

# Onkologi i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

**NYA CANCER-**  
samordnaren  
**KOMBINERAR**  
forskning och  
vårdplanering

**CANCERKOMPISAR**  
– stöd som fyller stort behov

Stamceller som mål för  
bröstcancerbehandling

**RCC:** Förebyggande  
insatser måste öka

**NYA RÖN OM ADT**  
förändrar **VÅRDEN**

**”Fler studier bör initieras om  
äldre med högmaligna gliom”**



# DET ÄR INTE MIN HOBBY DET ÄR MITT LIV

- Jämförbar effekt\* med sunitinib gällande PFS, enligt oberoende granskning.<sup>1</sup>
- >2 års total överlevnad – ingen visad skillnad mot sunitinib ( $p=0,24$ ).<sup>2</sup>

\* Non-inferior 1.05 (95% CI, 0.90 to 1.22)

  
**Votrient**<sup>®</sup>  
pazopanib

**Referenser:** 1. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Eng J Med* 2013; 369: 722–731. 2. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. *N Eng J Med* 2014; 370: 1769–1770.

**Votrient (pazopanib), F, Rx, ATC-kod:** L01XE11. **Beredningsform:** Tabletter å 200 mg eller 400 mg. Verksamma beståndsdelar: pazopanib. **Indikationer:** Votrient är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom. Votrient är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerad mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling. **Varningar och försiktighet:** Votrient är kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen (pazopanib) eller mot något hjälpämne som anges under "Innehåll" i produktresumén. Fall av leversvikt har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. Patienter >60 år kan visa ökad risk för förhöjda ALAT värden. I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). Även allvarliga fall av, bland annat, interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) /reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS), hjärt-dysfunktion/hjärtsvikt, venösa tromboemboliska händelser, aterotrombotiska händelser, allvarliga blödningar, hypotyreoos, proteinuri, samt pneumothorax har rapporterats. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och hantering, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2016.11.10.

Novartis Sverige AB, Box 1150, 183 11 Täby. Telefon 08-732 32 00, [www.novartis.se](http://www.novartis.se)

# redaktörens rader



## Cancersamordnare med trygg magkänsla

Nu har nummer fem av *Onkologi i Sverige* landat på ditt bord!

**D**en här gången presenterar vi Sveriges nya cancersamordnare – professor Beatrice Melin i Umeå. Hon kombinerar det nya krävande uppdraget med sin fortsatta forskning, ett upplägg hon är van vid sedan hon varit cancerforskare på halvtid och verksamhetschef vid Regionalt cancercentrum Norr på den andra halvtiden. Hon uppskattar både det kreativa kunskapssökandet i forskningen och strategiarbete med strukturerad planering och uppföljning – och hon menar också att de två spåren befruktar varandra.

Beatrice Melin går mycket på magkänsla och har inte haft någon plan för sin yrkeskarriär. Uppväxten i en trygg lantbrukarfamilj på Gotland har gett henne en självkänsla som gjort att hon vågat ta vara på de möjligheter som öppnats. Möte henne i ett reportage av Helene Wallskär och Jan Lindmark på sidan 14.

När omkring 61 000 personer årligen insjuknar i cancer kan man anta att över 350 000 är anhöriga eller närstående i cancervården – varje år. På sidan 22 redogör professor Mef Nilbert och sjuksköterskan Magdalena Andersson för initiativet Cancerkompisar, och vad möjligheten att kunna dela erfarenheter med andra cancerberörda kan innebära. Kvinnorna bakom Cancerkompisar anser att närståendefrågan måste synliggöras eftersom det handlar om en stor och växande grupp som behöver stöd – och som också löper risk för egen sjuklighet. Med rätt insatser är detta ett område där det finns möjlighet att förebygga ohälsa.

Den här utgåvan bjuder också på ny kunskap om behandling av högmaligna gliom (sidan 28), en översikt av irreversibel elektroporation, IRE, vid levertumörer (sidan 52) och en genomgång av vikten att slå ut även den vilande tumörcellspopulationen vid spridd bröstcancer (sidan 78).

På sidorna 34-44 refereras årets Kicki Waller-möte av bröstoncologen Elisabet Lidbrink och bröstkirurgen Hanna Fredholm, som båda uppskattar detta speciella kunskapsutbyte om bröstcancer. Bland annat ska en ny studie göras av kvinnor som gör avbrott i hormonbehandlingen, skaffar barn, ammat och återupptar hormonbehandlingen – något som kommer att ge ny värdefull kunskap om konsekvenserna av ett avbrott i rekommenderad behandling.

Har du förslag eller önskemål om innehåll – hör av dig till mig på [gitte@onkologiisverige.se](mailto:gitte@onkologiisverige.se) eller på 0768-67 50 55.

Med hopp om intressant och lärorik läsning!  
*Gitte Strindlund*  
Chefredaktör



Omslagsfoto: Jan Lindmark

# 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-post: ois@pharma-industry.se  
Webbplats: 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

# OPDIVO är ett av NT-rådets rekommenderade förstahandsval vid 2L NSCLC<sup>1</sup>

## OPDIVO VID NSCLC AV SKIVEPITELTYP 2L

- Rekommenderat som ett av förstahandsvalen vid NSCLC av skivepiteltyp<sup>1</sup>
- Nästan tre gånger bättre överlevnad jämfört med docetaxel (HR 0,62 (95% CI: 0,47–0,80))<sup>2</sup>
- Inget krav för test för PD-L1<sup>1</sup>

## OPDIVO VID NSCLC AV ICKE-SKIVEPITELTYP 2L

- Rekommenderat som ett av förstahandsvalen vid NSCLC av icke-skivepiteltyp vid PD-L1  $\geq 1\%$ <sup>1</sup>
- Överträffad medianöverlevnad med 17,7 månader<sup>3</sup>

## HÖGSTA BETYGG FÖR OPDIVO I ESMO-MCBS<sup>4</sup>

- Rekommenderat i ESMO Guidelines<sup>5</sup> och högsta poäng i ESMO-MCBS

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

2 Borghai *et al.*, ASCO 2016: Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses.

3 Borghai H, Paz-Ares L, Horn L *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39. Supplementary appendix.

4 N.I. Chery *et al.* *Annals of Oncology* 26: 1547–1573, 2015.

5 Novello *et al.* Metastatic non-small-cell-lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5):v1-v27, 2016.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**OPDIVO**<sup>®</sup> (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
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad 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 och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut grafitversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Texten är baserad på produktresumé: 18 september 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, [www.bms.se](http://www.bms.se)



# innehåll



14



20



52



38



60



## Cancerprofilen

Cancersamordnaren som också är forskare  
*Helene Wallskär*

14

## Levermetastaser

IRE öppnar för nya möjligheter  
*Petter Frühling*

52

## Bröstcancer

Vilande populationer av tumörceller måste slås ut  
*Johan Hartman*

78

## Närstående

Så här fungerar Cancerkompisar  
*Mef Nilbert, Magdalena Andersson*

22

## RCC i samverkan

Mer måste göras för att förebygga cancer  
*Shirin Bartholdsson*

58

## Utbildning

Inbjudan till utbildning om sekvensbehandling inom HCC

82

## Maligna gliom

Fler studier bör göras på äldre  
*Michael Bergqvist m fl*

28

## Metastasering

Därför har behandlingen inte alltid avsedd effekt  
*Hanna Nyström*

62

## Redaktörens rader

3

## Vetenskapligt referat

Kicki Waller-mötet trollband åhörarna  
*Elisabet Lidbrink, Hanna Fredholm*

34

## Pankreascancer

Basal statistik – så ska den tolkas  
*Åke André-Sandberg*

68

## Redaktionsråd

4

## Prostatacancer

Ny kunskap om ADT förändrar vårdprogram  
*David Kudrén*

46

## GI-cancer

Ny värdefull kunskap med hem från ESMO  
*Åke Berglund*

74

## Notiser

8



# CYRAMZA® (ramucirumab)

RAINBOW: MEDIANVÄRDE FÖR  
TOTAL ÖVERLEVNAD (MÅNADER)<sup>2</sup>

## NU REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET VID MAGSÄCKSCANCER<sup>1</sup>

CYRAMZA® (ramucirumab) är nu rekommenderat av NT-rådet för andra linjens behandling av patienter med magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången (GEJ), både i kombination med paklitaxel och som monoterapi.<sup>1</sup>

CYRAMZA  
+ paklitaxel  
**9,63**  
månader

Placebo  
+ paklitaxel  
**7,36**  
månader

HR [95% KI]=  
0,807 [0,678; 0,962], P=0,017

Förutom den av NT-rådet godkända indikationen vid magsäcks/GEJ cancer har Cyramza också terapeutisk indikation vid kolorektal cancer samt icke-småcellig lungcancer.



GASTRIC



CRC



NSCLC

**CYRAMZA i kombination med paklitaxel** är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi.

**CYRAMZA monoterapi** är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig.<sup>3</sup>

**CYRAMZA i kombination med FOLFIRI** (irinotekan, folsyra och 5-fluorouracil) är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (mCRC) med sjukdomsprogression under eller efter behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin.<sup>3</sup>

**CYRAMZA i kombination med docetaxel** är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi.<sup>3</sup>

HR=riskkvot, KI=konfidensintervall.

**Referenser:** 1. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/1/>. 2. Wilke H., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15 (11):1224-1235. 3. CYRAMZA produktresumé, [www.fass.se](http://www.fass.se)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**CYRAMZA 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (ramucirumab) ATC-kod: L01XC21. Indikationer:** CYRAMZA i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. CYRAMZA monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig. CYRAMZA i kombination med FOLFIRI (irinotekan, folsyra och 5-fluorouracil) är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (mCRC) med sjukdomsprogression under eller efter behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin. CYRAMZA i kombination med docetaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. För patienter med icke-småcellig lungcancer är ramucirumab kontraindicerat där det finns kaviterande tumörer eller där tumören involverar större blodkärl. **Varning:** Patienterna ska övervakas under infusionen för tecken på överkänslighet. Symtomen omfattade stelhet/tremor, ryggvärk/spasmer, bröstsmärta och/eller trängthet i bröstet, frossa, blodvällning, dyspné, väsande andning, hypoxi och parestesi. Vid allvarliga fall omfattade symtomen bronkospasm, supraventrikulär takykardi och hypotension. Ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en IRR av grad 3 eller 4. Patienter med skivepitelcancer löper högre risk att utveckla allvarlig pulmonell blödning. Patienter med okontrollerad hypertoni var exkluderade från studierna och behandling med ramucirumab ska inte påbörjas hos dessa patienter innan deras befintliga hypertoni är under kontroll. Ramucirumab ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig levercirros (Child Pugh B eller C), cirros med leverencefalopati, kliniskt signifikant ascites på grund av cirros eller hepatorenalt syndrom. **Datum för översyn av produktresumén:** 2016-01-25. **För ytterligare information och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se).** Rx, ej F



## Riskminskning med cabozantinib vid metastaserad njurcellscancer

Cabozantinib ger 3,3 månaders bättre PFS, progressionsfri överlevnad, jämfört med sunitinib för patienter med metastaserad njurcellscancer i första linjens behandling. Det motsvarar en riskminskning på 52 procent.

Det visar data som nyligen presenterades på ESMO, European Society for Medical Oncology, i Madrid.



– Vi har med hjälp av en oberoende radiologisk bedömning bekräftat den utvärdering som prövarna i Cabosunstudien tidigare gjort, så detta är solida data, säger Cabosunstudiens huvudprövare ◀ **Toni K Choueiri**, doktor och verksamhetschef vid Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA.

Den oberoende granskningen av Cabosunstudien visar en förlängd median-PFS (progressionsfri överlevnad) för tyrosinkinashämmaren cabozantinib jämfört med sunitinib hos patienter med metastaserad njurcellscancer (RCC); 8,6 månader för cabozantinib jämfört med 5,3 månader för sunitinib (HR 0,48,  $p=0,0008$ ). Det motsvarar en riskminskning med 52 procent för progression eller död (det gemensamma riskmått som bedömdes). Cabozantinib verkar genom att hämma blodkärlsinväxt via signalvägar.

– Behandlingen med cabozantinib resulterade i kliniskt meningsfull och statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad jämfört med sunitinib som initial riktad behandling hos patienter med metastaserad njurcellscancer, säger Toni K Choueiri.

Objective response rate, ORR, var 20 procent i cabozantinib-gruppen mot 9 procent i sunitinib-gruppen (ej signifikant) enligt Recist-kriterier, en vedertagen metod för att storleksbedöma tumörer. 75 procent av patienterna i cabozantinib-gruppen hade effekt av behandlingen.

Studien hade PFS som primär endpoint och var inte designad för att visa signifikant skillnad på total överlevnad (OS). Dock visade studien en tydlig och kliniskt relevant positiv trend avseende överlevnad; i median 26,6 månader för patienter på cabozantinib jämfört med 21,2 månader för patienter på sunitinib (HR 0,80,  $p=0,29$ ).

Enligt Toni K Choueiri bör patienter som liknar dem i studien vara aktuella för behandling med cabozantinib; patienter med metastaserad njurcellscancer med intermediär eller dålig prognos.

Biverkningar var jämförbara mellan de två behandlingarna och i linje med biverkningsmönstret för tyrosinkinashämmare; diarré, hypertoni, fatigue, förhöjt Alat, minskad aptit, PPES, trombocytopeni och stomatit.

## Stamcellsforskare får miljonpris

Fernströmstiftelsens Stora Nordiska Pris – ett av de största medicinska forskningspriserna i Skandinavien – går i år till stamcellsforskaren

### Jonas Friséén.

Jonas Friséén, professor vid Karolinska Institutet, får 2017 års stora nordiska pris av Eric K. Fernströms stiftelse för sin forskning om stamceller, framför allt hur dessa omsätts och förnyas i vuxna organ. Prissumman är en miljon kronor.

– Jag blev både överraskad och överväldigad när priskommittén ringde, berättar Jonas Friséén.

Jonas Friséén är en internationellt erkänd forskare och etablerade sig tidigt i karriären inom stamcellsområdet. Hans forskning handlar om cellnybildning i den vuxna kroppen. Förmågan att bilda nya stamceller – som i sin tur kan ge upphov till specialiserade celler – har stor betydelse vid sjukdomar som beror på förlust av celler, som till exempel Alzheimers.

Jonas Friséén har framför allt forskat på nybildning av celler i nervsystemet, men även i hjärta och i cancer. Det senare beskriver han som "en sorts cellnybildning som förlorat kontrollen". Hans intresse för stamceller föddes ur ett ögonblick. Det var när Jonas Friséén tittade på mikroskopbilder av en råtttryggmärg som han såg något oväntat.

– Den ena bilden föreställde en frisk råtttryggmärg, den andra var en skadad råtttryggmärg. Det såg ut som att nya celler spottades fram där skadan fanns, och det lyste upp som en julgran på bilden av den sjuka ryggmärgen, minns Jonas Friséén. I den friska ryggmärgen var stamcellerna inaktiva men i den skadade ryggmärgen hade de aktiverats och börjat bilda nya celler. Upptäckten var revolutionerande och ögonblicket framför mikroskopet gjorde att Jonas Friséén släppte alla andra forskningsspår.

Nu återstod att ta reda på om nervceller kan nybildas hos en vuxen människa. För att lyckas behövde Jonas Friséén ett sätt att åldersbestämma celler, för att på så vis se om de funnits med sedan födseln eller om de tillkommit senare i livet. Inspirerad av arkeologernas sätt att åldersbestämma fynd med hjälp av kol-14, kom han på en oortodox metod som kunde användas som åldersmarkör för cellerna.

– Vi drog nytta av kärnvapensprängningarna som ägde rum under kalla kriget. Enkelt uttryckt ledde dessa till en enorm produktion av radioaktiva ämnen som släpptes ned i atmosfären och som även togs upp av cellerna. Detta kunde vi använda oss av för att datummarka nervcellerna.

Sådana här kluriga lösningar är vad Jonas Friséén tycker är allra roligast med forskningen. Han tror att en stor dos nyfikenhet och oräddhet har varit bidragande orsaker till forskningsframgångarna.

– Jag är nog lite våghalsig av mig. Jag drivs av frågeställningen – finns det inget sätt att besvara frågan får man hitta nya sätt. Det här med kärnvapensprängningarna var ett långskott som ingen tidigare prövat. Det lät kul i teorin, men krävde att vi lärde oss massor av nya saker för att kunna få det att fungera i praktiken, säger Jonas Friséén.

Källa: Lunds universitet







# IBRANCE<sup>®</sup>

palbociklib

Behandling vid avancerad HR+/HER2- bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.<sup>1</sup>

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;

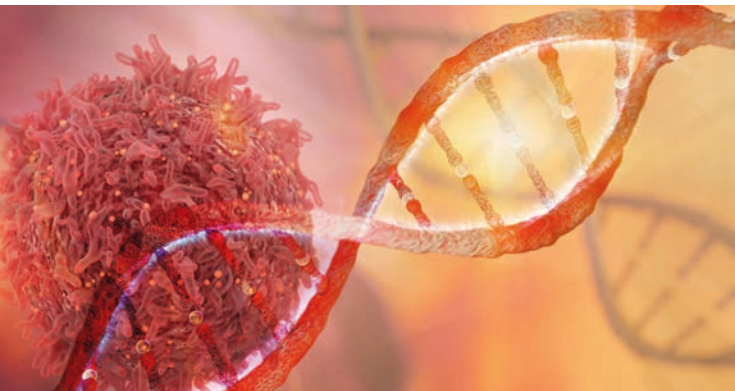
- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

**Ibrance<sup>®</sup> (palbociklib)**, L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, (F). Subvention med begränsning till behandling i kombination med en aromatashämmare. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se [www.fass.se](http://www.fass.se). För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Datum för översyn av produktresumén 2017-03.**

▼ 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. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

1. IBRANCE SmPC.



### Klartecken för ny immunterapi

EU-kommissionen har godkänt immunterapiläkemedlet Tecentriq för behandling av icke-småcellig lungcancer samt urinblåsecancer. Tecentriq är den första PD-L1-hämmaren som kommer att finnas tillgänglig för svenska patienter med dessa diagnoser.

Syftet med immunterapi mot cancer är att stärka immunförsvarets förmåga att bekämpa tumörceller. Cancerceller utvecklar nämligen en rad olika mekanismer för att undkomma immunförsvaret. Tecentriq (atezolizumab) är en antikropp som binder till ett protein (PD-L1) som medverkar till att hämma immunförsvaret. Genom att blockera PD-L1 kan Tecentriq återställa immunförsvarets möjligheter att känna igen och attackera tumörceller.

Godkännandet för behandling av lokalt avancerad eller spridd icke-småcellig lungcancer bygger bland annat på fas III-studien OAK. Denna studie omfattar patienter som tidigare behandlats med cytostatika och därefter antingen Tecentriq eller cytostatikaläkemedlet docetaxel.

Resultaten från studien visar att de som behandlades med Tecentriq hade en signifikant förlängd överlevnad jämfört med dem som fått standardbehandling med docetaxel (HR: 0.73; 95% KI: 0.62-0.87). De patienter som behandlades med Tecentriq hade en medianöverlevnad på 13,8 månader, 4,2 månader längre än dem som fått docetaxel, oavsett nivå på PD-L1-uttryck. För de patienter som uttryckte PD-L1 var medianöverlevnaden 5,4 månader längre med Tecentriq.

EU-godkännandet för Tecentriq för behandling av icke-småcellig lungcancer gäller för patienter som tidigare behandlats med cellgifter, oberoende av PD-L1 status. Patienter, som har en tumör med EGFR-mutation eller med ALK-positiva mutationer, ska också ha fått riktad behandling innan Tecentriq sätts in.

Godkännandet gäller även för behandling av lokalt avancerad eller spridd urinblåsecancer hos patienter som inte är lämpliga för cytostatikaläkemedlet cisplatin (första linjen), samt patienter som tidigare behandlats med cytostatika. Godkännandet bygger på två studier med totalt 1 369 patienter. Resultaten visar att Tecentriq ger långa behandlingssvar hos de patienter som svarar på behandlingen; i gruppen som tidigare behandlats med cytostatika var medianöverlevnaden efter ett år 39 procent. Bland dem som svarade var behandlingssvaret (i median) cirka tre gånger längre hos dem som svarade på behandling med Tecentriq jämfört med dem som svarade på behandling med cytostatika (21,7 månader respektive 7,4 månader). I gruppen som inte tidigare behandlats med cytostatika konstaterades en krympning av tumören hos 23 procent av patienterna och hos 9 procent hade tumören helt försvunnit. Medianöverlevnaden efter ett år var 57 procent för denna patientgrupp.

Källa: Roche

### Nya data: Kyprolis minskar risken för död i myelom med 24 procent

Nu kommer den första långtidsuppföljningen av fas III-studien ENDEAVOR där Kyprolis jämförts med Velcade vid behandling av myelom. Resultaten visar på ännu större skillnad än vad som kommit fram i tidigare analyser: de patienter som behandlats med Kyprolis lever hela nio månader längre än de som fått det äldre läkemedlet.

– En långtidsuppföljning som den här är inte bara hoppig för patienter som fått återfall i myelom, utan också för oss läkare som nu får ännu bättre kunskap att basera våra behandlingsbeslut på, säger Cecilie Hveding Blimark, hematolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och en av landets ledande myelomexperter.

Nyligen rönkte överlevnadsdata från fas III-studien ENDEAVOR stor uppmärksamhet då det stod klart att Kyprolis minskade risken för död i myelom med 21 procent jämfört med den äldre proteasomhämmaren Velcade (bortezomib), som idag är standardbehandling vid återfall i myelom. Nu visar en treårsuppföljning på ännu starkare siffror: behandling med Kyprolis och dexametason reducerar risken för död med hela 24 procent jämfört med bortezomib plus dexametason.

Den aktuella långtidsuppföljningen är en så kallad post-hoc-analys av total överlevnad (Overall Survival, OS) och långsiktig säkerhet av Kyprolis 56 mg/m<sup>2</sup> i kombination med dexametason (Kd56) jämfört med Velcade (bortezomib) plus dexametason (Vd) hos patienter som fått återfall och/eller inte längre svarar på sin behandling, så kallat relapsande/refraktär myelom. Uppföljningen är genomförd på begäran av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (US Food and Drug Administration). Patienter i fas III-studien ENDEAVOR följdes i minst tre år från det att de rekryterats. Resultaten som nu presenteras visar att den totala överlevnaden var nio månader längre i den grupp som fått Kyprolis-baserad behandling, 47,8 månader i median, jämfört med 38,8 i bortezomib-gruppen.

Källa: Amgen AB

### Chalmerist prisas för giftfri cancerbehandling

Simon Jademyr från Göteborg får Wimanska priset på 50 000 kronor av Sveriges Ingenjörer för bästa examensarbete på högskoleingenjörsutbildningen.

Simon Jademyr har studerat hur nanokristallin cellulosa, ett giftigt och miljövänligt nanomaterial, kan användas i behandling mot cancer.

Cyaniner kallas en grupp ämnen som har visat sig motverka tillväxt av tumörceller. För att ett ämne ska kunna ha effekt behöver det komma till rätt ställe i de angränsande cellerna. I sitt examensarbete har Jademyr gjort kemiska och spektroskopiska analyser för att undersöka hur cyaniner kan bäras fram till arvsanlagen (DNA) i cellerna med hjälp av nanokristallin cellulosa.

Examensarbetet "Nanocrystalline cellulose as a drug carrier for cyanine dyes to DNA" utfördes på högskoleingenjörsprogrammet i kemiteknik på Chalmers tekniska högskola i Göteborg.

Simon Jademyr föddes 1989 i Göteborg, växte upp på Orust och har bött större delen av sitt vuxna liv i Biskopsgården på Hisingen. Efter examensarbetet fortsatte han med masterstudier i läkemedelskemi på Göteborgs universitet och gör just nu ett mastersarbete på Köpenhamns universitet.

Källa: Sveriges Ingenjörer

# I Sverige har nu fler än 1300 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)<sup>1</sup>



## MALIGNT MELANOM

OPDIVO som monoterapi eller i kombination med YERVOY (ipilimumab) vid avancerat melanom. Jämfört med OPDIVO monoterapi har en ökning av PFS med kombinationen endast visats hos patienter med lågt tumör-uttryck av PD-L1.

## HUVUD- OCH HALSCANCER

OPDIVO vid huvud- och halscancer av skivepitel-typ (SCCHN) hos vuxna som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.

## LUNGCANCER

OPDIVO vid lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

## KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

OPDIVO vid reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) efter autolog stamcells-transplantation (ASCT) och behandling med brentuximab vedotin.

## UROTELCELLSCANCER

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av lokal icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna efter utebliven effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

## NJURCELLSCANCER

OPDIVO vid avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

<sup>1</sup> IMS försäljningsdata augusti 2017.

▼ 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
- reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad 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 och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Texten är baserad på produktresumé: 18 september 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, [www.bms.se](http://www.bms.se)



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE OKT 2017 1506SE17PR07925-01

**OPDIVO** + **YERVOY**  
(nivolumab) (ipilimumab)

REGIMEN

**OPDIVO**  
(nivolumab)

### Lovande modifiering av tarmflora

Levande mjölksyrabakterier, probiotika, kan förändra tarmfloran hos patienter med cancer i tjocktarmen. Det framgår av en studie publicerad i tidskriften BMJ Open Gastroenterology.

– De probiotiska stammar som användes i denna studie är en lovande positiv faktor för den fortsatta utvecklingen av behandlingar mot tjocktarmscancer, konstaterar Yvonne Wettergren, docent i molekylär medicin vid institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien.

Studien visar att mikrofloras sammansättning, undersökt i biopsier, var annorlunda i tumörvävnad och omgivande slemhinna hos patienter med tjocktarmscancer jämfört med friska personer.

När mikrofloran hos de cancerdrabbade modifierades genom behandling med probiotika i tablettform ökade mängden bakterier som producerar butyrat, eller smörsyra. Syran har dokumenterat antiinflammatoriska effekter på tjocktarmen och hämmar också tillväxten av cancerceller i tarmen.

En komponent i de probiotiska stammar som användes i studien, Lactobacillus acidophilus NCFM, har tidigare visat sig minska tjocktarmstumörers tillväxt hos möss, och även minska mängden cancerframkallande nedbrytningsprodukter, så kallade metaboliter, i tarmen hos människa.

Genom ytterligare en beståndsdel, Bifidobacterium lactis BI-04, fick preparatet antiinflammatoriska egenskaper. Själva tabletterna var utformade så att bakterierna verkligen skulle exponeras i tjocktarmen, vilket krävs för den kliniska dokumentationen.

Studien bygger på principen att människans tarmflora påverkar ämnesomsättningen, interagerar med immunsystemet och skyddar mot smittämnen, gifter och annat som framkallar sjukdom. Därmed har den potential att kraftigt inverka på den allmänna hälsan och välbefinnandet.

Källa: Sahlgrenska Akademien

### Nya övertygande studieresultat bekräftar effekten av enzalutamid

Xtandi (enzalutamid) ökar signifikant den metastasfria överlevnaden hos patienter med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC). Det visar en ny fas III-studie.

Den 14 september offentliggjordes att fas III-studien PROSPER, där Xtandi (enzalutamid) tillsammans med dagens standardbehandling med hormoner jämförs med enbart hormonbehandling hos patienter med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) möter det primära effektmåttet som satts upp för studien. Studien visar att tillägg med Xtandi gav en signifikant förbättrad metastasfri överlevnad.

– Xtandi är den första androgenreceptor-hämmaren, som i en randomiserad, kontrollerad studie, visat en signifikant förbättrad metastasfri överlevnad för denna patientgrupp, säger Ove Schebye, medicinsk direktör vid Astellas Pharms nordiska huvudkontor.

Att förhindra att sjukdomen förvärras är ett av de viktigaste målen vid behandling av prostatacancer. Resultaten från denna studie kommer att ligga till grund för en dialog med regulatoriska myndigheter och en ansökan om en utökad indikation för Xtandi med målsättning att omfatta behandling av alla patienter med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC). Idag är Xtandi godkänd för behandling av patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC).

Källa: Astellas

# 80

### Screening kan rädda 80 liv per år

Rapport från Regionalt cancercentrum syd analyserar effekterna av och förutsättningarna för screening i södra sjukvårdsregionen.

Kolorektal cancer (tjock- och ändtarmscancer) är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige med cirka 6 300 nyinsjuknade årligen, varav närmare 1 400 i södra sjukvårdsregionen. Överlevnaden är genomsnittligt cirka 60 %, men starkt beroende av tumörens stadium. Om tumören upptäcks tidigt ökar chansen till över 90 %. Genom att införa en screeningverksamhet i södra sjukvårdsregionen för personer mellan 50 och 74 år beräknas 80 dödsfall årligen kunna undvikas samt minska kostnaderna för vården. Regionalt cancercentrum syd (RCC Syd) arbetar nu för att ett screeningprogram införs och har i samarbete med Södra regionvårdsnämnden kartlagt förutsättningar och kostnader för södra sjukvårdsregionen.

Mef Nilbert, verksamhetschef RCC Syd:

– Det är en jämlikhetsfråga. Stockholm har erbjudit screening i 10 år. Nu ska inte människor i Sydsverige behöva vänta längre. Vi vet att tarmcancer screening räddar liv. Vi vet att det kostar pengar de första 5 åren – sedan blir det billigare att screena än att inte göra något. Vi vet också att vi kommer att minska sjukdomsförekomsten – eftersom screening tar bort förstadiet så blir det faktiskt färre fall. Medan tarmcancer minskar i flera länder ökar den i Sverige. Det är dags att agera.

Internationellt är kolorektalcancer screening redan införd i de flesta höginkomstländer. EU rekommenderade redan 2003 screening, vilket samtliga medlemsländer utom Sverige infört – undantaget Stockholm och Gotland som har ett befolkningsprogram sedan 2008. Socialstyrelsen gav 2014 rekommendation om screening. RCC Syds rapport lyfter frågan till dagordningen.

RCC Syd rekommenderar i rapporten att södra sjukvårdsregionen inför ett screeningprogram med erbjudande om årligt test på avföring för mikroskopisk förekomst av blod, vilket kan vara tecken på cancer eller polyper, för åldersklasserna 50–74 år (motsvarande 533 000 individer). De som har blod i avföringen kallas till uppföljande koloskopi (slangkikarundersökning av tjock- och ändtarm). Programmet föreslås ha ett gradvis införande under 5 år, och efter 10 år har de besparingar som gjorts på grund av minskat vårdbehov överstigit kostnaderna för programmet. Efter en presentation för Södra regionvårdsnämnden i maj i år går nu RCC Syd vidare och kartlägger regionens tillgång till endoskopiutrustning och – personal.

Källa: RCC Syd



Första PD-L1 hämmaren för behandling av NSCLC och urinblåsecancer

# TECENTRIQ®▼ NY CANCERIMMUNTERAPI SOM KAN GES OAVSETT PD-L1 STATUS

## Indikationer



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC) efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt.

▼ 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 Läkemiddelsverket [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) eller direkt till Roche på [sverige.safety@roche.com](mailto:sverige.safety@roche.com) eller via telefon 08-726 12 00.

**TECENTRIQ®** (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC. (Rx, EF)

**Kontraindikationer:** Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne i läkemedlet.

**Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Dosering:** Fast dos 1200 mg i.v var tredje vecka. Initial infusion måste administreras under 60 minuter. Om första infusionen tolereras väl kan följande infusioner ges under 30 minuter. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2017-09-21. För fullständig information se [www.fass.se](http://www.fass.se)



Beatrice Melin vandrar gärna utmed Umeälvens stränder eller på stränderna på Gotland.

# Nya cancersamordnaren kombinerar forskning med **strategi och strukturer**

Hon går ofta på vandringsstigarna utmed älvstranden i Umeå och låter tankarna fara ganska fritt. Då och då kommer hon plötsligt på något viktigt.

– Nuförtiden behöver jag ha det långsamt för att bli kreativ. När jag är ute och går, gräver i trädgården eller sitter framför brasan och grunnar så kommer idéerna, säger Beatrice Melin.

**H**ennes idéer kan i dessa dagar handla både om genetik bakom hjärntumörer och om cancervårdens organisering. Beatrice Melin är professor i onkologi med inriktning mot molekylär cancerpidemiologi och sedan 1 oktober även cancersamordnare vid Sveriges Kommuner och Landsting samt ordförande för Regionala cancercentrum i samverkan. Hon delar sin arbetstid jämnt mellan de två jobben. Den sortens upplägg är hon van vid efter åren då hon varit cancerforskare på halvtid och verksamhetschef vid Regionalt cancercentrum Norr på den andra halvtiden.

– Att släppa forskningen helt kan jag inte tänka mig, det har aldrig varit aktuellt. Men jag tycker också väldigt mycket om att arbeta med strategi och strukturer och att vara med och påverka cancervårdens utveckling. Jag vill gärna ha både och – både forskningens kreativa kunskapssökande och strategiarbete med strukturerad planering och uppföljning – och jag har också märkt att de befruktar varandra, säger hon.

– Jag är en person som kan ha lätt att bli lite uttråkad om jag arbetar för mycket med samma sak hela tiden.

## **GÅR MYCKET PÅ MAGKÄNSLA**

Ibland kan det vara ganska krångligt att planera intervjuer med personer som har ledande befattningar och många bol-

***”Jag har inte haft någon plan för min yrkeskarriär. Det mesta har bara hänt. Möjligheter öppnas och då går jag mycket på maggropen.”***

lar i luften. Men Beatrice Melin svarar snabbt på mejl och sms och engagerar sig i att både fotograferingen och intervjun ska bli så bra som möjligt. Vi sammanstrålar i en hotelllobby i Stockholms city innan hon ska återvända hem till Umeå efter en sammanträdesdag på Vetenskapsrådet, där hon ingår i kommittén för klinisk behandlingsforskning. Mot slutet av vårt samtal berättar hon att hon i förväg funderat en del över gränsen mellan att vara personlig under intervjun och att bli för privat. Det är viktigt för henne att vara sig själv och berätta om sina tankar och erfarenheter, men samtidigt behålla en helt privat sfär.

Vi talar om hur hon hamnade där hon är i dag och Beatrice Melin använder det engelska ordet ”serendipity” som Google översätter till ”ödets lyckokast”.



"Att få sitta ned och grunna på hur molekylära mekanismer hänger ihop – det är ren njutning", säger Beatrice Melin som med jämna mellanrum ser till att få lugn och ro att fördjupa sig i detaljerna i sina forskningsfrågor.

– Jag har inte haft någon plan för min yrkeskarriär. Det mesta har bara hänt. Möjligheter öppnas och då går jag mycket på maggropen, säger hon.

Så var det till exempel när någon frågade henne om hon inte skulle söka jobbet som chef för RCC Norr 2011, som då skulle byggas upp. Hon hade vid den tiden ganska nyligen fått en mycket bra forskartjänst vid Kungliga Vetenskapsakademien.

– Det var egentligen helt fel period för mig att söka det jobbet. Men jag tänkte att "det är nu som det här tåget går, det är nu jag har chans att få vara med och påverka den nationella cancerstrategins genomförande".

Ändå var hon lite tveksam och rådgjorde också med sina två i dag vuxna barn.

– De sade "men mamma, det där verkar ju väldigt viktigt!", då bestämde jag mig och det ångrar jag inte.

Att hon blev cancerläkare och forskare ser hon inte heller som resultat av någon väl uttänkt och genomförd plan. Beatrice Melin växte upp i en lantbrukarfamilj i gotländska Burs. När hon var ledig från skolan hjälpte hon till på gården.

– På somrarna kunde det vara hårt arbete på dagen och så cyklade vi och badade på kvällen.

Beatrice Melin beskriver sin uppväxt som trygg. Den präglades av värden som att man ska göra rätt för sig och att om någon behöver hjälp så ska man hjälpa till. Det fanns också ett tillåtande klimat i familjen och släkten.

– Trots att ingen i släkten tidigare hade sysslat med högre studier så fick jag stöd när jag pratade om att plugga till läkare. Särskilt min farmor, en kraftfull och smart lantbrukarhustru som var min idol, lyssnade gärna på mina funderingar och uppmuntrade mig.



**innohep**<sup>®</sup>  
tinzaparin

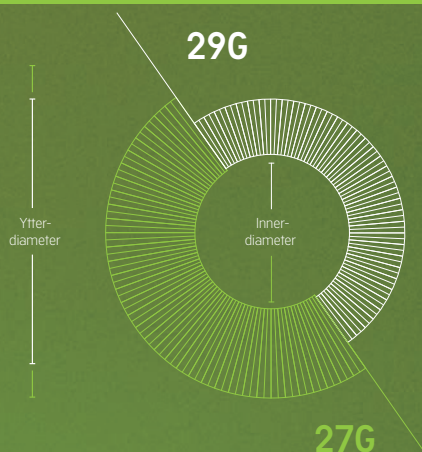
# Ge dina patienter den tunnaste nålen

**bland lågmolekylära hepariner (LMH)<sup>1</sup>**

Injektionssmärta är en av de vanligaste orsakerna till att patienter i förtid avslutar långtidsbehandling med LMH.<sup>2</sup> Vi fortsätter utveckla Innohep<sup>®</sup> (tinzaparin) för att öka följsamhet och användarvänlighet vid långtidsbehandling. Nu kan ni erbjuda era patienter den tunnaste nålen bland lågmolekylära hepariner, 29G<sup>1</sup>.

TUNN  
TUNNARE  
TUNNAST

29G



## Tunnare nål, samma funktionalitet

Nåltjocklek mäts i gauge (G) vilket motsvarar nålens diameter. Ju högre gauge desto tunnare nål. Under de närmaste månaderna byter vi nåltjocklek på samtliga behandlingsstyrkor för Innohep<sup>®</sup> (tinzaparin) från 27G till 29G. Den nya nålen får tunnare yttervägg men har samma innerdiameter som tidigare. Det innebär att flödes hastighet och tryck är oförändrad.<sup>3</sup>

**LEO**<sup>®</sup>



1. <http://www.leo-pharma.com/needle-size-investigation> 2017-05-31 2. van der Wall SJ et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(1) 1-6. 3. Glensk S, Conner J. 29 gauge needles improve patient satisfaction over 27 gauge needles for daily glatiramer acetate injections. Drug Healthcare Patient Safety. 2009;1 81-6.

**Innohep<sup>®</sup>** (tinzaparin). ATC-kod: B01AB10. Injektionsvätska. Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Styrkor: 10 000 anti-Xa IE/ml samt 20 000 anti-Xa IE/ml, i förfyllda injektionssprutor samt injektionsflaskor. **Indikationer:** SmPC 20 000 anti-Xa IE/ml: Behandling av djup ventrombos och lungemboli hos vuxna när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. Förlängd behandling av venös tromboembolism samt prevention av återfall hos vuxna patienter med aktiv cancer. SmPC 10 000 anti-Xa IE/ml: Trombosprofylax vid kirurgi, speciellt vid ortopedisk, allmän eller onkologisk kirurgi hos vuxna. Trombosprofylax vid immobilisering på grund av akut medicinsk sjukdom såsom: akut hjärtsvikt, akut andningssvikt, allvarliga infektioner, aktiv cancer, samt försämringsepisoder av reumatiska sjukdomar hos vuxna. Trombosprofylax - antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation av blod under hemodialys och hemofiltration hos vuxna. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Aktuell eller anamnes på immunmedierad heparin-inducerad trombocytopeni (typ II). Allvarlig blödning eller tillstånd som predisponerar för allvarlig blödning, d.v.s. a) uppkommer på kritiskt område eller organ (ex. intrakraniellt, intraspinnt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt, intrauterint eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom), b) orsakar en minskning av hemoglobinnivå på 20 g/L (1,24 mmol/L) eller mer, eller c) leder till transfusion av två eller fler enheter av blod eller röda blodceller. Svår koagulationsrubbnig. Akut gastroduodenalt ulcus. Septisk endokardit. Innohep injektionsvätska i injektionsflaska innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Det får ej ges till prematura barn och nyfödda med anledning av risken för "Gaspings syndrome". Behandlingsdoser av Innohep (175 IE/kg) är kontraindicerat hos patienter som erhåller neuroaxial anestesi. Om neuroaxial anestesi planeras ska Innohep avbrytas minst 24 timmar innan proceduren utförs. Innohep ska inte återinsättas före minst 4-6 timmar efter användningen av spinal anestesi alternativt efter att katetern avlägsnats. För fullständig produktinformation, sortiment och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumén för Innohep 10 000 anti-Xa IE/ml: 2017-05-12, för Innohep 20 000 anti-Xa IE/ml: 2017-01-13.

När hon var 18 år flyttade Beatrice Melin från Gotland till Umeå för att läsa medicin. Hon siktade inte på någon särskild specialitet, men råkade under studietiden vid 23 års ålder få sitt första läkarvikariat på onkologen.

– Jag trivdes. Jag tyckte att det här med cancer var spännande och viktigt.

Det tycker hon fortfarande. Kanske har även en del personliga erfarenheter av cancersjukdom hos nära anhöriga bidragit till att det är just detta område hon vill arbeta med.

– Man drivs av olika saker. Jag skulle nog ha svårare att engagera mig i vård av mindre allvarliga tillstånd. För mig är drivkraften att kunna hjälpa till när människor har det riktigt besvärligt. Det är därför jag gillar att arbeta med cancer.

***”Trots att ingen i släkten tidigare hade sysslat med högre studier så fick jag stöd när jag pratade om att plugga till läkare. Särskilt min farmor, en kraftfull och smart lantbrukarhustru som var min idol, lyssnade gärna på mina funderingar och uppmuntrade mig.”***

Under ST-utbildningen till cancerspecialist var det obligatoriskt att forska på halvtid och två seniora forskare behövde en doktorand till ett projekt om hjärntumörer och ärftlighet. Återigen en dos ”serendipity” som här ledde fram till att hon i dag leder en forskargrupp som forskar om ärftlig cancer och genernas betydelse för canceruppkomst, behandling och biverkningar, särskilt när det gäller den aggressiva tumören gliom.

Hon tycker mycket om att vara en del av och en motor i ett väl fungerande samarbete, som det i forskargruppen.

– Vi är ett 10-tal engagerade personer som jobbar ihop som ett litet företag. Just utbytet med personer med andra kompetenser där vi kompletterar varandra tycker jag är jätteroligt, säger hon.

Tillsammans med Houstonkollegan Melissa Bondy leder Beatrice Melin också det stora internationella forskningskonsortiet Gliogene. Hjärntumörforskare vid 14 forskningscentra världen runt samarbetar för att öka kunskapen om gliom. I mars 2017 publicerade forskarna gemensamt i Nature Ge-

netics den hittills största studien av maligna hjärntumörer. Forskarna har analyserat miljontals genetiska variationer från ungefär 12 500 individer med gliom och 18 000 friska personer. Genom associationsanalys har de lyckats att både bekräfta redan tidigare kända genetiska markörer för gliom och dessutom upptäcka 13 nya sådana markörer.

– Kunskapen om riskfaktorer för att utveckla gliom har hittills varit begränsad. Nu har vi fått en bättre genetisk bild av sjukdomen och därmed en större förståelse för vem som befinner sig i riskzonen att drabbas, säger Beatrice Melin.

– Nu fortsätter arbetet med att förstå de identifierade genernas funktion. Steg för steg försöker vi ta reda på vad som händer när en hjärntumör uppstår. Jag hoppas och tror att det på sikt kommer att leda till att vi kan få fram behandlingar som kan förbättra den idag mycket dåliga överlevnaden vid gliom. Nyckeln till att utveckla behandlingar är att förstå de olika mekanismer som driver tumörutvecklingen. Så har det varit när det gäller andra cancersjukdomar, som exempelvis bröstcancer.

#### **FORTSÄTTER PÅ INSLAGEN VÄG**

Länge kombinerade hon forskningen med kliniskt arbete. Nu har det gått ett antal år sedan hon träffade patienter och hon saknar ibland patientkontaktarna.

– Det känns bra att kunna få vägleda människor som är i kris för att de drabbats av en allvarlig sjukdom och få vara med när de får tillbaka fotfästet.

Så småningom vill hon komma tillbaka till klinisk verksamhet igen, parallellt med forskningen, men nu är det uppdraget som nationell cancersamordnare som gäller, åtminstone år 2018 ut. Nu ska hon hålla i vidareutvecklingen av de satsningar hon som RCC-chef i norr varit med om att dra i gång.

– Det blir en ny utmaning för mig att driva vidare och finkalibrera processer som redan startat, snarare än att ta en massa helt nya initiativ.

Hon ser fram emot att få vara en del av ett gott lagarbete även här, precis som inom forskningen. Som nationell cancersamordnare kommer hon att samarbeta nära med SKL:s Helena Brändström och med de sex RCC-cheferna.

– Vi ska fortsätta på inslagen väg och målmedvetet se till att vi kommer vidare. Nationella cancerstrategiarbetet går nu in i andra andningen och behöver tålamod och uthållighet.

Tidigare i livet skulle hon haft svårare att mobilisera sådan uthållighet hos sig själv.

– Otållighet har varit en av mina svaga sidor. Men jag har fått öva mig i tålamod och det har blivit bättre. Om man vill få något gjort i systematiskt förändringsarbete inom hälso- och sjukvården så måste man vara noga både med att arbeta strukturerat och med uppföljning. Det är också viktigt att kunna lyssna och ta till vara andras erfarenheter.

En av hennes styrkor är uppenbarligen just att få saker gjorda.

– När jag verkligen är engagerad i någon fråga så är det bra att ha mig på sitt lag, som hon själv uttrycker saken.

Beatrice Melin anser att den nationella satsningen på förbättrad cancervård på många områden redan är på god väg.

## NY INDIKATION inom HCC!

För patienter med levercellscancer (HCC) som progredierat på sorafenib.<sup>1</sup>

## STIVARGA® (regorafenib) – Öppnar för nya överlevnads-möjligheter

Andra linjens behandling med signifikant överlevnads-vinst (HR 0,63)<sup>2</sup>

STIVARGA är sedan tidigare godkänt och subventionerat för mCRC och GIST

**STIVARGA (regorafenib)** 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** STIVARGA som monoterapi 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. (F) - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. (F) - levercellscancer (HCC) som tidigare har behandlats med sorafenib. (EF) **Varning och försiktighet:** De *allvarligaste* biverkningarna hos patienter som fått STIVARGA är allvarlig leverskada, blödning, gastrointestinal perforation och infektion. De *vanligaste* observerade biverkningarna ( $\geq 30\%$ ) hos patienter som fått STIVARGA är smärta, hand-fot-hudreaktion, asteni/trötthet, diarré, minskad aptit och minskat matintag, hypertension och infektion. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). **Pris:** Se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** Augusti 2017. För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se). ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket. L.SE.MKT.08.2017.2892

**Referenser:** 1. STIVARGA produktresumé, januari 2017. 2. Bruix J, Qin S, Merle P, *et al*; on behalf of the RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published online December 5, 2016]. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.

På andra områden är det fortfarande längre väg kvar att gå.

– Man måste följa upp och utvärdera hur det går med de förändringar man satt i gång. Annars är det lätt att man faller tillbaka i gamla arbetssätt.

Införandet av standardiserade vårdförlopp kommer, framhåller hon, att kräva fortsatt fokusering:

– I den processen är det viktigt att vi inte bara jobbar för att korta tiderna utan också tittar på kvaliteten i det som görs.

Ett område där hon också tycker att mycket återstår att

***”Det blir en ny utmaning för mig att driva vidare och finkalibrera processer som redan startat, snarare än att ta en massa helt nya initiativ.”***

göra är att involvera patienten så mycket som möjligt i planeringen av vården. Bland annat handlar det om införandet av ”Min vårdplan” – att vårdplaneringen skriftligt eller på annat sätt tydliggörs för och diskuteras med patienten.

– Det är en viktig sak som det har tagit för lång tid att komma i gång med. Men nu är i alla fall ett antal pilotprojekt i gång, säger hon.

Ytterligare en fråga som kräver stora fortsatta ansträngningar är förstås kompetensförsörjningen:

– Det behövs en tydligare samordning mellan kliniker och mellan landsting så att vi använder kompetensen på det sätt som är bäst för patienten. Och det räcker inte att bara utbilda fler inom vårdrutinen. Vi måste också få folk att trivas så att de stannar kvar.

När det gäller det sistnämnda är det, menar Beatrice Melin, även viktigt att ständigt diskutera balansen mellan att standardisera cancervården och att tillåta lokalt och regionalt anpassade arbetssätt.

– För att behålla lusten i jobbet är det viktigt att vårdpersonal också kan få lägga upp sitt jobb efter eget huvud. Standardiseringen bör fokuseras på vad som bör göras, men hur måste det finnas en frihet att bestämma över själv.

TEXT: HELENE WALLSKÄR  
FOTO: JAN LINDMARK



**Namn:** Beatrice Melin

**Född:** År 1966 på Gotland

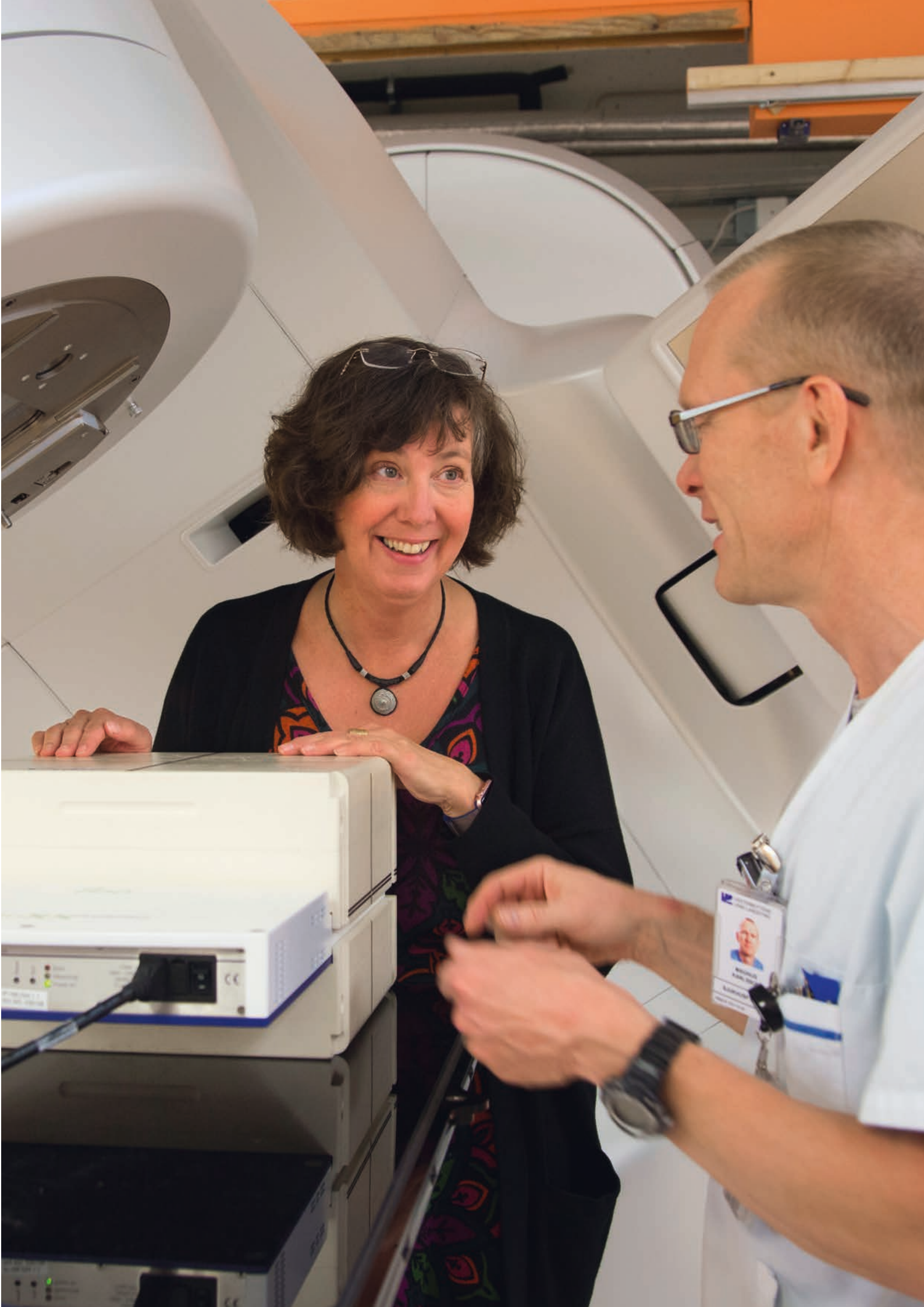
**Arbete:** Professor i onkologi med inriktning mot molekylär cancerrpidemiologi vid Umeå universitet och nytillträdd cancersamordnare vid Sveriges Kommuner och Landsting, SKL.

**Bor:** Växlar mellan en 1800-talslägenhet i Umeå och ett litet torp som hon skaffat på Gotland – ”rötterna drar”.

**Familj:** Två vuxna, utflugna barn samt en stor släkt på Gotland.

**Fritid:** Jobbar mycket i veckorna, men går aktivt in för att vara ledig och koppla bort jobbet under veckosluten. Går mycket – använder träningsklocka och siktar på minst 10 000 steg om dagen. Gillar att gräva i trädgården och bygga stenmur, att laga mat och att sitta ned och prata om annat än jobb tillsammans med vänner. Läser också ganska mycket, just nu A Crack in Creation av bland annat Nobelpristippade Jennifer Doudna, en gensaxens skapare som här skriver om de etiska aspekterna av att kunna ”redigera” arvsanlag.

Beatrice Melin och sjukhusfysiker Magnus Karlsson på Norrlands universitetssjukhus i Umeå.



# SÅ FUNGERAR CANCERKOMPISAR

– en internetbaserad möjlighet till  
stöd för närstående i cancervården

Att vara närstående och/eller anhörig till en patient med cancer innebär för de flesta en stor påfrestning med såväl existentiella frågor som praktiska problem. Årligen drabbas drygt 61 000 personer av cancer. Man beräknar att det runt varje cancerdrabbad finns sex närstående, vilket betyder att över 350 000 personer årligen är närstående eller anhöriga i cancervården. Professor **Mef Nilbert** och sjuksköterskan **Magdalena Andersson** redogör här för bakgrunden till satsningen Cancerkompisar, och vad möjligheten att kunna dela erfarenheter med andra närstående kan innebära. Cancerkompisar är ett initiativ som synliggör närståendefrågan som rör en stor och ökande grupp individer som tar stor del i vården, och som behöver tillgång till stöd och också löper ökad risk för egen sjuklighet – ett område där det finns möjlighet att förebygga ohälsa.



**”Trots att cancer klassificeras som en kronisk sjukdom och är den ledande dödsorsaken i arbetsför ålder är närstående stödet relativt utvecklat i cancer vården.”**

som är långvarigt sjuk eller äldre, eller som stöder en närstående som har funktionshinder, varför närståendestöd fokuserats på äldrevård och demenssjukdom där närståendestöd är relativt välutbyggt. Trots att cancer klassificeras som en kronisk sjukdom och är den ledande dödsorsaken i arbetsför ålder är närståendestödet relativt utvecklat i cancer vården. Tillgängligheten varierar mellan kliniker och landsting. Samtidigt som flera erbjudanden som samtalsstöd, stödgrupp, kurators- eller psykologkontakt finns är utbudet svårt att överblicka, med ett flertal av aktörerna som vårdinstanser, patientföreningar, kompetenscentra, församlingar, ideella föreningar samt nätverk och informationskanaler på internet. Cancerkompisar erbjuder en internetbaserad form av närståendestöd som presenteras i denna artikel.

– Det vi kan erbjuda är ingen helhetslösning eller ett koncept som passar alla, men det är en form för stöd och erfarenhetsutbyte som är gratis, alltid tillgängligt och öppet både på natten och under högtiderna, säger Inga-Lill Lellky, grundare av Cancerkompisar.

**EN ORGANISATION FÖDD UR EN FÖRLUST**  
Inga-Lill Lellky, som arbetade som vårdlärare och projektledare, träffade sin man Björn mitt i livet. Björn drabbades av en spridd koloncancer.

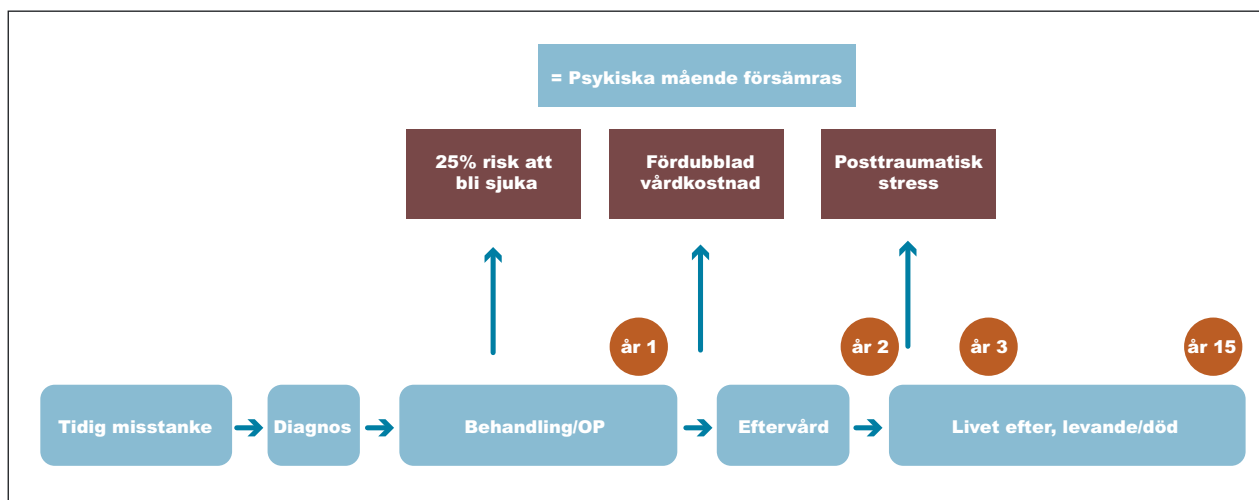
**C**ancerfonden har beräknat att värdet av närståendes insatser, så kallad informell vård, årligen uppgår till 4,6 miljarder kronor, vilket motsvarar 13 procent av cancer vårdens totala kostnader. Utvärderingar visar en fördubblad vårdkonsumtion bland anhöriga ett år efter ett cancerbesked i familjen. En anhörigvårdare beräknas årligen spara 300 000 kronor till samhället i lönekostnader. På Europeanivå beräknar man att 3 miljarder anhörig-

timmar årligen läggs ned i cancer vården.

Det saknas lagstöd för rätt till psykosocialt stöd för närstående trots att man vet att framtida problem, som till exempel depression, kan förebyggas och att de anhörigas vårdkonsumtion fördubblas året efter cancerdiagnosen. Enligt 5 kap. 10 § socialtjänstlagen (2001:453), SoL, ska socialnämnden erbjuda stöd för att underlätta för de personer som vårdar en närstående

## •••närstående i cancervården

### ANHÖRIGPROCESSEN



Cancerkompisars modell över sjukdomsförloppet. Cancerkompisar vill sprida kunskap om att också anhöriga och närstående går igenom en process och behöver ges möjlighet till stöd och information. Illustration utifrån skiss av Alexandra Lellky.

– Samma dag som Björn fick diagnosen och fick veta att han inte kunde botas friade han till mig från sin sjukhussäng. Jag hörde mig själv svara ja men i samma sekund kom en för mig förbjuden tanke: ”Nej, jag vill inte, det är ju inte lönt”.

Från den stunden hade våra liv olika fokus. Björn köpte den där BMW:n han drömt om och byggde ut sommarstugan med hjälp av sina barn, medan jag undrade hur det skulle gå för mig, vem som skulle hjälpa mig och var jag skulle bo.

Under sjukdomstiden, som blev tio månader lång, skrev Inga-Lill Lellky dagbok. Hon skrev om små glädjeämnen och stora motgångar, om bra stunder och om tunga besked. Hon blev projektledare hemma också och upplevde ensamhet i den rollen. Hon blev sjukskriven i omgångar och fick kontakt med en kurator som frågade vad hon kunde göra för Inga-Lill.

– Jag skulle vilja prata med någon som har det som jag, en kvinna som har en man som är döende i cancer, svarade Inga-Lill.

Så kom hon i kontakt med en annan kvinna i samma situation, de blev varandras ”cancerkompisar”.

– Vi stöttade varandra. Vi förstod precis, utan att behöva förklara.

– Björn ville, efter att ha pendlat mellan hemmet och sjukhuset en tid, få

dö hemma. Vårt gemensamma hem förvandlades till ett minisjukhus med sjukhussäng, droppställning och mängder av mediciner. Det kändes så märkligt att emellanåt tänka att jag önskade att det skulle ta slut, att han faktiskt skulle dö, säger Inga-Lill.

**”Björn köpte den där BMW:n han drömt om och byggde ut sommarstugan med hjälp av sina barn, medan jag undrade hur det skulle gå för mig, vem som skulle hjälpa mig och var jag skulle bo.”**

#### CANCERKOMPISAR SOM ORGANISATION

Tillsammans med Inga-Lills dotter Alexandra föddes idén till organisationen Cancerkompisar vid köksbordet. Den som står bredvid under sjukdomens olika faser är också drabbad, har behov av information och stöd för att motverka känslor av maktlöshet och ensamhet. Cancerkompisars målsättning är att ge stöd, tröst och hopp för anhöriga och närstående till cancerdrabbade genom att möjliggöra tillgången till en cancerkompis i samma situation att dela erfarenheter med. Or-

ganisationens vision är att ”ingen ska behöva bli sjuk av att vara anhörig”.

– Om informationen om anhörigsituationen kring en cancerdrabbad ges i tid kan vi förebygga psykisk ohälsa som drabbar 25 procent av de anhöriga till cancersjuka, säger Alexandra Lellky. Vi

vill lyfta fram det förebyggande arbetet och ge vårdpersonalen ökad kunskap så att även information om anhörigsituationen kan ges till anhöriga och närstående som följer med patienten.

Cancerkompisar drivs utan vinstintresse och finansieras främst genom privata donationer och företagssponsorer. Cancerkompisar arbetar för att fler närstående och anhöriga ska erbjudas stöd och önskar förebygga den ökande ohälsa som påvisats i gruppen. Organisationen Cancerkompisar står på tre ben; en internetbaserad plattform,





**XOFIGO® (RADIUM-223) REKOMMENDERAS  
I NATIONELLT VÅRDPROGRAM FÖR PROSTATACANCER 2017:  
Xofigo® är ett rekommenderat behandlingsalternativ i första och  
andra linjen för symtomatiska<sup>a</sup> män med metastaserad kastrations-  
resistent prostatacancer (mCRPC) med gott allmäntillstånd<sup>1</sup>**

a. I ALSYMPCA-studien var 44 % av Xofigo-patienterna vs. 45 % i placebo milt symtomatiska = WHO smärtskala 0–1.<sup>2</sup>

**Referenser:** 1. Nationellt vårdprogram för prostatacancer, version 1.2, feb 2017, <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardprogram/> Nedladdat april 2017.  
2. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, *et al.* Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol.* 2016;70(5):875-883.

**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 skelettmastaser och inga kända visceral metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression 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 spermatogenesis 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:** Augusti 2017. 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.08.2017.2907

## •••närstående i cancervården

matchning med en ”cancerkompis” och kunskapsspridning.

### INTERNETBASERAT FORUM OCH MATCHNING

Under 2014 byggde Cancerkompisar upp ett internetbaserat forum med funktioner som att läsa, reagera på och kommentera andras inlägg, få nya vänner, läsa bloggar som Cancerkompisars forum länkar till och genom matchning få en ”cancerkompis”. I Cancerkompisars forum kan man få kontakt med andra anhöriga, chatta individuellt och skriva eller kommentera inlägg synligt för alla som finns på sidan. Cancerkompisar vill erbjuda användarna att dela tankar och erfarenheter kring ensamhet, maktlöshet och cancer som sjukdom och öka känslan av gemenskap och delad erfarenhet.

– Jag uppfattar att vårt internetforum är en frizon där man vågar ställa frågor som man inte vågat ställa tidigare eller inte fått svar på, säger Inga-Lill.

Tjänsterna är kostnadsfria, men kräver registrering och inloggning och är tillgängliga för närstående från 13 års ålder. Efter tre år, 2017, finns cirka 3 400 användare på Cancerkompisars forum. Av dessa är omkring 3 000 aktiva användare som initierar diskussioner, kommentarer och inlägg och cirka 400 mer passiva följare. Kopplat till Cancerkompisar finns också en sluten Facebookgrupp med ungefär 1 000 användare. Cancerkompisar vänder sig till alla närstående, men de flesta har en anhörigrelation. Partners och barn till cancersjuka dominerar, fler kvinnor än män deltar och majoriteten av användarna är i ålder 23-55 år. Aktiviteten på Cancerkompisars internetforum är som allra högst kvälls- och nattetid mellan klockan 21 och 03 och ökad aktivitet märks runt högtider som jul, nyår, midsommar och i semestertider. När Cancerkompisar bildades var en av grundtankarna att erbjuda matchning med en ”cancerkompis” som delar liknande erfarenheter. Utöver matchningen följer dock Cancerkompisar inte dessa par utan aktivitet och möten sköts individuellt av de matchade.

### SÅ KAN STÖDET SE UT

”Idag är en tyngre dag. Tårarna är nära och saknaden är oerhörd. Det närmar sig sex månader nu sedan mamma dog. Jag förstår inte! Jag gör allt för att hålla mig sysselsatt. Tittar på ”Sommar med Ernst”. Mamma brukade alltid kolla på det och jag kunde diskutera programmet med henne. Saknaden gör så ont.”

”Jag skickar varmaste kramarna till dig, i den ofattbara tunga sorg och saknad efter din mamma” ♥

”Känner igen mig så väl i det! I morgon är det sex månader sedan min syster somnade in! Märkt de sista dagarna nu att jag varit mer känslig och nere! Men kramar till dig!” ♥♥

”Skickar alla varma styrkekramar som jag har till dig”

Frågor och diskussioner präglas av vilken sjukdomsfas den närstående befinner sig i – från diagnos och behandling till uppföljning eller dödsfall. I samband med diagnosen diskuteras ofta sjukdomsfakta, behandlingar och biverkningar. Senare, oftast efter flera månader, uttrycks tankar om den egna situationen som närstående, exempelvis hur man ska orka arbeta samtidigt som man ska vårda, känsla av att vilja mer än man i praktiken kan.

– Det är slående vilken värme människor som inte tidigare känt varandra visar i en svår situation, säger Inga-Lill.

Inte sällan beskriver diskussionerna det som Inga-Lill kallar ”förbudna tankar”, ibland kopplat till en känsla av skam att må dåligt trots att man inte själv är sjuk. En annan återkommande diskussion rör vänner som inte länge hör av sig och den känsla av svek det för med sig. Praktiska frågor handlar ofta om svårigheter att få läkartid, att man inte vågar lämna den sjuke hemma eller på sjukhuset, juridiska och ekonomiska problem och oklarheter samt praktiska frågor kring döden och planering av begravning. Det tycks också finnas skillnader mellan könen, där Cancerkompisars grundare menar att kvinnor oftare uttrycker oro för barnen, männen oftare diskuterar samlevnadsproblem och sexuella problem, medan barn och unga oroar sig över

framtiden och hur man kan stötta den friska föräldern.

### VILL BIDRA TILL ATT ÖKA KUNSKAPEN

Cancerkompisar vill fortsätta att sprida kunskap om att de finns och om de kompletterande tjänster och möjligheter till erfarenhetsutbyte som det internet-baserade forumet och matchningsfunktionen erbjuder. Tillsammans med Regionalt Cancercentrum Syd tar man nu fram kunskapsunderlag kring de behov närstående till cancersjuka upplever. Detta sker dels i form av forskningsprojekt där man undersöker närståendes perspektiv och uppfattning och dels genom en utvärdering av hur Cancerkompisar som organisation kunnat bidra. Tillsammans med andra initiativ bidrar Cancerkompisar till att synliggöra närståendefrågan inom cancervården. Det är en stor och ökande grupp individer som tar stor del i vården, och som behöver tillgång till stöd och löper ökad risk för egen sjuklighet. Närståendefrågan i cancervården representerar ett område där det finns möjlighet att förebygga ohälsa.


**För kontakt med Inga-Lill  
och Alexandra Lellky:**  
[inga-lill.lellky@cancerkompisar.se](mailto:inga-lill.lellky@cancerkompisar.se)

MEF NILBERT, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE,  
CHEF REGIONALT CANCERCENTRUM SYD,  
[MEF.NILBERT@MED.LU.SE](mailto:MEF.NILBERT@MED.LU.SE)



MAGDALENA ANDERSSON, LEG SJUKSKÖTERSKA, MED DR,  
VERKSAMHETSUTVECKLARE, REGIONALT CANCERCENTRUM SYD,  
[MAGDALENA.ANDERSSON@MED.LU.SE](mailto:MAGDALENA.ANDERSSON@MED.LU.SE)





Dags för  
FORTBILDNING?

På [Onkologiisverige.se](http://Onkologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

**INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE**

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)

# LIGNA GLIOM

Fler studier bör genomföras för att öka kunskapen om vilken behandling som är bäst för äldre patienter med högmaligna gliom. Ålder är inte längre en diskvalificerande faktor för onkologisk behandling och studier där äldre patienter med glioblastom ingått i kliniska protokoll visar intressanta resultat.

Det skriver överläkare **Michael Bergqvist** och hans medarbetare vid Gävle sjukhus i en översikt av det angelägna forskningsfältet äldre patienter med högmaligna gliom.

**Ä**ldre patienter med glioblastom har under de senaste decennierna vanligen behandlats med palliativ intention. Ett flertal förklaringar föreligger till detta, men den kanske dominerande faktorn är att äldre generellt har fler samtidiga sjukdomar (komorbiditeter) än yngre patienter samt ett sämre performance status (PS)<sup>1</sup> vilket sammantaget leder till sämre överlevnad. Data från studier i vilka äldre patienter inkluderats har dessutom påvisat att

ett gott PS på 0–1. Patienterna inkluderades främst från de nordiska länderna men studiedeltagande förelåg även från Schweiz, Frankrike och Österrike och patienterna randomiserades till; temozolomid (200 mg /m<sup>2</sup> dag 1–5 var 28:e dag i upp till sex cykler), hypofraktionerad strålbehandling (34,0 Gy administrerad i 3,4 Gy-fraktioner över 2 veckor) eller konventionell/standardiserad strålbehandling (60,0 Gy administrerad i 2,0 Gy-fraktioner över 6 veckor) med målet

## Nya data för behandling av äldre patienter med

äldre patienter har en ökad toxicitet vid exponering för exempelvis temozolomid<sup>2,3</sup>. Under senare år har medelåldern i västvärlden fortsatt att öka och äldre blir mer hälsosamma samt går oftare i pension vid en högre ålder än för en till två årtionden sedan. Ålder betraktas inte som en diskvalificerande faktor för onkologisk behandling och mot bakgrund av ovanstående genomförs nu studier där äldre patienter med glioblastom ingår i kliniska protokoll.

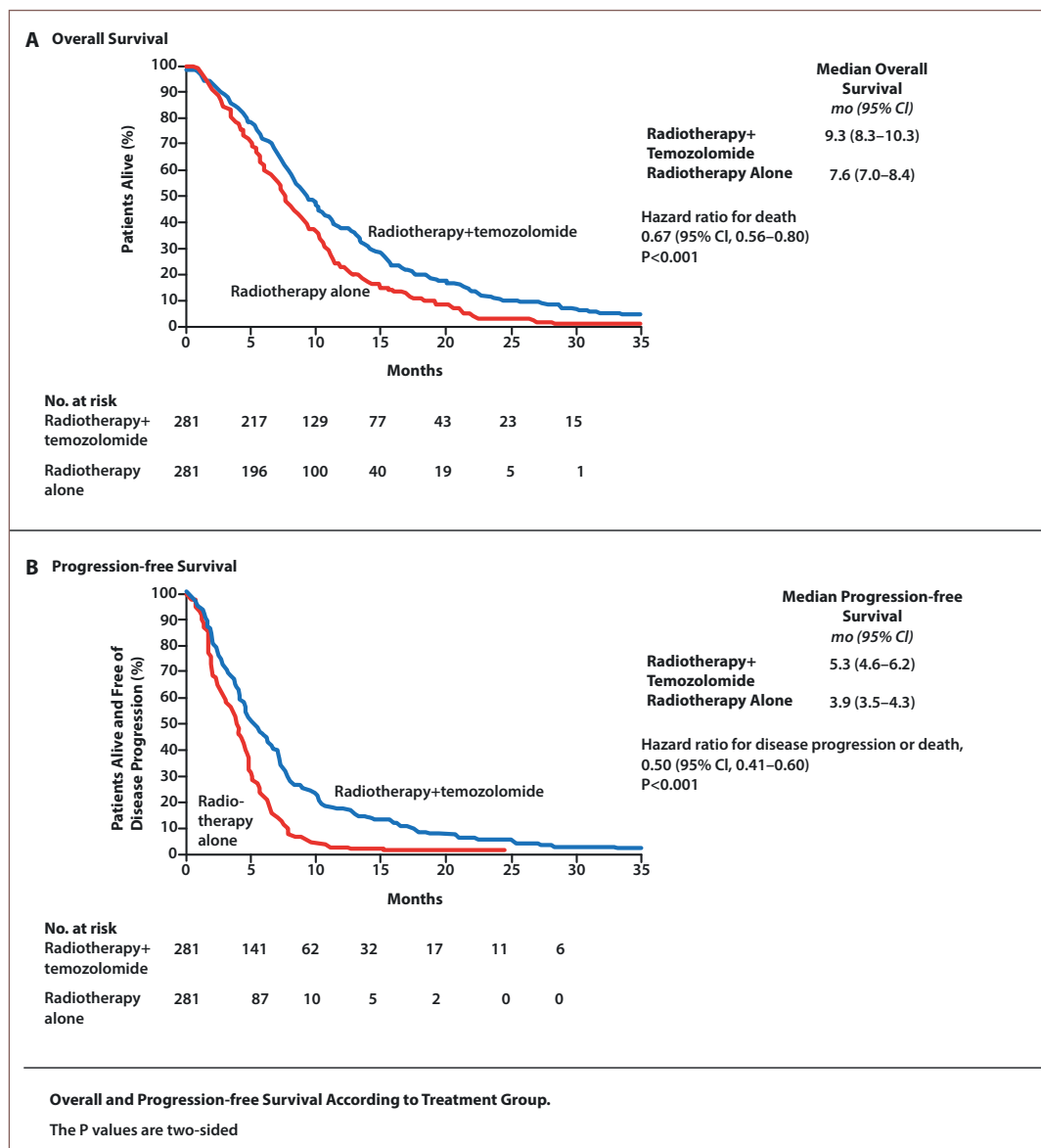
### FÖRSTA LINJENS TERAPI

Nordic clinical brain study group publicerade 2012 en randomiserad fas III-studie<sup>4</sup> i vilken patienter (>60 år) med glioblastom studerades. Av de inkluderade patienterna var 42 procent äldre än 70 år. Data gällande PS påvisade att 68 patienter uppvisade ett PS på 2–3 medan resterande hade

generell överlevnad. Totalt inkluderades 291 patienter. Studien startade år 2000 men 2004 ändrades inklusionskriterierna till att enbart gälla patienter >65 år baserat på data från den sedermera legendariska Stupp-studien 5. Resultaten från den aktuella studien påvisade att i jämförelse med konventionell strålbehandling var medianöverlevnaden signifikant längre med enbart temozolomid (8,3 månader versus 6,0 månader ([HR] 0,70; 95 % CI 0,52-0,93, p = 0,01)). Enligt författarna kunde merparten av de patienter som randomiserades till konventionell strålbehandling ej slutföra den planerade behandlingen sekundärt till klinisk försämring. Detta skulle kunna tolkas som att äldre patienter kan vara något skörare (ha fler komorbiditeter) och därmed en ökad känslighet för att kunna genomgå en intensivare onkologisk behandling.



# HÖGMALIGNA GLIOM



Figur 1.

**FÖRBÄTTAD ÖVERLEVNAD**

De patienter som randomiserades till temozolomid eller hypofraktionerad strålbehandling hade förbättrad överlevnad jämfört med konventionell strålbehandling. När dessa två studiearmar jämfördes förelåg ingen statistisk skillnad mellan de två behandlingsarmarna (HR 0,85 [0,64–1,12], p = 0,24.) När det gäller äldre patienter (definition > 70 år) anger författarna att överlevnaden var bättre med temozolomid och med hypofraktionerad strålbehandling än med standardiserad strålbehandling. Vidare hade patienter med promotormetylering av MGMT (och som genomgick behandling med temozolomid) signifikant längre överlevnad än de utan MGMT-promotormetylering (9,7 månader versus 6,8 månader HR 0,56 [95 % CI 0,34–0,93], p = 0,02.)

I en studie av Keime-Guibert et al<sup>6</sup> inkluderade författarna äldre patienter (>70 år) med anaplastiska gliom samt glioblastom och med Karnofsky performance score 70 eller högre. Dessa patienter randomiserades mellan palliativ vård eller palliativ vård samt extern strålbehandling (dagliga fraktioner av 1,8 Gy 5 dagar i veckan, till en total dos av 50

Gy). Vid en första interimsanalys terminerades studien sekundärt till att kombinationsarmen bestående av extern strålbehandling och palliativ vård uppvisade (vid en median uppföljningstid av 21 veckor) en överlevnad på 29,1 veckor jämfört med den andra studiearmen (enbart palliativ vård) på 16,9 veckor.

I NOA 8-studien av Wick et al<sup>7</sup> inkluderades totalt 373 patienter med en verifierad diagnos av anaplastiskt astrocytom samt glioblastom. I denna studie var inklusionskriterierna äldre än 65 år samt Karnofsky performance score > 60. Patienterna randomiserades till temozolomid 100 mg/m<sup>2</sup> (dag 1-7 i en vecka med behandling, 1 vecka utan behandling) eller strålbehandling 60,0 Gy (administrerad över 6–7 veckor i 30 fraktioner av 1,8–2,0 Gy). Den primära ändpunkten var övergripande överlevnad. Författarna rapporterade att medianöverlevnad var 8,6 månader (95 % CI 7,3–10,2) i temozolomidgruppen jämfört med 9,6 månader (8,2–10,8) i strålbehandlingsgruppen ([HR] 1,09, 95% CI 0,84-1,42, p = 0,033).

# NYTT FRÅN NT-RÅDET: KEYTRUDA rekommenderas som ett förstahandsval vid följande indikationer<sup>2,3,4</sup>

## NSCLC första linjen

som monoterapi för första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.<sup>2</sup>

## NSCLC andra linjen

Vid icke småcellig lungcancer -av icke-skivepiteltyp testa patienterna för PD-L1-uttryck innan behandling sätts in och behandla patienter med  $\geq 1\%$  PDL1-positiva tumörceller med Keytruda eller nivolumab. Samt att avstå från användning av Keytruda och nivolumab till patienter med  $< 1\%$  PDL1-positiva tumörceller. -vid skivepiteltyp använda Keytruda eller nivolumab. Vid användning av Keytruda ska patienterna testats för PDL1-uttryck och ha  $\geq 1\%$  PDL1-positiva tumörer.<sup>3</sup>

## Maligt melanom

Vid behandling av maligt melanom använda nivolumab eller Keytruda, enligt godkänd indikation och det landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokollet.<sup>4</sup>

**KEYTRUDA har i kliniska studier visat signifikant bättre ettårsöverlevnad än standardbehandling\* vid ovanstående indikationer.<sup>1</sup> ....med var tredje veckas dosering**

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

KEYTRUDA<sup>®</sup> (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF, SPC 05/2017

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för:

- behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) maligt melanom hos vuxna.
- första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$ ) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i  $\geq 1\%$  av tumörcellerna (TPS  $\geq 1\%$ ) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.
- behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV.

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 understödjande 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 endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoadidos, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopati.
- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet.
- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid:
  - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer
  - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopati som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter.
- Komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid cHL: Fall av GVHD och hepatisk venös oklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter som genomgått allogen HSCT efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgänglig, bör noggrant övervägande av de potentiella fördelarna med HSCT och den eventuella ökade risken för transplantsationsrelaterade komplikationer göras från fall till fall.

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 förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

Fertilitet, graviditet och amning: Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Det är ökat om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. För fullständig information se [www.fass.se](http://www.fass.se)

Referenser 1. Keytruda (pembrolizumab) SPC 05/2017

2. NT rekommendation 1 april 2017

3. NT rekommendation 1 april 2017

4. NT rekommendation 1 april 2017

\* Docetaxel, platinabaserad kemoterapi eller ipilimumab. För detaljerad information, se SPC

Roa et al<sup>8</sup> publicerade 2004 en randomiserad studie där totalt 100 patienter i åldern > 60 år med en bekräftad diagnos av glioblastom efter primär kirurgi randomiserades till standard strålbehandling (60 Gy i 30 fraktioner över 6 veckor) eller en kortare strålbehandlingsserie (40 Gy i 15 fraktioner över 3 veckor). Författarna visade att generell överlevnad från randomisering var 5,1 månader för konventionell strålbehandling medan studiearmen uppvisade en generell överlevnad på 5,6 månader (log-rank test,  $p = 0,57$ ).

### FRAMTIDEN – DISKUSSION

Baserat på ovanstående förefaller en kort postoperativ strålbehandling vara bättre än den konventionella strålbehandlingsfraktioneringen för äldre patienter. Däremot har inte frågan om konkomitant cytotostatikabehandling besvarats förrän nyligen då Perry et al<sup>9</sup> publicerade sin studie i *New England Journal of Medicine*. I den aktuella studien inkluderade författarna 562 äldre (> 65 år) patienter med glioblastom. Av dessa var 397 patienter äldre än 70 år. Gällande PS uppvisade 432 patienter PS 0–1 och 130 patienter PS=2. Samtliga patienter randomiserades till extern strålbehandling (40,05 Gy, administrerad i 15 dagliga fraktioner över en period av 3 veckor) med eller utan konkomitant och efterföljande adjuvant temozolomid. Temozolomid administrerades under strålbehandlingen i en dos av 75 mg/m<sup>2</sup> d1–21 (sålunda under hela strålningsbehandlingsperioden) och den adjuvanta temozolomiderna gavs i dosen 150 till 200 mg/m<sup>2</sup> d1–5, 28-dagars cykel i upp till 12 behandlingscykler eller till sjukdomsprogression. Totalt genomgick 562 patienter randomisering och dessa uppvisade en medianålder av 73 år (intervall 65–90). Den generella överlevnaden var i median för strålbehandling plus temozolomid 9,3 månader, medan studiearmen som enbart inkluderade extern strålbehandling påvisade en generell överlevnad på 7,6 månader i median (HR= 0,67, 95 % konfidensintervall [CI], 0,56–0,80  $p < 0,001$ ) (Fig1). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 5,3 månader för kombinationsarmen medan motsvarande siffra för strålbehandlingsstudiearmen endast var 3,9 månader (Fig1). Författarna rapporterade dessutom att livskvaliteten föreföll vara jämförbar mellan de två behandlingsarmarna.

### KONKLUSION

Baserat på ovanstående bör man till äldre patienter med glioblastom överväga att ge en kort strålbehandling 40,05 Gy (administrerad över 15 dagliga fraktioner i en tre veckors period) med konkomitant och efterföljande adjuvant temozolomid och fältet för framtida studier inom den äldre populationen av patienter med glioblastom bör utforskas ytterligare.

### Referenser:

1. Zouaoui, S. et al. Oncological patterns of care and outcomes for 265 elderly patients with newly diagnosed glioblastoma in France. *Neurosurg Rev* 37, 415–423; discussion 423–414, doi:10.1007/s10143-014-0528-8 (2014).
2. Laperriere, N. et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev* 39, 350–357, doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.008 (2013).
3. Sijben, A. E. et al. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 89, 97–103, doi:10.1007/s11060-008-9593-6 (2008).
4. Malmstrom, A. et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 916–926, doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6 (2012).
5. Stupp, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987–996, doi:10.1056/NEJMoa043330 (2005).
6. Keime-Guibert, F. et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356, 1527–1535, doi:10.1056/NEJMoa065901 (2007).
7. Wick, W. et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 707–715, doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X (2012).
8. Roa, W. et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22, 1583–1588, doi:10.1200/JCO.2004.06.082 (2004).
9. Perry, J. R. et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376, 1027–1037, doi:10.1056/NEJMoa1611977 (2017).

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, ADJUNGERAD PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



GEORG HOLGERSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



JONAS NILSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION OCH DIAGNOSTIK, SEKTIONEN FÖR BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOCENT INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE





# Vectibix®

panitumumab

TARGETED  
PERSONALISED  
MEDICINE.



## BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC\*

med tumör av vildtyp RAS i kombination  
med kemoterapi eller som monoterapi

**Vectibix® (panitumumab) R<sub>x</sub> EF** (koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml, injektionsflaska).

**Indikation:** Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS:

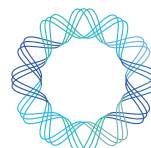
- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan

**Kontraindikation:** Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt. Patienter med interstitiell pneumoniit eller lungfibros.

Datum för översyn av produktresumén: 03/2015. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se), ATC-kod L01XC08.

\*metastaserande kolorektalcancer

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00, [www.amgen.se](http://www.amgen.se)



BIOTECHNOLOGY  
BY **AMGEN**®



# TROLLBUNDNA ÅHÖRARE VID KICKI WALLER-MÖTET I ÅRE

Årets Kicki Waller-möte bjöd på många intressanta inslag om fertilitet, graviditet – och bröstcancer. Inte minst vittnesmål från patienter trollbinder ofta åhörarna vid detta speciella kunskapsutbyte i Åre.

En ny studie som ska omfatta 500 kvinnor mellan 18 och 42 år som gör avbrott i hormonbehandlingen, skaffar barn, ammar och återupptar hormonbehandlingen, glädder **Elisabet Lidbrink**, överläkare och bröstoncolog, som vet att det är mycket svårt för många kvinnor att fatta beslut om att våga avstå från en rekommenderad behandling för att få barn. Här refererar hon det uppskattade mötet och konstaterar att studien kommer att ge ny värdefull kunskap om konsekvenserna av ett avbrott i rekommenderad behandling.

**S**å var det dags igen för detta unika och fantastiska möte om bröstcancer. Mötet arrangeras i Åre av det skälet att Kicki Waller kom från Åre. Hon var enäggstvilling, fick bröstcancer som ung och avled i sjukdomen. Hennes tvillingsyster genomgick profylaktisk kirurgi då utredning visade att systrarna bar på BRCA-mutation. Efter Kickis död bildades en fond för att kunna genomföra mötet som samlar läkare från hela Sverige som sysslar med bröstcancer. Jörgen Nordenström, kirurgprofessor från KI, höll i mötet från början men numera har hans yngre kollegor hållit i trådarna. Det här året ansvarade **Cia Ihre**, bröstkirurg från Karolinska Universitetssjukhuset, för programmet som var stimulerande, varierande och som alltid fanns det uppskattade patientinslaget med. Patienten denna gång trollband oss alla med sin historia. Hon var barnlös när hon fick sin bröstcancer och därav föranledd kemoterapi. Berättelsen om hur hennes bästa kamrats ägg kunde befruktas av hennes mans spermier och sedan växa i patientens livmoder var



**”Berättelsen om hur hennes bästa kamrats ägg kunde befruktas av hennes mans spermier och sedan växa i patientens livmoder var fascinerande. En liten flicka, nu fem år gammal, blev resultatet.”**



Barnet på bilden har inget samband med berättelsen i texten.

## ••• bröstcancer

fascinerande. En liten flicka, nu fem år gammal, blev resultatet. Sponsring är en förutsättning för att Åremötet skall kunna genomföras varje år. Många Årebor bidrar med att låna ut sina lägenheter och BRO:s, Bröstcancerförningarnas Riksorganisations, generösa bidrag är en förutsättning för att mötet skall komma till stånd.

så kallad CellSEARCH där ett blodprov analyseras snabbt och enkelt. Det är detta som gör metoden så attraktiv, man kan analysera massor av prover snabbt utan att man behöver något annat än ett blodprov från patienten. I en metaanalys från 2017 analyserades den kliniska användbarheten av CTC från 50 studier med sammanlagt 6 712 pa-

gör upprepade molekyllära karakteriseringar av CTC under pågående behandling av spridd bröstcancer och där man ser att genexpressionsmönstret ändrar sig under behandlingens gång. Huruvida detta kommer att bli kliniskt användbart vet vi inte utan väntar med spänning på mer resultat av den pågående forskningen.

### FERTILITETSÅTGÄRDER OCH CANCER

Ett efterlängtat inslag var Kicki Waller memorial-föreläsningen som hölls av Kenny Rodriguez, en föreläsning om fertilitet hos cancerpatienter och de makalösa framgångar som skett de senaste åren. Kenny arbetar både som fertilitetsgynekolog (Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge) och som bröstoncolog (Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset). Cirka 2 000 tonåringar och unga vuxna drabbas av cancer varje år i Sverige. En tonårspojke eller ung man kan lätt lämna spermier direkt efter diagnos. Det är ett större problem för flickor/kvinnor. Äggcellen är den största cellen i kroppen, den innehåller mycket vätska och är därför svår att frysa. Äggen måste därför frysas oerhört snabbt för att undvika kristallbildning. Numera klarar man att frysa äggen snabbt vilket har medfört en väsentligt ökad chans för äggens överlevnad. Man började frysa ägg i slutet av 90-talet. Chansen för en kvinna att lyckas bli gravid med IVF ligger på ca 30 procent. 2004 genomfördes den första lyckade retransplantation av äggstock och nu finns det 45 barn som tillkommit på detta vis. Metoden att ta ut en äggstock och frysa den i småbitar är fortfarande experimentell. En svår fråga i fertilitetssammanhang är hur man ska prioritera, en kvinna som redan har två barn prioriteras ej oavsett om hon har en ny partner eller ej. Ett annat problem är tidsaspekten, när man har en ny cancerpatient framför sig. En man kan lämna spermier direkt, skall man stimulera och plocka ägg tar det vanligen två till tre veckor vilket inte känns bra i de fall man har snabbväxande bröstcancertumörer och då man ämnar ge neoadjuvant kemoterapi. En annan fråga som man inte har ett säkert svar på är om en retransplanterad äggstock skulle kunna sprida cancer, till exempel vid leukemi.



Mötets huvudarrangör, Cia Ihre, med Kicki Waller Memorial-föreläsaren Kenny Rodriguez Wallberg.

### CIRKULERANDE TUMÖRCELLER

Tanken var att Barbro Linderholm, onkolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, skulle redogöra för senaste nytt avseende bröstcancerforskning, men hon kunde inte komma. Det blev **Lisa Rydén**, bröstkirurg från Skånes onkologiska verksamhet som presenterade senaste nytt i forskningsväg på ett oerhört stimulerande sätt. Hon klargjorde vad som gäller idag angående cirkulerande tumörceller (CTC), ett ämne som varit på tapeten av och till i mer än tjugo år. Frågan är ju om analys av dessa celler i förlängningen kan leda till något positivt för den enskilda patienten. Förekomst av CTC spelar roll för prognosen, men hjälper ej i dagens läge till att prediktera behandling. Den utrustning man använder i forskningen av CTC är en

tienter med bröstcancer. Från metaanalysen framkom att antalet CTC är prognostiskt både gällande spridd, icke spridd bröstcancer och vid neoadjuvant behandling. Patienter med minskat antal CTC (under cytostatikabehandlingens gång) har mindre risk för sjukdomsprogression, längre progressionsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med patienter utan sänkt antal CTC. I ett Malmö/Lund/Halmstad-material från patienter med spridd bröstcancer fann man att 51 procent hade CTC > 5 vid start av första linjens kemoterapi och efter 6 månader var det bara 12 procent som hade CTC >5. Man kan förfina analyserna med CellSEARCH och undersöka cluster av celler, immunfärga, göra gensekvensanalyser och FISH-test. Lisa Rydén och hennes medarbetare har flera arbeten där man

I en publikation där Kenny är medförfattare undersökte man vilken information unga män och kvinnor (18–45 år) med cancerdiagnos fått avseende fertilitetsfrågor. Resultatet var skrämmande. Majoriteten av männen var välinformerade och 50 procent bankade spermier. För kvinnor gällde att färre än 50 procent var informerade om nedsättning av fertilitet och bara 14 procent fick information om vilka åtgärder man kan vidta för att behålla fertiliteten. Endast två procent av kvinnorna i det här materialet genomgick fertilitetsbevarande åtgärder. Vanligaste orsaken till spermiebankning är testiscancer och lymfom. För kvinnor är bröstcancer (33 procent) och hematologiska maligniteter (22 procent) de vanligaste orsakerna till fertilitetsbevarande åtgärder. Kvinnor med bröstcancer som är trippelnegativ och snabbväxande och som ska få neoadjuvant behandling rekommenderas äggstockskirurgi. De kvinnor som är opererade för en bröstcancer och där man vill spara ägg behandlas enligt COST-LESS-protokollet (controlled ovarian stimulation with letrozole supplementation).

## ”För kvinnor gällde att färre än 50 procent var informerade om nedsättning av fertilitet och bara 14 procent fick information om vilka åtgärder man kan vidta för att behålla fertiliteten.”

### GRAVIDITET EFTER BRÖSTCANCER

Anne Andersson, bröstcancerläkare från Norrlands universitetssjukhus i Umeå, redogjorde för säkerhet vid graviditeter som inträffar efter genomgången bröstcancer. Under många år var de bestämda råden till kvinnor som genomgått bröstcancerbehandling att de helst skulle avstå från graviditet, att en eventuell graviditet med den hormonstorm som detta innebär skulle kunna trigga igång ett recidiv. Hormonbehandling som ges i minst fem år efter övrig behandling har också inneburit ett stopp för eventuell graviditet. Många av dessa kvinnor hinner bli ”för gamla”

om de ska vänta till hormonterapi är klar. Enligt NVP (Nationella vårdprogrammet) skall man idag informera om fakta som att tamoxifen har lång halveringstid och att den som vill bli gravid ska vänta två–tre månader efter utsättning av tamoxifen. Några rekommendationer hur lång tid det ska gå innan en kvinna som står på hormonbehandling kan sätta ut sin hormonbehandling finns ej i NVP. Om patienten fått kemoterapi rekommenderas hon dock att vänta två år. Fjorton sinsemellan olika studier i A Hatems metaanalys belyser säkerheten i händelse av graviditet efter bröstcancer. 1 244 gravida har jämförts med 18 175 icke gravida med liknande ålder och tumörsjukdom. Uppföljningen har varierat från fem till 30 år. Uppföljningen visar att det gått bättre med signifikant färre återfall för de kvinnor som skaffat barn efter bröstcancerdiagnos. Författaren har myntat ett nytt begrepp – Healthy Mother Effect (HME) – att kvinnor med bättre utgångsläge är mer benägna att skaffa barn, troligen selection bias. Nitton studier om bröstcancer före graviditet har sammanställts av E. Hart-

man, 1 829 fall och 21 907 kontroller. Risken för död var lägre för de som varit gravida pHR 0,65; 95 % CI 0,52–0,81 justerat för HME. En viktig fråga för patienten är hur det går för barnen. Kristina Dahlberg har publicerat data om detta – det föreligger ökad risk för prematur förlossning, låg födelsevikt och förlossningskomplikationer. Slutsatsen blir att dessa kvinnor bör tas om hand av specialistmödravården. Ett stort problem blir det för kvinnor som opererats för hormonreceptorpositiv bröstcancer och som är rekommenderade minst fem års hormonbehandling om de önskar skaffa egna barn. Det



Mellan föreläsningarna fanns möjligheter till skidåkning i det fantastiska väder som Åre bjöd på. Här artikelförfattaren i farten.

finns en observationsstudie för dessa kvinnor. I BIG/IBCSG-studien BIG time for Baby, som ska omfatta 500 kvinnor mellan 18 och 42 år följer man registrerade kvinnor som gör avbrott i hormonbehandling, skaffar barn, ammar och återupptar hormonbehandling. Jag tycker att det är bra att den studien görs, det är mycket svårt för många kvinnor att fatta beslut om att våga avstå från vår rekommenderade behandling för att få barn. Den här studien kommer att ge oss värdefulla kunskaper om konsekvenserna av ett avbrott i rekommenderad behandling.

### CDK 4/6-HÄMMARE – NYTT OCH LOVANDE

Ett verkligt hett ämne redogjorde **Jonas Bergh**, bröstcancerläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, för. CDK 4-hämmare har blivit ett värdefullt kom-

plement till endokrin behandling av hormonreceptorpositiv bröstcancer. Progressionsfri överlevnad var signifikant ökad i en studie där palbociclib adderades till letrozole jämfört med letrozole singel HR 0,488 $p=0,0004$ . Biverkningarna av palbociclib är ej av allvarlig natur. Dosbegränsande faktor är neutropeni som uppstår i 21 procent (grad III). I Hortobagis studie med letrozole+ ribociclib förlängdes progressionsfri överlevnad signifikant HR = 0,56. Ribociclib verkar inte vara snällare mot mären, grad III neutropeni uppträdde hos nästan hälften av patienterna. Inga resultat avseende overall survival kunde presenteras, resultaten är ännu ej mogna. I PALOMA III-studien jämfördes fulvestrant+ palbociclib för patienter som progredierat på hormonell behandling. Median progressionsfri överlevnad var 9,2 månader med kombinationen jämfört med 3,8 månader med bara fulvestrant – onekligen något som inger en förhoppning om ett nytt kraftfullt läkemedel. Ett antal spännande studier har kommit igång, till exempel PALLAS, där adjuvant palbociclib i två år läggs till den endokrina behandlingen hos hälften av patienterna. De neoadjuvanta studierna Luminal A och B pågår och Luminal B rekryterar bra. En metastasstudie med tillägg av palbociclib till fulvestrant ska starta bland annat på KS till hösten. Att addera M-torhämmaren everolimus till aromatishämmare som man gjorde i studien Bolero II gav en förlängning av progressionsfri överlevnad, 10,6 månader jämfört med 4,1 månader med bara endokrin terapi. Överlevnaden var dock ej signifikant förbättrad. Biverkningarna av everolimus är dock allvarligare än de av CDK 4/6-hämmare, framförallt allvarlig pneumonit. CDK4/6 och mTor-hämmare har blivit ett värdefullt tillskott vid spridd hormonreceptorpositiv sjukdom. Tyvärr kommer det att

dröja länge innan vi vet nyttan av dessa läkemedel i adjuvant situation.

### IMMUNTERAPI – ATT HOPPAS PÅ

Immunterapi har de senaste åren inneburit stora framgångar för vissa typer av tumörbehandlingar. Det gäller framförallt för malignt melanom där framgångarna har varit betydande. Det finns givetvis en stor förhoppning att immunterapi också ska förbättra behandlingsmöjligheterna vid bröstcancer. **Theo Foukakis**, bröstcancerolog vid Karolinska Universitetssjukhuset, bjöd på en intressant och komplicerad föreläsning om vad som gäller för bröstcancer så här långt. TILs (tumor-infiltrering lymphocytes) finns i bröstcancer intill stromacellerna och inne i anslutning till själva tumörcellerna. TILs-populationen utgörs av CD8+ cytotoxiska celler, hjälparceller, T- och B-lymfocyter, dendritiska celler och granulocyter. Samspelet mellan dessa celler kan både ha tumörhämmande och tumörbefrämjande effekter. Förekomst av TILs har undersökts både i adjuvant och neoadjuvant situation. I adjuvantstudierna fann man att TILs-förekomst var en prognostisk markör för trippelnegativ, men ej för ER-positiv bröstcancer. Förekomst av TILs predikterade nytta av antracyclinbehandling. I analysen av TILs-förekomst vid neoadjuvant behandling fann man att TILs predikterade pCR (patologisk komplett remission). Denkert et al har visat att immunologiska faktorer predikterar effekten av kemoterapi vid tidig bröstcancer. Medrek har visat att förekomst av tumörassocierade makrofager är förenligt med sämre prognos. I den randomiserade bröstcancermetastasstudien TEX fann man att tumörer av typen basal-like responderade bättre på kemoterapi än övriga typer. Sämst responderade Luminal A-typ. Theos egen forskning har visat att förekomst av immungenmetagener är

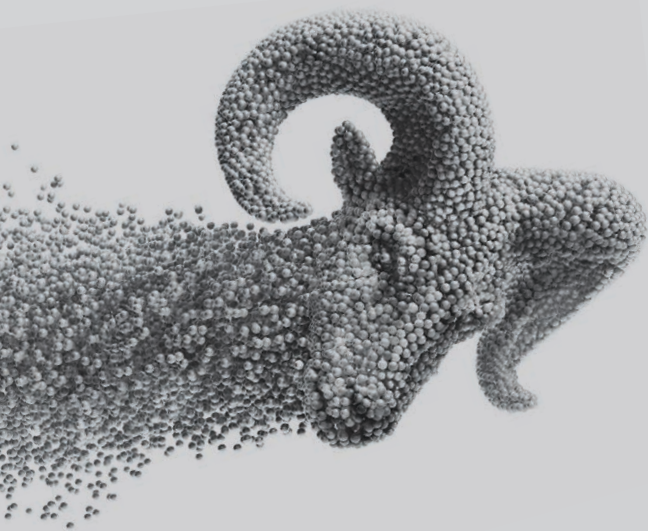
associerade med objektiv response. Immune model scores korrelerar till ändring av tumörstorlek efter 4 månaders behandling med kemoterapi (Luminal A och B-tumörer). Möjligheterna att påverka cancerimmunitetscykeln med olika terapier är otroligt stora. Några är vi välbekanta med som trastuzumab och pertuzumabbehandling av HER2-positiv bröstcancer. Förekomst av TILs i den adjuvanta trastuzumabstudien N9831 innebar en minskad risk för återfall oavsett om patienten var i arm A eller B. Ipilimumab, en PD-1 hämmare, är ett relativt nytt läkemedel, en monoklonal antikropp som binder sig till proteinreceptorn CTLA-4 som nedreglerar immunsystemet. Ipilimumab förbättrar överlevnaden vid spridd melanom med nästan fyra månader och med tanke på tidigare befintliga terapier vid melanom har detta inneburit en stor framgång och många patienter har fått tillgång till läkemedlet. Biverkningarna av PD-1-hämmare skiljer sig från det som vi är vana vid, pneumoniter, hypofysiter mm förekommer. Ipilimumab och nivolumab har idag testats för ett flertal olika cancerformer och för några har framgångarna varit stora, som för icke småcellig lungcancer. I fas I-studien Keynote 173 testades pembroluzimab vid neoadjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer. Studien Keynote 522 är nu igång – en tvåarmad studie för trippelnegativ bröstcancer där man inleder med neoadjuvant behandling, i ena armen ger man pembroluzimab i kombination med carboplatin/paclitaxel fyra cykler följt av antracyclin/cyclofosamid fyra cykler följt av operation och nio cykler pembroluzimab. Den andra armen ser likadan ut fast i stället för pembroluzimab ges placebo. Studien kommer att ge ett snabbt svar på pembroluzimabs effekt och om den är positiv kommer man att gå vidare med många nya studier där PD-1-hämmare ingår.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE,  
RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,  
ELISABET.LIDBRINK@SLL.SE



# NYTT LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV PANKREASCANCER

ONIVYDE® (liposomalt irinotekan) – i kombination med 5-FU/LV\*  
– för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas hos  
patienter som progredierat efter en gemcitabinbaserad behandling.<sup>1</sup>



- Onivyde förlängde medianöverlevnaden med 45% jämfört med enbart 5-FU/LV\* (6,1 vs 4,2 mån,  $p=0,0122$ ; HR =0,67)<sup>2</sup>
- Patienters livskvalitet bibehölls jämfört med enbart 5-FU/LV<sup>2\*</sup>
- Väldefinierad säkerhets- och tolerabilitetsprofil<sup>2</sup>

## ONIVYDE (liposomalt irinotekan)

förlänger exponeringen av aktiv metabolit i tumören jämfört med konventionell irinotekan.<sup>1</sup>



\*5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV)

ONIVYDE, irinotekan-hydrokloridtrihydrat (liposomalt irinotekan), ATC-kod L01XX19. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ONIVYDE är indicerat för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. Kontraindikationer: Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6). Rx. EF. Datum för senaste översyn av SPC 2016-10-14. För ytterligare information [www.fass.se](http://www.fass.se).

**Referenser:** 1. Produktresumé Onivyde. [www.fass.se](http://www.fass.se) 2. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:545–557.



Vasagatan 7, 111 20 Stockholm  
Tel. +46 8 544 964 00  
[info.sweden@shire.com](mailto:info.sweden@shire.com)



onivyde  
pegylated liposomal irinotecan  
hydrochloride trihydrate



Bröstbevarande kirurgi eller mastektomi

# – DAGS ATT SLUTA LÅTA PATIENTERNA FÅ VÄLJA?

Övertygande data visar att det finns överlevnadsvinster med bröstbevarande kirurgi i kombination med strålbehandling jämfört med mastektomi. Bröstkirurger uppger att många patienter tror att det är bättre att ta bort hela bröstet och konstaterar att "det är vår uppgift att ge patienterna information om att så inte är fallet". Här refererar bröstkirurgen **Hanna Fredholm**, forskare vid Karolinska Institutet, ny och viktig kunskap från flera föreläsare som medverkade vid årets Kicki Waller-möte i Åre. Hon presenterade även sin egen avhandling som visar att unga kvinnor enbart i tidiga stadier av bröstcancer har sämre prognos än medelålders kvinnor – och framförallt vid subtyp Luminal B.

**T**idigare var neoadjuvant behandling indicerat för lokalt avancerad bröstcancer, men indikationerna har utökats och numera ges det i ökande utsträckning även till kvinnor med operabel bröstcancer, ofta på basen av tumörbiologi. I Sverige finns det stora regionala skillnader i användningen av neoadjuvant behandling (Södra, Sthlm/Gotland cirka 25 procent, Uppsala/Örebro 9 procent; (data från Regionalt Cancercentrum). Tack vare den ökande användningen har idag bara ungefär hälften av

kvinnorna som planeras för neoadjuvant behandling positiva axillkörtlar och därmed är det onödigt om alla dessa ska genomgå axillutrymning. Axillstatus ska utvärderas före start av neoadjuvant behandling, ultraljud plus finnålspunktion av kliniskt fria axiller detekterar dock bara cirka 20–25 procent av dem med lymfkörtelmetastas. Sentinelnodelymfkörtel-biopsi (SNLB) kan utföras på alla med kliniskt fri axill och tumörer oavsett storlek utan hudengagemang (ej T4-tumörer).



NT-rådet rekommenderar landstingen  
att använda Kyprolis<sup>®</sup> i kombination med dexametason<sup>3</sup>  
carfilzomib

När multipelt myelom recidiverar

# SVARA

med styrkan av Kyprolis<sup>®</sup> (carfilzomib)

**KYPROLIS<sup>®</sup> + DEXAMETASON  
SIGNIFIKANT BÄTTRE ÄN  
BORTEZOMIB +  
DEXAMETASON GÄLLANDE  
PFS\* OCH RESPONSFREKVENNS  
I DIREKT JÄMFÖRANDE  
STUDIE (ENDEAVOR)<sup>1</sup>**

**ENDEAVOR** – Kyprolis<sup>®</sup> i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom<sup>1,2</sup>

Säkerhet och effekt av Kyprolis<sup>®</sup> utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis<sup>®</sup> 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), ≥ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd (p<0,0001)<sup>2</sup>
- **Varaktig effekt** Fördubblad progressionsfri överlevnad  
I median 18,7 mån med Kd jämfört med 9,4 mån med Vd (p<0,0001)<sup>2</sup>

- NT-rådet har publicerat positiv rekommendation gällande Kyprolis<sup>®</sup> i kombination med dexametason.
- TLV har på uppdrag av NT-rådet gjort en bedömning av kostnadseffektiviteten för Kyprolis i kombination med dexametason som ges i doseringen (56 mg/m<sup>2</sup>, maxdos 123 mg) vilken ligger till grund för uppdateringen av denna rekommendation.
- NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett avtal innebärande en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis<sup>®</sup> i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m<sup>2</sup>, maxdos 123 mg.
- NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis<sup>®</sup> i kombination med dexametason.
- Läs mer på [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

**Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet<sup>2</sup>**

**AMGEN**<sup>®</sup>

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, [www.amgen.se](http://www.amgen.se)

Kyprolis<sup>®</sup> (carfilzomib) R<sub>x</sub>, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis<sup>®</sup> 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 dec 2016, [www.fass.se](http://www.fass.se)

Referenser: **1**) Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2**) Kyprolis<sup>®</sup> (carfilzomib) Produktresumé, Amgen december 2016, [www.fass.se](http://www.fass.se).

**3**) [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

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

\*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0417-047885

**Kyprolis<sup>®</sup>** ▼  
(carfilzomib)

## ••• bröstcancer

Föreläsningen hölls av två experter på området; onkologen **Thomas Hatschek**, Karolinska Universitetssjukhuset och bröstkirurgen **Linda Holmstrand Zetterlund**, Södersjukhuset. Linda presenterade två viktiga studier som ingått i den avhandling hon lade fram i april i år där hon visade att det är säkert att genomföra SNLB före start av neoadjuvant behandling hos kliniskt lymfkörtelnegativa patienter. Bland 224 kvinnor som gjorde SNLB före neoadjuvant behand-

ER-positiv bröstcancer svarar inte på denna behandling. I en italiensk studie har man utifrån genuttryck kunnat förutspå vilka som kommer att svara på aromatishämmare, dessa kvinnor hade ett genuttryck som stimulerade immunförsvaret och hämmade celcykelgener.

Primärt stadium vid diagnos är idag vår prognostiska norm, men huruvida postneoadjuvant stadium istället borde vara vägledande diskuterades.



Linda Holmstrand Zetterlund, bröstkirurg vid Södersjukhuset, presenterade flera viktiga studier vid det uppskattade Kicki Waller-mötet i Åre.

ling hittades körteln i 100 procent. Andelen kvinnor med negativ SNLB före neoadjuvant behandling, som efter behandling hade positiva axillkörtlar, var 7,4 procent. Konkluderande således att om SN är frisk och patienten svarar bra på neoadjuvant behandling kan man undvika ytterligare axillkirurgi.

För kvinnor med lymfkörtelmetastas vid diagnos som fick neoadjuvant behandling var detektionsfrekvensen av SN bara 78 procent, säkerheten ökade om minst två lymfkörtlar analyserades och ansågs då kunna vara vägledande för beslut om axillarutrymning behövde göras.

Neoadjuvant endokrin terapi är en viktig men underavvänd behandling som kan utnyttjas för att selektera vilka kvinnor som kommer att svara på endokrin terapi. Aromatishämmare är den mest effektiva endokrina terapin för postmenopausal kvinnor, men cirka 20 procent av alla med

### BRÖSTBEVARANDE KIRURGI ELLER MASTEKTOMI

#### – DAGS ATT SLUTA LÅTA PATIENTERNA VÄLJA?

Sedan införandet av bröstbevarande kirurgi i mitten av 1980-talet har man ansett att bröstbevarande kirurgi + strålbehandling (BCS+RT) mot kvarvarande bröst för tidiga stadier av bröstcancer har likvärdiga resultat som mastektomi. Med åren har andelen kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi successivt ökat och i riket år 2015 fick hela 77 procent av de kvinnor med unifokala tumörer <30 mm behålla bröstet att jämföra med 67 procent år 2008 (data från Regionalt Cancercentrum).

**Jan Frisell** och **Catharina Ihre-Lundgren**, bröstkirurger på Karolinska Universitetssjukhuset och **Jana de Boniface**, bröstkirurg på Capio Sankt Görans sjukhus, ledde en omvälvande föreläsning där data från de senaste fem åren presenterades. En norsk registerbaserad kohortstudie,

publicerad 2015 inkluderande 13 000 kvinnor, visade entydigt att BCS+RT är förenat med bättre total överlevnad än mastektomi i alla åldersgrupper och oavsett stadium T1N0, T1N1 eller T2N0. Kvinnor opererade med mastektomi hade efter justering för diagnosår, ålder och stadium 64 procents ökad risk för bröstcancerdöd jämfört med de som behandlades med BCS+RT. Låg ålder i sig är således inte en indikation för mastektomi.

tomi för kvinnor med tumörer under 2 cm (T1) medan kvinnor med tumörer mellan 2 och 5 cm stora, oavsett lymfkörtelstatus, hade en överlevnadsvinst om de genomgått BCS+RT. Jana presenterade en nyligen publicerad studie från sin forskargrupp där kvinnorna som mastektomerades under 2013 (2 929 patienter) tillfrågades om en preoperativ diskussion om bröstbevarande ingrepp skett. Med en svarsfrekvens på 76 procent uppgav de att endast i 54



Jana de Boniface, bröstkirurg vid Capio Sankt Görans sjukhus samt Jan Frisell och Cia Ihre Lundgren, båda bröstkirurger vid Karolinska Universitetssjukhuset, bjöd på en omvälvande föreläsning som fick deltagarna att tänka till rejält.

## ”Neoadjuvant endokrin terapi är en viktig men underanvänd behandling som kan utnyttjas för att selektera vilka kvinnor som kommer att svara på endokrin terapi.”

Jana presenterade data ur den svenska sentinelnode-kohorten, 3 278 kvinnor opererade för bröstcancer mellan år 2000 och 2004 med T1-T2, N0-N2 tumörer. Här genomgick 81 procent bröstbevarande kirurgi och den cancerspecifika överlevnaden var lika mellan BCS+RT kontra mastek-

procent av fallen hade en sådan diskussion skett. Kvinnor i norr kände sig mest delaktiga i beslutet om mastektomi. Lymfkörtelpositivitet var en riskfaktor för mastektomi utan diskussion om BCS. Data på livskvalitet presenterades av Cia; förutom sämre överlevnad har kvinnor som genomgått mastektomi sämre livskvalitet och sämre sexuell funktion än de som genomgått BCS+RT, de senare hade till och med lika bra livskvalitet som en frisk kontrollgrupp! Sammanfattningsvis är det dags att sluta låta patienterna välja och istället informera om vinsterna med BCS.

### BRÖSTCANCER HOS UNGA KVINNOR – SÄMRE PROGNOSE BARA FÖR LUMINAL B

Orsaken till den sämre prognosen hos unga kvinnor med bröstcancer har studerats i en avhandling som bröstkirurgen **Hanna Fredholm**, Karolinska Institutet, försvarade i april

## ••• bröstcancer

i år. Ur kvalitetsregistret för bröstcancer i Sthlm/Gotland och Uppsala/Örebros regioner studerades 22 000 kvinnor <70 år med primär bröstcancer. Kvinnor <35 år hade vid diagnos ett mer avancerat stadium, oftare hög grad och lymfovaskulär invasion än medelålders kvinnor. De unga fick en mer intensiv behandling men trots detta var ålder <35 en oberoende riskfaktor för död (HR 1,6). Efter tissue microarrayanalys konstaterades att skillnaden i bröstcanceröverlevnad mellan unga och medelålders kvinnor sågs i tidiga stadier och framförallt vid subtyp Luminal B. Hela 60 procent av de unga kvinnorna hade trippelnegativ eller Her2-positiv bröstcancer. Vid dessa subtyper förelåg dock ingen överrisk för död hos de unga. I tidiga stadier av ER-positiv Her2-negativ bröstcancer hade kvinnor <40 år dubbelt så hög risk för fjärrmetastaser och fyra gånger så hög risk för lokalrecidiv som kvinnor ≥40 år.

**”Klart är att preoperativt genomförd MR ger en bättre kartläggning av tumörens storlek och tumörhärdarnas antal.”**

### BRÖSTCANCERDIAGNOSTIK – MR OCH PET

Magnetresonans-röntgen (MR) ingår idag inte i rutinmässig trippeldiagnostik av misstänkt bröstcancer, men indikationerna håller på att definieras. Bröstradiologen **Joakim Ramos** från Västerås visade på ett illustrativt och pedagogiskt sätt när MR kan ha ett tilläggsvärde. MR-tekniken har utvecklats mycket de senaste 2–5 åren och bygger på angiogenes, tumörer som är under 2 mm är inte synliga på MR, mycket svåra att hitta upp till 5 mm, men för tumörer större än 5 mm är MR oftast riktigt bra! Högtproliferativa tumörer syns mycket bra med MR. Klart är att preoperativt genomförd MR ger en bättre kartläggning av tumörens storlek och tumörhärdarnas antal. Det gäller både om tumören på MR blir större eller inte efter preoperativ MR. Generella indikatorer som diskuteras är om: 1) tumören inte är möjlig att avgränsa med mammografi, 2) histologin visar lobulär bröstcancer, 3) DCIS grad II–III där mammografi ofta underskattar storleken. MR har också ett tilläggsvärde vid bröstcancer isolerat i axillkörtlar utan känd primärtumör påvisbar med mammografi/UL, som behandlingsuppföljning vid neoadjuvant terapi, vid knölar i bröst där konventionell bildiagnostik och biopsier är inkonklusiva och vid sekretion. Digital tomosyntes är en lite vassare form av mammografi som nu introduceras på de flesta mammografiavdelningar i Sverige. Bröstat placeras i samma position

som vid konventionell mammografi men mindre tryck behövs appliceras. Resultatet blir en tredimensionell bild som gör det lättare att hitta tumörer framförallt i täta bröst.

Positronemissionstomografi (PET) är en undersökning som speglar metabolismen i vävnader med hjälp av en radioaktiv tracer, vanligast 18F-fluorodeoxyglukos (FDG). För cancerdiagnostiskt syfte bygger det på det faktum att cancerceller är i nöd, halvt ischemiska och beroende av socker. Jens Sörensen, radiolog från Akademiska sjukhuset och Århus, gav en spännande föreläsning i ämnet. Man kan detektera tumörer mindre än 5 mm med PET och även följa tumörens svar på given behandling då dess metabolism sjunker betydligt snabbare än dess storlek. FDG-upptag korrelerar väl till Ki-67, histologi, ischemi och inflammation, men kan även vara falskt positiv vid postkirurgisk inflam-



Mötet inramades av vackra vyer över Åresjön.

mation, fibroadenom, silikonos och fettvävsnekros. PET används i bröstcancersammanhang idag mest för att utsluta fjärrmetastaser och det saknas ännu randomiserade studier på PETs värde vid primär bröstcancer. PET har dock visat sig tillföra prognostisk information som är tydligast vid ER-positiv Her2-negativ bröstcancer där ett högt FDG-upptag var associerat med högre återfallsrisk både inom subtyperna Luminal A och Luminal B. PET kan även göras med specifika tracers för ER och Her2 för att kunna avgöra tumörbiologisk status på en fjärrmetastas.

HANNA FREDHOLM, BRÖSTKIRURG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET  
OCH FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET,  
HANNA.FREDHOLM@KI.SE



**LONSURF®** (trifluridin + tipiracil) tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter. ATC-kod L01BC59

#### Komposition\*

Lonsurf 15 mg/6,14 mg: filmdragerade tabletter innehållande 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: filmdragerade tabletter innehållande 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

#### Indikation\*

Behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotecanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

#### Dosering och administreringsätt\*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m<sup>2</sup>/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 8–12 av varje 28-dagarscykel. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Dosen beräknas utifrån kroppsyta och ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Högst tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

#### Kontraindikationer\*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

#### Varningar\*

Benmärgsuppression: En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, om trombocytantalet är < 75 x 10<sup>9</sup>/l eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. Patienter skall monitoreras med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas om det är kliniskt indicerat.

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, anti diarröika och andra behandlingar ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar ska utföras vid behov.

#### Nedsatt njurfunktion:

Rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet.

Nedsatt leverfunktion: rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

**Proteinuri:** övervakning av proteinuri med urinsticka rekommenderas före behandlingen påbörjas samt under behandling.

**Hjälpämne:** innehåller lakto.

#### Interaktioner\*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för human tyridinkinasa (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel. Ferilitet, graviditet och amning\*: rekommenderas ej

**Preventivmetod:** Kvinnor och män i fertil ålder ska använda mycket effektiv preventivmetoder under behandling med Lonsurf och 6 månader efter avslutad behandling.

#### Framföra fordon och använda maskiner\*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

#### Biverkningar\*

**Mycket vanliga:** neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, minskad aptit, diarré, illamående, kräkningar, trötthet

**Vanliga:** nedre luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, monocytos, hyposalbuminemi, sömnlöshet, dysgeusi, perifer neuropati, svindel, huvudvärk, rodnad, dyspné, hosta, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, hårfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzym, ökning av alkaliskt fosfat i blodet, viktminskning

**Mindre vanliga:** Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcaemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dyssestesi, hypersestesi, hypese, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögon torrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytm, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutjätning i lungsäcken, rinnsvava, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kvälningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystiti, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad parietal, tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit

#### Överdoserings\*

#### Egenskaper\*

Trifluridin en antineoplastisk tyridinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tyridinfosforilas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforileras trifluridin av tyridinkinasa, metaboliseras vidare i cellerna till ett deoxiribonukleinsyra DNA-substrat och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation. Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

#### Förpackningstyp\*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike [www.servier.com](http://www.servier.com)

Senast godkända SPC: April 2016

**Övrig information.** R<sub>x</sub>, F. \*Vänligen se [www.fass.se](http://www.fass.se) för ytterligare information och priser

# NYTT läkemedel

## för patienter med tidigare behandlad mCRC

# Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

# Lonsurf®

trifluridin/tipiracil



Ändra berättelsen om tidigare behandlad mCRC

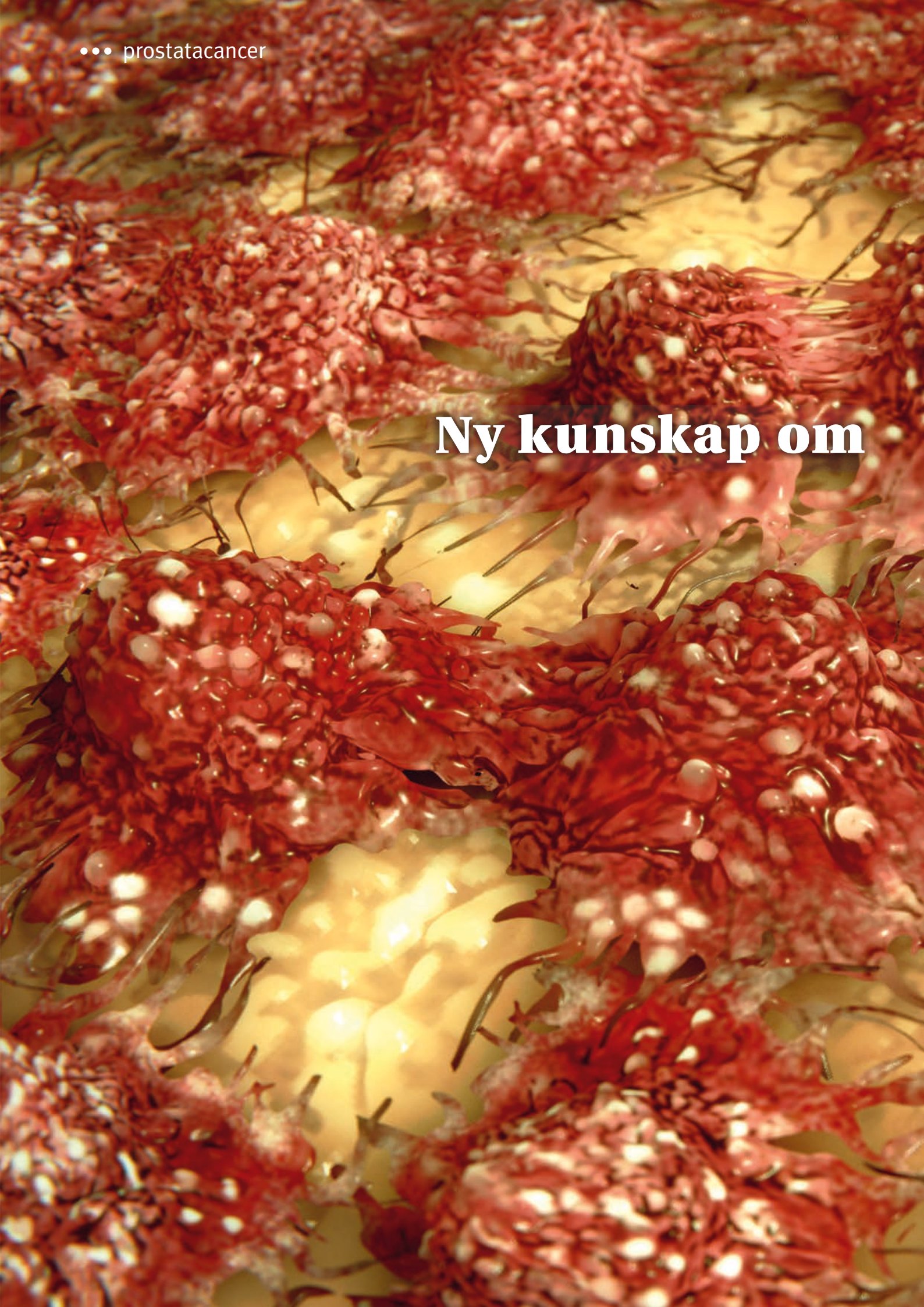
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Biverkningar rapporteras till: Läkemedelsverket, Box 26751, 751 03 Uppsala, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

LONSURF® licensieras till Servier av Taiho, utvecklas i globalt samarbete och marknadsförs i respektive länder.



Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • [www.servier.se](http://www.servier.se)

# Ny kunskap om





# androgendeprivationsterapi förändrar vården vid spridd prostatacancer

Nya rön om ADT, androgendeprivationsterapi, kommer att förändra rekommendationer och vårdprogram när det gäller behandling av spridd prostatacancer.

Enzalutamid och abirateron, läkemedel som hittills använts först vid kastrationsresistens, har uppvisat jämförbara effekter på överlevnad. Två nya studier har nu visat att abirateron gör att patienter lever längre om läkemedlet sätts in tidigare. Det pågår även prövningar med tidigt insättande av enzalutamid och helt nya läkemedel för ADT.

Vilket läkemedel, eller vilken kombination av läkemedel, som kommer att bli standard återstår att se. Det skriver **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, i en genomgång av nya studier och förändrat kunskapsläge vid spridd prostatacancer.

**P**rostatacancer kan långt ifrån alltid botas, men kan nästan alltid – åtminstone under en period – hållas tillbaka. Den äldsta och fortfarande klart viktigaste principen för detta är androgendeprivationsterapi (ADT), att minska effekten av androgener, som är testosteron och närbesläktade manliga könshormoner. Androgener stimulerar prostatas tillväxt och främjar även prostatacancer.

Androgener bildas främst i testiklarna och att slå ut hormonproduktionen där kallas kastration (eller kastrering), vilket är den ursprungliga och alljämt dominerande metoden inte bara för ADT, utan överhuvudtaget för att bromsa obotlig prostatacancer. Den egentliga betydelsen av kastration är att testiklarna operas bort, vilket även kallas kirur-

## ••• prostatacancer

gisk kastration eller orkidektomi. Medicinsk eller kemisk kastration innebär att testiklarnas androgenproduktion i stället slås ut med läkemedel, vilket är vanligast i dag. Kastration ger nästan alltid biverkningar, där minskad lust, oförmåga till erektion, värmevallningar och svettningar är vanligast.<sup>1</sup>

### HINDRAR ANDROGENERS EFFEKT

I tidiga skeden av prostatacancer, där bromsande behandling bedöms behövas, kan en äldre vanlig androgenreceptorblockerare, såsom bicalutamid, prövas först. Sådana medel minskar inte bildningen av androgener, men hindrar deras effekt. Bicalutamid och liknande medel anses vara behäftade med färre biverkningar, men är också mindre effektiva.

I de flesta fall är ändå första steget kastration. Kirurgisk och medicinsk kastration är väsentligen likvärdiga i att minska bildningen av androgener. Till skillnad från kirurgisk kastration kan medicinsk dito avbrytas, men vanligen blir ändå kastrationsbehandlingen livslång. De senaste åren har det tillkommit flera nya läkemedel mot spridd prostatacancer, men alla dessa är avsedda att användas tillsammans med kastration.

Tills för några år sedan var läran att bromsande behandling utöver kastration, möjligen med undantag av äldre androgenreceptorblockerare, skulle ges först när cancer utvecklat minskat beroende av androgener och kunnat tillväxa trots kastration, alltså blivit kastrationsresistent. Så länge prostatacancer hölls tillbaka ansågs tillägg av cytostatika eller läkemedel för kraftigare ADT vara olämpligt. Då prostatacancer oftast överproducerar enzymet prostata-specifikt antigen (PSA), som kan mätas i blodet, var stigande PSA vanligaste orsak till att läkemedelsbehandlingen utökades. Då prostatacancer efter hand kan utveckla resistens mot alla läkemedel skulle tillgängliga läkemedel sparas tills de verkligen behövdes.

### CYTOSTATIKA I TIDIGARE SKEDE

Cytostatikabehandling följde också denna princip tills för några år sedan. Först efter det att kastration blivit otillräckligt för att ensamt hålla tillbaka prostatacancern prövades cytostatika. Efter det att studier visat förlängd överlevnad med cytostatika insatt långt före kastrationsresistens har detta ändrats. Så snart prostatacancer med betydande spridning påvisats rekommenderas, utöver livslång kastrationsbehandling, att docetaxel, ett cystostatikum, ges till patienter som bedöms tåla detta, i normalfallet som dropp vid sex tillfällen med tre veckors intervall.<sup>2</sup>

Tills alldeles nyligen har ändå gällt att ADT inte ska utökas förrän prostatacancer tillväxer under kastration. Kastration slår ut det allra mesta av androgenbildningen, men androgener bildas också i binjurar och andra organ, och även i prostatacancer. Genom tillägg av ytterligare läkemedel för ADT kan effekten av androgener bildade utanför testiklarna motverkas. Tanken har varit att i takt med att cancer blir mindre känslig för ADT skärpa behandlingen, ofta styrt med hjälp av PSA-mätningar. Det har nu kommit två samtidigt publicerade studier som ändrar på detta.<sup>3,4</sup>

Båda dessa studier har undersökt läkemedlet abirateron, vilket hämmar enzymet cytokrom P450 17A1 (17 $\alpha$ -hydroxylas/17,20-lyas) som katalyserar flera steg i bildningen av androgener. Meningen är att minska bildningen av de androgener som bildas trots kastration. Medlet ges i tabletter dagligen och ska alltid kombineras med någon av kortikosteroiderna prednisolon eller prednison för att undvika allvarliga biverkningar. Abirateron är ett av de moderna läkemedel som sedan tidigare har visat förlängd överlevnad om insatt vid kastrationsresistens.<sup>5</sup> Båda studierna omfattar patienter med prostatacancer, där ADT skulle insättas. Samtliga lottades till antingen enbart kastration, i de flesta fall medicinsk, eller både kastration och abirateron.

***”Så snart prostatacancer med betydande spridning påvisats rekommenderas, utöver livslång kastrationsbehandling, att docetaxel, ett cystostatikum, ges till patienter som bedöms tåla detta, i normalfallet som dropp vid sex tillfällen med tre veckors intervall.”***

### PÅTAGLIG EFFEKT AV ABIRATERON

I studien LATITUDE studerades en grupp tämligen likartade patienter. Samtliga hade nyligen diagnostiserats med metastaserad prostatacancer med riskfaktorer för dålig prognos. Studien inkluderade 1 199 patienter i 34 länder. De patienter som inte fick abirateron gavs placebo. Vid en planerad analys efter i median 30,4 månader bedömdes effekten av abirateron vara så påtaglig att studien avblindades för att alla patienter skulle kunna få abirateron. Efter tre år levde 66 procent av patienterna som givits abirateron, mot 49 procent av dem som fått placebo. Att prostatacancer hölls tillbaka bättre med abirateron bekräftades också genom en längre tid till progress enligt både radiologiska undersökningar och PSA-värden, liksom mindre smärta. Behandling med abirateron gav, som väntat, fler biverkningar, med fler fall av högt blodtryck och lågt kalium och även fler hjärtbiverkningar.<sup>3</sup>

STAMPEDE är ett löpande projekt där ett flertal studier genomförs i stor population av patienter med prostatacancer i Storbritannien och Nordirland samt i Schweiz. I den aktuella studien inkluderades 1 917 patienter. Detta var en betydligt mer blandad grupp än i LATITUDE, med patienter både med och utan metastaser och med några patienter

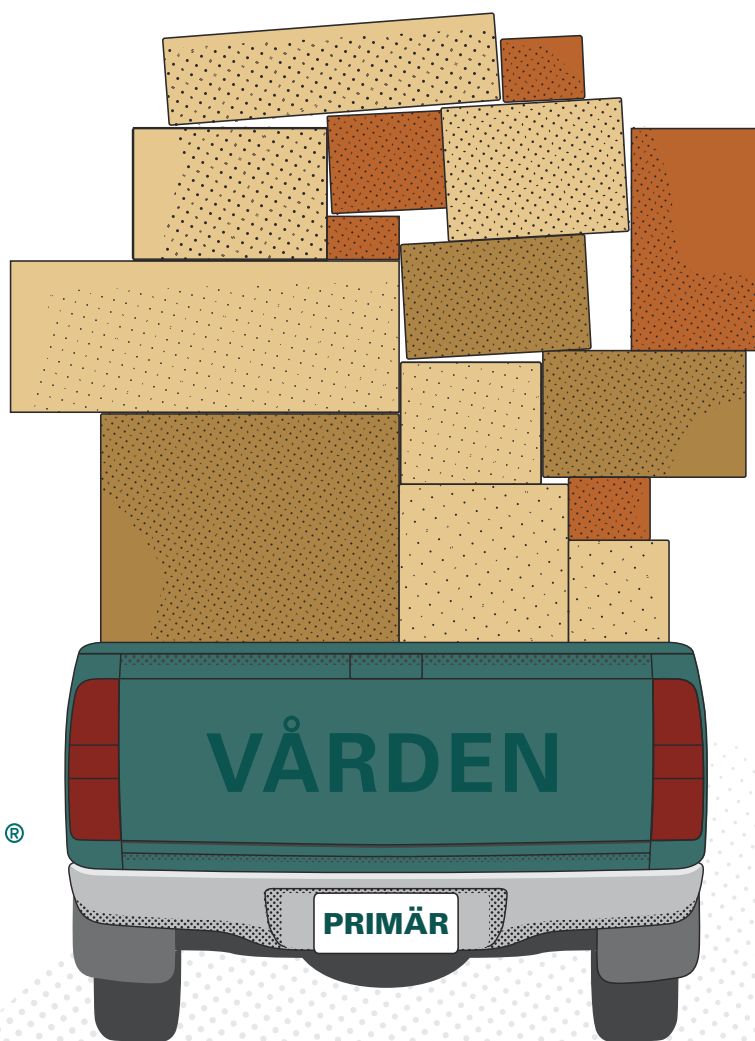


# AV ~~BE~~LASTA

Pamorelin® (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad, vilket avlastar såväl patienten som vården.

6 av 10 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vill behandlas två gånger per år, istället för fyra.<sup>1</sup>

 **Pamorelin**®  
triptorelin



REFERENS 1. European Urology vol 67 (2015), 176–180.

**PAMORELIN™ (TRIPTORELIN)** 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). 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. 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. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare upptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymptomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggtkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. 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 förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2015-12-12 (Pamorelin 3,75 mg) 2016-06-22 (Pamorelin 11,25 mg) 2016-06-27 (Pamorelin 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se [www.fass.se](http://www.fass.se).

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

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

## ••• prostatacancer

som tidigare genomgått försök till botande behandling. Placebo användes inte utan både patient och läkare visste om abirateron gavs.<sup>4</sup>

Strålbehandling mot prostata ordinerades till alla patienter helt utan tecken till metastaser och till vissa med metastaser enbart i lymfkörtlar. För gruppen helt utan metastaser begränsades ADT till två år. Analys av denna grupp, som ju befann sig i ett relativt tidigt skede av sjukdomen, och där kanske chans till bot fanns genom ADT och strålbehandling, torde kunna betraktas som en separat studie. Här såg man en längre tid till progress med abirateron, främst visat genom bestämning av PSA, men inte någon statistiskt signifikant skillnad i överlevnad.

För patienter med metastaser fanns däremot både förlängd tid till progress och förlängd överlevnad, åtminstone för de som var under 70 år.

Att abirateron kunde förlänga livet vid prostatacancer var inget nytt, men var inte tidigare visat vid användning i så tidigt skede.<sup>5</sup> Någon direkt jämförelse mellan abirateron tidigt eller först efter kastrationsresistens gjordes inte i studierna, vilket hade kunnat ske om alla i placebogruppen hade givits abirateron vid progress. Dock fick alla patienter behandling enligt klinisk praxis, vilket vid progress kunde innebära abirateron, andra former av ADT och cytostatika. Att abirateron insatt före kastrationsresistens kan ge förlängd överlevnad får ändå anses vara bevisat.

***”Ännu är abirateron enbart godkänt för katrationsresistent prostatacancer och vårdprogram och rekommendationer avspeglar inte heller de nya rönen, men detta lär snart förändras.”***

### FÖRÄNDRAR REKOMMENDATIONER

Ännu är abirateron enbart godkänt för katrationsresistent prostatacancer och vårdprogram och rekommendationer avspeglar inte heller de nya rönen, men detta lär snart förändras.

I båda studierna hade patienterna antingen mycket spridd cancer eller andra kriterier för dålig prognos. Om resultaten kan överföras på prostatacancer med mer begränsad spridning eller med förväntat långsamt förlopp är osäkert, alltså om i princip alla som ges kastrationsbehandling bör stå på

abirateron eller om det finns en grupp som bör vänta. Utöver att för tidigt insättande av abirateron skulle kunna medföra att effekten förlösas, skulle patienterna få leva länge med läkemedlets biverkningar.

Före kastrationsresistens tycks abirateron förlänga överlevnaden med ungefär lika lång tid som docetaxel, men jämförande studier saknas. Att abirateron vanligen har lindrigare biverkningar kanske faller avgörandet om vilket medel som väljs. De flesta patienter bör kunna tåla abirateron, men många är inte i skick för docetaxel. Om docetaxel och abirateron i kombination ger bättre effekt än medlen var för sig är inte känt, men detta undersöks nu inom den franska studien PEACE.<sup>6</sup>

Abirateron är dock inte det enda läkemedel för ADT som visat förlängd överlevnad som tillägg till kastration vid kastrationsresistens. Enzalutamid är en modern androgenreceptorblockerare, mycket mer kraftfull än äldre typer som bicalutamid. Enzalutamid binder sig till androgenreceptorer, som är proteiner i cellen, och hindrar dels androgener att aktivera receptorer och dels motverkar att aktiverade receptorer stimulerar celledelning.<sup>7</sup> Vid kastrationsresistens har enzalutamid och abirateron uppvisat jämförbara effekter på överlevnad. Hur väl enzalutamid fungerar i tidigare skeden är okänt, men studier pågår. Det pågår även prövningar med helt nya läkemedel för ADT. Vilket läkemedel eller vilken kombination av läkemedel som kommer att bli standard återstår därför att se.

### Referenser:

1. Cornford, P. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 71, 630–642 (2017).
2. Gravis, G. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur. Urol.* 70, 256–262 (2016).
3. James, N. D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 338–351 (2017).
4. Fizazi, K. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377, 352–360 (2017).
5. de Bono, J. S. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 364, 1995–2005 (2011).
6. Messina, C., Messina, M. & Boccardo, F. Abiraterone or Docetaxel for Castration-sensitive Metastatic Prostate Cancer? That Is the Question! *Eur. Urol.* (2017). doi:10.1016/j.eururo.2017.07.030
7. Scher, H. I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367, 1187–1197 (2012).

DAVID KUDRÉN, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI,  
VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHuset,  
DAVID.KUDREN@AKADEMISKA.SE



# Ny indikation!

## Nu godkänt för första linjens behandling av follikulärt lymfom.

**FÖRBÄTTRA FÖRUTSÄTTNINGARNA REDAN FRÅN BÖRJAN.**

MINSKAR  
RISKEN FÖR  
ÅTERFALL  
ELLER DÖD MED  
**34%**<sup>1,2</sup>

Vid första linjens behandling av follikulärt lymfom kan du nu göra mer för din patient. Den indikationsgrundande GALLIUM-studien visar att patienter som fick Gazyvaro® ▼ (obinutuzumab) i kombination med kemoterapi följt av underhållsbehandling, minskade risken för sjukdomsprogression, återfall eller död (PFS) med 34% jämfört med de patienter som behandlades med rituximab i kombination med kemoterapi följt av underhållsbehandling (HR=0,66; 95% KI: 0,51–0,85, p=0,0012)<sup>1,2</sup>.

**GAZYVARO**<sup>®</sup>  
obinutuzumab


**Referenser:** 1. Marcus R, et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 3–6 December 2016; San Diego, California. Abstract 6. 2. Gazyvaro produktresumé, FASS.se

**MabThera® (rituximab)**, koncentrat för intravenös infusion, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer:** Lymfom: MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. **Kronisk lymfatisk leukemi (KLL):** Behandling i kombination med kemoterapi av patienter med tidigare obehandlad och relapserad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi. **MabThera® (rituximab)** 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** Lymfom: MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera SC 1400mg är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera SC 1400mg är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. **MabThera® (rituximab)** 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** **Kronisk lymfatisk leukemi:** MabThera SC 1600mg är indicerat för tidigare obehandlad KLL och vid återfall eller refraktär sjukdom i kombination med kemoterapi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner, aktiva svåra infektioner eller allvarlig nedsättning av immunförsvaret. MabThera SC 1400mg och MabThera SC 1600mg är dessutom kontraindicerat till patienter som är överkänsliga mot hyaluronidas. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml). Injektionsvätska 1400 mg (11,7 ml), lösning för subkutan injektion. Injektionsvätska 1600 mg (13,4 ml), lösning för subkutan injektion. För priser och fullständig information se [www.fass.se](http://www.fass.se). Roche AB, Tel 08-726 1200.

**GAZYVARO®** (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-09-18. **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 fuldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. **Follikulärt lymfom:** GAZYVARO i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med GAZYVARO hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom. Dessutom är GAZYVARO i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med GAZYVARO indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har 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](http://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](http://www.lakemedelsverket.se) eller direkt till Roche på [sverige.safety@roche.com](http://sverige.safety@roche.com) eller via telefon 08-726 12 00.

**Irreversibel  
elektroporation  
av levertumörer**  
*– nya möjligheter för  
selekterade patienter?*



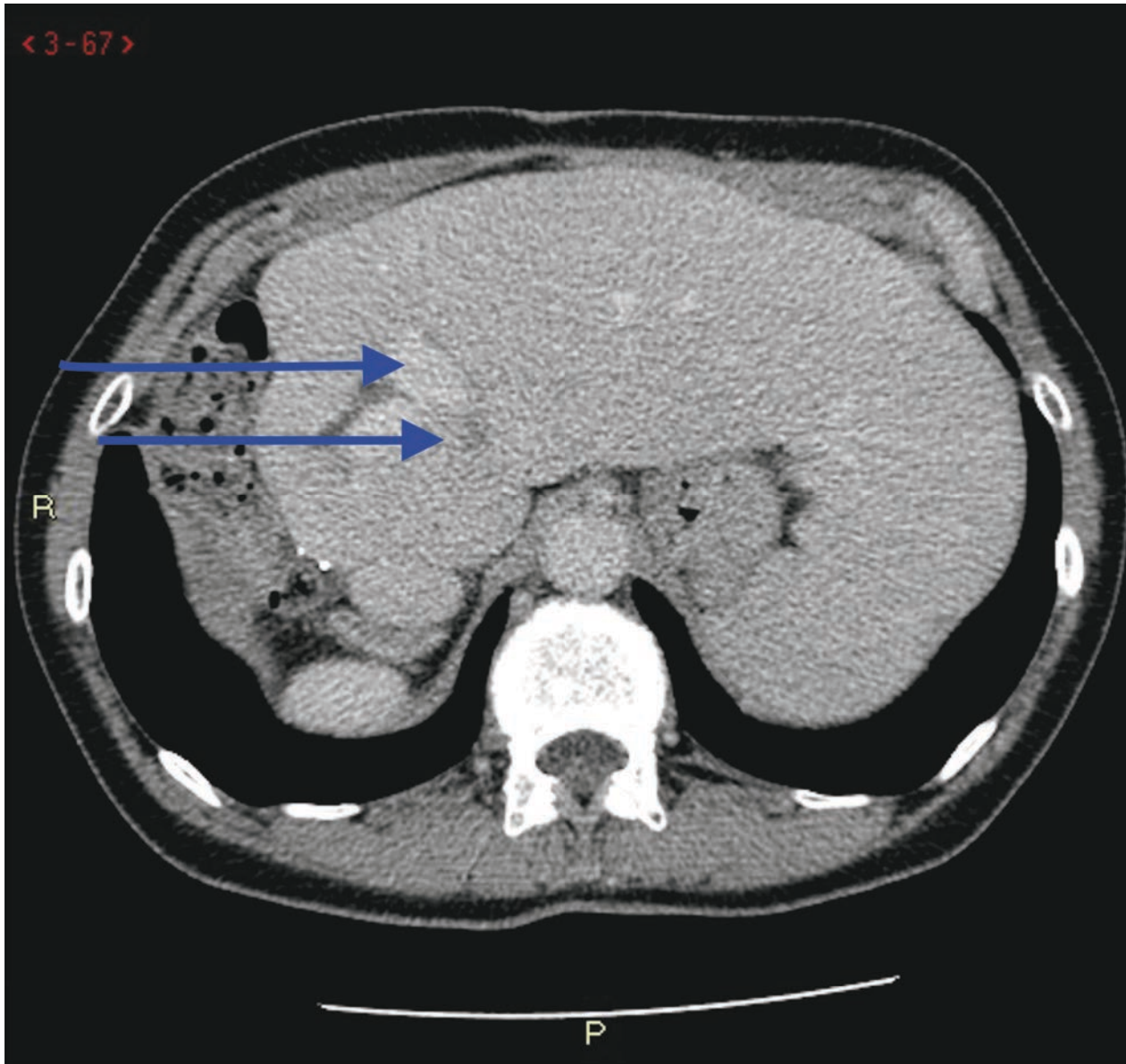
I Sverige insjuknar årligen omkring 6 000 personer i kolorektalcancer, vilket gör sjukdomen till den tredje vanligaste cancerformen efter bröst- och prostatacancer. Femårsöverlevnaden för dessa patienter har förbättrats från under 40 procent på 1960–70-talet till över 60 procent under 2000-talets första decennium. Cirka 15–20 procent av alla patienter med kolorektalcancer har synkrona levermetastaser vid diagnostillfället och ytterligare 10–15 procent utvecklar levermetastaser senare i sjukdomsförloppet<sup>1,2</sup>.

Mot bakgrund av en ny studie är det rimligt att anta att irreversibel elektroporation, IRE, kommer att ingå i behandlingsarsenalen för selekterade patienter med levertumörer, skriver specialistläkare Petter Frühling i en översikt av detta behandlingsområde.

Omkring en femtedel av alla patienter med levermetastaser är möjliga att operera primärt, ytterligare 10 procent kan bli möjliga att operera efter ”down-sizing” med cytostatika<sup>3</sup>. I princip behandlas de flesta patienter med synkrona levermetastaser med oxaliplatinbaserad cytostatika med målet att förlänga överlevnaden (behandla mikro-metastasering), men även att krympa tumörbördan (down-sizing) före leverkirurgi. Behandlingen för patienter med levermetastaser inbegriper ofta kirurgi (förstahandsval) och cytostatika, men även någon form av etablerad ablationsmetod (radiofrekvens- eller mikrovågsbehandling).

Irreversibel elektroporation (IRE) är en relativt ny ablationsmetod som kan ses som ett komplement till de etablerade ablationsmetoderna. Nackdelen med radiofrekvens- och mikrovågsbehandling är att det sker en värmeutveckling vid behandlingen med dessa metoder vilket gör att till exempel tumörer nära gallvägar inte kan behandlas utan att detta kan orsaka gallgångsskador. Utöver detta är båda metoderna be-

## ••• levermetastaser



Metastas (nedre pilen) invid en gren från vena porta (övre pilen) hos en patient med kolorektal cancer med levermetastaser som tidigare genomgått höger hemihepatektomi.

***”Irreversibel elektroporation (IRE) är en relativt ny ablationsmetod som kan ses som ett komplement till de etablerade ablationsmetoderna.”***

gränsade av den så kallade ”heat sink-effekten” vilket betyder att blodkärl i närheten av tumören kyler omgivande vävnad och hindrar den värmeutveckling som är nödvändig för att destruera tumören. Resultatet av behandlingen blir således suboptimalt. Fördelen med IRE är att behandlingen kan ges utan väsentlig värmeutveckling av intilliggande organ och strukturer. Följaktligen finns en mindre risk för skador på närliggande gallgångar och blodkärl.

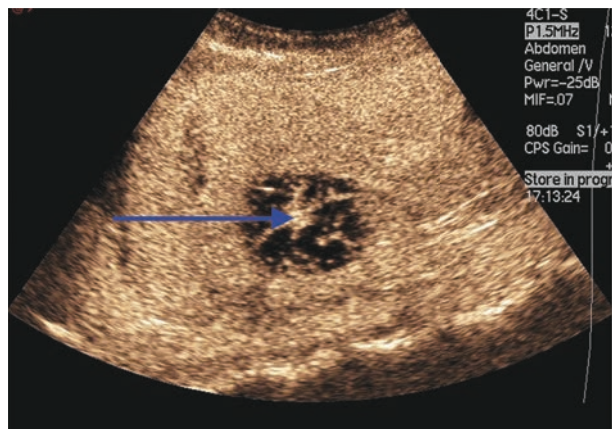
I djurförsök har man testat IRE vad gäller säkerhet och effekt på frisk kroppsvävnad<sup>4,5,6</sup>. Försöken visar att vävnadens bindvävsstruktur bevaras intakt och behandlingen skadar varken blodkärl, gallgångar eller andra vitala strukturer<sup>7</sup>. Då IRE inte ger upphov till någon signifikant uppvärmning av vävnaden (temperaturen överstiger inte gränsen för vävnadsskada) påverkas inte behandlingseffekten av närliggande stora blodkärl (”heat sink-effekten”)<sup>5,6,8</sup>.

***”Syftet med studien var att ta reda på om IRE kunde utföras utan allvarliga komplikationer, samt utvärdera behandlingseffekten efter tre och sex månader.”***

**IRE VID FLERA OLIKA CANCERFORMER**

Under de senaste åren har IRE använts för klinisk tumörbehandling på människa vid flera olika cancerformer: lever, njure, prostata, lunga<sup>9,10,11</sup>. Undersökningarna som är fas I-studier, visar att man kan behandla tumörer med IRE utan större allvarliga komplikationer. Tumörnekros uppnåddes i majoriteten av de behandlade tumörerna, men undersökningarna visar inte hur effektiv metoden är på längre sikt<sup>11</sup>.

IRE utförs i generell narkos med apparatur och elektroder från Angiodynamics, som har ett väl utprovat, kommersiellt tillgängligt system (Nanoknife, Queensbury, NY, USA). Systemet består av en generator, som levererar 10–100 likströmpulsar med en varaktighet av 20–100 millisekunder samt med en spänning på 100–3 000 V. Apparaturen är synkroniserad med patientens EKG, så att risken för hjärtarytmier reduceras. Hur IRE fungerar är inte helt klarlagt. Den rådande teorin är att likströmpulsarna förändrar cellmembranets permeabilitet och bildar små nanoporer vilket möjliggör för mikro- och makromolekyler att åka in och ut ur cellen. Därav namnet elektro- (ström) poration (porer). Således rubbas cellens fysiologiska homeostas vilket leder till celldöd.



Efter behandling med IRE av samma patient. Longitudinell ultraljudsbild som visar en ablationshåla och bevarad vena porta (pilen) med sidogrenar.

Vi publicerade nyligen våra resultat och erfarenheter av IRE-behandling av levertumörer vid Akademiska sjukhuset i Uppsala<sup>12</sup>. Syftet med studien var att ta reda på om IRE kunde utföras utan allvarliga komplikationer, samt utvärdera behandlingseffekten efter tre och sex månader.

Studien var en singel center icke-randomiserad prospektiv studie som inkluderade patienter som diagnostiserats med levermetastaser eller hepatocellulär cancer (HCC). Totalt inkluderades 30 patienter och 38 tumörer behandlades. Inklusionskriterierna var att tumören inte var kirurgiskt resektabel eller gick att abladera med mikro- eller radiofrekvensvågsbehandling på grund av dess leverlokalisering (nära kärl eller gallvägar). Patienten fick maximalt ha två tumörer, med en diameter på max tre centimeter.

Exklusionskriterier var om man hade pacemaker, nedsatt allmäntillstånd, epilepsi eller liknande krampsjukdomar i anamnesen, eller allvarlig hjärtsjukdom. Samtliga patienter diskuterades på en multidisciplinär konferens, och lämnade skriftligt godkännande. Före behandlingsstart undersöktes samtliga patienter med kontrastförstärkt datortomografi samt ett kontrastförstärkt ultraljud – dagen före och efter behandlingen (för att identifiera eventuella komplikationer) och efter tre månader. En kontrastförstärkt datortomografi gjordes efter 1, och  $\geq 6$  månader. Undersökningarna syftade framförallt till att utvärdera behandlingseffekten av IRE (storlek på ablationshåla samt om det fanns tumörvävnad kvar).

Behandlingen gavs med hjälp av NanoKnife-apparaturen från Angiodynamics System. Elektroderna placerades perkutant med hjälp av ultraljud. Antalet elektroder bestämdes individuellt, och placerades på ett sådant sätt att de täckte hela tumörvolymen och för att skapa en 5 mm stor ablationshåla utanför tumören. Behandlingen gavs tillsammans med neuromuskulär blockad för att förhindra att strömmen utlöste muskulära kontraktioner, och var synkroniserad med patientens EKG för att minska risken för hjärtarytmier.

Post-operativt observerades samtliga patienter minst 24 timmar. Rutinblodprover (njurfunktion, leverprover och blodvärde) togs postoperativt. Post-operativa komplikationer dokumenterades som mindre (minor), eller större komplikation (major) enligt Society of Interventional Radiology-klassifikationen (SIR). En stor komplikation definierades som en komplikation som kraftigt förlängde sjukhusvistelsen eller påverkade morbiditeten.

**RESULTAT OCH DISKUSSION**

30 patienter (21 män, 9 kvinnor) inkluderades, och 38 tumörer behandlades. Medianåldern var 63 år, och diagnoserna var levermetastaser till följd av kolorektalcancer (KRLM) (60,5 %), hepatocellulär cancer (HCC) (21,1), 7 tumörer (18,4 %) hade någon annan form av primärtumör (till exempel malignt melanom eller neuroendokrin tumör). 18 patienter hade tidigare genomgått leverkirurgi, och 20 patienter hade tidigare behandlats med radiofrekvens- eller mikrovågsbehandling. Medianstorleken på tumören var 24 mm, sex tumörer var marginellt större än 30 mm.

Inga dödsfall inträffade inom 30 dagar. En patient (3,3 %) fick en allvarlig komplikation i form av portaventrombos

## ••• levermetastaser

och striktur med dilatation i anslutning till det IRE-behandlade området. Patienten behandlades med stent i vena porta och ett PTC-drän med gott resultat. Mindre komplikationer såsom hjärtarytmier, högt blodtryck, hematom i det behandlade området och infektion inträffade hos sex patienter (20,0 %). Av de sju patienter som rapporterade smärta efter ingreppet krävde endast en patient intravenöst morfin. En kortvarig stegring av levertransaminaser noteras hos 13 patienter, men återgick inom några dagar till samma nivåer som före behandlingen. En retrospektiv studie av Froud och medarbetare där man gått igenom 174 patienter visade att omkring 90 % av alla IRE-behandlade patienter får en kortvarig och självbegränsande stegring av sina levertransaminaser<sup>3</sup>. Patienterna stannade i median två dygn på sjukhuset. Av de patienter som stannade länge än två dygn var det framförallt av säkerhetsskäl, då IRE är en ny behandlingsmetod där erfarenheten är begränsad.

Uppföljningen var 100 procent vid kontrollen både efter tre och sex månader. Recidiv bedömdes föreligga om tumör identifierades i det IRE-behandlade området, eller om ablationshålan hade börjat växa. Lokalt recidiv återfanns hos 21,1 procent vid tre och 34,2 procent av fallen vid sex månader. Detta är en något högre recidivfrekvens än vad som rapporterades från till exempel Kingham och Cannon<sup>14,15</sup>. Att recidivfrekvensen är något högre kan bero på flera saker. Först och främst är inklusionskriterierna inte lika väl definierade i Kinghams och Cannons studier vilket gör en jämförelse svår. Patienterna inkluderade i vår studie kanske även hade mer svårbehandlade tumörer då de var lokaliserade på ett sådant sätt att all annan form av behandling var kontraindicerad. Behandlingsresultatet var bäst för HCC (inga recidiv efter tre månader) jämfört med 26,1 procent recidiv för KRLM för motsvarande period. Recidivfrekvensen var lägre vid behandling av tumörer med volym < 5 cm<sup>3</sup> vs > 5 cm<sup>3</sup>, (18,8 % vs 45,5 %, p= 0,518). Recidivfrekvensen var också lägre hos de sista femton patienterna (12,5 %) jämfört med de första femton patienterna som behandlades (50,0 %). Detta skulle kunna förklaras av att fler av dessa patienter (6 jämfört med 2) hade HCC samt ett inslag av ”learning curve”, där större erfarenhet av apparaturen har en positiv inverkan på resultatet.

Resultaten i vår studie förstärker tidigare erfarenheter av IRE som en relativt säker metod, med god lokal tumörkontroll vid tre och sex månader. Mot bakgrund av detta är det rimligt att anta att IRE kommer att ingå i behandlingsarsenalen för selekterade patienter med levertumörer.

### REFERENSER

1. Hackl C, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(11):1475-81.

2. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(4):465-74.

3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9617):1007-16.

4. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006;53(7):1409-15.

5. Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technology in cancer research & treatment.* 2007;6(4):287-94.

6. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technology in cancer research & treatment.* 2007;6(1):37-48.

7. Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technology in cancer research & treatment.* 2007;6(4):307-12.

8. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(2):223-31.

9. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technology in cancer research & treatment.* 2007;6(4):295-300.

10. Ball C, Thomson KR, Kavvounias H. Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia. *Anesth Analg.* 2010;110(5):1305-9.

11. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavvounias H, Loder-Oliver D, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(5):611-21.

12. Fruhling P, Nilsson A, Duraj F, Haglund U, Noren A. Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: Short to mid-term results. *Eur J Surg Oncol.* 2017.

13. Froud T, Venkat SR, Barbery KJ, Gunjan A, Narayanan G. Liver Function Tests Following Irreversible Electroporation of Liver Tumors: Experience in 174 Procedures. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18(3):140-6.

14. Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, Allen PJ, Dematteo RP, Getrajdman GI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3):379-87.

15. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC, 2nd. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):544-9.

PETTER FRÜHLING, SPECIALISTLÄKARE I KIRURGI VID HUDIKSVALLS SJUKHUS,  
OCH DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISKA VETENSKAPER, UPPSALA UNIVERSITET,  
PETTER.FRUEHLING@SURGSCI.UU.SE.

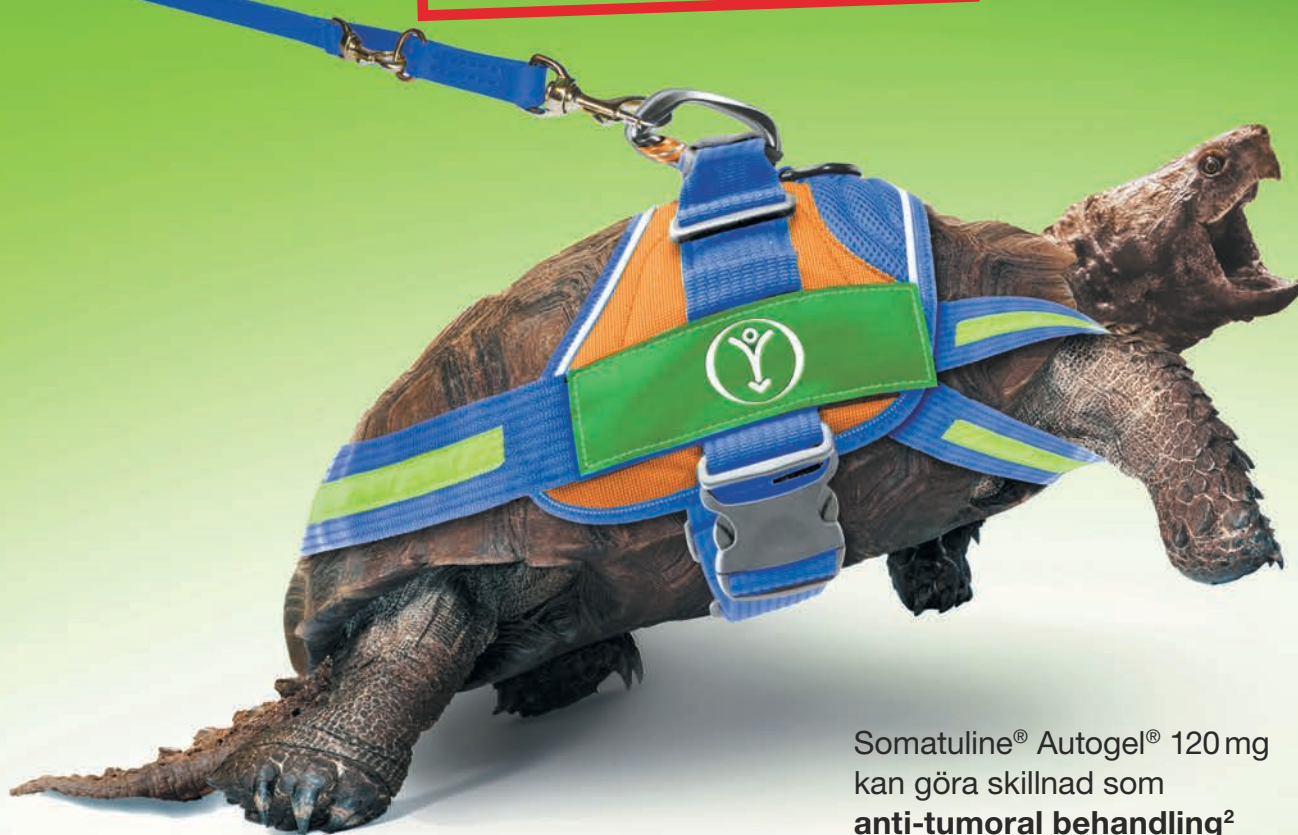




# HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

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.<sup>1</sup>

**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 behandling<sup>2</sup>**

 **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 tillväxthormonhämmare 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 iakttas 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](http://www.fass.se).

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

 **IPSEN**  
Innovation for patient care



# Samhällets insatser för att

År 2040 väntas omkring 100 000 personer om året insjukna i cancer i Sverige. Ökningen av cancerincidensen är framförallt en konsekvens av att vi lever allt längre och blir allt bättre på att bota såväl cancer som andra sjukdomar. Förutom det lidande det innebär för patienten och hans eller hennes närstående kommer den stora ökningen att innebära stora påfrestningar för både hälso- och sjukvården och välfärdssystemen i övrigt. Det blir med andra ord allt mer angeläget att öka samhällets insatser för att försöka förebygga cancer.

ett av de fem övergripande målen i cancerstrategin är att minska antalet personer som insjuknar i cancer, dels genom preventiva, hälsofrämjande insatser, dels genom hälsokontroller som leder till att förstadier eller tidig cancersjukdom kan upptäckas och därmed öka möjligheten för bot. Att förebygga cancer utgör ett av de tio RCC-kriterierna. I RCCs uppdrag ingår därför att verka för att regionala skillnader i insjuknande och överlevnad minskar, liksom skillnader mellan olika befolkningsgrupper.

#### 30 PROCENT KAN FÖREBYGGAS

Cancerprevention omfattar alla de samlade insatser som görs på individ-, grupp- och samhällsnivå för att minska risken för uppkomsten av cancer. Enligt världshälsoorganisationen (WHO) kan upp till 30 procent av all cancer förebyggas genom livsstilsförändringar, vilket är en av utgångspunkterna för den preventiva ansatsen i den nationella cancerstrategin.

Den nationella cancerstrategin har ett tydligt fokus på primär- och sekundärprevention, där det primärpreventiva arbetet betonas som den mest effektiva och långsiktiga strategin för att minska förekomsten av cancer i befolkningen. Prevention inkluderar här framförallt främjandet av goda levnadsvanor och stödjande miljöer som underlättar för befolkningen att göra hälsosamma val.

*”Den nationella cancerstrategin har ett tydligt fokus på primär- och sekundär prevention, där det primärpreventiva arbetet betonas som den mest effektiva och långsiktiga strategin för att minska förekomsten av cancer i befolkningen.”*

#### STÖDJA HÄLSOSAMMA LIVSVAL

RCCs nationella arbetsgrupp för prevention bildades 2013. Gruppen arbetar med insatser på nationell, regional och lokal nivå. De regionala cancercentrumens preventiva satsningar har varit av relativt olika karaktär, alltifrån produktionen av strategiska dokument riktade till hälso- och sjukvårdens aktörer, till utbildningstillfällen om hälsa för medborgare i områden där ohälsotalen är högre än riksgenomsnittet.

# förebygga cancer måste öka

För att förverkliga de preventiva intentionerna i den nationella cancerstrategin har fyra strategier formulerats; **främja kunskapsstyrning** för ett bättre cancerpreventivt arbete, arbeta med **metod- och kunskapsutveckling och stimulera till mer forskning** relaterat till cancerprevention, ökad **kunskapspridning** angående cancerprevention och att **initiera och stödja samverkan** med andra aktörer i det gemensamma arbetet för en god hälsa på lika villkor i befolkningen.

Levnadsvanor såsom tobaksrökning, alkoholkonsumtion, fysisk inaktivitet, kostvanor och solvanor samt andra yttre faktorer har stor betydelse för uppkomsten av cancer. En vanligt förekommande uppskattning är att ungefär 30 procent av den totala cancerdödligheten i industriländer skulle kunna förebyggas genom förändring av levnadsvanorna. En del av RCCs insatser har därför varit inriktade på att stimulera olika grupper att göra hälsosamma livsval.



# ●●● RCC i samverkan

Till följd av den kraftigt ökande incidensen av hudcancer initierades 2014 pilotprojektet *Sunda solvanor* av Regionalt cancercentrum väst och Central Barnhälsovård (BHV) i Södra Bohuslän och Göteborg. Ett nytt informationsmaterial, i form av en kylskåpsmagnet, som riktade sig till föräldrar och barn togs fram, till stor del baserat på Pernilla Stalfelts *En bok om solen*, framtagen i samarbete med Strålsäkerhetsmyndigheten. Tillsammans med hudläkare tog man även fram ett nytt kunskapsstöd till BHV-sjuksköterskorna, som innehöll vanliga frågor och svar om solen. Målet var att stärka BHV-sjuksköterskornas kunskaper och ge dem konkreta verktyg i kommunikation med småbarnsföräldrar.

Initiativet och kylskåpsmagneten var uppskattade av både BHV-ssk, föräldrar och barn. Efter det har projektet genom de olika regionala cancercentrumen i landet spritts till totalt femton av landets tjugo regioner och landsting. Över 70 000 magneter har delats ut till familjer via BVC.

I vissa områden har samverkan skett med förskolor som också använt materialet i sin verksamhet. Kampanjen har även fått ytterligare spridning ut från barnvårdscentralerna; 2015 lanserades en sida på 1177.se, där samma grafiska bildmaterial används. Våren 2015 syntes dessutom *sunda solvanor* på Arlas mjölkpaket i stora delar av landet. *Sunda solvanor* lever nu vidare i många landsting utan att cancercentrumen är lika intensivt delaktiga. I flera landsting har *sunda solvanor* blivit del av den hälsobok som alla nyfödda som skrivs in får. Förhoppningen är att barnen ska få erfarenheter av *sunda solvanor* redan från början och att även föräldrarna ser över sina egna *solvanor*.

## INTERKULTURELLT INFORMATIONSProjekt

En viktig preventiv insats är att arbeta för en mer jämlik cancervård. De påtagliga socioekonomiska skillnaderna som kan ses bland annat i benägenhet att delta i screeningprogram, söka vård, delta i studier och ställa krav på sjukvården föranledde Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland's satsning *Interkulturellt informationsprojekt – Goda vanor för ett friskare liv*, även kallat *Botkyrkaprojektet* i samarbete med Botkyrka kommun. Syftet med projektet var att öka kunskapen bland boende i kommunen om hur man kan minska risken att drabbas av cancer. Det viktigaste verktyget var de 42 hälsoinformatörer som utbildades i cancerprevention och andra hälsofrågor. Hälsoinformatörerna var personer med olika bakgrund boende i Botkyrka med bra sociala nätverk i grupper som hälso- och sjukvården ofta har svårt att nå. Efter sin utbildning har hälsoinformatö-

erna förmedlat kunskapen om hur man minskar risken att drabbas av cancer i sina nätverk, ofta genom föreningar och religiösa grupper de är aktiva i. I gruppen talades sammanlagt 29 språk. Pilotprojektet avslutades 2016, men hälsoinformatörerna är nu en del av Botkyrka kommuns ordinarie verksamhet och flera kommuner är på väg att starta liknande projekt.

## REGIONALA CANCERPREVENTIONSPLANER


Flera regionala cancercentrum har skrivit Cancerpreventionsplaner för sina regioner. Cancerpreventionsplanerna är tänkta att fungera som evidensbaserat kunskapsstöd i cancerprevention för politiker, tjänstemän och organisationer som på ett eller annat vis arbetar med utvecklingen av befolkningens hälsa. Planerna konkretiserar de preventiva intentionerna i den nationella cancerstrategin och även här finns ett starkt fokus på att minska ojämlikheten i hälsa. Regionalt cancercentrum sydöst, väst och Uppsala-Örebro har publicerat cancerpreventionsplaner där man tydligt ser hur till exempel en minskad förekomst av rökning skulle påverka insjuknandet i cancer och vilka kostnadsbesparingar det skulle innebära för det olika landstingen, kommunerna och försäkringskassan. Dokumenten ger också tydliga regionala översikter av hur olika levnadsvanor förekommer i olika kommuner, vilket kan ge ytterligare en fingervisning om var man klokast bör fokusera sina resurser. Förhoppningen är att cancerpreventionsplanerna tas i bruk av olika aktörer inom hälso- och sjukvården och tjänstemän på kommunal och regional nivå och används för att prioritera och planera folkhälsoarbetet.

## RIKTAD TOBAKSPREVENTION

Flera Regionala cancercentrum stödjer regionala tobakspreventiva projekt. En satsning handlar om riktade insatser mot grupper som röker mer än genomsnittet med hjälp av en kampanjmetod som kallas "Quit and Win". Kampanjens målsättning är att i) öka andelen som slutar med tobak, ii) minska tobaksanvändningen och iii) öka intresset för tobaksavvänjning. Metoden bygger på att deltagarna utmanas att vara tobaksfria under en period på två månader, en aktivitet som genomförs i flera omgångar. Deltagarna kan, om de håller upp med tobak under perioden, vinna priser, som ett spabesök eller biobiljetter. Målsättning är att primärt nå målgruppen korttidsutbildade kvinnor som har högst prevalens när det gäller daglig rökning.

SHIRIN BARTHOLDSSON, ORDFÖRANDE I RCC:S NATIONELLA ARBETSGRUPP FÖR PREVENTIONSFRÅGOR





Dags för  
FORTBILDNING?

På [Onkologiisverige.se](http://Onkologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

**INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE**

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)

# Antiangiogen behandling av

En studie av hur metastaserade tumörceller säkerställer sin blodtillförsel vid tillväxt visar att hälften av levermetastaserna vid kolorektal cancer bildar egna kärlsystem medan den andra hälften utnyttjar befintliga kärlstrukturer. Här skriver forskaren och kirurgen **Hanna Nyström** vid Umeå universitet om upptäckten som ger ledtrådar till varför cancerbehandlingar inriktade på att förhindra kärlnybildningen ofta inte har önskad effekt.

**K**irurgi för metastaserad sjukdom är övergripande sett ovanligt, då det inte har funnits en tydlig överlevnadsvinst för dessa patienter. Ett undantag är patienter med levermetastaserad kolorektal cancer (KRC). I Sverige får årligen 6 000 patienter diagnosen KRC och hälften av patienterna kommer att utveckla spridning till levern, så kallade kolorektala levermetastaser (KLM). För omkring 20 procent av patienterna med KLM är tumörsjukdomen begränsad till enbart levern och de erbjuds då leverresektion. För de patienter som opereras är femårsöverlevnaden mellan 40 och 50 procent vilket är tämligen unikt för en metastaserad tumörsjukdom. Den kirurgiska tekniken och behandlingsalternativen har förfinats i kombination med bättre onkologisk behandling. Detta har lett till att fler patienter opereras för KLM årligen.

## NYTT KLASSIFICERINGSSÄTT

2001 beskrevs ett nytt klassificerings sätt för patienter med KLM av en belgisk patolog<sup>1</sup>. Klassificeringen baseras på hur metastaserna växer i levern och tre typer beskrevs, nämligen den desmoplastiska, pushing och replacement-



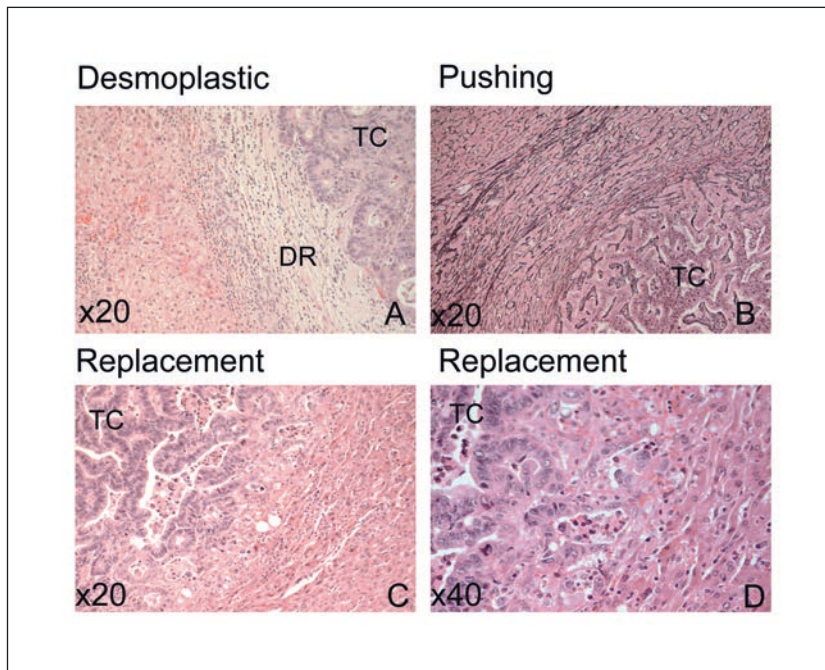
# kolorektala levermetastaser

– *ny studie förklarar begränsningen*

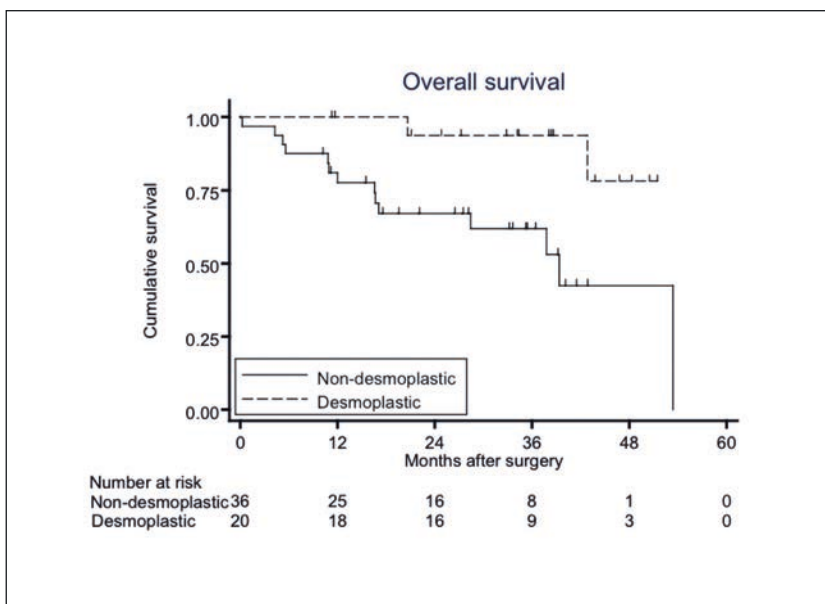


typen. Det desmoplastiska växtsättet karakteriseras av att tumörcellerna (TC) separeras från normalt leverparenkym av ett desmoplastiskt bräm, rikt på bland annat immunceller och angiogenes (Fig. 1 A). Cirka 45 procent av patienterna uppvisar ett sådant metastasmönster och detta växtsätt är förknippat med en god långtidsöverlevnad efter kirurgi<sup>1-4</sup>. Pushing-typen karakteriseras av att TC trycker ihop leverns arkitektur, utan desmoplastisk reaktion (DR), men med förekomst av angiogenes och viss immunodetektion (Fig. 1 B). Detta växtsätt är mest ovanligt och ses hos cirka 10 procent av patienterna och dessa patienter har en något sämre överlevnad efter leverkirurgi jämfört med den desmoplastiska typen<sup>1-4</sup>. Slutligen finns också replacement-typen, i detta metastasmönster invaderar TC befintligt parenkym genom att helt söka ta hepatocyternas plats och på så sätt bevaras leverns egen arkitektur (Fig. 1 C och D). I detta växtmönster, som hittas hos cirka 45 procent av patienterna, finns ingen immunodetektion, angiogenes eller DR och de här patienterna har en dålig långtidsöverlevnad efter leverkirurgi<sup>1-4</sup>. Liknande klassificeringar har beskrivits och trots

## ••• metastasering



Figur 1. De tre olika växtmönstren i kolorektala levermetastaser. A visar Haemotoxylin-Eosin (HE)-färgning av desmoplastisk KLM. B visar retikulinfärgning utav pushing-KLM. C visar HE-färgning utav replacement-KLM med förstoring i D, där man tydligt ser hur tumörcellerna infiltrerar och tar hepatocyternas plats, utan att förstöra leverns befintliga arkitektur. TC= Tumörceller, DR = Desmoplastisk reaktion.



Figur 2. Kaplan Meier-kurva som visar skillnaden i överlevnad mellan patienter med desmoplastisk typ utav KLM kontra icke-desmoplastisk typ.

olikheter vad gäller nomenklaturen har man i oberoende studier visat att patienter med en desmoplastisk typ av KLM har en mycket bättre överlevnad efter leverkirurgi<sup>5,6</sup> och det är uppenbart att majoriteten av de patienter vi faktiskt botar har en desmoplastisk typ (Fig. 2). Exakt varför patienter med replacement-typen har en dålig nytta av given behandling är oklart. Det har också visats att levermetastaser från bröstcancer i princip alltid växer med replacement-mönstret<sup>7</sup>.

### REVOLUTIONEN UTEBLEV

När angiogeneshämmare (anti-VEGF behandling) togs fram som läkemedel hade man stora förhoppningar om att det skulle revolutionera överlevnaden för cancerpatienter. Många studier hade visat att tumörceller behöver förmågan att bilda nya blodkärl (angiogenes) för att säkerställa sin försörjning av blod. VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A) är en viktig initierare till angiogenes och läkemedlet bevacizumab som är en antikropp som binder till VEGF gav initialt lovande resultat i studier. Tyvärr blev inte angiogeneshämmarna den revolution som man hoppats på, då resultaten för patienterna uteblev. För patienter med metastaserande kolorektalcancer kan överlevnadsvinsten räknas i fåtal månader, medan det för patienter med bland annat metastaserad bröstcancer inte har påvisats en tydlig vinst. Internationellt är man fortfarande mer friskostig med att behandla med angiogeneshämmare i kurativt syfte inför eller efter kirurgi än vad vi är i Sverige, och bakgrunden till detta är att överlevnadsvinsterna är för små och att behandlingen medför risker för komplikationer. Behandlingsindikationen finns fortsatt för patienter med metastaserad KRC, metastaserad bröstcancer och flera andra metastaserade cancerformer, men då framförallt under palliativ indikation.

Det finns andra sätt som tumörer kan säkerställa sin blodförsörjning på, ett sådant sätt är vessel co-option. Vid vessel co-option inkorporerar TC vävnadens befintliga blodkärl i tumören och växer kring dessa. Vi har i ett internationellt samarbete<sup>8</sup> undersökt mekanismerna kring varför angiogeneshäm-



mare inte fungerar hos patienter med KLM av replacement-typen, då tidigare publikationer har påvisat att denna typ av metastas inte verkar ha angiogenes baserat på immunohistokemiska analyser. Här har vi sett att patienter med replacement-typen av KLM som erhållit preoperativ behandling med standardkemoterapi + bevacizumab har en dålig respons baserat både på PAD och CT, medan patienter med den desmoplastiska typen har en god respons på denna behandling.

Vi undersökte också hur TC säkerställde sin blodförsörjning vid replacement-typen vid KLM. Här kunde vi i human bortopererad vävnad se att TC helt enkelt tryckte undan och tog hepatocyternas plats i levern och bevarade den normala sinusoidala arkitekturen. På så sätt kunde TC utnyttja hepatocyternas eget sätt för att få blod, vilket är genom att nyttja det sinusoidala blodet, det vill säga genom mekanismen vessel co-option. Denna mekanism sågs inte hos patienter med de andra två typerna

av KLM. Vi såg också att patienter som utvecklade recidiv av sina levermetastaser efter initial behandling med preoperativ standardkemoterapi + Bevacizumab och kirurgi oftare hade en replacement-typ i sina nya levermetastaser. Vi kunde också visa att patienter med den desmoplastiska typen hade bättre overall survival med standard kemoterapi + bevacizumab jämfört med patienter med replacement-typ. Detta innebär att patienter med replacement-typ kan ha sämre nytta av behandling med bevacizumab.

I studien undersökte vi också levermetastaser från patienter med bröstcancer. Anti-VEGF-behandling med bevacizumab har inte lyckats förbättra överlevnaden för dessa patienter, men leverkirurgi tillämpas för utvalda patienter med levermetastaserad bröstcancer, trots att tydlig evidens saknas. I ett mindre material fann vi att majoriteten av levermetastaserna hos dessa patienter klassades som replacement-typ och i dessa LM sågs även här vessel co-option och ingen angiogenes. Detta

**”Internationellt är man fortfarande mer frikostig med att behandla med angiogeneshämmare i kurativt syfte inför eller efter kirurgi än vad vi är i Sverige, och bakgrunden till detta är att överlevnadsvinsterna är för små och att behandlingen medför risker för komplikationer.”**

## Pregabalin Orion

pregabalin

**Pregabalin Orion (pregabalin)** antiiepileptika [Rx]. (F). Perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Som tilläggsbehandling vid epilepsi för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) neuropatisk smärta endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig TCA eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. 3) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symptom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2017-07-20. För priser och ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

## Nu kan du förskriva Pregabalin Orion vid neuropatisk smärta!

En stor del av förskrivningen av pregabalin har varit på indikationen neuropatisk smärta. När **Pregabalin Orion** nu kan ordineras även på denna indikation kan du bidra till lägre läkemedelskostnader\* genom att välja Pregabalin Orion.

Orion Pharma vill skapa mervärde för samhället, vården och den enskilda patienten genom att erbjuda såväl originalläkemedel som kostnadsbesparande generiska läkemedel.

**Pregabalin Orion** är ett av dessa generiska läkemedel.

- Gör ett aktivt val för kostnadsbesparing\* – välj **Pregabalin Orion!**
- Måste väljas aktivt på recept – byts inte automatiskt på apotek.
- Ett kostnadsbesparande alternativ för samhälle, vård och patient.

## ••• metastasering

kan vara orsaken till varför bevacizumab inte har gett den effekt hos patienter med levermetastaserad bröstcancer som man hoppats på.

### ”Studiens resultat kan leda till att vi i framtiden kan kombinera läkemedel som slår mot både angiogenes och vessel co-option för att förbättra överlevnaden.”

#### MÖJLIGGÖRA BÄTTRE BEHANDLING

I studien ville vi också undersöka om det fanns ett sätt att komma åt mekanismen vessel co-option för att möjliggöra en bättre behandling för patienter med denna mekanism. Eftersom tumörcellerna behöver kunna flytta på sig och ta hepatocyternas plats valde vi att titta på mekanismer för cancercellers motilitet. Arp (Actin related proteins) 2/3 är ett proteinkomplex som medierar nukleationen av aktinfilament som gör att cancerceller kan förflytta sig och invadera. Det har tidigare visats ha betydelse för invasion i både KRC och bröstcancer-cellinjer. Vi såg att Arp 2/3 uttrycktes i humana KLM och även bröstcancer-LM baserat på immunohistokemi, liksom att uttrycket var högre i LM av replacement-typen. Baserat på detta genererade vi en KRC-cellinje där detta komplex kunde knockas ut/nedregleras. I en musmodell kunde vi på så sätt skapa levermetastaser med denna cellinje. När cellinjen hade starkt uttryck av Arp 2/3 växte levermetastaser av replacement-typen. När komplexet knockades ut antog levermetastaserna ett mer desmoplastiskt växtsätt. Vi gick vidare och jämförde behandlingseffekten med

Capcetabin + en anti-VEGF-A-antikropp i denna musmodell med dels Arp 2/3-uttryckande tumörceller kontra tumörceller som fått sitt Arp 2/3-uttryck nedreglerat. Här såg vi att

möss med Arp 2/3-uttryckande celler som då har ett replacement-växtsätt hade en sämre effekt av given behandling kontra de möss med Arp 2/3-nedreglerade celler, det vill säga de möss med ett desmoplastiskt växtsätt av sina LM. Detta stärker tanken att vi genom att använda ett sätt som slår mot vessel co-option kan förbättra överlevnaden hos patienter med replacement-typen av KLM och kanske även hos patienter med levermetastaserad bröstcancer. Studiens resultat kan leda till att vi i framtiden kan kombinera läkemedel som slår mot både angiogenes och vessel co-option för att förbättra överlevnaden.

#### Referenser:

1. Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, Royers R, Hellemans H, Van Den Heuvel E, et al. Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol.* 2001;195(3):336-42.
2. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29(6):541-9.

3. Nystrom H, Naredi P, Berglund A, Palmqvist R, Tavelin B, Sund M. Liver-metastatic Potential of Colorectal Cancer Is Related to the Stromal Composition of the Tumour. *Anticancer Res.* 2012;32(12):5183-91.

4. Eefsen RL, Van den Eynden GG, Hoyer-Hansen G, Brodt P, Laerum OD, Vermeulen PB, et al. Histopathological growth pattern, proteolysis and angiogenesis in chemo-naive patients resected for multiple colorectal liver metastases. *Journal of oncology.* 2012;2012:907971.

5. Brunner SM, Kesselring R, Rubner C, Martin M, Jeiter T, Boerner T, et al. Tumour containment of colorectal liver metastases by immune cells and fibrotic capsules and patient survival following liver resection. *Br J Surg.* 2014.

6. Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, et al. Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinico-pathologic study of 152 first resection cases. *Cancer.* 2000;89(2):267-75.

7. Stessels F, Van den Eynden G, Van der Auwera I, Salgado R, Van den Heuvel E, Harris AL, et al. Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia. *Br J Cancer.* 2004;90(7):1429-36.

8. Frentzas S, Simoneau E, Bridgeman VL, Vermeulen PB, Foo S, Kostaras E, et al. Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. *Nature medicine.* 2016.

HANNA NYSTRÖM, M.D., PH.D., ENHETEN FÖR KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP, UMEÅ UNIVERSITET, HANNA.NYSTROM@UMU.SE





**TAGRISSE**<sup>™</sup>  
osimertinib



# TARGET

**EGFR T790M<sup>1</sup>**

**INDIKATION:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

Referens: 1, Tagrisso SPC 06.07.2017, [www.fass.se](http://www.fass.se)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Tagrisso (osimertinib)** R<sub>x</sub> EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Filmdragerade tabletter 40 mg och 80 mg.

**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 kliniskt laboratorium med en validerad testmetod. Mutationstestet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaprov.

**Varningar och försiktighet:** Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas.

**Förpackning:** 30 tabletter (3 st blisterark) i styrkorna 40 mg och 80 mg.

Senaste översyn av Produktresumén 06.07.2017.

För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

SE-2273-08-17-ONC

**AstraZeneca**

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08 – 553 260 00, [www.ConnectInHealth.se](http://www.ConnectInHealth.se)

## ••• pankreascancer

Det är få som blir lyckliga av att läsa statistiska uppgifter – till och med yrkesstatistiker säger att de blir trötta av att titta på sifvertabeller. Detta gäller naturligtvis i än högre grad för läkare som valt sitt yrke på grund av någon form av människointresse. Ännu en grads ointresse kan förväntas av kirurger och onkologer som så tydligt behandlar en patient åt gången och därvid måste individualisera både terapi och bemötande efter patientens förutsättningar.

**T**rots ovanstående kan det någon gång vara av värde att läsa *Cancer Incidence in Sweden* och annan redovisad statistik eftersom det kan modifiera något av den inställning flertalet läkare har till vissa cancersjukdomar, det kan ge incitament till nya forskningsfrågeställningar och kan ibland ge patienterna och deras anhöriga en förståelse som bidrar till ett bättre sätt att hantera sjukdomen.

Här kommer några utdrag ur *Cancer Incidence in Sweden* (i skrivande stund tillgängliga fram till 2015) om pankreascancer och några tankar statistiken föranlett.

### INCIDENS

Cancer utgående från den enzymproducerande delen av bukspottkörteln, exokrina pankreas, diagnostiseras i knappt 1 300 fall per år i Sverige (år 2015 inrapporterades 633 fall bland män och 652 bland kvinnor).



# Basal statistik vid exokrin



# pankreascancer



*”Idag har skillnaderna fullständigt utjämnats, så att det i alla åldrar är en likartad ålderincidens för män och kvinnor.”*

Endast tre procent av fallen var dock odiagnostiserade före obduktion i Sverige 2015, vilket innebär att obduktionsfrekvensen föga påverkar den registrerade incidensen.

Incidensen pankreascancer var i Sverige nästan dubbelt så hög på 1970-talet men minskade gradvis under slutet av 1990-talet ner till cirka 1 000 per år för att under det senaste decenniet stabiliserat sig på nuvarande nivå. Huruvida den ökade incidensen beror på ökad cancerförekomst eller bättre diagnostiska metoder är inte möjligt att säkerställa, men för de läkare som specialiserat sig på diagnostik och terapi av pankreascancer har det inte kunnat skönjas någon avgörande förändring annat än att de cystiska cancer-tumörerna (huvudsakligen benigna) numera påvisas allt oftare.

Ett riktmärke var länge att pankreascancers incidens låg strax under magsäckscancers, som dock sedan decennier minskat i de flesta länder, inkluderande Sverige. Detta riktmärke har sedan länge passerats och under 2015 registrerades 784 fall av ventrikelcancer, det vill säga med en incidens motsvarande 60 procent av pankreascancers. Då skall emellertid påpekas att cancer på övergången mellan matstrupe och magsäck numera hänförs till esofagus i cancerredovisningen – detta skulle kunna medföra att kanske 100 ytterligare fall skulle redovisas som ventrikelcancer med tidigare klassificeringar, men den sammanlagda mängden är dock fortfarande långt under pankreascancers.

#### PERIPANKREATISK CANCER

Ur prognossynpunkt är det viktigt att skilja mellan exokrina pankreascancer och andra cancer i området, men ur diagnostiksynpunkt och i stora delar avseende den kirurgiska behandlingen är de andra cancer i området likställda med andra pankreascancer (i engelsk litteratur talas ofta om *peripancreatic cancer* vilket på gott – kliniskt – och ont – prognosmässigt – redovisar alla cancer i området tillsammans).

I Sverige diagnostiserades 2015 47 cancer utgånga från papilla Vateri, vilka i princip alla handläggs av kirurgiska pankreatologer (en mycket liten andel försöker man behandla med endoskopiska metoder, men då – förhoppningsvis – alltid tillsammans med kirurger). Av de 158 cancer som utgår från gallgångar (utom gallblåsan som – tillhör – leverkirurgin) kan man beräkna att 80 procent sitter intrapancreatiskt och således ur alla synvinklar utreds som exokrin pankreascancer. Därtill kommer 83 tumörer i tolvfingertarmen, varav huvudparten sitter just vid papilla Vateri och sammanlagt cirka 90 procent kräver en samtidig pankreasresektion om man skall radikaloperera.

Samtliga dessa cancerformer drabbar samma åldrar som pankreascancer och den enda skillnaden demografiskt är att det finns en överrepresentation bland män bland patienterna.

Utöver detta diagnostiserades 49 endokrina pankreastumörer. Vissa av dessa är inte säkert maligna och många av dem utreds på grund av exokrina symptom, men slutligen kommer en stor andel av dem att rekommenderas operation med någon form av begränsad pankreasresektion.

Totalt innebär det att för de kirurger och onkologer som handlägger pankreascancerpatienter relateras arbetsbelastningen snarare till 1 600 patienter per år än till de knappt 1 300 som får diagnosen exokrin pankreascancer.

#### KRONISK PANKREATIT

För att få bilden komplett bör dessutom understrykas att stadigt cirka fem procent av de som opererats under misstanke om cancer i den högra delen av bukspottkörteln vid mikroskopi visar sig ha lokaliserad kronisk pankreatit istället för cancer. Eftersom man samtidigt vet att cirka fem procent av alla pankreascancer orsakas av kronisk pankreatit är det inte så underligt om en viss del opereras under fel diagnos – eftersom detta är en utvald grupp med gott allmäntillstånd och oftast mindre alkoholkonsumtion kan ope-

rationerna både försvaras som kanske cancerpreventiva och i princip alltid som palliation för svårbehandlad smärta.

#### IPMN

Därutöver måste beaktas den mycket stora uppmärksamhet som de cystiska pankreas-tumörerna, i synnerhet *IPMN (Intraductal Papillär Mucinör Neoplasi)*, rönt de senaste decennierna. Det finns tillförlitliga data att man finner sådana hos cirka två procent av alla asymptomatiske patienter avseende pankreas som utreds med CT eller MR för andra sjukdomar. Frekvensen är åldersberoende, vilket innebär att flertalet är i de äldre då större pankreasresektioner knappast kan bli aktuella, men eftersom 3–20 procent av IPMN blir maligna inom en tioårsperiod kommer ett stort antal av yngre patienter att bli opererade ur profylaktisk synvinkel då de har karaktäristika som talar för att de är maligna eller kan malignifieras inom överskådlig tid (förbindelse med pankreas huvudgång, stora, snabb storleksökning eller tjocka partier i cystorna). På många pankreascentra utgör denna grupp idag 75 procent av de som diskuteras på de multidisciplinära veckokonferenserna och en tredjedel av alla de som opereras.

#### ÅLDERBEROENDE

Pankreascancer tillhör gruppen av cancrar vars incidens stiger med åldern. Endast en procent av fallen inträffar före 40 års ålder och två procent är yngre än 50 år.

I andra änden av spektrat var 17 procent av de insjuknade 2015 80 år eller äldre, och 43 procent är 75 år eller äldre – med nuvarande rutiner för radikaloperation med krav på rimlig grad av hjärt-lungfriskhet och liknande är det minst en tredjedel av alla insjuknade som redan av detta skäl inte kommer att rekommenderas operation. Den kumulativa risken att utvecklas cancer var 0,3 för 65-åringar år 2015 och 0,8 för män respektive 0,7 för kvinnor före 75 års ålder.

Ålderstandardiserad incidens för svenska män var år 2015 12,8 per 1 000 000 invånare och 11,6 för kvinnor. Medianåldern vid insjuknande i Sverige är 75–79 år både för män och kvinnor, vilket i dessa åldrar ger en ålderstandard incidens på 74,5 respektive 64,9. Det innebär att mellan 75 och 79 års ålder insjuknar nästan en av 250 män i pankreascancer – eftersom kvinnorna i denna ålder är fler än deras motsvarande siffror en på cirka 300.

#### KÖNSBEROENDE

Ända in på 1990-talet var pankreascancer överrepresenterat hos män, vilka i Sverige och i övriga västvärlden hade en cirka 20 procents högre incidens fram till 65 års ålder, varefter skillnaden mellan könen gradvis planade ut. Eftersom dessutom kvinnor lever längre än män var antalet pankreasfall hos kvinnor i högre åldrar större än hos män. Det spekulerades på denna tid om att orsakerna till denna statistiskt signifikanta skillnad kunde vara att östrogen skyddade eller att testosteron ökade risken, vilket då skulle stödjas av att

# medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- ▶ **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort via [info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)

**Inom ONKOLOGI finns instruktionsfilmer för vårdpersonal som administrerar på klinik och för patienter som behandlar sig själva**

**Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt**



## ••• pankreascancer

kvinnornas incidens kom ikapp männens cirka 15 år efter menopaus. Också skillnader i rökningmönster gavs som förklaring till skillnaden.

Idag har skillnaderna fullständigt utjämnats, så att det i alla åldrar är en likartad ålderincidens för män och kvinnor.

### INTERNATIONELLT PERSPEKTIV

Den svenska incidensen är i ett internationellt perspektiv hög. I Asien och i utvecklingsländer ökar oftast frekvensen pankreascancer kraftigt. Eftersom risken för pankreascancer ökar med åldern kommer incidensen till viss del att vara beroende på hur väl man undersöker äldre människor med avancerad gastrointestinal cancer.

*European Network of Cancer Registries* har i sin senaste rapport om pankreascancer redovisat jämförelser mellan alla de europeiska länderna 2012 då 103 773 europeiska medborgare registrerades ha diagnostiserats med pankreascancer (och i princip lika många avlidit av sjukdomen). Den högsta åldersstandardiserade incidensen påvisades i Tjeckien (14,6), Slovakien (14,0), Ungern (13,5), Finland (13,4) och Slovenien (13,0). De lägsta incidenserna registrerades i Portugal (7,5), Ukraina (7,4), Albanien (7,3) och Cypern (7,3). En svaghet med redovisningen är att man åldersstandardiserat med utgångspunkt från 1967 (Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* 1967; 15: 269–79), vilket ger en missvisande bild utgående från åldersfördelningen av den svenska åldersfördelningen och cancerincidensen per åldersgrupp 2017. Man kan dock konstatera att Sverige med all sannolikhet tillhör de länder med höga incidenser för pankreascancer, men inte högst.

Fortfarande tycks de högsta incidenserna för pankreascancer uppmätas bland infödda på Nya Zeeland och på Hawaii.

### OPERATIONSSTATISTIK

Enligt Socialstyrelsens slutenvårdsregister gjordes under 2016 695 ”pankreasresektioner eller pankreatektomier”, men det går inte att koppla dem till diagnos i den tillgängliga statistiken. Antalet ingrepp är lika mellan män och kvinnor. Ingreppen fördelas avseende på var patienterna är skrivna, vilket innebär att det är svårt att värdera hur många som gjorts på varje kirurgklinik. Mest är dock sannolikt gjort i Huddinge, 189 operationer, eftersom det är den enda kirurgklinik i Stockholm som opererar pankreas radikalt syftande. Ingen av övriga universitetskliniker tycks ha tillskrivits mer än 100 operationer.

Antalet ingrepp har stigit nästan rätlinjigt under de 19 år från 1998 då riksdata finns tillgängliga: från 265 ingrepp år 1998 till 413 år 2008 och 695 år 2016. Motsvarande siffror för ingrepp per 100 000 invånare och år blir då 2,99, 4,48 och 7,00. Högst incidens har då kvinnor i Södermanland 2016 med 13,3 och lägst har män i Blekinge med 2,5.



***”Fortfarande tycks de högsta incidenserna för pankreascancer uppmätas bland infödda på Nya Zeeland och på Hawaii.”***

### PROGNOS

För patienter med exokrin pankreascancer rapporteras från ”centers of excellence” i Heidelberg, Verona, Baltimore, Seattle, med flera femårsöverlevande efter resektion för cancer i storleksordningen 20–25 procent. Från Sverige föreligger inte nationella data efter år 2011, Socialstyrelsen och Cancerfonden, en relativ femårsöverlevnad på 5,1 procent för män och 6,0 för kvinnor och en relativ tioårsöverlevnad på 3,3 respektive 4,4 procent. Dessa siffror visar visserligen att sjukdomen inte är ”hopplös”, men eftersom de inte relaterar till patientgruppen som opererats i radikalt syfte är de ändå av begränsat intresse.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI,  
AKE.ANDRENSANDBERG@GMAIL.COM







# NEXAVAR® (sorafenib)

## 10 ÅRS KLINISK ANVÄNDNING INOM HCC<sup>1,2</sup> (godkänd för levercellscancer 2007)

- Förlänger medianöverlevnaden med 10,7 mån vs. 7,9 mån för placebo med HR 0,69; 95 % CI, 0,55–0,87<sup>3</sup>
- Rekommenderad systemisk behandling vid HCC i svenska och internationella riktlinjer<sup>2,4-5</sup>

**Referenser:** 1. Nexavar produktresumé. 2. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908–43. 3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. *et al.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90. 4. Levercellscancer, nationellt vårdprogram juni 2015, <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/> 5. Verslype C. *et al.* *Ann Oncol.* 2012;23 (Supplement 7): vii41–vii48.

**Levercellscancer:** Nexavar är avsett för behandling av patienter med levercellscancer.

**Njurcellscancer:** Nexavar är avsett för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

**Differentierad tyreoideacancer (DTC):** Nexavar är avsett för behandling av patienter med progressiv, lokalt avancerad eller metastaserad, differentierad (papillär/follikulär/Hürthlecells) tyreoideacancer, refraktär mot radioaktivt jod.

**NEXAVAR® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. Rx. F. Indikationer:**

NEXAVAR är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. NEXAVAR är även avsett för behandling av differentierad tyreoideacancer som är refraktär mot behandling med radioaktivt jod. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna av NEXAVAR är hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erytrodysestesi), hypertoni, diarré, illamående, kräkningar, obstipation, blödningar, fatigue, smärta, feber, hudutslag, alopeci, viktnedgång, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemi och hypokalcemi. De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertensiv kris. **Varningar:** NEXAVAR

kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Vid behandling av tyreoideacancer bör nyttan för den enskilda patienten nog bedömas med hänsyn tagen till tumörstorlek, sjukdomssymtom och -progression. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). **Datum för senaste översyn av SPC:** Juli 2017. För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 16926 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.MKT.08.2017.2901



Bayer AB  
Box 606, 16926 Solna  
Tel. 08-580 223 00

 **Nexavar®**  
(sorafenib) tabletter



# *Nyttig ny kunskap om*

ESMO 2017 i Madrid bjöd inte på några revolutionerande nyheter vad gäller ämnesområdet gastrointestinal cancer, men ändå en hel del matnyttigt för en GI-onkolog. Det rapporterar docent **Åke Berglund**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i ett referat från kongressen som arrangerades den 8–12 september.

**D**en tyska AIO-gruppen presenterade en randomiserad fas II-studie (abstract 4750) där patienterna med mCRC RAS wt behandlades med FOLFOXIRI (n=33) eller

FOLFOXIRI + Panitumumab (n=63). Primär endpoint var respons rate och det blev signifikant till fördel i Panitumumab-armen med 85,7 procent responders jämfört med 60,6 procent i

kontrollarmen. Det var ingen skillnad i PFS och överlevnadsdata ännu ej mogna. Det var fler patienter i Panitumumab-armen som gick till metastaskirurgi men till priset av högre toxicitet



# *GI-cancer på ESMO*

där 33 procent av patienterna fick G-CSF-understöd.

Hur tolka detta? Självfallet är det mycket imponerande responsrate men troligtvis är det bara en minoritet av patienterna som kan bli föremål för första linjens behandling med fyra droger. Patienterna i studien hade mycket gott allmäntillstånd och medianåldern var endast 78 år. Det tog två år att slutföra inklusionen av studien trots att 23 stora tyska centra deltog. Likväl kan ju

detta vara en möjlig behandling hos patienter i konverteringssituationen där kuration är målet.

Sedan presenterades en hel del negativa studier men även detta kan ju vara nog så intressant.

Det presenterades en fransk 3-armad neoadjuvant randomiserad fas II-studie (abstract 4760) vid högrisk koloncancer st II och st III. Patienterna randomiserades till omedelbar kirurgi följt av sex månaders postop FOLFOX eller två

månaders neoadjuvant FOLFOX – operation – fyra månaders postop FOLFOX. Den tredje armen var som den andra med Cetuximab-tillägg, denna behandlingsarm avbröts efter en tid på grund av för mycket toxicitet. Det var ingen skillnad i utfall av neoadjuvant FOLFOX jämfört med omedelbar kirurgi. Vi får invänta svar från andra och större studier (FOXTROT) för att se om man kan optimera utfallet med neoadjuvant behandling.

## ●●● gastrointestinal cancer

	5FU Bev	5FU Iri Bev	
RR	37 %	53 %	p=0.01
PFS mån	8,0	9,9	ns
TFS mån	9,6	9,9	ns
OS mån	22	23,5	ns

Standardbehandling vid resektabel levermetastasering är tre månader FOLFOX preoperativt följt av tre månader FOLFOX postoperativt. Man har tidigare publicerat en randomiserad studie med detta upplägg +/- Cetuximab (Primrose Lancet Oncol 2014) där den progressionsfria överlevnaden var sämre med Cet-tillägget. Nu på ESMO presenterades mogna överlevnadsdata med signifikant sämre överlevnad för Cet-behandlade patienter (abstract 483PD). Man kan inte låta bli att återigen förvånas över att EGFR-hämmare kan ha god effekt vid den metastatiska- och konverteringssituationen men samtidigt vara verkningslöst i den (neo)adjuvanta situationen och till och med ge sämre utfall i vissa studier.

Hur aggressiv ska man vara upfront vid en strikt palliation?

Man testade vid första linjen 5FU och Bev +/- Irinotecan (abstract 4860). Det var en randomiserad fas III-studie med non-inferiority design med time to failure strategy (TFS). Medelåldern var förhållandevis hög, 70 år räknat på 434 inkluderade patienter.

Andra studier har visat likande resultat. Min egen tolkning av resultaten är att man torde kunna starta något försiktigt, men hos patienter med aggressiv och symptomgivande sjukdom bör man överväga en mer aggressiv strategi.

### OPTIMAL SECONDLINE BEHANDLING

Vid progress på första linjens behandling med cytostatika och Bevacizumab – vad göra då?

Den franska Prodigie-gruppen presenterade ytterligare en randomiserad fas II-studie: Effekt av kombinations-

cytostatika till antingen Cetuximab eller Bevacizumab hos patienter med KRAS wt mCRC med progress efter första linjens behandling med Bevacizumab. Primär endpoint var progressionsfri överlevnad vid fyra månader och detta blev signifikant till fördel för Bevacizumab-armen.

Det är tidigare visat att Bev ger en överlevnadsvinst (1,4 mån) vid secondline efter tidigare Bev-progress. I denna studie kunde således inte Cet matcha Bev vid secondline. Å andra sidan har tidigare retrospektiva subgruppsanalyser visat att sekvensen av antikroppsbehandling kan ha betydelse. Har man som intention att använda antikroppar så torde det vara en fördel att använda EGFR-hämmare först.

### ÖVRE GI-CANCER

Adjuvant behandling vid gallvägscancer?

Då det tidigare har saknats adjuvanta studier vid gallvägscancer har många onkologer extrapolerat data från adjuvanta studier vid pankreascancer och använt Gemcitabin och även senare med tillägg av Capecitabin.

Som late breaking abstract undersöktes i en mindre randomiserad fas III-studie hos patienter som genomgått kirurgi av gallvägscancer värdet av tillägg med 6 månaders behandling med GEMOX jämfört med enbart expektans. Studien var helt negativ både för progressionsfri- och totalöverlevnad. Tidigare under sommaren presenterades dock en gränfallspositiv studie med överlevnadsvinst med sex månader Capecitabin-behandling jämfört med expektans (ASCO 2017 Primrose abstr 4006).

Hur tolka detta? Ibland kan man som onkolog bli något förvirrad av motsägelsefulla resultat. Hur bra är Gemcitabin vid gallvägscancer? Evidens för detta är relativt låg vid avancerad gallvägscancer åtminstone som singelbehandling. Är det så att 5FU trots allt är en adekvat behandling av gallvägscancer både i den adjuvanta och metastatiska situationen? Uppenbarligen är det fler frågor än svar. Vi emotser starkt svar på den pågående randomiserade ACTICCA-1-studien där man jämför kombinationen Cisplatin och Gemcitabin jämfört med expektans.

### HEPATOCELLULÄR CANCER

Tivantinib är en oral c-MET-hämmare som tidigare visat mycket lovande resultat i fas II-studier vid HCC. Det presenterades en japansk randomiserad fas III-studie med Tivantinib jämfört med placebo. Studien var helt negativ.

Under det sista decenniet har det rapporterats ett tiotal negativa fas III-studier vid HCC men sista året har det hänt en del spännande nyheter både i first och secondline.

Tidigare under ASCO i år presenterades en randomiserad fas III-studie vid första linjen där man jämförde Sorafenib mot den nya multikinashämmaren Lenvatinib. Studien visade till fördel för Lenvatinib på flera parametrar. På ESMO presenterades subgruppsanalyser av denna studie (abstract LBA 30) där man fann tydliga prediktiva faktorer för bägge drogerna beroende på olika tumörkaraktistika. Vidare presenterades livskvalitetsdata och även här vissa fördelar för Lenvatinib. Vi lär få höra mer om detta framledes.

ÅKE BERGLUND, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE,  
UPPSALA UNIVERSITET OCH AKADEMISKA SJUKHUSET,  
AKE.BERGLUND@IGP.UU.SE




# Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se) under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till [info@onkologiisverige.se](mailto:info@onkologiisverige.se) går det lika bra.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB  
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
telefon +46 8 570 10 520  
e-mail: [info@onkologiisverige.se](mailto:info@onkologiisverige.se)  
Hemsida: [www.pharma-industry.se](http://www.pharma-industry.se)



# STAMCELLER SOM MÅL FÖR BRÖSTCANCERBEHANDLING

Spridd bröstcancer är fortfarande en svår motståndare. För att lyckas bota metastaserad bröstcancer måste vi förmodligen utveckla läkemedel som slår ut även den vilande tumör-cellpopulationen som i sin tur består av cancerceller med stamcellsegenskaper. Det skriver docent **Johan Hartman**, patolog vid Karolinska Universitetslaboratoriet, som just nu studerar hur man kan angripa cancerstamceller i ännu mer verklighetstroga modeller som även innefattar tumörstroma.

**”I en bröstcancer finns tumörceller med snabb celldelning i framförallt tumörens invasiva front som är viktiga för tumörtillväxten, men det finns också tumörceller som befinner sig i vilofas under kortare eller längre tid.”**

**B**röstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos svenska kvinnor. Effektiv terapi i form av kirurgi och adjuvant behandling kan bota flertalet patienter. Vid metastatisk spridning till andra organ är dock prognosen dyster och tumörcellerna är mycket svåra att utrota. En viktig förklaring till det är intratumoral (eller intrametastatisk) tumörheterogenitet. Med det menas skillnader på genetisk,

transkriptionell och proteinnivå mellan olika tumörcellsgrupper inom en och samma tumör eller metastas. Heterogeniteten tros vara ett resultat av darwinistisk selektion där resistent tumörcellskloner selekteras fram under cancerbehandlingen.

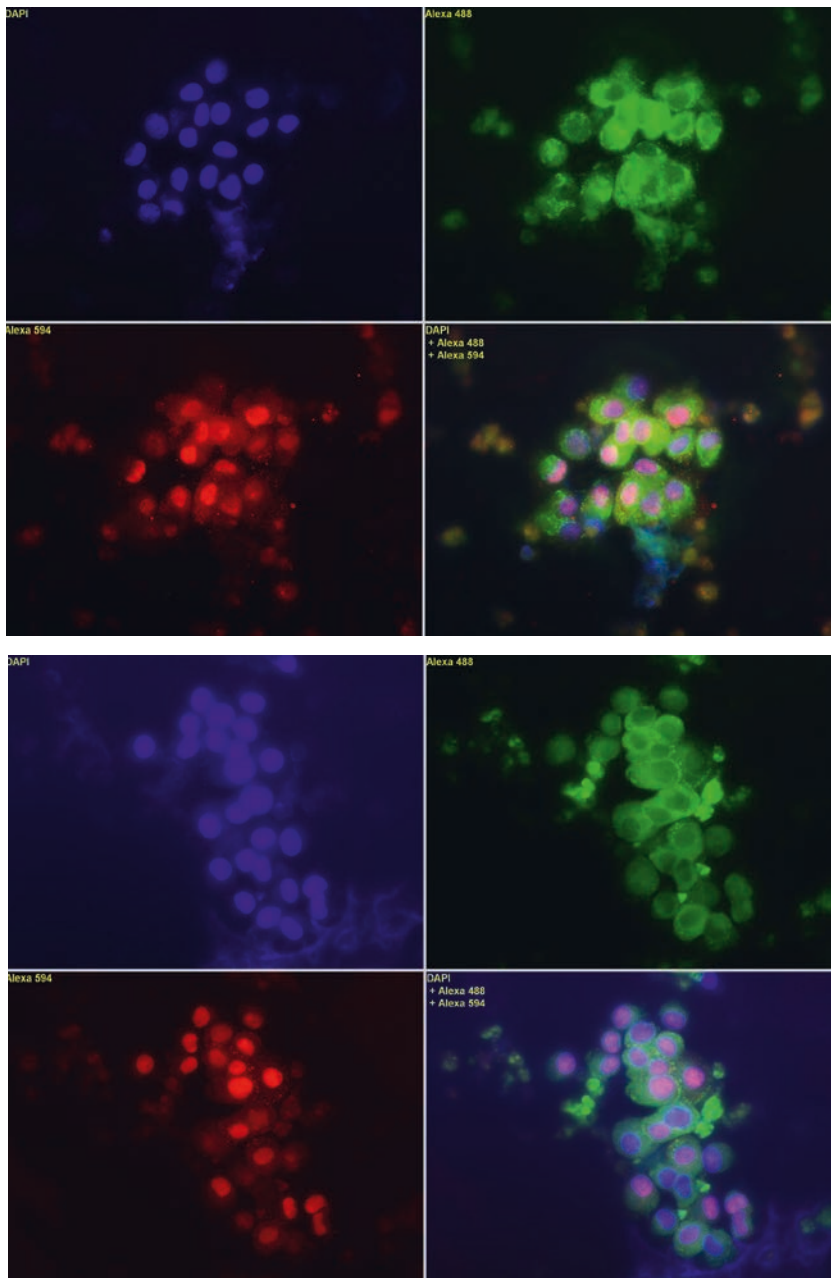
En annan mekanism till behandlingsresistens är vilande tumörcellskloner. I en bröstcancer finns tumörceller med snabb celldelning i framförallt tu-

mörens invasiva front som är viktiga för tumörtillväxten, men det finns också tumörceller som befinner sig i vilofas under kortare eller längre tid.

#### **SVÅRA ATT BEKÄMPA**

Eftersom flertalet cancerläkemedel på ett eller annat sätt slår mot celldelning innebär det att dessa vilande tumörceller är mycket svåra att bekämpa. Vilande tumörceller i andra organ kan också

## ••• bröstcancer



Immunfluorescerande infärgning av mammosfärer isolerade från patienter som visar rött=ERbeta, grönt=CD44 respektive ALDH1 (vilka båda är cancerstamcellsmarkörer).

**”I detta ekosystem utgör cancerstamceller, eller de tumörinitierande celler som de ibland kallas, en liten subpopulation av cancerceller med förmåga att metastasera och initiera tumörväxt, upprätthålla och expandera tumören till den tumörcellsmassa som bildar huvuddelen av en tumör eller en metastas.”**

vara en förklaring till sena recidiv där metastaser upptäckts långt senare, ibland 20 år efter den primära bröstcanceren opererades bort. En förklaringsmodell som är starkt kopplad till de två mekanismerna är existensen av cancerstamceller i tumören. Idag vet vi att solida tumörer som till exempel bröstcancer är komplexa ekosystem där flera celltyper bidrar till tumörens biologi. I detta ekosystem utgör cancerstamceller, eller de tumörinitierande celler som de ibland kallas, en liten subpopulation av cancerceller med förmåga att metastasera och initiera tumörväxt, upprätthålla och expandera tumören till den tumörcellsmassa som bildar huvuddelen av en tumör eller en metastas. Cancerstamcellernas existens visades första gången för 20 år sedan inom akut myeloisk leukemi (AML)<sup>4</sup> där en liten population av tumörceller med specifika cellytemarkörer kan etablera AML i möss i mycket litet antal. Tumörceller som dock saknade stamcellsmarkörer kunde inte bilda nya tumörer.

### KORRELERAR TILL DÅLIG PROGNOIS

Under åren därefter påvisades cancerstamceller i flera andra tumörtyper. I bröstcancer har man identifierat vissa cellytemarkörer som utmärker cancerstamceller. Högt uttryck av dessa i tumörer korrelerar till dålig prognos i bröstcancer. En annan metod för att isolera cancerstamceller är att växa tumörceller under icke-adherenta betingelser i cell-medium med låg koncentration av serum. Huvuddelen av tumörcellerna kommer då inte att överleva eftersom de kräver en kontakt med extracellulärmatris och genomgår då en typ av programmerad celledöd, så kallad anoikis. Tumörcellerna som däremot växer och bildar så kallade mammosfärer överuttrycker vissa ytproteiner och framförallt embryonala stamcellsgener och har en hög resistens mot cancerbehandling. Under senare år har man förstått att en bröstcancer inte är helt hierarkiskt organiserad utan att cancerstamceller förmodligen kan bildas från vanliga tumörceller i olika nischer i tumören och under olika tidpunkter. Vi har tidigare DNA-sekvenserat cancerstamceller från flera olika patienter och jämfört dessa med tumörens icke-stam-



celler och därmed kunnat bekräfta att det finns en plasticitet i tumören. Således utgör inte cancerstamcellerna någon genetiskt specifik population utan förmodligen kan cancerstamceller genom ändrade genexpressionsprogram övergå i "vanliga" differentierade cancerceller och vice versa<sup>1</sup>. Kanske kan man därför se på cancerstamcellerna som ena änden på en fenotypisk variation där dessa celler utgör ena ytterligheten. Det ökar ytterligare på komplexiteten i tumörbiologin.

## "Cancerstamceller har inte bara resistens mot kemoterapi utan är troligen mer eller mindre hormonoberoende och har en minskad känslighet för endokrin behandling som till exempel tamoxifen."

### KAN ISOLERA CANCERSTAMCELLER

Inom vår forskning har vi under de senaste sju åren byggt upp logistik och metodik att isolera och expandera cancerceller direkt från patienter som opereras vid cancercentra på Södersjukhuset och Karolinska Universitetssjukhuset. Genom en utarbetad skrapteknik kan vi få fram levande tumörceller också från de tumörer som normalt inte går att spara i biobanken<sup>5</sup>. På så sätt kan vi också erhålla levande tumörmaterial utan att äventyra diagnostiken. Denna metod kan också användas för att isolera cancerstamceller. Cancerstamceller har inte bara resistens mot kemoterapi utan är troligen mer eller mindre hormonoberoende och har en minskad känslighet för endokrin behandling som till exempel tamoxifen. Trots att tamoxifen stoppar celldelningen och leder till tumörminskning av östrogenreceptor(ER)-uttryckande tumörceller så kan den inte blockera cancerstamceller.

Vi analyserade det globala genuttrycket efter behandling med tamoxifen. Intressant nog kunde vi se att tamoxifen inducerade genuttrycksmönster associerade med ribosom-syntes och mRNA-translation i cancerstamceller, båda i sin tur reglerade av mTOR-signalvägen. Genom att tillföra en farmakologisk hämmare av mTOR-signaleringsvägen kunde vi därför känsliggöra cancerstamcellerna för tamoxifen. Det kan möjligen förklara varför patienter med tumörrecidiv resistent

mot aromatashämmare kan dra fördel av att kombinera behandlingen med mTOR-hämmaren everolimus<sup>3</sup>.

I vår senaste studie som nyligen publicerats i Journal of the National Cancer Institute har vi studerat cancerstamceller isolerade som mammosfärer från över 200 bröstcancerpatienter och identifierat tidigare okända egenskaper som kan angripas terapeutiskt<sup>2</sup>. Trots att majoriteten av bröstcancer är ER-positiva har man inte kunnat identifiera ER-expression i cancerstamceller utan den tillväxtstimulerande effekten misstänks gå via parakrin reglering genom till exempel fibroblaster i tumörstroma. Vi har visat att cancerstamcellerna uttrycker en annan östrogenreceptor, ER $\beta$ , på både protein- och mRNA-nivå. Uttrycket av denna receptor är extremt lågt i vanliga, differentierade bröstcancerceller men är högt i cancerstamceller isolerade från patienter. ER $\beta$  korrelerar här till uttryck av embryonala genprogram och bröstcancerstamcellernas överlevnad är beroende

av denna receptor. Om uttrycket av receptorn stängs av genom RNAi eller om den hämmas med selektivt blockerande ER-ligander stoppas celldelningen och så även tumörväxt från humana cancerceller inplanterade i bröstkörteln på möss.

### HÄMMAS AV KOMBINATIONSBEHANDLING

Om ER $\beta$  däremot överuttrycks med genreglering bildas fler och större mammosfärer. Vi visade också att funktionen av ER $\beta$  går genom reglering av glykolys, det vill säga cancercellernas metabolism. Genom att kombinera tamoxifen med en selektiv hämmare av ER $\beta$  kunde vi hämma tumörutvecklingen från cancerstamceller. Intressant nog såg vi även att så kallade trippelnegativa tumörer som saknar uttryck av ER hämmades av kombinationsbehandlingen. Vår studie visar dels på möjligheter att attackera cancerstamceller farmakologiskt men också på svårigheterna att studera tumörreglerande mekanismer i cell-linjer och vikten av att validera mekanistiska fynd i patientmaterial. För att lyckas bota spridd bröstcancer måste vi förmodligen utveckla läkemedel som slår ut även den vilande tumörcellspopulationen som i sin tur består av cancerceller med stamcellsegenskaper. I vår nuvarande forskning studerar vi hur man kan angripa cancerstamceller i ännu mer verklighetstroga modeller som även innefattar tumörstroma.

### Referenser:

- (1) Klevebring D and Hartman, Breast Cancer Research, July 2014.
- (2) Ran M and Hartman, Journal of the National Cancer Institute, March 2017.
- (3) Karthik GM and Hartman., Cancer Letters, October 2015.
- (4) Bonnet, D. and Dick, J.E. Nat. Med. 1997
- (5) Ran M and Hartman, Laboratory Investigation, July 2014.

JOHAN HARTMAN, DOCENT, SPECIALISTLÄKARE, KLINISK PATOLOGI OCH CYTOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSLABORATORIET OCH KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM.





## Nytt behandlingskoncept inom HCC:

NEXAVAR® (sorafenib)  
och därefter  
STIVARGA® (regorafenib)



## Inbjudan till utbildning om sekvensbehandling inom HCC

I år är det 10 år sedan NEXAVAR® godkändes för »behandling av patienter med levercellscancer<sup>1</sup>«, nu finns möjligheten att erbjuda patienterna ytterligare en linjes behandling med STIVARGA®<sup>2</sup>

### AGENDA

16.30	Registrering och fika	
17.00	Övergång till systemisk behandling	MD Sheerie Bhoori, Istituto Nazionale dei Tumori, Italien
18.00	Paus	
18.15	2:a linjens behandling vid HCC	Prof. Fabio Piscaglia, University of Bologna, Italien
19.15	Frågor	
19.30	Avslut och middag	

Varmt välkomna!

**Christina Svahn** – Brand Manager Oncology  
christina.svahn@bayer.com

**Malin Olsson** – Therapeutic Manager Oncology  
malin.olsson@bayer.com, tel.: +46 733 81 28 33

**STIVARGA® (regorafenib)** 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** STIVARGA som monoterapi 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. (F) - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. (F) - levercellscancer (HCC) som tidigare har behandlats med sorafenib. (EF) **Varning och försiktighet:** De *allvarligaste* biverkningarna hos patienter som fått Stivarga är allvarlig leverskada, blödning, gastrointestinal perforation och infektion. De *vanligaste* observerade biverkningarna (≥ 30 %) hos patienter som fått Stivarga är smärta, hand-fot-hudreaktion, asteni/trötthet, diarré, minskad aptit och minskat matintag, hypertension och infektion. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). **Pris:** Se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** Augusti 2017. För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmärksam att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket. L.SE.MKT.08.2017.2892

**NEXAVAR® (sorafenib)** 200 mg filmdragerad tablett. **Rx. F. Indikationer:** NEXAVAR är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. NEXAVAR är även avsett för behandling av differentierad thyroideacancer som är refraktär mot behandling med radioaktivt jod. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna av NEXAVAR är hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erytrodysestes), hypertoni, diarré, illamående, kräkningar, obstipation, blödningar, fatigue, smärta, feber, hudutslag, alopeci, viktminskning, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemi och hypokalcaemi. De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertensiv kris. **Varningar:** NEXAVAR kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Vid behandling av thyroideacancer bör nyttan för den enskilda patienten noga bedömas med hänsyn tagen till tumörstorlek, sjukdomssymtom och -progression. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). **Datum för senaste översyn av SPC:** Juli 2017. För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.MKT.08.2017.2901



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

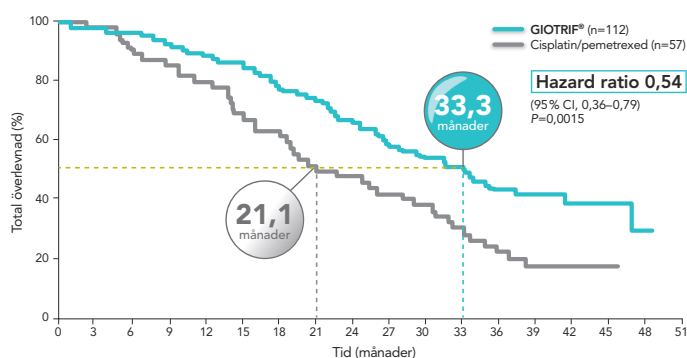
Referenser: 1. NEXAVAR produktresumé. 2. STIVARGA produktresumé.

# 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-patienter<sup>2</sup>



- **46% minskning** av den relativa mortalitetsrisken hos deletion 19-patienter (HR 0,54; 95% KI 0,36–0,79; p=0,0015)<sup>2</sup>.
- **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)<sup>1,\*</sup>.

\*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

#### Referenser:

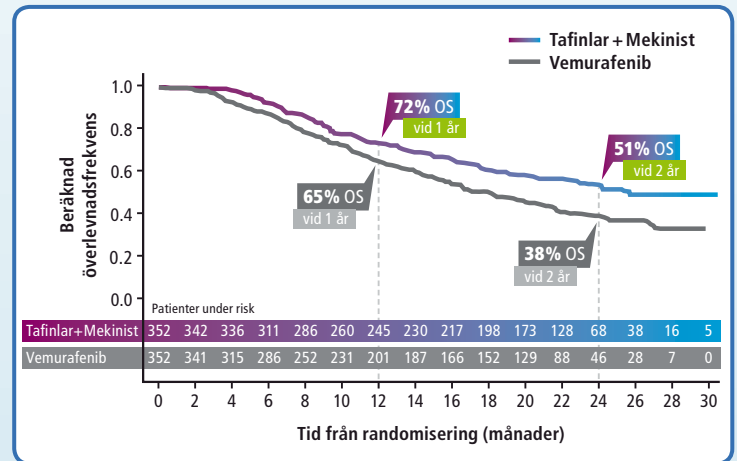
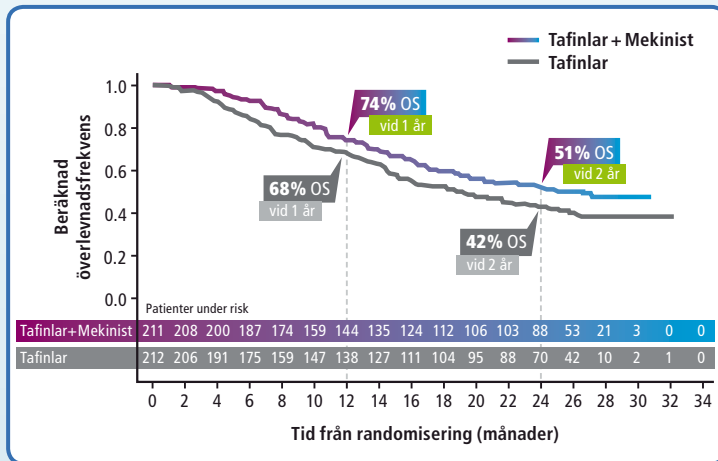
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

**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:** 2017-07-13. För pris och ytterligare information se [www.fass.se](http://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 studier<sup>1-4</sup>

	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-resektabel 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 pyrex (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 förskrivarinformation 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-resektabel 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 pyrex (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 förskrivarinformation 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.