" vet man inte var i prostata man skall ta vävnadsproven. För att minska osäkerheten tas flera biopsier, cirka 12–14, men vilket som är det optimala antalet biopsier är oklart. Värt att notera är emellertid att varje enskilt vävnadsprov är mycket litet och att de på sin höjd motsvarar en tusendel av prostatans volym. Vävnadsprovets förmåga att säkert hitta den farligaste tumören i en prostata är därför begränsad. Det vanligaste resultatet är att man trots ökat PSA (Prostata Specifik Antigen) i blodprov, som tas vid misstanke

om prostatacancer, inte hittar någon tumör i vävnadsproven. Detta kan bero på att provet tagits på fel ställe eller att det faktiskt inte finns någon tumör. Behandlande läkare vet då inte om patienten skall utsättas för ytterligare provtagning eller om cancermisstanken kan avskrivas. Även om en tumör hittas kan det finnas fler och kanske mer aggressiva tumörer någon annanstans i prostata. I de fall där en förmodat lågmålig tumör hittas väljer man ofta att avvakta med terapi, men följer patienten med nya biopsier för att se om tumörerna verkar bli farligare. Men de undersökningarna är lika osäkra som den första.

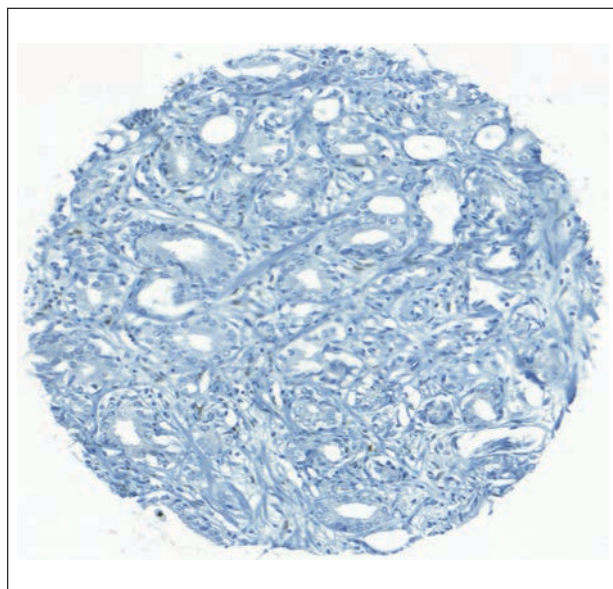
"Den viktigaste frågan är således inte hur vi ska upptäcka prostatacancer, utan hur man kan förutsäga vilka män som behöver behandlas och vilka vi kan låta bli."

TUMÖRERS MIKRO- OCH MAKROMILJÖ

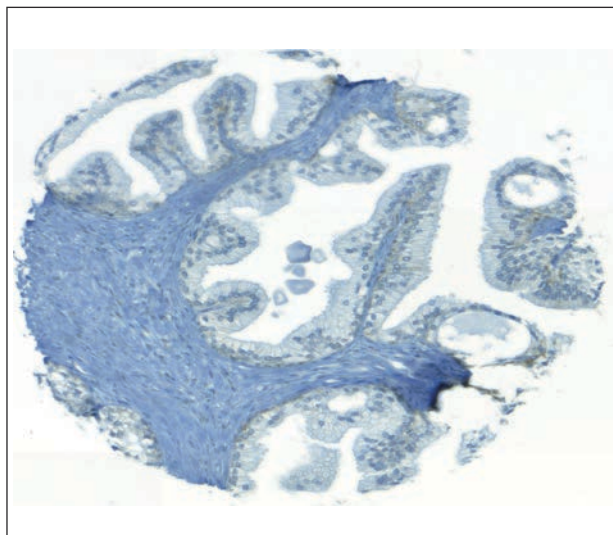
För inte så länge sedan ansåg man att tumörer enbart består av maligna celler. Därför räckte det med att studera dessa för att förstå hur aggressiv tumören var och hur den skulle behandlas. Nu vet vi att tumörer är betydligt mer komplexa



TINT-konceptet möjliggör förbättrad diagnostik av prostatacancer genom användning av biomarkörer även i negativa vävnadsprover.



Histologisk bild av tumörvävnad i prostata.



Histologisk bild av TINT-vävnad i prostata.

strukturer. Förutom de maligna cellerna består de av leukocyter, fibroblaster, endotelceller och andra stroma-komponenter. Dessa utgör tillsammans det man kallar "tumor micro-environment" (TME). Icke-maligna celler i TME kan utgöra mer än hälften av massan av primära tumörer och deras metastaser. År 2000 publicerade Douglas Hanahan och Robert Weinberg "The Hallmarks of Cancer", som sammanfattar betydelsen av tumörens mikromiljö (TME). Cancerceller kan inte överleva ensamma, och definitivt inte manifesteras en sjukdom. Cancerceller rekryterar och korrumpierar normala stromaceller för att etablera en TME som tjänar tumören under dess etablering, lokal invasion och metastasering. I prostatacancer har studier visat att förändringar i TME eller det så kallade tumörstromat, såsom ökad remodelering av den extracellulära matrixen (ECM), ökad rekrytering av inflammatoriska celler och ökad angiogenes, är relaterade till sjukdomens prognos. Medan forskning om TME/tumörstroma nu är ett stort forskningsfält, så är förändringar i normal vävnad intill och längre bort från tumörer – vilka rimligen också måste till för att tumörer skall kunna växa och spridas – ett ofta förbiset forskningsområde. Adaptiva tumörstödande förändringar har ansetts vara exklusiva för tumörstroma (TME) och så kallade premetastatiska nischer, medan intilliggande "normal vävnad" i det tumörbärande organet inte har fått mycket uppmärksamhet.

"Vi påstår alltså att aggressiva tumörer färgar av sig (tinted=colored) på omgivande vävnader på ett annat sätt än mer indolenta tumörer."

TINT – "NORMALVÄVNAD"

Studier i vår forskningsgrupp i Umeå har visat att adaptiva förändringar inte är exklusiva för tumörstroma (TME), utan vissa uppträder även i intilliggande normala vävnad utanför tumören. I en review som vi publicerade 2011 i Expert Opinion on Medical Diagnostics², föreslog vi att fördjupad kunskap om sådan "normal vävnad" kommer att öka förståelsen av tumörväxt och spridning av prostatacancer, samt ge oss möjligheten att hitta nya diagnos-, prognos- och behandlingsmetoder för prostatacancer. Därför kallar vi denna "normalvävnad" för TINT (Tumour Instructed/Indicating Normal Tissue). Vi påstår alltså att aggressiva tumörer färgar av sig (*tinted=colored*) på omgivande vävnader på ett annat sätt

Xofigo® är ett alfapartikelemitterande läkemedel som är avsett för behandling av vuxna med **kastrationsresistent prostatacancer (CRPC)** med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.



Skelettmetastaser?^{1,2}

I **ALSYMPCA** hade patienterna ≥ 2 skelettmetastaser. Positiva lymfkörtlar < 3 cm i diameter (korta axeln) var tillåtna. Kända visceral metastaser var exklusionskriterium.



Första tecknen på symtom?^{1,2}

I **ALSYMPCA** definierades symtom som regelbunden användning av analgetika eller behov av extern strålbehandling (EBRT)^a.

Användning av analgetika vid inklusion (för Xofigo-patienterna): 42 % använde smärtstillande motsvarande paracetamol eller NSAID-preparat, 57 % använde opioider.

Överväg **Xofigo®** för att förlänga överlevnaden^{1,b}

ALSYMPCA vanligaste biverkningar:

De vanligaste biverkningarna som observerades hos patienter som fick Xofigo vs. placebo var diarré (25 % vs. 15 %), illamående (36 % vs. 35 %), kräkning (18 % vs. 14 %) och trombocytopeni (12 % vs. 6 %).^{1,2}

NLT:s rekommendation

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att: överväga behandling med Xofigo till patienter med symptomgivande metastasbörda i skelettet.³

a. Extern strålbehandling riktad mot smärtande skelettmetastaser.
b. Vid kastrationsresistent prostatacancer.

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03. Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmargssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar. Med tanke på de potentiella effekter på sper-

matogenesis som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo. **Kontraindikationer:** Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** April 2016. Före föreskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.03.2016.2135

Referenser: 1. Xofigo® (Radium-223) solution for injection produktresumé (SPC). April 2016. 2. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Eng J Med 2013;369(3):213–23. 3. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande Xofigo® (Radium-223): [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-\(Xofigo\)-140828_2.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-(Xofigo)-140828_2.pdf)



Bayer

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION

Biomarker in TINT related to prognosis	Article	Tumor Gleason score	Tumor clinical stage	Estimated tumor size
Epithelial pAKT	Hammarsten et al 2012	R=0.13, n=240, p=0.04	R=0.14, n=238, p=0.03	R=0.17, n=240, p=0.007
Stroma PDGFR-beta	Hägglöf et al 2010	R=0.15, n=355, p=0.004	R=0.11, n=349, p=0.033	R=0.16, N=355, p=0.003
Epithelial LRIG1	Thomasson et al 2011	R=0.18, n=191, p=0.014	R=0.14, n=190, p=0.049	R=0.20, n=191, p=0.006
Epithelial pEGFR	Hammarsten et al 2010	R=0.26, n=174, p=0.000	Non-correlated	Non-correlated,
Stroma Mast cells	Johansson et al 2010	R=0.15, n=358, p=0.01	Non-corelated	Non-correlated
Stroma Hyaluronan	Josefsson et al 2010	R=0.21, n=216, p=0.002	Non-correlated	Non-correlated
Stroma CD163	Lundholm et al 2015	R=0.19, n=105, p=0.049	Non-corelated	Non-corelated
Stroma blood vessels	Josefsson et al 2012	Non-correlated	Non-correlated	Non-correlated
Stroma S100A9	Tidehag et al 2014	Non-correlated	Non-correlated	Non-correlated
Epithelial C/EBPβ	Adamo et al unpublished	R=-0.15, n=338, p=0.01	Non-correlated	R=-0.18, n=338, p=0.01

Tabellen visar hur biomarkörer i TINT som är relaterade till cancerspecifik överlevnad förhåller sig till den närliggande tumörens grad och stadium.

än mer indolenta tumörer. Många forskare har tidigare noterat att det finns förändringar i den "normalvävnad" som omger tumörer. Men förklaringen till detta har hittills varit att de är precancerösa epiteliala förändringar inducerade av den cancerogena faktor som orsakat tumörväxt på annat ställe i organet, en så kallad "cancer field effect"³. TINT är definitionsmässigt däremot något helt annat, det vill säga adaptiva tumörstimulerade förändringar kopplade till tumörens aggressivitet. Sådana TINT-förändringar kan uppträda nära tumören men även i andra organ som påverkas så att de understödjer tumörväxt.

I min avhandling som försvarades den 20 maj 2016 vid Umeå universitet, redovisade jag vårt arbete där vi hade studerat den till synes normala men TINTade vävnad som omger en tumör, och att denna prostatavävnad "färgats" av närliggande tumörer i relation till deras storlek och aggressivitet. I vår forskning använde vi både djurmodeller med olika aggressiva tumörer, samt Tissue Micro Arrayer som bygger på samlad prostatavävnad från cirka 300 patienter med prostatacancer som följts i 20–25 år med "watchful waiting".

Med hjälp av djurmodeller, där vi implanterade cancerceller i en frisk prostata, visade vi att närvaron av en tumör framkallar förändringar i morfologi och genuttryck i hela det tumörbärande organet. Dessa förändringar visar sig vara kopplade till biologiska processer såsom omorganisation av

extracellulär matrix, immunsvär och inflammation. Genom att jämföra genuttrycket i TINT med normal prostatavävnad från kontrolldjur utan tumörer identifierade vi faktorer som över- eller underuttrycks i TINT⁴. Vi noterade även adaptiva morfologiska TINT-förändringar som var relaterade till storlek, aggressivitet och metastatisk potential hos den växande tumören⁵. Exempel på sådana förändringar i TINT är ökat antal makrofager, mastceller och blodkärl och vaskulär tillväxt, som alla visade sig vara kopplade till aggressiva prostatatumörer.

TINT-FÖRÄNDRINGAR HAR PROGNOSTISKT VÄRDE

Genom att analysera morfologiska TINT-förändringar i en kohort av 300 patienter som diagnostiserats med prostatacancer efter transuretral resektion av prostatan (TUR-P) och därefter följts upp med expektans, fann vi flera förändringar som visade sig vara relaterade till sjukdomsförlopp. Dessa förändringar och deras korrelation till tumörens Gleasonsumma (*Gleason score*), kliniskt tumörstadium och tumörstorlek sammanfattas i tabellen nedan. Vissa förändringar i TINT var relaterade till både tumöraggressivitet (Gleasonsumma) och tumörstorlek (kliniskt stadium, och tumörstorlek). Andra förändringar i TINT hade prognostisk betydelse trots att de inte var korrelerade vare sig till tumörstadium, storlek, eller Gleasonsumma.

"För att utvärdera TINT-markörers betydelse i kliniken, i synnerhet i negativa biopsier, krävs ytterligare studier i andra patientmaterial."

Till exempel fann vi att förändringar i stroma-delen av TINT såsom ökning av den extracellulära matrixkomponenten (hyaluronan) i TINT-vävnad var associerad med dålig prognos, alltså kort cancerspecifik överlevnad. Även av djur-experimenten framgick att tumörcellerna växte snabbare när hyaluronan sprutades in i tumören⁶.

Förändringar i epitelet i TINT såsom ökad C/EBP-beta positiva epitelceller i TINT visade sig vara associerad med en god prognos. Ytterligare ett fynd var att ökad C/EBP-beta positiva epitelceller i TINT var korrelerade med ökning av en viss typ av makrofager i TINT som har en anti-tumör-funktion.

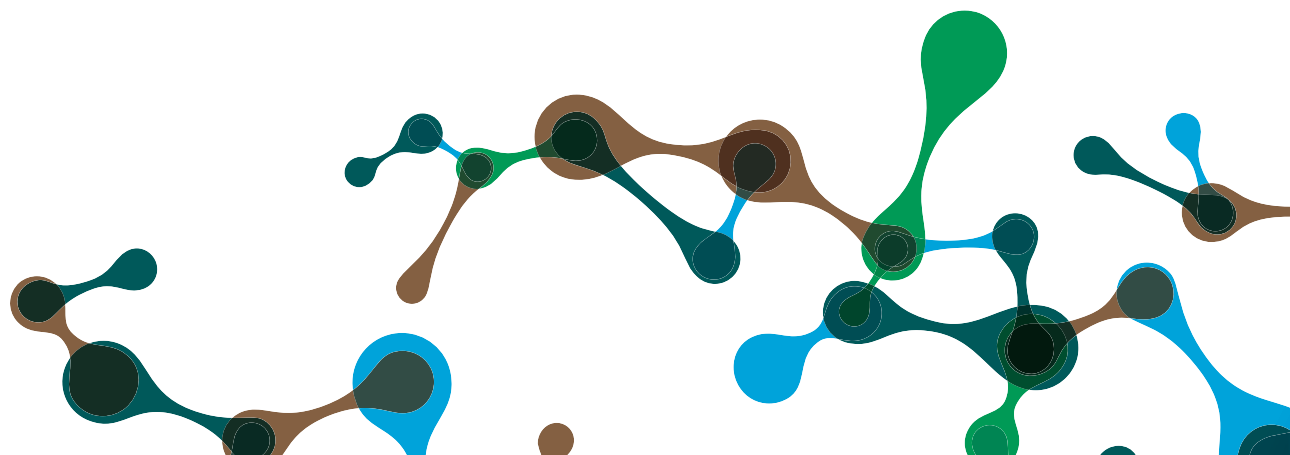
Sammanfattningsvis visar våra studier att en prostatatumör förändrar den omgivande normala prostatavävnaden, både på gen- och morfologisk nivå. Resultaten innebär att det finns möjlighet att med TINT-biomarkörer utveckla metoder som skulle kunna diagnostisera prostatacancer även om biopsierna inte träffar den mest aggressiva tumören. På så sätt kan man identifiera de patienter som har en så aggressiv prostatacancer att den kräver behandling samtidigt som patienter med en "snäll" tumör besparas behandlingsrelaterade biverkningar. För att utvärdera TINT-markörers betydelse i kliniken, i synnerhet i negativa biopsier, krävs ytterligare studier i andra patientmaterial. Man bör även utreda hur tumörer kan framkalla förändringar i resten av prostata och troligen även i andra organ samt på vilket sätt dessa adaptiva förändringar underlättar tumörens fortsatta tillväxt och spridning.

Genom att svara på dessa frågor, skulle vi kunna förstå biologin bakom TINT-förändringar, och hur TINT-biomarkörer inte bara skulle kunna fungera som prognostiska markörer utan även hur dessa adaptiva TINT-förändringar skulle kunna förhindras för att på så sätt hämma tumörväxt.

REFERENSER

1. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. Cell 2000, 100:57-70.
2. Halin S, Hammarsten P, Adamo H, Wikstrom P, Bergh A. Tumor indicating normal tissue could be a new source of diagnostic and prognostic markers for prostate cancer. Expert opinion on medical diagnostics. 2011;5(1):37-47.
3. Nonn L, Ananthanarayanan V, Gann PH: Evidence for field cancerization of the prostate. Prostate 2009, 69:1470-9.
4. Adamo HH, Halin Bergstrom S, Bergh A: Characterization of a Gene Expression Signature in Normal Rat Prostate Tissue Induced by the Presence of a Tumor Elsewhere in the Organ. PLoS One 2015, 10:e0130076.
5. Adamo HH, Stromvall K, Nilsson M, Halin Bergstrom S, Bergh A: Adaptive (TINT) Changes in the Tumor Bearing Organ Are Related to Prostate Tumor Size and Aggressiveness. PLoS One 2015, 10:e0141601.
6. Josefsson A, Adamo H, Hammarsten P, Granfors T, Stattin P, Egevad L, et al. Prostate cancer increases hyaluronan in surrounding nonmalignant stroma, and this response is associated with tumor growth and an unfavorable outcome. The American journal of pathology. 2011;179(4).
7. Adamo H, Hammarsten P, Häggblöf C, Dahl Scherдин T, Egevad L, Granfors T, Stattin P, Halin Bergström S and Bergh A. Prostate tumors induce C/EBPβ expression in epithelial cells in the surrounding tumor-bearing organ and the magnitude of this is related to tumor aggressiveness and patient outcome. Submitted, unpublished.

HANIBAL ADAMO, PHD, MD, UMEÅ UNIVERSITET,
HANI.ADAMO@UMU.SE



PRIVATA CHRISTINAKLINIKEN

kombinerar den lilla enhetens fördelar med STORSJUKHUSETS RESURSER

Christinakliniken vid Sophiahemmets sjukhus i Stockholm tar emot patienter med ett brett spektrum av cancersjukdomar. Här får patienten träffa samma läkare varje gång och kan ringa eller sms:a till sin kontaktsjuksköterska när som helst på dygnet.

– Alla talar om tillgänglighet och kontinuitet. Vi förverkligar det, säger överläkare Magnus Bäcklund.



Onkologi i Sverige träffar *Magnus Bäcklund* och Christinaklinikens chef och grundare *Eva af Trampe* en fredagseftermiddag när det är ganska lugnt på mottagningen och de har tid med en pratstund. Kliniken är en något i Sverige så ovanligt som en privatdriven onkologisk specialistmottagning. Mottagningen har särskilt fokus på bröstcancer men kompetens att ge vård och second opinion även vid bland annat prostatacancer, mag- och tarmcancer, malignt melanom och hjärntumörer.

Eva af Trampe har en etablering ansluten till den nationella taxan inom onkologi och mottagningen är upphandlad underleverantör till Karolinska Univer-

Magnus Bäcklund, överläkare och onkolog, har varit knuten till Christinakliniken i två år. Han ser enbart fördelar för patienterna med Christinaklinikens arbetssätt: "Vi erbjuder trygghet och kontinuitet. Och vårt nära samarbete med Karolinska Universitetssjukhuset gör att patienterna har tillgång till dess resurser om det behövs."

SOPHIA & H

Christinakliniken

Bröstmottagning

Avd. för medicinsk behandling

Hematologimottagning



"Patientarbetet har alltid varit det viktigaste för mig, och är det fortfarande även om jag som privat entreprenör måste sätta mig in i allt från schemaläggning till ekonomiadministration", säger Eva af Trampe.

sitetssjukhuset. Bland patienterna finns därför många som kommer på vanlig landstingstaxa. Andra har en privat sjukvårdsförsäkring som betalar. Det finns också en liten andel som betalar för vården helt privat, bland dem ambassadpersonal och utlandssvenskar som ofta inte passar in någon annanstans i det svenska sjukvårdssystemet.

Mottagningen är en av ett 50-tal självständiga vårdgivare vid Sophiahemmetets sjukhus. Tillsammans med omkring 350 specialistläkare med olika inriktningar som har sin verksamhet här skapar dessa ett brett vårdutbud – "en modern vårdgalleria", som Sophiahemmetets webbsida uttrycker det.

– Detta är en riktig sjukhusmiljö med tillgång till specialistsjukhusets alla resurser och det är viktigt för oss och våra patienter, förklarar Eva af Trampe.

"Detta är en riktig sjukhusmiljö med tillgång till specialistsjukhusets alla resurser och det är viktigt för oss och våra patienter."

PRIORITERAR TRYGGHET

Sophiahemmet har funnits här intill Valhallavägen på Östermalm i Stockholm sedan 1889. Sjukhuset har genom decennierna byggts ut vartefter, vilket avspeglar sig i den blandade arkitekturen. Vi letar oss fram på snirkliga vägar via hissar och korridorer genom sam-

manbyggda hus från olika epoker. Christinakliniken huserar högt upp i en av de äldre byggnaderna i en kort korridor med högt i tak. Ett rundbågefönster i korridoränden släpper in ordentligt med dagsljus på vita väggar som kontrasterar mot sobert gråmålade trädetaljer. Blicken hittar hela tiden nya tavlor, prydnadsföremål, blommande krukväxter och vackra lampor att vila på.

– Vi vill att det ska kännas ombonat och lugnt och vi har skött det mesta av inredandet själva, säger Eva af Trampe.

Hon och Magnus Bäcklund är de två läkare som finns här på heltid. I den fasta bemanningen ingår även specialist-sjuksköterskorna Lotta Eklund (utnämnd av BRO till Årets Bröstsjuksköterska 2015) och Anna-Maria Hasselgren-Häll (fick utmärkelsen Årets Bröstvän 2015) samt medicinska sekreteraren Elsy Johansson. Dessutom jobbar sex



Sedan några är Christinakliniken inhyst i den här korridoren i ett av de äldre, stabila stenhusen vid Sophiahemmets sjukhus.



Elsy Johansson sköter receptionen.

specialistläkare och några sköterskor vissa dagar vid mottagningen, liksom ytterligare två medicinska sekreterare på deltid. Mottagningen har även en filial vid Bröstcentrum City på Drottninggatan i Stockholm.

Christinaklinikens patienter möter samma doktor vid varje besök. Patienten har också en kontaktsjuksköterska som alltid kan nås på mobilen, även utanför arbetstid.

– Vi lär känna våra patienter och prioriterar att de ska känna sig så trygga som möjligt. Vetskapen om att man kan ringa sin sjuksköterska och alltid komma fram räcker ofta långt. Jag är övertygad om att vi på så vis också förebygger en del onödiga besök på akuten, säger Magnus Bäcklund.

"Vi lär känna våra patienter och prioriterar att de ska känna sig så trygga som möjligt. Vetskapen om att man kan ringa sin sjuksköterska och alltid komma fram räcker ofta långt."

LITEN ENHET UNDERLÄTTAR KONTINUITET

Både han och Eva af Trampe har bakom sig lång erfarenhet av att arbeta inom landstingsdriven cancervård. För Evas del ledde den erfarenheten till slut till att hon 1983 startade bröstmottagningen på Sophiahemmet. Mottagningen blev grunden till det som i dag är Christina-

kliniken, namngiven efter prinsessan Christina som invigde den. I början skötte Eva privatmottagningen vid sidan av anställningen hos landstinget, som en så kallad fritidspraktik. Verksamheten växte successivt och 1990 sade hon upp sig från Stockholms läns landsting och började arbeta helt i egen regi.



Ylva Forslund är på besök på den medicinska behandlingsavdelningen. Sjuksköterskan Lotta Eklund ger Ylva en skelettstärkande infusionsbehandling.

Eva säger att hon "inte var bekväm med landstingets organisation" och ville styra sitt arbete mer själv. Det handlade mycket om att hon tyckte att vårdpolitiker och administratörer glömde patientperspektivet när cancervården organiserades. Glömde att den som har en allvarlig sjukdom inte bara behöver medicinska behandlingar utan även ett omhändertagande som underlättar vardagen med sjukdomen. Att det kan skapa otrygghet och frustration om man ständigt får träffa ny vårdpersonal. Eva minns fortfarande med vanda hur patienter som hon mötte för första gången kunde liksom sjunka ihop – "åh, en ny doktor igen..."

– Och det är energikrävande även för läkaren att möta den där reaktionen och

försöka komma förbi den, säger Eva.

Magnus Bäcklund har varit knuten till Christinakliniken i två år. Han är också medgrundare till hudläkarklinikerna i Diagnostiskt Centrum Hud (presenterat i Onkologi i Sverige nr 2, 2014). Tidigare arbetade han vid Radiumhemmet som han lämnade för några år i läkemedelsindustrin. Han återvände till vården som chef och administratör inom avancerad sjukvård i hemmet, ASIH, men ville jobba direkt med patienter och sökte sig till Christinakliniken.

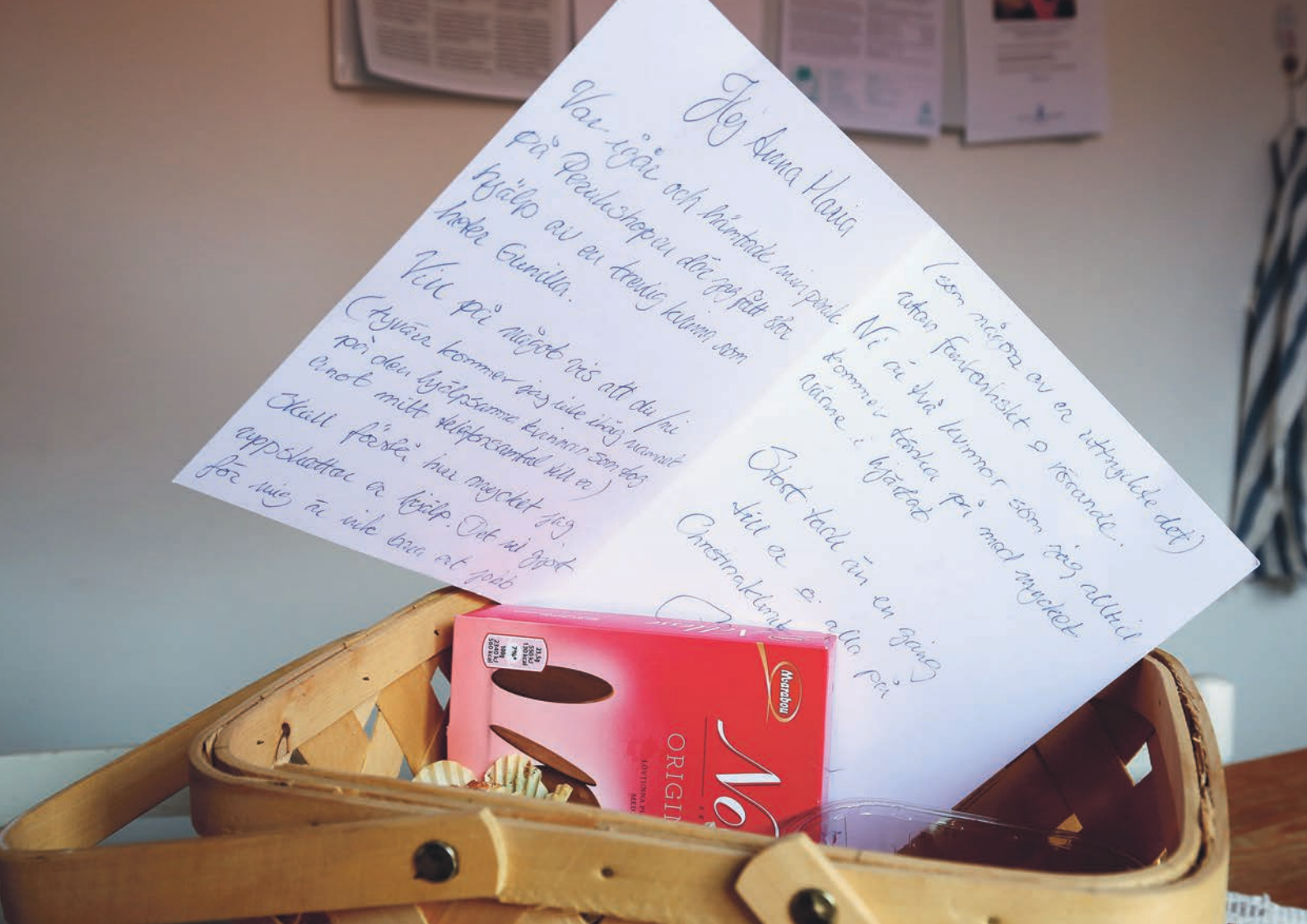
– Att vi är en liten verksamhet ger en bra grund för att kunna erbjuda tillgänglighet och kontinuitet, säger han.

– Men egentligen borde all specialiserad vård kunna organiseras på det här sättet genom att dela upp i mindre en-

heter i stället för att hela tiden centralisera och få "stordriftsnackdelar"!

TVINGADES KRYMPA BRÖSTMOTTAGNINGEN

Fram till 1 januari 2016 var Christinakliniken en av fem bröstmottagningar i Stockholms län dit kvinnor med en knöl i bröstet kunde komma på remiss eller eget initiativ. Landstinget sade dock upp bröstmottagningsavtalen med Christinakliniken och en annan privat vårdgivare. Eva och Magnus är kritiska till omorganisationen, som de menar hittills inneburit en klar försämring för länets kvinnor, som fått färre bröstmottagningar att vända sig till och längre väntetider. Kritiken gäller också att erfarenheterna från Christinakliniken, som under 15 år



Närheten till patienterna och det stora engagemanget visar sig i både tackkort och chokladaskar.

satsat mycket på att bygga upp sin bröstmottagning till en väl fungerande enhet med effektiva rutiner, inte togs till vara när den nya organisationen sjosattes. Men de har insett att det inte gått att påverka landstingets beslut och går nu in för att se framåt och vidareutveckla verksamhetens övriga delar.

Mottagningen har ett avtal med Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och tar emot många patienter därifrån för behandling och uppföljning av bröstcancer. Alla patienter diskuteras vid multidisciplinära teamkonferenser och vid behov kopplas universitetssjukhusets resurser in. Enligt avtalet ska Christinakliniken även kunna medverka i vetenskapliga studier som universitetssjukhuset driver. Kliniken bedriver också egen klinisk forskning med hjälp av läkarstudenter som Magnus handleder i deras examensarbeten.

– Det täta samarbetet med Karolinska universitetssjukhuset är stimulerande för oss och bra för patienterna, framhåller Magnus.

Christinakliniken tar även emot patienter med andra cancerformer för bedömning och second opinion. Och sedan 2005 har Christinakliniken en medicinsk behandlingsavdelning där cancerpatienter kan få cytostatikabehandlingar och många andra infusions- och injektionsbehandlingar.

"SKÖNT ATT SYSTER LOTTA FINNS DÄR"

Den här eftermiddagen har bröstcancerpatienten Ylva Forslund kommit för att få skelettstärkande intravenös bisfosfonatbehandling. Hon sitter tillbakalutad i en bred skinnfåtölj medan läkemedlet tillförs hennes kropp och sjuksköterskan Lotta Eklund finns intill och småpratar och ordnar med olika saker. "Syster Lotta" är Ylvas kontaktsjuksköterska.

– Det känns bra att ha Lotta som jag alltid kan ringa eller skicka ett sms till, säger hon.

– Om jag är orolig eller undrar över något så är det bara att skicka i väg en fråga. Det är skönt att veta att Lotta finns där.

CHRISTINAKLINIKEN

– ONKOLOGISK SPECIALISTMOTTAGNING

Har funnits sedan: 1983

Verksamhetschef: Eva av Trampe

Bemanning: 2 onkologer på heltid, ytterligare 6 på timbasis, 2 sjuksköterskor på heltid, 2 sjuksköterskor på timbasis samt 1 receptionist/medicinsk sekreterare på heltid och ytterligare två receptionister på deltid.

Antal patientbesök under 2015:

3600 st. 999 patienter sökte själva. 613 patienter kom på remiss från andra läkare.

Antal behandlingar under 2015:

660 behandlingsserier.

Antal nya bröstcancerfall, som diagnostiserades på Christinakliniken 2015: 237 st.

TEXT: HELENE WALLSKÄR
FOTO: SÖREN ANDERSSON



NY INDIKATION
NY REKOMMENDATION
FRÅN NT-RÅDET⁴

NU
FINNS

OPDIVO[®]

(nivolumab)



OPDIVO – förlänger signifikant överlevnaden för patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi jämfört med docetaxel^{1,2}

NSCLC AV ICKE-SKIVEPITELTYP:

**NÄSTAN FÖRDUBBLAD
ÖVERLEVAD VID 2-ÅRS
UPPFÖLJNING³**

OPDIVO 29% jämfört med docetaxel 16%
(HR 0,75 (95% CI :0,63 – 0,91))

NSCLC AV SKIVEPITELTYP:

**NÄSTAN TRE GÅNGER
BÄTTRE ÖVERLEVAD
VID 2-ÅRS UPPFÖLJNING³**

OPDIVO 23% jämfört med docetaxel 8%
(HR=0,62 (95% CI: 0,47 – 0,80))

GYNNSAM BIVERKNINGSPROFIL¹

Behandlingsrelaterade
biverkningar (Grad 3–4):
OPDIVO 10% jämfört med
docetaxel 54 %



OPDIVO[®] är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi

¹ Opdivo Produktresumé.

² Brahmer J, Reckamp KL, Baas P *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373;2, July 9, 2015.

³ Borghaei *et al.* Poster 9025, ASCO 2016.

⁴ <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO[®] (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO[®] är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO[®] är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO[®] kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO[®]. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO[®]. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 juni 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE AUG 2016 1506SE16PR10566

OPDIVO[®]
(nivolumab)

MÅLINRIKTADE BEHANDLINGAR I FOKUS PÅ EHA I KÖPENHAMN

Den europeiska hematologikongressen EHA lockade i år omkring 10 000 deltagare till Köpenhamn. Det innebär att kongressen även fortsättningsvis får ses som Europas främsta forum för utbyte av forskningsresultat och kunskap inom hematologi. Många deltagare från andra delar av världen hade också sökt sig till EHA 2016 där mer än 2 000 abstracts presenterades.

En av de stora höjdpunkterna på EHA var presentationer av studier angående möjligheten att avbryta behandling mot kronisk myeloisk leukemi, KML, med bibehållen sjukdomsfrihet, så kallad *treatment free remission*, TFR.

Tyrosinkinashämmare, TKI, som imatinib, dasatinib och nilotinib, har avsevärt förbättrat överlevnaden för KML-patienter. En stor andel av patienterna uppnår djup molekylär respons motsvarande MR4 eller högre av behandlingen, vilket innebär att mängden BCR-ABL-transkript som kan mätas med PCR-teknik reducerats till 0,01 procent av en standardiserad baslinje.

Det har lett till förhoppningen att behandling med TKI inte bara förlänger överlevnaden, utan på sikt även ska kunna bota sjukdomen helt i vissa fall.

Flera studier har visat att många av patienterna med djup molekylär respons kan förbli i remission även om TKI-behandlingen avbryts, TFR. I dag deltar över 2 000 patienter i olika studier kring TFR.

Vid mötets presidentsymposium presenterade Johan Richter, överläkare vid Skånes universitetssjukhus, resultaten från den stora kliniska studien EURO-SKI (abstract S145). Elva europeiska länder har deltagit i studien, som är den största TKI-stoppstudien hittills. Målet med EURO-SKI har varit att definiera prognostiska markörer för att kunna öka andelen patienter som förblir i djup molekylär respons efter att de slutat med TKI-behandling.

Professor Johan Richter var på plats på EHA i Köpenhamn för att bland annat presentera data gällande Treatment Free Remission, TFR, från KML-studien EURO-SKI.

Ovan till höger: Bella Center och Köpenhamn stod som värd för den 21:a EHA-konferensen i juni i år.

Nedan till höger: Många deltagare använde pauser och transportsträckor till erfarenhetsutbyte med kollegor.





I analysen ingår 772 vuxna patienter med KML i kronisk fas som har behandlats med TKI i minst tre år och bibehållit MR⁴ i minst ett år. Nästan alla patienter, 94 procent, behandlades med imatinib som första linjens behandling. Resterande patienter fick dasatinib eller nilotinib.

BEHANDLINGENS LÄNGD VIKTIG

EURO-SKI utmärker sig genom att patienterna har behandlats relativt länge med TKI innan man provar att avbryta behandlingen. Mediantiden från diagnos till behandlingsstopp var 7,75 år och behandlingstiden med TKI var 7,6 år (3,0–14,2 år). Mediantiden för djup molekyllär respons (MR⁴) var 4,7 år. Återfall definierades som förlust av major , MMR (BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,1% eller MR^{3.0}).

”Längre behandlingstid med tyrosinkinashämmare, optimalt runt sex år, bidrar till en högre sannolikhet för molekyllärt återfallsfri överlevnad efter att behandlingen har avbrutits.”

Vid tidpunkten för analys hade 331 patienter fått molekyllärt återfall och fyra hade avlidit av andra orsaker än KML. Av de 717 som det fanns molekyllära data för vid analystillfället var 381 fortfarande i djup molekyllär respons. Ett år efter avbruten TKI-behandling var molekyllärt återfallsfri överlevnad (RFS) 56 procent (52–59%, 95% CI). Inga patienter drabbades av blastkris.

Envariabelanalys visade att sannolikheten för att patienten skulle förbli i remission efter sex månader påverkades av hur länge patienten hade behandlats med TKI innan behandlingen avbröts. Den remissionsfria överlevnaden påverkades också av hur länge patienten hade haft djup molekyllär respons innan behandlingen upphörde.

– Ytterligare ett år av imatinib-behandling ökar oddsratio för att förbli i djup molekyllär respons med 16 procent, sade Johan Richter i samband med att data presenterades.

Han menar att under de förutsättningar som gäller i EURO-SKI, med mindre strikta inklusions- och återfalls-kriterier än i en del andra studier och decentraliserad men standardiserad PCR-monitorering av molekyllär remission, verkar det möjligt och säkert att avbryta TKI-behandling.

– Längre behandlingstid med tyrosinkinashämmare, optimalt runt sex år, bidrar till en högre sannolikhet för molekyllärt återfallsfri överlevnad efter att behandlingen har avbrutits.

Som svar på frågan om det är dags att sluta TKI-behandla patienter som haft långvarig, djup molekyllär respons, jämförde Johan Richter med James Bond och hans licens att döda.

– Kanske behöver vi licens att sluta.

På kongressen presenterades även re-

handling var 58 procent i behandlingsfri remission efter 48 veckor.

MER FORSKNING BEHÖVS

Susanne Saussele vid Universitätt Heidelberg i Tyskland och forskningsledare för EURO-SKI, sammanfattade lärdomarna som TKI-stoppstudierna har gett oss så här långt.

– Vi har lovande resultat från de studier som gjorts hittills och resultat från fler prövningar är på gång.

Susanne Saussele lyfte ett par punkter som hon menar är viktiga att tänka på. Det är ännu inte fastställt exakt vilken nivå av molekyllär respons som patienten bör nå innan det är säkert att avbryta TKI-behandlingen. Data från studier tyder på att minimum är MR⁴. Hon tryckte också på att endast patienter där BCR-ABL-transkriptet är känt vid diagnos kan bli aktuella, eftersom det är viktigt att uppföljningskontrollen kan göras på ett säkert sätt. I dag är det inte heller känt om interferonbehandling spelar in när det gäller hur behandlingsstopp med TKI-läkemedel lyckas. Pågående prospektiva studier kommer förhoppningsvis att ge svar på den frågan.

NK-CELLER SPELAR VIKTIG ROLL

På kongressen berättade Satu Mustojoki vid University of Helsinki i Finland om immunologiska prediktiva faktorer för framgångsrikt behandlingsstopp. I dagsläget finns endast ett fåtal studier som har tittat på immunsystemets roll, men gemensamt för dem är enligt Satu Mustojoki att NK-celler verkar spela en viktig roll.

– Man har sett markant ökade nivåer av NK-celler i benmärgen efter framgångsrikt stopp av imatinib-behandling, sade hon.

På motsatt sätt finns tecken på att mängden NK-celler är avsevärt lägre före behandlingsstopp hos patienter som sedermera får återfall. Mustojoki lyfte att det möjliga prediktiva värdet av NK-celler behöver undersökas mer i större studier och att det vore värdefullt att studera om det går att kombinera immunologiska faktorer med kliniska och biologiska data för att bättre förutsäga vilka patienter som kan avbryta sin TKI-behandling.

sultat från fas II-studien ENESTfreedom (abstract LB618). I studien följer forskarna hur det går för 190 patienter som uppnått MR^{4.5} med nilotinib och därefter avbrutit behandlingen. Till skillnad från i EURO-SKI hade patienterna stått på behandling relativt kort tid (median 3,6 år).

HÄLFTEN KVAR I REMISSION

Efter 48 veckor utan behandling var hälften (52%) av patienterna fortfarande i MMR (definierat som BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,1%). Alla patienter som förlorade MMR och påbörjade nilotinib-behandling igen återfick MMR, och de flesta kom tillbaka till MR^{4.5}.

I ENESTop-studien (abstract LB237) har samma frågeställning undersökts hos patienter som först behandlats med imatinib och därefter bytt till nilotinib. Under sin behandling med nilotinib, som pågått minst två år, har patienterna uppnått MR^{4.5}. Av de 126 patienterna som i studien avslutade nilotinib-be-

ACT IN TIME

Vid mCRC:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant överlevnadsvinst i två fas III-studier^{2,3}
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering^{2,4}
- För mCRC rekommenderat i 3:e (4:e) linjen⁵

Vid GIST:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie⁶
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering⁶
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen⁷

Nu subventionerat av TLV vid GIST!

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF behandling, och en anti-EGFR-behandling. (EF) - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. (F) **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår i läkemedelsförmånen vid användning för GIST. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** december 2015. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.MKT.01.2016.2031

Referenser: 1. Stivarga produktresumé, 2014. 2. Grothey A et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li et al. Annals of Oncology 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl193.232. 4. De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.



Bayer

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Stivarga®
(regorafenib) tablets



Marie Lindgren och Björn Andréasson presenterade data för över 3 000 nydiagnostiserade MPN-patienter som registrerats i det svenska MPN-registret mellan 2008 och 2014.

ÖKAD CHANS FÖR FULLGÅNGEN GRAVIDITET VID PV

För kvinnor med polycytemia vera (PV) är det riskfyllt att genomgå en graviditet, på grund av den stora risken för blödningar och blodproppar. Men nya rön om hur det går vid graviditeter hos kvinnor med polycytemia vera visar betydelsen av att sjukdomen behandlas. Nästan åtta av tio graviditeter som inträffade efter att kvinnan fått sin diagnos ledde till att barnet föddes levande.

Tillgången till data om utfallet vid sådana graviditeter är begränsad, då färre än 40 graviditeter finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. På EHA presenterades den hittills största dataseten av graviditeter vid PV, där uppgifter om 121 graviditeter har samlats in (abstract S110). Totalt 48 kvinnor i sex europeiska länder ingår i studien.

Graviditeterna delades in i två grupper baserat på om de ägde rum före eller efter att kvinnan diagnostiserats med PV.

– Graviditeten går bra för en större andel av kvinnorna i den grupp som fått

”Graviditeten går bra för en större andel av kvinnorna i den grupp som fått en PV-diagnos och behandlas för den.”

en PV-diagnos och behandlas för den. Sjuttiosju procent av graviditeterna som skedde efter att kvinnan fått sin diagnos ledde till att barnet föddes levande, medan motsvarande andel bland graviditeterna före diagnosen bara var 49 procent, sade Martin Griesshammer vid Johannes Wesling Academic Medical Center i Minden i Tyskland, som presenterade studien.

Trettionio av de totalt 121 graviditeterna ägde rum innan kvinnorna hade

diagnostiserats med PV (grupp 1). Av dessa slutade nio med missfall (23 procent), åtta med ett dödfött barn (21 procent) och tre med att fostret dog i livmodern sent under graviditeten (8 procent). I resterande 49 procent av fallen föddes barnet alltså levande.

– Tidsintervallet från graviditet till dess att kvinnan diagnostiserades med PV var upp till tio år. Men det var ingen skillnad i tid till diagnos mellan de graviditeter som gick bra och de som slutade med missfall. Det är mycket troligt att graviditeterna redan påverkades av förändringar kopplade till PV, som vi vet kommer många år innan diagnosen ställs, sade Martin Griesshammer.

När det gäller komplikationer för modern var andelen svåra tromboemboliska händelser lika mellan de båda grupperna (cirka tre procent). Ingen av kvinnorna i studien dog i samband med graviditeten.

– När det gäller behandling av PV-patienter under graviditet är det ett dåligt alternativ att inte behandla alls. Vi har goda erfarenheter av behandling



En grupp japanska forskare ledda av Marito Araki rapporterar att de har hittat en mekanism som kan förklara hur mutationer i kalretikulin-genen bidrar till dess onkogen egenskaper.

med lågmolekylärt heparin och aspirin. Pegylerat interferon är ett bra alternativ vid graviditeter hos kvinnor med högrisks-PV, sade Martin Griesshammer.

Det är nätverket European LeukemiaNet som har samlat ihop uppgifterna och kvinnorna som ingår i studien kommer från Frankrike, Italien, Serbien, Rumänien, Schweiz och Tyskland.

SVENSKA MPN-REGISTRET GER TYDLIGARE BILD AV NYA FALL

Sedan år 2008 ska nydiagnostiserade fall av myeloproliferativa neoplasmer rapporteras till det svenska MPN-registret. På EHA presenterades data om de 3 167 patienter som registrerades under åren 2008-2014. Registret omfattar PV, essentiell trombocytemi (ET), myelofibros (MF), kronisk eosinofil leukemi (KEL) och ospecificerad MPN (MPN UNS) (abstract P670).

– Genom registret kan vi se hur sjukdomen presenterar sig vid tidpunkten för

diagnos, fördelningen av mutationer och hur klinikerna planerar behandlingen av patienterna. Eftersom registret ska innehålla alla nydiagnostiserade fall får vi en bra bild av hur det verkligen ser ut för de här patienterna, sade Marie Lindgren vid Kalmar sjukhus.

Den rapporterade årliga incidensen av MPN var 4,8 fall per 100 000. De största diagnosgrupperna var ET (40 procent) och PV (35 procent).

Genen som kodar för kalretikulin (CALR) är muterad i ungefär 40 procent av alla patienter med myeloproliferativa neoplasmer, men det är ännu inte känt vilken roll dessa mutationer har i sjukdomsutvecklingen. Nu rapporterar en grupp japanska forskare att de har hittat en mekanism som kan förklara hur mutationer i kalretikulin-genen bidrar till dess onkogen egenskaper (abstract S456).

– Vår slutsats är att muterat CALR inducerar trombopoietinberoende tillväxt genom att aktivera JAK2-signalvägen via c-MPL. På så sätt bidrar CALR-mutation till utvecklingen av myeloproliferativa neoplasmer, sade Marito Araki från Department of Transfusion Medicine and Stem Cell Regulation vid Juntendo University Graduate School of Medicine i Tokyo.

”Vår slutsats är att muterat CALR inducerar trombopoietinberoende tillväxt genom att aktivera JAK2-signalvägen via c-MPL.”

EFFEKTIV TERAPI VID SVÄRBEHANDLAT MYELOM

Daratumumab, en monoklonal antikropp som är riktad mot proteinet CD38 på cancercellerna, har i flera studier visat god effekt hos patienter med recidiverande och/eller refraktärt myelom. Färska resultat från den kliniska studien POLLUX presenterades under

presidentsymposiet på årets EHA. Daratumumab har både direkt och indirekt tumörcellsödande aktivitet. Till exempel påverkar läkemedlet tumörens mikromiljö, främjar expansion och aktivering av T-celler och reducerar antalet CD38-positiva, immunsuppressiva regulatoriska T-celler.

– De immunreglerande effekterna kan förklara det djupa och varaktiga behandlingssvaret som ses med daratumumab, sade Meletios Dimopoulos vid National and Kapodistrian University of Athens i Grekland.

POLLUX är en fas III-studie där daratumumab ges som tillägg till behandling med lenalidomid och dexametason (abstract LB2238).

Tillägg med daratumumab gav en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med enbart lenalidomid och dexametason (63 procent minskad risk för progression eller död, medianuppföljningstid 13,5 månader).

– Vi ser en oöverträffad skillnad mellan behandlingsarmarna till daratumumabs fördel. Median-PFS är 18 månader för kontrollarmen, medan den ännu inte har nåtts för daratumumab-armen, sade Meletios Dimopoulos.

Daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason gav djup och varaktigt respons.

– Nitiotre procent av patienterna fick minst partiell respons, men hela 43 procent uppnådde komplett respons eller bättre. Mediantid till respons var kort. Patienterna svarade på behandlingen inom en månad. Med kontinuerlig behandling fortsatte responsen att förbättras, sade Meletios Dimopoulos.

UPPMUNTRANDE RESULTAT VID AML OCH MDS

Flera studier kring användningen av eltrombopag, som stimulerar produktionen av trombocyter genom att binda till och aktivera trombopoietinreceptorn, presenterades på kongressen. Läkemedlet är godkänt för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (c-ITP), hepatit C-relaterad trombocytopeni och svår aplastisk anemi.

ASPIRE är en randomiserad fas II-studie där behandling med eltrombopag (EPAG) hos patienter med avancerat myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML) jämförs



med placebo (abstract S130). Resultaten visar att patienterna som behandlades med eltrombopag fick färre kliniskt relevanta händelser orsakade av trombocytopeni (CRTE), 54 procent jämfört med 69 procent i kontrollgruppen. Det var ingen skillnad i hur sjukdomen fortskred i de båda grupperna och överlevnaden (OS) var jämförbar. Andelen svåra blödningar var lägre i den EPAG-behandlade gruppen.

– Vi anser att resultaten är uppmuntrande och menar att eltrombopag förtjänar att studeras ytterligare i avancerad MDS och AML, sade Moshe Mittelman vid Tel Aviv Sourasky Medical Center i Israel, som presenterade studien.

Omkring 10 000 delegater deltog vid årets EHA-kongress. Många kom från länder som ligger långt från Europa, ett bevis på EHA:s viktiga roll som internationellt forum för kunskapsutbyte på det hematologiska området.

LÅNGTIDSBEHANDLING MED ROMIPILOSTIM OCH ELTROMBOPAG

Vid EHA presenterades också slutresultat kring säkerhet och effektivitet av EPAG-behandling av vuxna med c-ITP. Trehundra patienter, som tidigare deltagit i fyra olika EPAG-studier, har fortsatt med behandlingen i EXTEND-studien (abstract S517). Behandlingstiden är upp till åtta år, med en median på 2,4 år. Medeldygnsdosen var 50,2 mg/dag (1–75 mg/dag). Under behandlingen fick 14 procent av patienterna biverkningar som ledde till att behandlingen avslutades.

På kongressen presenterades också data från studier på patienter med c-ITP som behandlats med eltrombopag respektive fusionsproteinet romiplostim. Patienterna fick långvarig ökning av trombocytnivåerna och minskade blödningssymptom.

En liknande, mindre fas III-studie har gjorts för att utvärdera effekt och säkerhet vid långtidsbehandling med romiplostim hos 65 barn med kronisk ITP (abstract E1416). Romiplostim är ett fu-

sionsprotein som fungerar som agonist till trombopoietinreceptorn och stimulerar produktionen av trombocyter.

Forskarna konstaterar att romiplostimbehandling i upp till 5,2 år hos barn med c-ITP upprätthåller trombocytvärdet och att säkerhetsprofilen är i linje med det som setts i tidigare studier.

IMMUNTERAPI MED MODIFIERADE T-CELLER EFFEKTIVT VID SVÅR ALL

Principen bakom immunterapi är att stärka immunförsvarets egen förmåga att känna igen och döda cancerceller. Genom att utnyttja kroppens egna försvarsmekanismer är förhoppningen att behandlingen ska ge specifik och långvarig effekt.

I två studier som presenterades på EHA användes genetiskt modifierade T-celler för att angripa B-cells cancer. Tekniken bygger på att patientens egna T-celler tas ut ur kroppen och sammanförs med ett genmodifierat virus som bär på en konstruerad gen som kodar för en

Significant prolonged Overall Survival for Metastatic Colorectal Cancer patients^{1, 2, 3} and for Head and Neck Cancer patients^{4, 5}

(with RAS wild-type tumours / with Local Advanced and recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma)



Erbix® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF. Erbix är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). **Indikationer:** Erbix är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, RAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbix är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom. **Beredningsform och förpackningar:**

Erbix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbix ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **Varningar och försiktighet:** De vanligaste biverkningarna är hudreaktioner, som kan vara allvarliga, speciellt i kombination med kemoterapi. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, kan vara vanliga, i vissa fall dödliga. Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid minst en timme före administrering av cetuximab. Denna premedicinering rekommenderas

före alla påföljande infusioner. **Merck AB**, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com. För ytterligare information: www.fass.se. Erbix produktresumé Juni 2014.

¹ Van Cutsem et al. J Clin Oncol, 2015;33:692-700

² Heinemann et al. Lancet Oncology, 2014;15:1065-75

³ Karapetis et al. NEJM, 2008;359:1757-65

⁴ J.A Bonner et al. NEJM, 2006;354:567-78

⁵ J.B Vermorken et al. NEJM, 2008;359:1116-27

ERBITUX
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options



MERCK

”Vi kan detektera CAR-T-celler hos majoriteten av patienterna 18 månader efter infusionen. Efter ett år var den återfallsfria överlevnaden 60 procent och efter 2 år hade 53 procent av patienterna fortfarande komplett respons.”

chimär antigenreceptor (CAR). CAR-receptorn är en blandning mellan en T-cellsreceptor och en antikropp riktad mot CD19 på B-celler. T-cellerna amplifieras och förs sedan tillbaka till patienten, där de binder till CD19-positiva celler med CAR-receptorn och dödar dem.

I den första av studierna har 46 vuxna med recidiverande/refraktär B-ALL behandlats med CAR T-celler och forskarna har nu undersökt vilken roll sjukdomsördan har på behandlingsutfallet (abstract S498). Av de 46 patienterna hade 21 minimal kvarvarande sjukdom, medan 25 patienter hade morfologiskt detekterbar sjukdom i benmärgen.

Eftersom det visat sig att patienter med högre sjukdomsörda kan få svårare biverkningar har mängden T-celler som getts ändrats under studiens gång, så att patienter med minimal kvarvarande sjukdom fått 3×10^6 celler och de med morfologiskt detekterbar sjukdom bara fått 1×10^6 celler. Kompletta respons uppnåddes hos 91 procent av patienterna med minimal kvarvarande sjukdom och 75 procent i den andra gruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

En vanlig biverkning vid immunterapi är cytokinfrisättningssyndrom (CRS) som en följd av att en stor mängd leukemiceller sönderfaller. I studien fick 44 procent av patienterna med morfologiskt detekterbar sjukdom svår CRS, medan ingen av patienterna med minimal kvarvarande sjukdom fick det. Neurotoxicitet av grad tre och fyra drabbade 40 procent av patienterna i den första gruppen och 14 procent i den andra.

– Det här är den största serien med CAR-T-cellsbehandlade vuxna patienter med r/r B-ALL. Patienter med minimal kvarvarande sjukdom vid tidpunkten för T-cellsbehandling tycks svara bättre på

behandlingen i termer av toxicitetsprofil och långtidsöverlevnad, sade Jae-Hoo Park vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i USA, som presenterade resultaten.

HÄLFTEN FORTFARANDE I REMISSION EFTER TVÅ ÅR

Liknande CAR-T-celler, men riktade mot en annan epitop på CD19, har använts för behandling av barn med r/r ALL. På kongressen presenterades uppdaterade resultat från en fas I/IIa-studie i vilken 59 barn och unga vuxna behandlats med så kallade CTL019-celler (abstract S497).

Patienternas medianålder var elva år (20 månader – 24 år). Av de 59 patienterna hade tre av fyra detekterbar sjukdom före behandlingen. Drygt en fjärdedel av patienterna hade haft sjukdom i CNS det senaste året före behandling. Hälften av patienterna hade mer än fem procent blaster i benmärgen. En månad efter infusion av T-cellerna hade 93 procent av patienterna uppnått komplett remission och samtliga hade remission i CNS. Fyra (motsvarande sju procent) svarade inte alls på behandlingen. Alla dessa hade mer än 50 procent blaster i benmärgen.

De allra flesta patienter, 88 procent, fick cytokinfrisättningssyndrom, vilket kunde hävas med anti-IL-6-behandling (tocilizumab). Genom att mäta markörerna IFN-gamma, sgp130 och IL1-RA under de första 72 timmarna kunde forskarna förutsäga vilka patienter som löpte störst risk att utveckla allvarlig CRS.

Förhoppningen är att de genetiskt modifierade T-cellerna ska finnas kvar i benmärgen långt efter infusionen, eftersom det skulle öka möjligheterna för bestående sjukdomskontroll.

– Vi kan detektera CAR-T-celler hos majoriteten av patienterna 18 månader

efter infusionen. Efter ett år var den återfallsfria överlevnaden 60 procent och efter 2 år hade 53 procent av patienterna fortfarande komplett respons, sade Shannon Maude vid The Children's Hospital of Philadelphia i USA.

NY EPIGENETISK MEKANISM UPPTÄCKT

Behandlingsresistens är relativt vanligt hos patienter med AML och bidrar till sjukdomens höga dödlighet. På senare år har forskning visat att epigenetiska mekanismer, det vill säga sådana som påverkar geners uttryck utan att påverka själva den genetiska koden, kan påverka hur tumörer svarar på behandling. Nu har forskare kunnat visa en ny mekanism där förlust av histonmetyltransferas EZH2 leder till resistens mot standardkemoterapi (abstract S460). Till forskarnas förvåning gav förlusten korsresistens mot både cytarabin och daunorubicin. När forskarna studerade proteinuttrycket av EZH2 i tumörceller från AML-patienter fann de att minskat uttryck var signifikant associerat med försämrad total överlevnad och återfallsfri överlevnad. När de undersökte mekanismerna vidare upptäckte de att förlust av EZH2 berodde på posttranslationella mekanismer där cyklin-beroende kinas 1 (CDK1) bidrar till ökad nedbrytning av EZH2 i proteasomen. Detta i sin tur ledde till uppreglering av HOX-gener och transportproteinet MRP1, multi-drug resistance-associated protein-1. Genom att hämma CDK1 på farmakologisk väg, respektive behandla med proteasomhämmaren bortezomib, kunde forskarna öka EZH2-nivåerna och delvis återställa cellernas känslighet för cytostatika. Forskarna bakom studien menar att det kan vara möjligt att återställa läkemedelskänslighet hos AML-patienter genom att återställa EZH2-proteinuttryck med proteasomhämmare och kombinera med konventionell behandling. Stephanie Göllner vid University Hospital, Halle i Tyskland, beskrev ett patientfall där alla tillgängliga behandlingsalternativ hade prövats:

– Vi behandlade patienten med bortezomib och sedan cytarabin vilket ledde till komplett remission. Patienten kunde genomgå transplantation och är fortfarande i remission.

REFERENSER

S145 Johan Richter, Francois-Xavier Mahon, Joelle Guilhot et al: Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial.

LB618 Giuseppe Saglio, Tamas Masszi, María Teresa Gómez Casares et al. Results from enestfreedom: treatment-free remission (TFR) following frontline nilotinib (nil) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP).

LB237 Timothy P Hughes, Carla Boquimpani, Naoto Takahashi et al: Results from enestop: treatment-free remission (TFR) following switch to nilotinib (nil) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP).

S110 Martin Griesshammer, Annalisa Andreoli, Stefanie Schauer et al: Outcomes of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV).

P670 Björn Andréasson, Marie Lindgren, Erik Ahlstrand et al: 3167 newly diagnosed MPN patients, a report from the Swedish MPN registry.

S456 Marito Araki, Yinjie Yang, Nami Masubuchi, et al: Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms

LB2238 Meletios A Dimopoulos, Albert Oriol, Hareth Nahi et al: An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX.

E1416 Michael Tarantino, James Bussel, Victor Blanchette et al: Safety and efficacy of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP).

S130 Moshe Mittelman, Uwe Platzbecker, Boris Afanasyev et al: Thrombopoietin receptor agonist eltrombopag for advanced mds or aml and severe thrombocytopenia: 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II ASPIRE study.

S517 James Bussel, Mansoor N Saleh. Final safety and efficacy results from the extend study: treatment with eltrombopag (EPAG) in adults with chronic immune thrombocytopenia (CITP).

E1415 Guillaume Moulis, Sophie Guénin, Nicolas Limal et al: Seasonal variations of primary immune thrombocytopenia incidence in adults.

LB237 Timothy P Hughes, Carla Boquimpani, Naoto Takahashi et al: Results from ENE-Stop: treatment-free remission (TFR) following switch to nilotinib (nil) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP).

S498 Jae Park, Isabelle Riviere, Xiuyan Wang et al: Impact of disease burden on long-term outcome of CD19-targeted car modified T cells in adult patients with relapsed B-ALL.

S497 Shannon Maude, David Teachey, Susan Rheingold et al. Durable remissions after monotherapy with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory ALL.

S460 Stefanie Göllner, Shuchi Agrawal-Singh, Thomas Oellerich et al: A novel epigenetic resistance mechanism to the FLT3 inhibitor PKC412 induces cross-resistance to standard chemotherapy in acute myeloid leukemia (AML).

KARIN SÖDERLUND LEIFLER,
MED DR OCH FRILANSSKRIBENT



Nu även som APP

Nu finns medicininstruktioner.se även som APP!

- Du som arbetar inom sjukvården får tillgång till samtliga instruktionsfilmer och du får pushnotiser när nya filmer publiceras.

**Laddas ner gratis på App Store
eller Google Play**



Ny ordförande i Svenska KLL-gruppen

Till en början var siktet inställt på en tjänst som barnläkare men ödet ville annorlunda. Nu tar hon över ordförandeklubban i Svenska KLL-gruppen.

– Det känns både roligt och spännande att ta över i en tid då det händer så mycket på KLL-fronten, säger nyblivna ordföranden Maria Strandberg, överläkare på hematologen vid medicinkliniken på Sundvalls sjukhus.

Med över 500 nya fall per år är kronisk lymfatisk leukemi, KLL, den leukemi som är vanligast förekommande i Sverige. KLL är en obotlig form av blodcancer som vanligtvis utvecklas långsamt. Ofta upptäcks sjukdomen i samband med en rutinkontroll innan några symtom har gjort sig påminda. Som många andra blodcancersjukdomar kan KLL skilja sig väldigt mycket åt mellan olika patienter.

– Tack vare framstegen inom cytogenetik har vi på senare år insett att KLL är en sjukdom som kan ha oerhört många ansikten, säger Maria Strandberg. Vissa patienter klarar sig helt utan behandling medan andra måste behandlas direkt.

Det beror förstås på många olika faktorer, som patientens ålder och eventuell samsjuklighet, men även på sjukdomens genetiska egenskaper. Om det vill sig illa kan KLL ge allvarliga, ibland livshotande komplikationer såsom anemi, infektioner och behandlingskrävande benmärgssvikt.

TOG FRAM FÖRSTA VÅRDPROGRAMMET

Maria Strandberg har varit verksam i Svenska KLL-gruppen från det att den startades år 2004 på initiativ av Eva Kimby och Richard Rosenquist, och hon har varit med om att ta fram det första vårdprogrammet 2006.

MARIA STRANDBERG

Ålder: 49

Bor: I hus i Sundsvall, men uppväxt i Västerbotten

Familj: Man och barn

Fritid: Älskar att springa, spela golf, åka slalom, cykla racer och läsa böcker. "Och så är jag helt tokig i fritt fall, berg- och dalbanor och allt som snurrar!"





Maria Strandberg, överläkare i Sundsvall, är ny ordförande i Svenska KLL-gruppen. Hon tar över i en tid då det händer mycket vad gäller behandlingen av kronisk lymfatisk leukemi.

– Sedan dess har det hunnit hända väldigt mycket – dels i termer av hur mycket vi kan och förstår, men också vad gäller behandlingsmöjligheter, säger hon. Det är ju inte så länge sedan vi i stort sett bara hade klorambucil, ett riktigt gammalt cellhämmande läkemedel, att erbjuda.

Sedan började det dyka upp nya behandlingsalternativ. Det visade sig att CD-52-antikroppen alemtuzumab hade god effekt vid KLL. Och så kunde man lägga till en annan antikropp, rituximab. Om patienterna var någorlunda unga och starka kunde man lägga till cyklofosamid och fludarabin.

De senaste tillskotten i behandlingsarsenalen är idelalisib och ibrutinib, två nya tablettbehandlingar som verkar genom att blockera receptorer på tumörcellerna, och ännu fler är på gång.

– Det är väldigt tillfredsställande att som doktor kunna erbjuda ännu en behandling när den förra inte längre fungerar. Jag har en patient nu som får idelalisib som femte linjen. Vi hade försökt med det mesta, men antingen sviktade han efter ett tag eller så förvärrades sjukdomen under pågående behandling. Det har räddat hans liv och det hade inte gått för bara några år sedan.

Den snabba utvecklingen visar också på vikten av ständig fortbildning för hematologiska specialister, något som Maria Strandberg brinner för. Hon är även ordförande i fortbildningsutskottet inom ramen för Svensk Förening för Hematologi. Föreningen har ända sedan 1985 årligen ordnat fortbildningsdagar, en satsning som är mycket uppskattad av landets hematologer. I år arrangeras utbildningsdagarna i Uppsala och programmet bjuder på kvalificerad utbildning inom olika delar av klinisk hematologi, både vad gäller frontlinjeforskning och praktisk sjukvård.

– De här dagarna i oktober är en årlig höjdpunkt som lockar kvalificerade föreläsare som ger deltagarna senaste nytt över hela fältet, säger Maria Strandberg. Det är en förmån att få vara med och ordna ett så viktigt arrangemang.

Det var i maj som Maria Strandberg valdes till ny ordförande i Svenska KLL-gruppen efter Per-Ola Andersson, men det var nära att det inte alls blev hematologi.

– Jag hade inte en tanke på att bli medicinare och absolut inte hematolog, säger Maria Strandberg som till en början var helt inställd på att bli barnläkare.

"HELT FAST I HEMATOLOGIN"

Nu slumpade det sig emellertid så att det inte fanns något vikariat på barnkliniken i Sundsvall när Maria Strandberg för första gången skulle pröva sina vingar efter AT-tjänstgöringen, men väl på medicin. Det var på Örnsköldsviks sjukhus. Sedan blev det ST på medicinkliniken och när de efter någon månad hörde av sig från barnkliniken och sade att en lucka hade dykt upp – då var hon redan fast. Så småningom blev det även ST-tjänstgöring i internmedicin och hematologi.

– Och det är jag jätteglad för idag, skrattar Maria Strandberg. Nu har jag varit Västernorrlands läns landsting trogen i snart ett kvartssekel och jag har ingen som helst lust att flytta på mig. Jag är en utpräglad kliniker och det passar mig perfekt att arbeta på ett länssjukhus där jag får hålla på med många olika patienter och diagnoser. Jag tror att vi har en väldigt spännande tid framför oss – inte minst inom KLL.

PETER LUNDSTRÖM, MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: HÅKAN HUMLA





UPPSALA
UNIVERSITET

UPPSALAKURSERNA

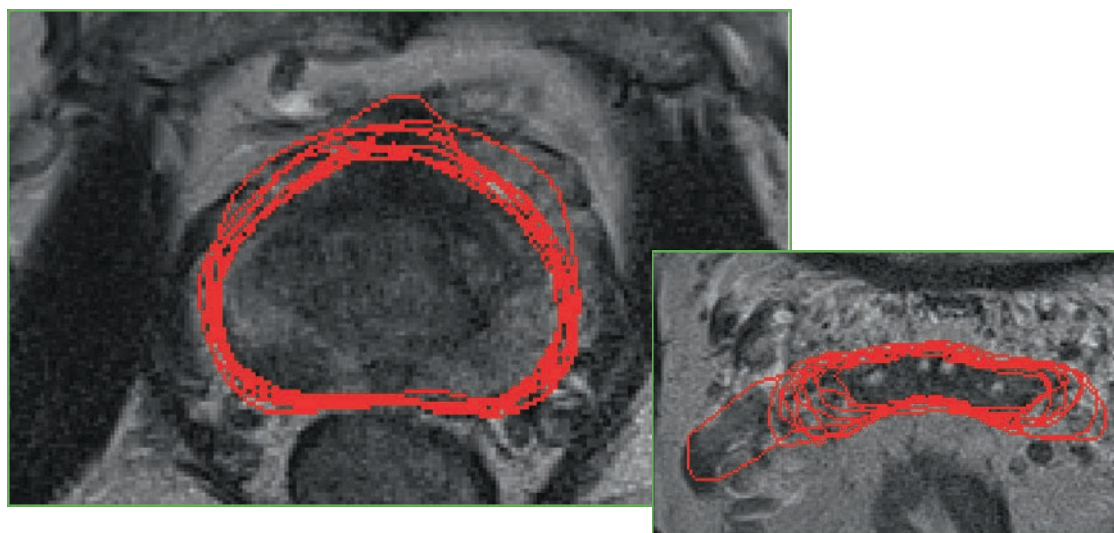
Magnetresonanstomografi vid dosplanering av strålterapi

kurs i Uppsala 10-12 oktober

Ett syfte med kursen är att ge fördjupad kunskap om hur MR-bilder ska tolkas vid strålterapitillämpning.

Ett annat syfte är att förmedla kunskap om betydelsen av högkvalitativ bildinformation för optimal handläggning av patienten.

I kursen ingår interaktiv dosplanerings-inritning av tumörer på MR-bilder av hjärntumörer, prostatacancer, rektalcancer och huvud-/halscancer.



Exempel på variation i utritning av prostata och vesiklar på MR

För anmälan och ytterligare information:

www.uppdragsutbildning.uu.se

Postgraduatekurs Prostatacancer

Sedan slutet av 1980-talet har AstraZeneca arrangerat en postgraduate-kurs om prostatacancer. Det har varit en mycket uppskattad kurs som av många betraktats självklar som ett led i fortbildningen för specialister inom urologi och onkologi. Sedan 2012 är Amgen medarrangör.

Kursen kommer att hållas på Steningevik, Märsta den 21 – 23 november 2016.

Kursledare och moderatorer är urolog Ola Bratt och onkolog Ingela Franck Lissbrant.

Målsättningen är att täcka in hela fältet om handläggning av män med misstänkt eller bekräftad prostatacancer. Lärare för kursen är urolog Göran Ahlgren, Malmö, onkolog Jon Kindblom, Göteborg, radiolog Fredrik Jäderling, Stockholm, kurator Elisabeth Skeppner, Örebro.

Sista svarsdatum är 30 september 2016 och antagning till kursen meddelas inom en vecka efter ansökningstidens slut.

Inbjudan och anmälningsformulär finns hos ansvarig huvudman. För anmälan till kursen kontakta Christina Ebbesson via e-post christina.ebbesson@astrazeneca.com

Tid	21 – 23 november 2016
Kostnad	Pris för hotellrum är 2.562 kr/natt inkl moms. Resa och logi (bokning samt kostnad) står deltagarna själva för. AstraZeneca/Amgen står för kurskostnader och förtäring.
Plats	Steningevik, Märsta, www.steningevik.se
Kontaktperson	Christina Ebbesson AstraZeneca Nordic-Baltic Terapiområde onkologi tel: 08-553 260 00 e-post: christina.ebbesson@astrazeneca.com

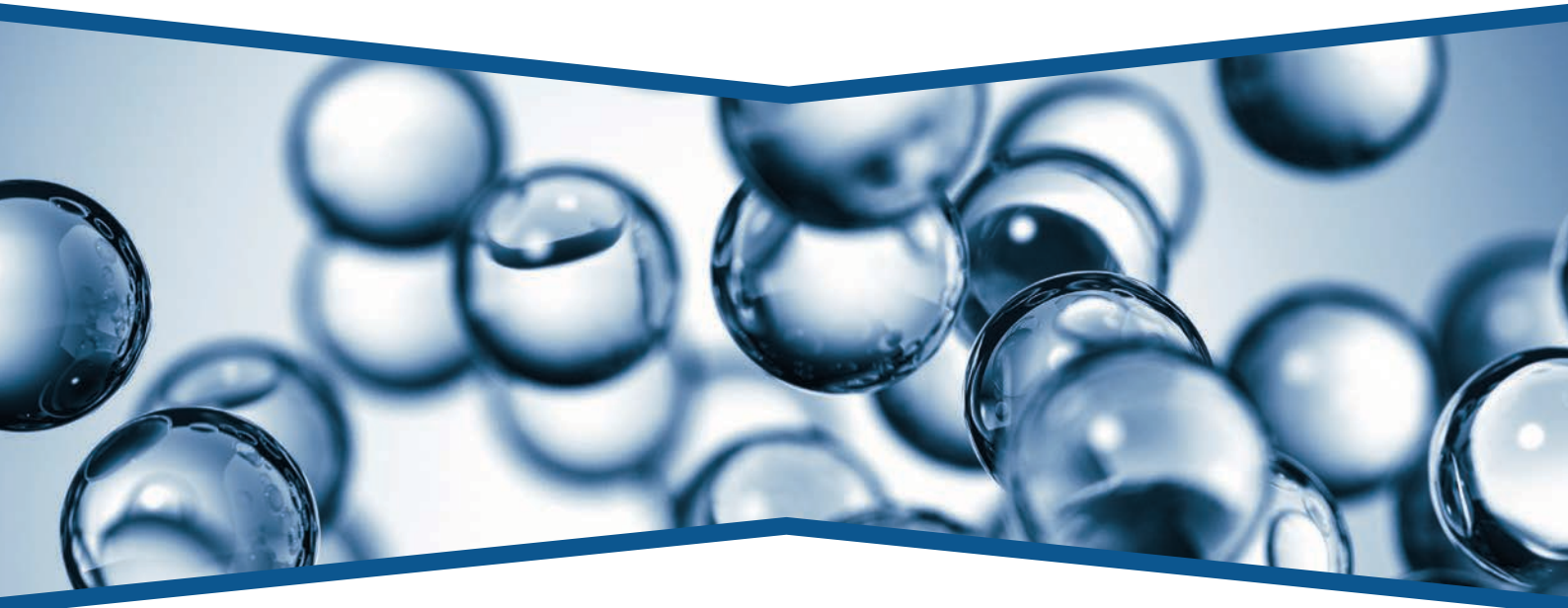


AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
www.cancer.nu



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

INBJUDAN TILL IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



20 - 21 OKTOBER 2016

Scandic Continental • Vasagatan 22, Stockholm

TORSDAG 20 OKTOBER

- 09.30 - 10.00 Registrering och kaffe
10.00 - 10.15 Välkommen & information
Rolf Kiessling & Andreas Lundqvist, *Karolinska Institutet*
Ulrika Brunell-Abrahamsson, *Bristol-Myers Squibb, seminarieledare*
10.15 - 12.00 Immunologi – introduktion
Klas Kärre, *Karolinska Institutet och ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd*
12.00 - 13.00 Lunch
13.00 - 14.00 Forts. Immunologi – introduktion
14.00 - 14.15 Bensträckare
14.15 - 15.15 Tumörimmunologi
Rolf Kiessling
15.15 - 15.45 Kaffe
15.45 - 16.45 Cancervacciner
Andreas Lundqvist
16.45 - 17.00 Bensträckare
17.00 - 18.00 Antikroppsterapi
Jeanette Lundin, *Karolinska Institutet*
18.15 - Middag

FREDAG 21 OKTOBER

- 8.30 - 9.30 Adoptiv cellterapi
Per Marits, *Karolinska Institutet*
9.30 - 10.00 Kaffe
10.00 - 12.00 Immunterapi i kliniken
Gustav Ullenhag, *Akademiska Sjukhuset*
12.00 - 13.00 Lunch
13.00 - 14.30 Gruppdiskussioner & examination
Andreas Lundqvist, Rolf Kiessling, Gustav Ullenhag

ANMÄLNINGSFÖRFARANDE OCH FRÅGOR

- Via epost eller telefon till Ulrika Brunell-Abrahamsson,
✉ ulrika.brunellabrahamsson@bms.com
☎ 08-585 07 318



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE MARS 2016 ONCSE16NP01906-01

Sök anslag från Cancerfonden

- Postdoktortjänst, 3 år
- Junior Investigator Award, 6 år
- Senior Investigator Award, 6 år
- Junior Clinical Investigator Award
(50%) 2 x 3 år
- Senior Clinical Investigator Award
(50-70%) 2 x 3 år
- Forskarskola, 3 år

Sista ansökningsdatum är den 29 september 2016.

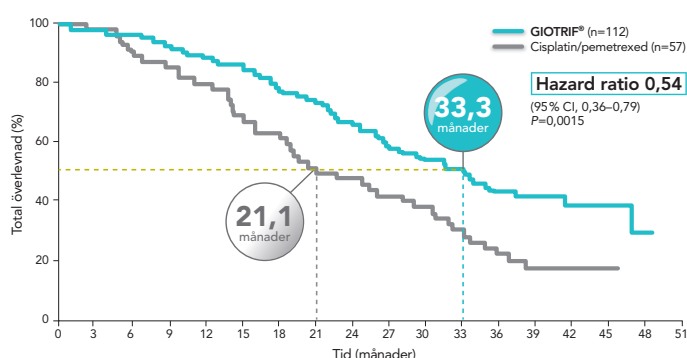
Läs mer på cancerfonden.se/forskning

2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

GIOTRIF® (afatinib) – irreversibel ErbB-familjeblockerare för patienter med EGFR M+ NSCLC



LUX-Lung 3 OS-data: Planerad subgruppsanalys – deletion 19-patienter²



- **46% minskning** av den relativa mortalitetsrisken hos deletion 19-patienter (HR 0,54; 95% KI 0,36–0,79; p=0,0015)².
- **53% minskning** av den relativa risken för tumörprogression hos patienter med vanliga mutationer (HR 0,47; 95% KI 0,34–0,65; p<0,001)^{1,*}.

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

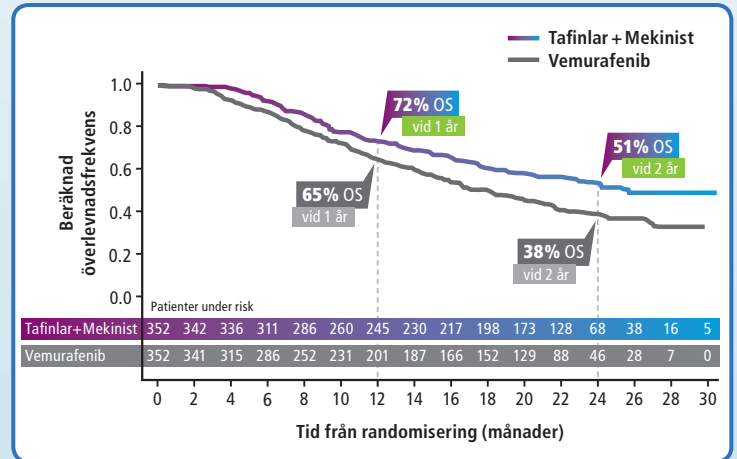
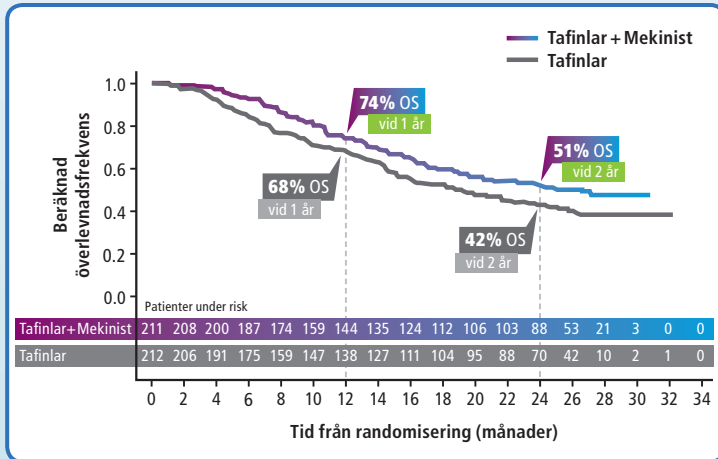
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI samt lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 31 mars 2016. För pris och ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 2100.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.

Behandling med Tafinlar + Mekinist i 1:a linjen påvisar större OS effekt än vid behandling med BRAF inhibitor i monoterapi

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

	COMBI-d		COMBI-v	
	Tafinlar + Mekinist	Tafinlar	Tafinlar + Mekinist	Vemurafenib
1 år OS (% patienter)	74%	68%	72%	65%
2 år OS (% patienter)	51%	42%	51%	38%
Median OS	25.1 månader	18.7 månader	25.6 månader	18.0 månader

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivningsinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-09-24.

Mekinist® (trametinib) Rx, EF, ATC-kod: L01XE25

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivningsinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

Referenser: 1. Adapted from Long GV, et al. Lancet. Published online ahead of print May 31, 2015. 2. Adapted from Tafinlar Summary of Product Characteristics; 2015. 3. Tafinlar produktresumé 2015-09-24. 4. Updated OS analysis COMBI-v, adapted from Caroline Robert oral presentation ECCO 2015.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.