

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Onkologidagarna
– EN RESUMÉ**

**Strål-
behandling:**
Initiativ för
standardisering

**FOKUS
PENISCANCER**
– en riks-
specialitet

**Hon
leder**
Nätverket mot
cancer – en envis
arbetsmyra

**LÅG ÅTERFALLSRISK FÖR
UNGA MED HODGKINS**

TLV-beslut: IBRANCE® (palbociklib) ingår i förmånssystemet utan begränsning.¹

IBRANCE®

palbociklib

IBRANCE har i kombination visat mPFS >2 år* till kvinnor med lokalt avancerat eller spridd bröstcancer^{2,3}

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).

*mPFS 24,8 månader (CI 22,1–kan ej beräknas) vs 14,5 månader (CI 12,9–17,1) för letrozol+placebo, hazard ratio 0,576 (CI 0,46–0,72) p<0,000001 (ensidigt), i en randomiserad fas III studie med HR+/HER- postmenopausala kvinnor inte tidigare behandlade för mBC. mBC = spridd bröstcancer, mPFS = median progressionsfri överlevnad, HR+/HER2- = hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ, LHRH-agonist = luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist.

Ibrance® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F. **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. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2018-07.** www.pfizer.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

1. TLV beslut www.tlv.se **2.** IBRANCE SmPC **3.** Finn RS, Martin M, Rugo HS, et. Al Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-1936



”Finns hur mycket som helst kvar att göra”

Arets tredje utgåva är här! Den här gången är det Margareta Haag, ordförande i Nätverket mot Cancer, som är på språng på omslaget – en envis arbetsmyra med bred internationell erfarenhet. I intervjun på sidorna 68-72 möter du en skicklig nätverkare som konstaterar att ”det finns hur mycket som helst kvar att göra inom svensk cancervård”. Efter att ha klarat av sin första Världscancerdag ser hon nu fram emot att samarbeta med alla RCC i landet och önskar att alla ”bör” i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering genast byts ut mot ”skall”.

På sidan 28 sätter överläkare Peter Kirrander vid Universitetssjukhuset i Örebro fokus på en riks-specialitet. Det gäller peniscancer där en av utmaningarna vid omhändertagandet är att göra ”lagom mycket”. Erfarenheterna efter fyra år av nivåstrukturerad kurativt syftande peniscancerkirurgi är att patienterna är nöjda och upplever en trygghet i det erfarna multidisciplinära och multiprofessionella omhändertagande som erbjuds.

Karin Ekström Smedby vid Karolinska Institutet levererar en positiv rapport inom ämnesområdet malignt lymfom på sidan 74. Behandlingen av Hodgkins lymfom är nu så effektiv att unga patienter som inte får återfall inom två år efter avslutad behandling, har en förväntad överlevnad som liknar den i befolkningen. Resultaten av studien inger stort hopp för framtiden.

Som vanligt bjuder det här numret också på kunskap från flera vetenskapliga möten. Nyheter från EAU summeras på sidorna 14–18 och intryck, lärdomar och nyheter från vårens Onkologidagar refereras med början på sidan 40.

Nu har jag också glädjen att presentera en ny medlem av redaktionskommittén – docent Ulla Olsson Strömberg, överläkare i hematologi och ledningsansvarig vid KFUE, Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten, på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Hon har gått den långa vägen till forskning om KML och nu också läkemedelsresistens, och det är patienterna som alltid har platsen närmast hjärtat. Välkommen till Onkologi i Sverige!

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

Med hopp om intressant och lärorik läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd



Ulla Olsson Strömberg
Docent och överläkare i
hematologi, medicinskt
ledningsansvarig vid KFUE,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala



Anna Dimberg
Docent och
forskargrundsledare,
Institutionen för immunologi,
genetik och patologi,
Uppsala universitet



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet,
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Michael Bergqvist
Adjungerad Professor,
Överläkare vid
sektionen för onkologi,
Gävle lasarett



Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare
Verksamhet urologi,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

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 7 500 exemplar



TECENTRIQ®▼ + AVASTIN® + KARBOPLATIN/PAKLITAXEL

VID FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NSCLC, ICKE-SKIVEPITELTYP

Den enda immunterapikombinationen som även är indicerad för patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC, efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.



TECENTRIQ® I MONOTERAPI

VID TIDIGARE BEHANDLAD NSCLC

Den enda immunterapin som rekommenderas av NT oavsett histologi och PD-L1 uttryck*



TECENTRIQ®
atezolizumab

Indikation 1L lungcancer

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.

Indikation 2L lungcancer

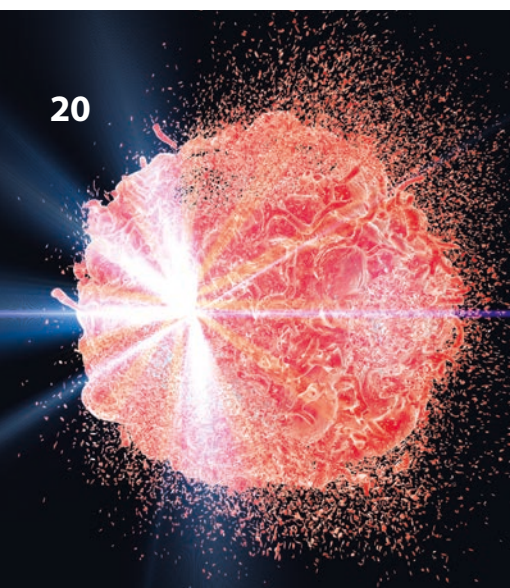
TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

* NT-rådet har jämfört de godkända PD-(L)1 hämmarna vid ett PD-L1-uttryck över 1 %. För samtliga korrelerar ett högt PD-L1-uttryck med högre sannolikhet för effekt, varför fortsatt testning rekommenderas. NT-rådet anser att det finns visst stöd även för behandling av patienter med PD-L1 uttryck under 1% vad gäller skivepitelcancer (TECENTRIQ och Opdivo) liksom cancer av icke-skivepiteltyp (endast TECENTRIQ). För den fullständiga rekommendationen se www.janusinfo.se

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

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, LO1XC32 (Rx, EF).

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 2019-03-05. För fullständig information, se fass.se



20



24



68



28



62



48

Urologi

Fyllig rapport
från EAU 2019 14
Fredrik Liedberg

Peniscancer

"Utmaning göra
lagom mycket" 28
Peter Kirrander

Bröstcancer

Så kan AFT
minska fibros 56
Anna Lindegren

Strålbehandling

Viktigt steg mot
standardisering 20
Caroline Olsson, Alexander Valdman

Cancerprofilen

Arbetsmyra
leder NMC 68
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Uro-onkologi

Nya metoder vid
urinblåsecancer 24
Per-Uno Malmström

RCC i samverkan

Ny vägledning vid
cancer hos gravida 34
Ingela Hofsten

Onkologidagarna

Rapport, intryck
och senaste nytt 40
*Katarina Karlsson, Anna Larsson,
André Lindqvist*

Pankreascancer

Munbakterier kan
kopplas till prognos 62
*Asif Halimi, Haleh Davanian,
Margaret Sällberg Chen*

Hodgkins lymfom

Återfallsrisk
låg hos unga 74
Karin E Smedby

Utbildning

Immuno Oncology Seminar 81

Karolinska Hematology
Seminar 82

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

2 LINJEN



VENCLYXTO®
+ RITUXIMAB

VENCLYXTO® (venetoklax) NU MED SUBVENTION I KOMBINATION MED RITUXIMAB VID KLL

VENCLYXTO+rituximab är den första tidsbestämda kemofria kombinationsbehandlingen vid KLL

Den 27 april 2019 beslutade Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) att VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR) hämmare, samt hos patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

VENCLYXTO® (venetoklax)

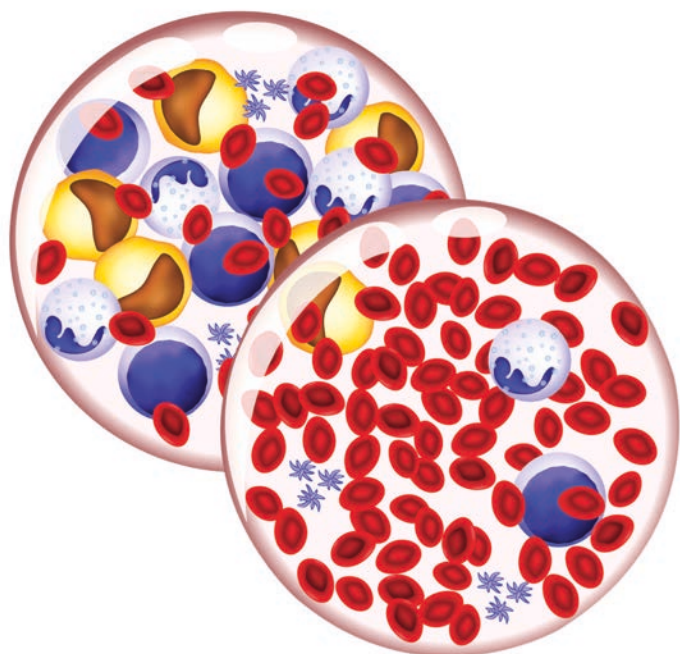
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dosititreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 13 december 2018. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR)-hämmare, samt hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter



Uppdaterat vårdprogram för AML

I maj 2014 godkände RCC i Samverkan det första nationella vårdprogrammet för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna patienter med akut myeloisk leukemi (AML). Nu publiceras den tredje uppdateringen av detta vårdprogram. Det handlar denna gång om en mindre uppdatering föranlett av den nyliga lanseringen av två läkemedel vid AML, Mylotarg och Vyxeos.

De väsentliga ändringarna i denna version är följande:

- Vid remissionsinducerande behandling av obehandlad AML bör antikropps-läkemedlet gemtuzumab ozogamicin (GO; Mylotarg) ges dag 1 i första cytotostatikakuren (kur 1) till patienter med de novo AML av typ CBF-leukemi, dvs AML med de cytogenetiska avvikelserna t(8;21) eller inv(16)/t(16;16). CBF-leukemi utgör cirka 8 procent av alla AML.
- Hos patienter där Mylotarg-tillägg kan bli aktuellt krävs att de klinisk-genetiska laboratorierna levererar snabba svar (FISH-analys alt RT-PCR) vad gäller förekomst av t(8;21) och inv(16)/t(16;16).
- Vid induktionsbehandling av sekundär AML är Vyxeos (liposomal beredning av daunorubicin och cytarabin) ett intressant nyttillskott i behandlingsarsenalen. Data från kliniska studier med Vyxeos är dock relativt svaga, varför vår förstahandsrekommendation fortfarande är traditionell DA-kur (daunorubicin+cytarabin).

Akut myeloisk leukemi är en grupp av allvarliga sjukdomar i blodbildande celler i benmärgen, som drabbar cirka 350 vuxna svenskar per år. AML kan förekomma i alla åldrar, men är vanligare hos äldre och personer med andra blodsjukdomar eller som tidigare behandlats med cytotatika för annan sjukdom.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

Artikel dras tillbaka

Den 28 mars 2019 drogs artikeln "Risk of Esophageal Adenocarcinoma After Antireflux Surgery in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease in the Nordic Countries", publicerad i JAMA Oncology, tillbaka av författarna, med hänvisning till att forskarna upptäckt ett fel i de statistiska analyserna.

Mer information återfinns i Notice of retraction: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2729067>

Ämnet behandlades i en artikel i Onkologi i Sverige 5/2018 med rubriken Så kan behandling vid svår halsbränna förebygga cancer.

Standardiserade vårdförlopp nu för fler sjukdomsområden

Inom cancervården har standardiserade vårdförlopp lett till att tillgängligheten till vården har ökat, och att jämlikheten ökat över landet. Nu har regeringen och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) slutit en överenskommelse om att införa standardiserade vårdförlopp inom flera sjukdomsområden.

– Standardiserade vårdförlopp förbättrar patienternas livskvalitet och gör vården mer jämlik. Genom att införa standardiserade vårdförlopp för fler sjukdomsområden kommer fler få en sammanhållen och förutsägbar vårdkedja vilket leder till en tryggare vård, säger socialminister Lena Hallengren.

Sedan 2015 har regeringen och SKL ingått överenskommelser i syfte att korta väntetiderna och minska de regionala skillnaderna i cancervården. Detta har i huvudsak gjorts genom att införa så kallade standardiserade vårdförlopp. Standardiserade vårdförlopp ska bestå av alla nödvändiga moment i en utredning och inte innehålla några onödiga väntetider.

Nu har regeringen och SKL ingått en ny överenskommelse om standardiserade vårdförlopp för jämlik och effektiv vård med god kvalitet. Överenskommelsen innebär att standardiserade vårdförlopp kommer att införas för flera sjukdomsområden. Områden som kan komma att bli aktuella är bland andra diabetes, hjärt- och kärlsjukdomar, psykiska sjukdomar, reumatiska sjukdomar samt astma och kol. De standardiserade vårdförloppen kommer att införas successivt.

– Vi ser att standardiserade vårdförlopp ger goda resultat inom cancervården. Nu tar vi nästa steg och utvecklar standardiserade vårdförlopp för flera sjukdomsgrupper, det kommer bidra till en mer god och jämlik vård över hela landet, säger Marie Morell, ordförande för sjukvårdsdelegationen vid Sveriges Kommuner och Landsting, SKL.

I beslutad budget för 2019 avsätts 100 miljoner kronor. Av dessa medel fördelas 60 miljoner kronor till landstingen baserat på befolkningsunderlaget (se bilaga för fördelning av medel). 30 miljoner kronor ska gå till att ta fram minst fem standardiserade vårdförlopp inom ramen för landstingens gemensamma system för kunskapsstyrning i hälso- och sjukvården, och resterande 10 miljoner tilldelas SKL för att koordinera och stödja det nationellt gemensamma arbetet med att ta fram standardiserade vårdförlopp. Av budgeten framgår också att 300 miljoner kronor beräknas för 2020 och att 500 miljoner kronor beräknas för 2021. Inriktningen är att standardiserade vårdförlopp inom minst fem nya sjukdomsområden ska implementeras i vården 2020 och att implementeringstakten ska öka kommande år.

Källa: Regeringskansliet

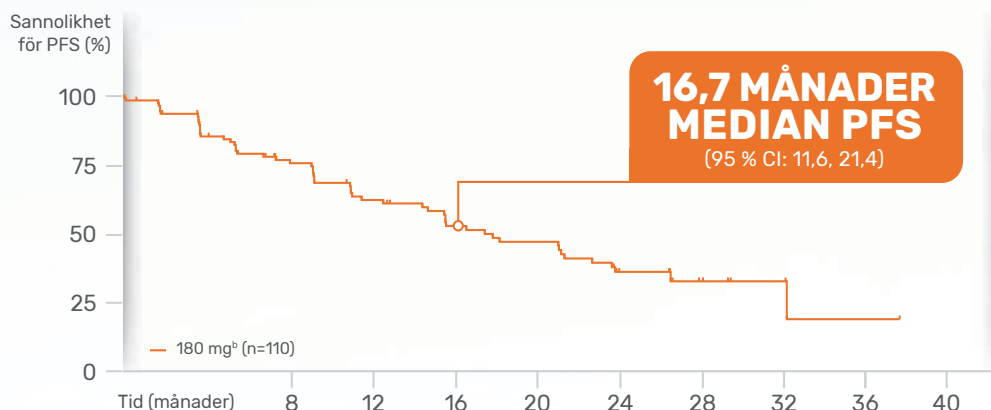


NY ALK-HÄMMARE

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare har behandlats med krizotinib.¹

16,7 MÅNADERS PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD^{1,2}



56 % av patienterna svarade på behandlingen¹



67 % av patienterna med hjärnmetastaser vid baseline hade ett intrakraniellt behandlingsvar¹



En tablett **en gång per dag**, med eller utan mat¹

Ytterligare resultat: Den totala överlevnaden var 34,1 månader i median (CI: 27,7-NR) för patienter behandlade med 180 mg. I den tvåarmade registreringsgrundande ALTA-studien behandlades 222 patienter med 180 mg eller 90 mg dagligen. ALTA-studien var inte designad för att möjliggöra statistisk jämförelse mellan de olika doserna.³

Referenser: 1. Alunbrig Produktresumé www.fass.se. 2. Huber RM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl) (abstract 384). 3. Kim DW, et al. J Clin Oncol 35:2490-2498.

▼ 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.

ALUNBRIG (brigatinib) tablett, L01XE43, Rx, F.

FARMAKOLOGISK GRUPP: Proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig finns i tre styrkor som innehåller 30 mg, 90 mg och 180 mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumoni, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1-2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig. **FÖRPACKNING:** Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförslutning, förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Ingår i läkemedelsförmånen från 181214. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé 18 december 2018.

SE/ALU/118/0021



Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00.



Venclyxto + rituximab nu i högkostnadsskyddet vid KLL

Venclyxto + rituximab – en kemoterapifri, tidsbestämd kombination vid återfall i KLL – ingår nu i högkostnadsskyddet.

Subventionen gäller för behandling av patienter som har fått återfall (relaps) eller har behandlingsrefraktär kronisk lymfatisk leukemi (R/R KLL) och som fått åtminstone en tidigare behandling.

Venclyxto är sedan tidigare subventionerat som monoterapi för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor-hämmare (BCR). Venclyxto är även subventionerat som monoterapi för behandling av KLL hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

Venclyxto har utvecklats av AbbVie i samarbete med Genentech/Roche.

Källa: AbbVie

Malignt melanom: Nu har vårdprogram uppdaterats

Det nationella vårdprogrammet för malignt melanom har genomgått en revidering, vilken godkändes av RCC i samverkan 29 april 2019. I det uppdaterade vårdprogrammet har främst kapitlet om systemisk behandling reviderats i och med att nya mediciner har godkänts för adjuvant behandling. Utöver det har mindre revideringar gjorts i vårdprogrammet.

De viktigaste förändringarna vid denna revidering:

- Adjuvant (postoperativ) behandling med checkpointhämmare i monoterapi rekommenderas för patienter med stadium IIIB-D sjukdom och kan övervägas vid stadium IIIA.
- Vid BRAF-muterat melanom rekommenderas adjuvant behandling antingen med BRAF-hämmarna dabrafenib och trametinib i kombination, eller adjuvant behandling med checkpointhämmare i monoterapi för samma patientgrupper.
- Den adjuvanta behandlingen pågår i 12 månader och ska påbörjas inom 12 veckor efter operation.
- Det rekommenderas att behandling med ipilimumab och nivolumab i kombination bör övervägas vid metastaserat mukosalt melanom eller vid metastaserat ögonmelanom.
- Behandling med imatinib kan vara ett behandlingsalternativ vid metastaserat melanom med c-kit mutation.
- Ett förtydligande har gjorts avseende centralisering av lymfkörtelkirurgin.

Utvecklingen av nya behandlingar, som inkluderar målsökande läkemedel och immun-checkpoint-hämmare, har gått mycket snabbt för melanom. Dessa behandlingar har markant förbättrat överlevnaden vid metastaserad sjukdom och kan påtagligt förlänga tiden till återfall. Durationen av behandlingssvaret varierar dock mellan patienterna och det saknas fortfarande behandlingsprediktiva markörer. Dessa läkemedel har nu även visat mycket god effekt som adjuvant behandling vid lokoregional sjukdom.

Källa: RCC i Samverkan



Larotrectinib visar responsfrekvens hos barn och vuxna med TRK fusionscancer

Nya data för larotrectinib visar en bestående responsfrekvens på 94 % hos barn och 76 % hos vuxna med TRK fusionscancer. Detta utan att nå median duration på respons (DOR) vid data cut-off. Klinisk nytta visades även hos patienter med primära CNS-tumörer och hjärnmetastaser.

Larotrectinib är CNS-aktiv och har uteslutande utformats för behandlingen av TRK fusionscancer hos vuxna och barn med en Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) genfusion. Dessa nya data visar att effekterna är bestående och att behandlingen har en säkerhetsprofil i enlighet med vad som tidigare rapporterats, med biverkningar huvudsakligen av grad 1 och 2.

Resultaten bekräftar den positiva effekten och säkerheten för larotrectinib hos patienter med TRK fusionscancer. Detta gäller oavsett tumörtyp och ålder, inklusive de som diagnostiserats med hjärnmetastaser eller primära tumörer i centrala nervsystemet (CNS). Detta understryker vikten av möjlighet till gentestning för att identifiera patienter med TRK fusionscancer, säger Daniel Tesfa, Medicinsk chef för onkologi och hematologi på Bayer Sverige.

Källa: Bayer

Koordinatorstjänst ger mer tid för patienterna

När arbetsvardagen blev övermäktig för kirurgkliniken sjuksköterskor upprättade klinikledningen en koordinatorstjänst. Två medicinska sekreterare sköter nu allt administrativt arbete kring cancerutredningen av patienter inom sex standardiserade vårdförlopp.

De båda medicinska sekreterarna avlastar numera med det administrativa arbetet i SVF-utredningarna av patienter med misstanke om prostata-, urinblåse-, njur-, penis-, testikel- och tarmcancer.

Utan Hanna Muñozes och Monica Wahlströms arbete hade jag aldrig hunnit med mitt arbete idag, säger Malin Jannesson, kontaktsjuksköterska för prostatacancer vid kirurgkliniken på Blekingesjukhuset.

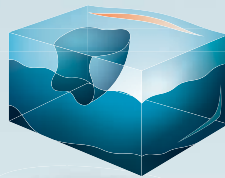
Under ett standardiserat vårdförlopp ska ofta flera undersökningar genomföras samtidigt eller i tät följd och ibland behöver detta ske på olika ställen. För att vårdförloppen ska fungera inom de förutbestämda tidsgränserna behövs därför god samordning, inte bara mellan olika verksamheter, utan också mellan regioner.

Tidigare skötte de administrativa uppgifterna knutna till SVF-utredningarna av kirurgens sjuksköterskor. I takt med att fler och fler SVF infördes blev arbetsbelastningen allt högre. På våren 2017 räckte tiden inte längre till. Klinikledningen inrättade då en koordinatorfunktion, skräddarsydd för medicinska sekreterare. Monica Wahlström och Hanna Muñoz, båda erfarna inom yrket, sökte jobbet och arbetar sedan hösten 2017 växelvis som sekreterare och växelvis som SVF-koordinatorer, var sin vecka i taget.

Källa: RCC i Samverkan

OPDIVO (nivolumab)

för adjuvant behandling efter total
resektion av melanom, som involverat
lymfkörtlar eller som har metastaserat



**NT-rådets rekommendation till landstingen är:
att OPDIVO bör införas som ett behandlingsalternativ för adjuvant
behandling av melanom med hög risk för recidiv.***

Bedömning av plats i terapin enligt nytt nationellt vårprogram för malignt melanom:

- Adjuvant behandling med OPDIVO bör erbjudas vid stadium IIIB-D-melanom (AJCC 8).
- Adjuvant behandling med OPDIVO kan övervägas för patienter med stadium III-melanom med tumörbörda >1mm i SNB samt för radikalt opererat stadium IV-melanom M1A-B (AJCC 8).

* OPDIVO för adjuvant behandling av melanom minskar risken för återfall. Patienter med stadium IIIB-IIID samt IV bör erbjudas behandling. För patienter med stadium IIIA kan behandling övervägas. NT-rådet hänvisar till nationella vårdprogramgruppen.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer:** Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resektat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling

- reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabelt 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 Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som

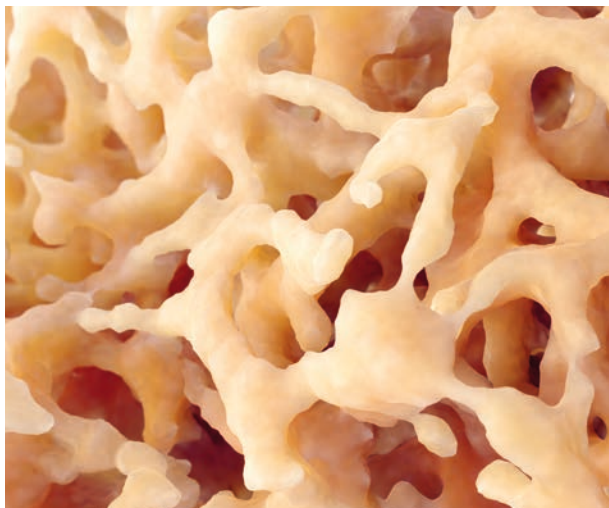
helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda 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 ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantation måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserat på produktresumé: 07 maj 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se MAJ 2019 15065E1903486

OPDIVO
(nivolumab)



Kartläggning av mikromiljö ger ny kunskap om leukemi

Stamceller omges och skyddas av den så kallade stamcellsnischen i vävnaden. Forskare vid Karolinska Institutet har kartlagt stamcellsnischen i benmärgen hos möss och undersökt hur den förändras vid uppkomsten av leukemi. Resultaten publiceras i tidskriften Cell. Studien, som visar att mikromiljön i benmärgen är mer komplex än väntat, bidrar med kunskap för framtida behandling av sjukdomen.

Miljön som skyddar och reglerar stamcellerna i kroppens vävnader kallas stamcellsnischen. Den består bland annat av en typ av stödjevävnad som kallas stroma. Stromat har hittills varit ofullständigt karakteriserat och endast ett fåtal specifika celltyper i det har beskrivits.

Nu presenterar forskare vid Karolinska Institutet, i samarbete med forskarna David Scadden vid Harvard University och Aviv Regev vid Broad Institute, en kartläggning av musens benmärgsstroma, och hur det förändras vid uppkomsten av blodcancerformen leukemi. Resultaten publiceras i tidskriften Cell.

– Vi har gjort en unik och omfattande karakterisering av cellerna i benmärgsstroma, som visar sig vara mer komplext än man tidigare förutspått, säger studiens försteförfattare Ninib Baryawno, forskarsistent vid institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Karolinska Institutet. Han påbörjade arbetet med studien som postdoktor vid Harvard University och avslutade det på Karolinska Institutet.

Studien bygger på användning av så kallad enkelcellanalys, en teknik som gör det möjligt att studera enskilda celler och karakterisera celler med hög detaljnivå. I benmärgsstroma hos möss identifierade forskarna 17 olika cellpopulationer, som kunde delas in i flera unika celltyper.

– Totalt hittade vi över 30 celltyper med olika funktioner i benmärgens mikromiljö, säger Ninib Baryawno.

Genom att använda en musmodell som utvecklar sjukdomen akut myeloid leukemi, AML, undersökte forskarna hur mikromiljön i benmärgen förändras av sjukdomen. Bland annat visade det sig att stamcellerna i skelettet och produktionen av stamcells faktorer för blodutveckling blockeras under sjukdomsutvecklingen.

– Vårt arbete ger experimentellt stöd för hur cancer celler kommunicerar med specifika stromaceller för att korrumpiera den normala vävnadsfunktionen och möjliggöra cancers framväxt. Studien ger också insikt i hur cancer celler förändrar stroma på flera nivåer, både cellulärt och molekylärt, vilket antyder att behandlingen mot leukemi måste ske på flera fronter, säger Ninib Baryawno.

Källa: Karolinska Institutet

Ärftlig bröstcancer: Lynparza godkänd i EU

EU-kommissionen har godkänt Lynparza (olaparib) som behandling mot BRCA-muterad HER2-negativ avancerad bröstcancer. Detta innebär en ny behandlingsmöjlighet för en utsatt patientgrupp med en allvarlig prognos. Lynparza är resultatet av ett samarbete mellan MSD och AstraZeneca.

– Detta är första gången ett riktat läkemedel för ärftlig bröstcancer blivit godkänt i Europa. Det är ett principiellt viktigt steg, och innebär en ny behandlingsmöjlighet för dessa patienter, säger Niklas Loman, docent och överläkare vid Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus i Lund.

Godkännandet gäller Lynparza som enda behandling av vuxna patienter med medfödd BRCA-muterad HER2-negativ lokalt avancerad eller spridd bröstcancer. Patienterna ska tidigare ha behandlats med kemoterapi som tilläggsbehandling eller som behandling vid spridd sjukdom. Patienter med hormonreceptor-positiv (HR+) bröstcancer ska också ha progredierat under eller efter hormonbehandling, eller anses olämpliga för den.

Godkännandet grundades på resultaten från den randomiserade, öppna, fas III-studien OlympiAD som utvärderade Lynparza mot läkarens val av kemoterapi (capecitabin, eribulin eller vinorelbin) i den aktuella patientgruppen. Studien visade en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad på 2,8 månader till fördel för patienterna som behandlades med Lynparza (7,0 månader vs 4,2 månader HR:0.58; 95 procent KI: 0.43–0.80; P<0.001). 52 procent av patienterna som behandlades med Lynparza fick en minskning av tumören med 30 procent eller mer, vilket var mer än dubbelt så hög respons jämfört med patienterna som behandlades med kemoterapi (23 procent).

Källa: MSD

Hälsoekonomiskt underlag för behandling vid njurcellscancer

TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag till regionerna för läkemedlet Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab). Kunskapsunderlaget bedömer Opdivo i kombination med Yervoy vid första linjens behandling av patienter med avancerad njurcellscancer.

TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög eftersom sjukdomen saknar bot och leder till en avsevärt förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

TLV bedömer att Votrient (pazopanib) och Cabometyx (kabozantinib) är relevanta jämförelsealternativ.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen bedöms vara hög. Detta beror främst på osäkerheten kring hur länge patienter kommer att behandlas med Opdivo. Det finns även en osäkerhet kring vilken effekt som behandling med Opdivo har efter den tid som har studerats i de kliniska studierna. Dessa har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. När TLV inkluderar en stoppregel gällande när behandlingen med Opdivo avslutas, sjunker kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Opdivo i kombination med Yervoy är cirka 1,25 miljoner kronor jämfört med Votrient och cirka 1,4 miljoner kronor jämfört med Cabometyx. Vid ett antagande att behandlingen avslutas 22 månader efter behandlingsstart är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka 530 000 kronor jämfört med Votrient och cirka 300 000 kronor jämfört med Cabometyx.

Källa: TLV

Ingår i
läkemedels-
förmånerna

CABOMETYX[®]

(cabozantinib) tablets

60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX[®] är den första och enda behandling med signifikant bevisad effekt på PFS, OS samt ORR vid mRCC efter tidigare VEGF-riktad behandling^{*,1}

Nu godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos²

*Cabometyx vs everolimus:
Progressionsfri överlevnad (PFS). 7,4 vs 3,9 m. P=0,0001.
Total överlevnad (OS). 21,4 vs 26,5 m. P=0,0003.
Objektiv responsfrekvens (ORR). 17 vs 11%. P=0,0001.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. 2. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

Cabometyx (cabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter är ett cytostatikum, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01XE26). **Indikation:** För behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (Hepatocellular Carcinoma, HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. **Varningar:** Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Avvikelse i leverfunktionstester har ofta observerats vid behandling med cabozantinib, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med cabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörintfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med cabozantinib. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktnedgång. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism har observerats. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med cabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med cabozantinib inleds. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av cabozantinib anpassas. Särskilda komplikationer har observerats med cabozantinib. Om möjligt ska behandling med cabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med cabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av cabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få blodtryckssänkande behandling. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med cabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med cabozantinib. Proteinuri har observerats med cabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med cabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med cabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med cabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Cabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med cabozantinib. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar cabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar cabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. F.

▼ 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. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2018-11-12. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

EAU 2019: Checkpointhämmare prövas nu på allt fler indikationer

Under våren arrangerades EAU i Barcelona – denna gång European Association of Urologys 34:e kongress som alltid samlar tusentals deltagare. Här bjuder professor **Fredrik Liedberg** på en gedigen sammanfattning av ny kunskap och senaste nytt från den uroteliala forskningsfronten. Det handlar bland annat om en utökad användning av checkpointhämmare, något som kan innebära ändrade behandlingsstrategier.

Ett soligt Barcelona med försommarvärme bjöd också på en del matnyttigt, och då menar jag inte bara alla pintxos och tapas, utan också innehållsmässigt på kongressen. Denna reseberättelse är fokuserad på det i mina ögon matigaste rörande urotelial cancer.

KLINISKA BLÅSCANCERPROBLEM

Vid några sessioner diskuterades vanliga problem och scenarios, bland annat under första dagens session "Vanliga problem vid muskelinvasiv blåscancer", till exempel hur gör man bäst i den kliniska situationen med blåscancer med skivepitelhistologi stadium cT3bN1? Alla behandlingsvarianter diskuterades, men den tyske kollega som föredrog fallet opererade, och fann då pT3bN1 med urotelial histologi inklusive sarkomatös differentiering. Lärdomen var nog snarast inte valet av primär cystektomi som behandlingsregim, utan vikten av att alltid eftergranska TURB-preparatet vid invasiv cancer. Denna lärdom presenterades också i abstrakt 486, där ett konsekutivt invasivt (T1-T4) material med 301 blåscancerfall hade undersökts med patologisk eftergranskning av uropatolog vid tre holländska enheter, med följden att handläggningen ändrades i 9 procent av fallen. Ännu högre andel ändrad behandling vid patologisk eftergranskning av invasiv blåscancer finns ju också redan rapporterat i den äldre litteraturen (Kurpad et al Urol Oncol 2011 och van Rhijn et al BJU Int 2010).

Sagrada Familia i Barcelona började byggas 1882 – och är ännu inte färdig. Foto: IStock



En session om blåscancer hos unga fokuserade på funktionsbevarande cystektomi. Emmanuel Chartier-Kastler, som är obstetriker från Paris, uppmärksammade risken för urinvägsinfektioner hos gravida med rekonstruerad urinkanal (64 procent). Detta kan vara bidragande till ökad risk för prematurt värkarbete/förlossning hos dessa individer. Andra tänkvärda råd var att använda en paramedian incision vid navelstoma som ett alternativ till medellinjeincision eller pfannenstielsnitt, för att undvika skada på utloppet till en urinavledning i samband med kejsarsnitt. Urolog ska alltid vara närvarande vid sectio hos patienter med kontinent kutan urinavledning/blåssubstitut för att försöka minimera risk för intraoperativ skada av urinavledningen. Vidare menade E C-K att kontinent reservoar kan vara att föredra i samband med kejsarsnitt jämfört med blåssubstitut av samma skäl!

CHECKPOINTHÄMMAR-BEHANDLING

PRÖVAS NU PÅ MÅNGA INDIKATIONER

Bland de vetenskapliga nyheter som rörde mest uppmärksamhet och som utgjorde potentiellt ändrade behandlingsstrategier, var användningen av systemisk checkpointhämmare vid BCG-refraktär eller höggradigt recidiv efter induktionsbehandling med BCG för icke muskelinvasiv blåscancer ("BCG unresponsive"). Det finns flera pågående studier, men Keynote-057 (abstract 571) är den första studien som rapporterat data. Motsvarande studier pågår med atezolizumab (SWOG S1605) och nivolumab (CA209-9UT) med tillägg av s k IDO1-inhibitor och BCG i fyra armar. Även jämförande studier, där BCG jämförs med kombinationen BCG+atezolizumab vid primär höggradig icke muskelinvasiv sjukdom pågår (ALBAN-studien i Frankrike). I keynote-057 rapporterades en av de två delkohorterna med CIS med eller utan höggradig Ta/T1 (n=130) i Barcelona. Komplet respons sågs hos 41/130 (40 procent) av patienterna. Varannan av de 41 patienterna med komplett respons hade under pågående pembrolizumab var tredje vecka ny tumör vid 9 månader. Biverkningar (AE grad 3–5) sågs hos 29 (28 procent) patienter. Ytterligare uppföljning för att förstå hur länge patienterna responderar, utvärdering av den andra delstudien innefattande patienter med höggradig tumör Ta/T1 utan CIS krävs innan några slutsatser kan göras. Det fordras också fas III-data med cystektomi i kontrollgruppen, och inte bara fas III-studier som jämför förnyad BCG-induktion med kombinationen pembrolizumab och ny BCG-induktion (Keynote-676). Efter som det varje år globalt ges 1,2 miljoner BCG-behandlingar, finns det goda förutsättningar att pröva alternativa behandlingsstrategier.

NEOADJUVANT KEMOTERAPI

VID MUSKELINVASIV BLÅSCANCER

I den neoadjuvanta situationen redovisades redan publicerade data från PURE-01-studien (abstract 1122), där tre kurer pembrolizumab före cystektomi, undersökts i en fas II-studie (Necchi et al J Clin Oncol 2018). Komplet respons (pT0 i cystektomipreparatet) förelåg hos 21/50 (42 procent) av patienterna. Utifrån de 52 patienterna som fått

neoadjuvant pembrolizumab, jämförde man komplikationer efter cystektomin med en kohort som fått MVAC (n=61) och en kohort utan neoadjuvant behandling (n=689). Andelen komplikationer med högsta Clavien III-V var inte signifikant olika, men andelen med ileus var högre hos patienter som fått pembrolizumab (19 procent jämfört med 5 procent i MVAC-gruppen), liksom andelen som fick nefrostomiavlastas postoperativt (15 procent jämfört med 7 procent i MVAC-gruppen (abstract 982). Detta är ett observandum och något som behöver studeras noggrant vidare, det vill säga om checkpointhämmare interfererar med det postoperativa förloppet efter radikal cystektomi. Urologer måste också lära sig känna igen andra förväntade biverkningar till checkpointhämmarbehandling, inte minst eftersom de flesta drabbat organsystem belägna ovanför midjan, det vill säga utanför den urologiska sfären. Det finns också publicerade preliminära atezolizumab-data för patienter som inte tål cisplatin-baserad neoadjuvant behandling som erhållit två kurer före cystektomi med 29 procent pT0 (ABACUS-studien, abstract 1121).

Vid en session om oligometastatisk sjukdom diskuterade Andrea Necchi, som är onkolog i Milano, ånyo checkpointhämmare vid blåscancer och redovisade data från litteraturen med stöd för en synergieffekt om den immunologiska behandlingen kombineras med strålbehandling av primärtumören. Det pågår redan flera studier på blåscancer, och fas I-studier för att utvärdera toxicitet är gjorda (Solanki et al Eur Urol Oncol 2019;2: 79–87).

Flera studier av molekyllära subtyper vid blåscancer för prediktion av systemisk behandling presenterades i Barcelona. Tvärtemot tidigare data (Seiler et al Eur Urol 2017) där basala/skivepitelcancerlika tumörer oftare svarade på neoadjuvant cisplatin-kombinationsbehandling, redovisades att luminala (abstract 173) respektive genomiskt instabila och småcellig/neuroendokrin-lika subtyper (abstract 325) har störst andel komplett respons i cystektomipreparatet. Förekomst av mutationer i DNA-skadereparationsgener som tilläggsinformation till molekyllär subtyp för prediktion av svar på neoadjuvant kemoterapi presenterades också i en liten multicenterstudie vid en postersession (abstract 1117).

ANDRA NYHETER VID ICKE-MUSKELINVASIV SJUKDOM

I en liten randomiserad studie jämfördes bipolär plasmaablation med en bloc-teknik, där också en separat resektion av tumörbasen gjordes med bipolär slinga. I kontrollgruppen opererades patienterna med sedvanlig monopolär TURB, och endast solitära tumörer mellan 1 och 3 cm inkluderades (abstract 574). Efter att ha inkluderat totalt 90 patienter i de två armarna, rapporterades 12-månadersdata med 17 vs 25 procent kumulativ andel recidiv. I jämförelsen mellan recidiv på andra lokaler än tidigare resektionslokalen, var motsvarande siffror 12 vs 20 procent. Detta stöder hypotesen att monopolärt sönderdelande av tumören bidrar till implantationsorsakade recidiv på andra lokaler i blåsan trots att alla patienter fick en postoperativ instillation med mitomycin. Det framkom, när jag frågade huvudförfattaren, att bara 65 procent av huvudpreparaten innehöll mus-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med icke skivepitel, metastatisk, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utan mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVAD OAVSETT PD-L1-STATUS²

KEYTRUDA rekommenderas
av NT-rådet¹

KEYTRUDA är den enda PD-1/PD-L1-hämmaren som är rekommenderad i första linjen i kombination med kemoterapi

NY INDIKATION!

KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK



» SIGNIFIKANT LÄNGRE TOTALÖVERLEVAD med KEYTRUDA²

» RISKEN FOR DÖD HALVERADES^{2*} » 30 min infusion, var 3:e vecka³

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

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 12/2018

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna: • efter total resection av melanom som involverat lymfkörtlarna. KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med: • avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom • metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 1\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 1\%$) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim • 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 • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS) • recidiverande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ och som progredierat under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter: • i kombination med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed vid metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, 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 • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent • 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 • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myositis, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi • Vid användning av pembrolizumab i kombination med kemoterapi för patienter med NSCLC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna

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

För fullständig information se www.fass.se

Referenser: 1: NT-rådets yttrande till landstingen 2018-12-13. 2: Gandhi L et al. online April 16, 2018]. N Engl J Med. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1801005. 3. KEYTRUDA SPC dec 2018

* 51% riskreduktion för död (HR=0,49; 95% CI 0,38-0,64 P>0,00001) 1-års OS 69,2% i KEYTRUDA + plat/ pem-armen och 49,4% i kontrollarmen. 48% riskreduktion för sjukdomsprogress och död (HR=0,52; 95% CI 0,43-0,64 P>0,00001) 1-års PFS 34,1% i KEYTRUDA+plat/pem-armen och 17,3% i kontrollarmen.

kel, jämfört med nästan 100 procent som är fallet med andra än bloc-tekniker som till exempel med monopolär spikslunga. För att undvika bland annat nackdelarna med transuretralt sonderdelande av blåstumörer, har man i den brittiska CALIBER-studien randomiserat 82 patienter med lågrisk-recidiverande icke-muskelinvasiv blåscancer till kemoablation med mitomycin en gång i veckan i fyra veckor. Kontrollgruppen erhöll sedvanlig TURB. Komplett respons i kemoablationsgruppen förelåg hos 37 procent, men biverkningarna var få och 98 procent av alla preoperativa instillationer kunde ges (abstract 575).

SVÅRIGHETER MED RANDOMISERADE

KIRURGISKA STUDIER VID TUMÖRKIRURGI

Den nyligen publicerade tyska studien som jämförde begränsad lymfkörtelutrymning med utvidgad vid cystektomi påvisade några överlevnadsvinster för mer omfattande lymfkörtelkirurgi (Gscwend et al Eur Urol 2018). I en ny-publicerad studie på ovarialcancer var inte pelvin + retroperitoneal lymfkörtelutrymning förenat med bättre överlevnad jämfört med ingen lymfkörtelutrymning (Harter N Engl J Med 2019). Vid en "late breaking news"-session på söndagen rapporterade K Touijer från Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York överlevnadsdata från 1 480 patienter med prostatacancer som randomiserats mellan lymfkörtelutrymning i fossa obturatoria jämfört med utrymning upp till iliakabifurkationen. Eftersom skillnaden i lymfkörtelpositivitet mellan grupperna bara var 11 procent vs 14 procent, var det förstås ingen skillnad i PSA-fri överlevnad. Det hade varit problem med följsamheten av randomiseringen bland deltagande urologer, några hade tvingats sluta inkludera, men skillnaden i antal extirperade lymfkörtlar mellan grupperna var till slut ändå liten. Gemensamt med dessa tre negativa studier är att de är designade för att visa förbättrad överlevnad och inte har non-inferiority-design, svårigheter att få kirurger att följa den kirurgi som patienten randomiserats till och förekomst av så kallad cross-over mellan armarna vid intraoperativt fynd av förstorade lymfkörtlar.

UROTIELIAL CANCER I ÖVRE URINVÄGARNA

Eftersom urotelial cancer i övre urinvägarna (UTUC) är en ovanlig diagnos som är underbeforskad, var det extra roligt att många abstract redovisade nya data inom området. Preoperativ FDG-PET/CT vid avancerad UTUC rapporterades vara av värde i två japanska abstract från retrospektiva studier (215 och 737). Precis som vid blåscancer ökar sensitiviteten något för detektion av lymfkörtelmetastaser jämfört med CT, och med en specificitet som är hög (86 procent). Om obstruktion med frånvaro av FDG-utsöndring i njurbäckenet föreligger, är detta associerat med ökad risk för pT3-sjukdom. Efter att implementerat FDG-PET/CT i Malmö sedan flera år vid avancerad UTUC, är det mitt bestämda intryck att undersökningen inte sällan tillför information som ändrar handläggningen för patienten.

Flera studier rörande diagnostik av UTUC presenterades på mötet. I en elegant pilotstudie som undersökt primärtumören och senare blåstumörrecidiv med en mutationspanel,

hade fyra av sex blåstumörrecidiv samma mutationsmönster som primärtumören, talande för ett klonalt samband (abstract 353). En ökad risk för metakrona blåstumörrecidiv efter uretärskopi vid UTUC var bakgrunden till flera abstract, där till exempel även retrograd pyelografi var associerat med ökad förekomst av metakrona blåstumörrecidiv hos patienter opererade med nefrouretärektomi i en retrospektiv studie från Sydkorea (63 procent vs 19 procent, abstract 372). Å andra sidan har selektiv cytologi, exempelvis i samband med retrograd pyelografi, högre sensitivitet än kastad urincytologi, där en systematisk genomgång av litteraturen rapporterade sensitivitet på 0.87 (95% CI 0.79-0.93) för malign eller atypisk selektiv urincytologi från nio inkluderade studier av patienter behandlade med nefrouretärektomi (abstract 734). I en plenarsession på måndagen gick P Black från Vancouver igenom litteraturen avseende preoperativ diagnostik av UTUC. Förutom vid diagnostisk osäkerhet, föreligger indikation för uretärskopi om endourologisk åtgärd planeras eller om neoadjuvant kemoterapi planeras före nefrouretärektomi.

I en egyptisk randomiserad studie jämfördes värdet av en postoperativ engångsinstillation med 50 mg epirubicin efter nefrouretärektomi med mitomycin x 6 och underhållsinstillation med mitomycin en gång i månaden i 12 månader (n=74), (abstract 730). Vid 12 månaders uppföljning var andelen med recidiv i urinblåsan lika (13 procent vs 17 procent).

Nästa år i Amsterdam 20–24 mars!



FREDRIK LIEBERG, PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET
OCH ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS,
FREDRIK.LIEBERG@MED.LU.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 irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

Dosering och administreringsätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m²/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/m² två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

Benmärgssuppression: 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 10⁹/l, om trombocyntantalet är < 75 x 10⁹/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 diarroika 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 vid baslinjen.

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel.

Fertilitet, 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, hypoalbuminemi, 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, viktnedgång

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, hypokalcemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypostesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögonorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytm, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutjūning i lungsäcken, rinnsnuva, 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, proktalg, buccal polypp, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvallnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletala smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystit, 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 partiell tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit. Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som fått Lonsurf efter marknadsintroduktion i Japan.

Överdoserings*

Egenskaper*

Trifluridin en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tymidinfosforylas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tymidinkinas, 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

Senast godkända SPC: Augusti 2017.

Övrig information. R_x, F. *Vänligen se www.fass.se för ytterligare information och priser.

▼ 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

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



TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • www.servier.se

IMP-17-LON-040-FF 2017 Oct

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

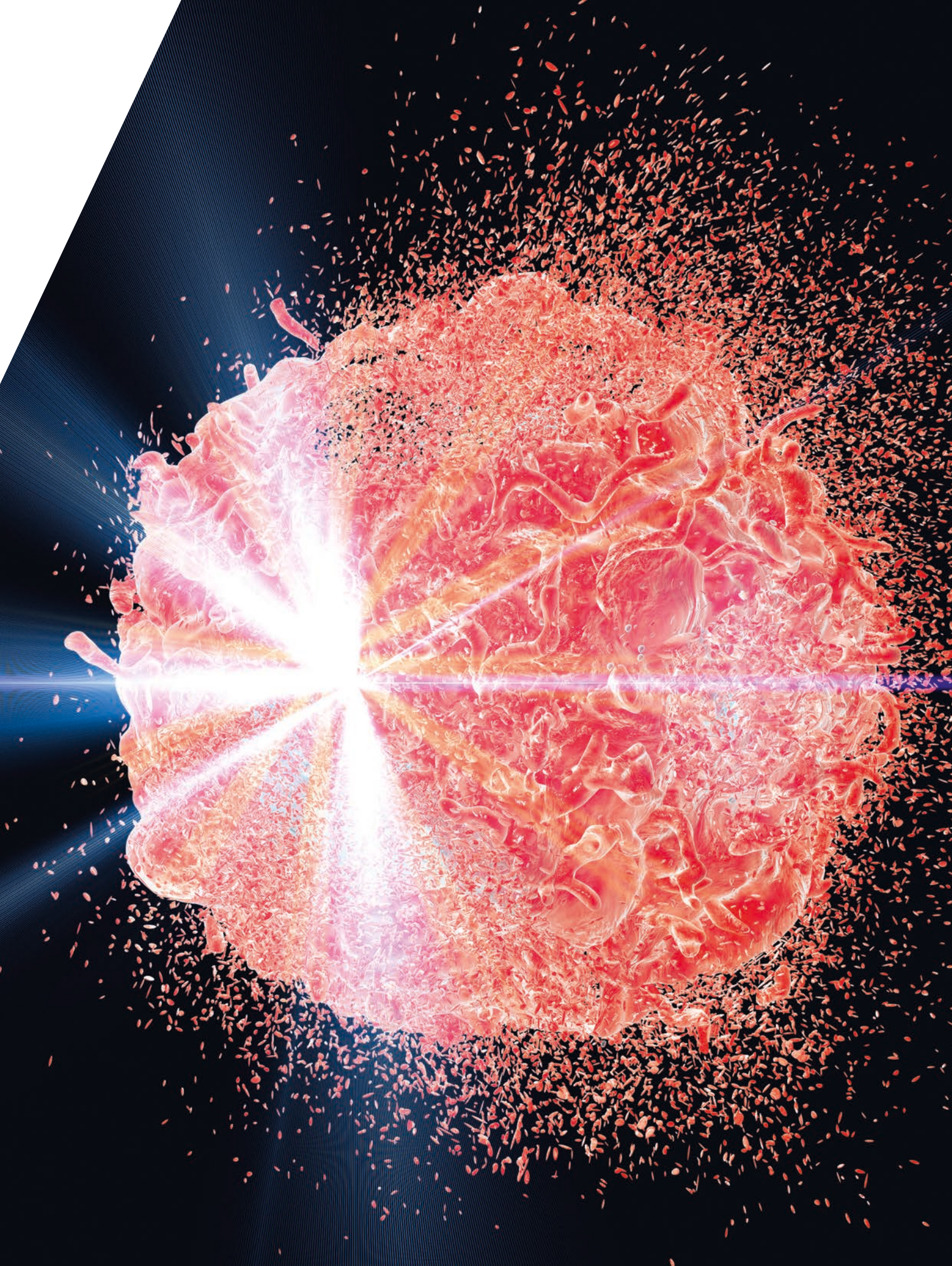
Ändra berättelsen om
tidigare behandlad mCRC

STANDARDISERING AV STRUKTURDEFINITIONER INOM STRÅLBEHANDLING

Strålbehandling används i botande eller lindrande syfte för ungefär varannan cancerpatient och är en av de mest avancerade teknologiska disciplinerna inom sjukvården. En viktig förutsättning för att ge strålbehandling är att det finns utförlig information om patientens tumörområde och de strukturer som ligger i anslutning till denna (riskorganen) så att behandlingen skyddar frisk kroppsvävnad samtidigt som den tar bort de sjuka cellerna. Idag saknas ett standardiserat sätt att definiera riskorgan inom strålbehandling vilket begränsar förståelsen av samband mellan stråldos och biverkningar. Här presenterar docent **Caroline Olsson** och överläkare **Alexander Valdman** projektet STRÅNG – för standardisering av strukturdefinitioner inom strålbehandling.

Avsaknaden av ett standardiserat sätt att definiera riskorgan inom strålbehandling hindrar utveckling av bättre behandlingsmetoder då jämförelser av dosmått och behandlingseffekt mellan patienter och olika vårdinrättningar försvåras. Standardisering av det här området är också centralt för att möjliggöra digitalt informationsutbyte vilket bland annat behövs för automatiserad, storskalig hantering av bildunderlag som stöd för behandlingsplanering.

STRÅNG (STRÅlbehandling NormalvävnadsGruppen) har bildats av undertecknade, Caroline Olsson och Alexander Valdman, inom ramen för det nationella kvalitetsregistret för strålbehandling (RT-registret). Gruppens primära målsättning är att ta fram standardiserade riktlinjer för hur olika anatomiska strukturer definieras inom strålbehandling. Projektet bygger vidare på tidigare arbeten inom RT-registret med framtagande av standardiserad nomenkla-



tur för riskorgan inom svensk strålbehandling vilket innebär att det finns ett gemensamt språk för hur dessa namnges. Resultatet av detta arbete är att samtliga 17 strålbehandlingsavdelningar i landet använder samma begrepp för riskorgan i kliniskt arbete vilket gör att Sverige är det första och enda landet i världen som har infört en gemensam nomenklatur nationellt.

Trots att vi använder ett gemensamt språk inom strålbehandling och kallar riskorgan likadant menar vi dock inte alltid samma sak. De underliggande volymerna i dosplaneringssystemen kan fortfarande skilja sig avsevärt. Vanliga skillnader handlar om att ett riskorgan i vissa situationer definieras utifrån sin fullständiga anatomi men i andra situationer som en delvolym som ligger i angränsning till tumören. Det är just detta problem som STRÅNG adresserar och avser att lösa genom en helt unik arbetsmodell.

Konturerings ska göras för några representativa patientfall per kroppsregion vilka väljs ut efter inhämtat samtycke från representativa patienter (godkänd etikansökan, Göteborgs etikprövningsnämnd Dnr: 641-17+T1115-18). Varje anvisning kommer slutligen att remitteras till landets samlade expertis inom strålbehandling för kritisk granskning och kommer att antas som nationell standard utifrån expertgruppens rekommendationer givet att en majoritet av landets strålbehandlingsavdelningar ställer sig bakom den.

PÅGÅENDE DIGITALISERING

För varje standardiserad riktlinje som tas fram inom STRÅNG kommer det att ske ett översättningsarbete för att ta fram digitaliserade motsvarigheter. Vi står idag inför en oundviklig förändring av sjukvården där strukturerad information blir allt viktigare för att kunna extrahera, tolka

Trots att vi använder ett gemensamt språk inom strålbehandling och kallar riskorgan likadant menar vi dock inte alltid samma sak. De underliggande volymerna i dosplaneringssystemen kan fortfarande skilja sig avsevärt.

NÄTVERK AV EXPERTER

Redan från början inkluderas läkare som gör sin specialisttjänstgöring (ST) inom onkologi aktivt i framtagandet av nationella riktlinjer. Dessa förankras sedan via ett nationellt nätverk som inkluderar alla berörda sjukhusfysiker och läkare.

Enligt Socialstyrelsens målbeskrivningar ska den specialistkompetenta läkaren behärska extern strålbehandling vid vanliga tumörsjukdomar. Detta ska uppnås genom teoretiska studier såväl som klinisk tjänstgöring under handledning. Idag introduceras och utbildas ST-läkare och annan strålbehandlingspersonal i hur riskorgan inom strålbehandling ska definieras på olika sätt. STRÅNG-projektet erbjuder ett sätt att harmonisera och likrikta detta så att varje riskorgan definieras utifrån samma kriterier. Praktiskt innebär detta att ST-läkare inom onkologi och deras kliniska handledare (seniora strål-onkologer) kommer att engageras i delprojekt innefattande olika kroppsområden. Varje ST-läkare har flera veckor avsatta för att genomföra ett utvecklings-/forskningsprojekt under sin kliniska tjänstgöring. För det här syftet kommer STRÅNG att erbjuda alla intresserade ST-läkare ett projekt som handlar om att ta fram standardiserade riktlinjer för konturerings av riskorgan. ST-läkarna ska systematiskt samla in beskrivningar av hur konturerings av riskstrukturer inom tilldelad kroppsregion görs. Beskrivningarna ska baseras på vetenskapliga publikationer och kontureringsatlas/protokoll för större nationella/internationella studier och sammanställas i skrift (anatomiska riktmärken) samt i bild (kontureras på bildunderlag [CT+MR]) som används för planering av strålbehandling.

och använda de data som finns dokumenterade i olika elektroniska informationssystem. Strålbehandling som disciplin har alltid legat i framkant när det gäller teknisk utveckling av hur behandlingen planeras och levereras med olika beslutsstöd integrerade i den mjukvara som används. Autokonturerings är ett sådant område där alltför aktörer erbjuder lösningar för att minska tiden för manuell konturerings. Tanken är att algoritmer i dosplaneringssystemen automatiskt söker fram de yttre gränserna för olika strukturer vilket innebär att användare av systemen enbart behöver justera sådant som inte stämmer istället för att definiera volymerna helt från början. För strukturer där det är en tydlig kontrastskillnad mot omkringliggande vävnad, till exempel ben, fungerar dessa bra och ger en märkbar tidsvinst, men för mjukvävnad fungerar de sämre.

Dagens algoritmer för autokonturerings är oftast atlasbaserade eller form-/AI-baserade. Detta innebär att de för en aktuell patients anatomi antingen överför inritade strukturer från en referensanatomi/(multi)atlas utifrån mått på likhet eller bestämmer sannolika former utifrån bäst anpassad statistisk modell eller mest troliga klassificeringsscenario av volymelement innanför/utanför strukturer. Oavsett strategi så behöver stora datamängder genomsökas för att algoritmerna ska kunna kalibreras för enskilda patientkohorter och strukturer och därför efterfrågas standardisering av bildtagning, benämning och definition av strukturer genomgående för att föra det här fältet framåt. Inom svensk sjukvård är det begreppssystemet SNOMED CT som är standard för att klassificera termer i elektroniska informationssystem. Som ett första steg mot digitaliserade riktlinjer

för strukturdefinitioner inom svensk strålbehandling ingår STRÅNG sedan hösten 2018 som ett delprojekt i SWElifes nationella digitaliseringsprojekt inom hälso- och sjukvården, SWEPER. Inom ramen för detta kommer vi, förutom att använda SNOMED CT, också att ta fram maskinläsbar kod som är kompatibel med DICOM RT vilket är den underliggande och accepterade datastrukturen i moderna IT-system för strålbehandling.

NULÄGE, RESULTAT OCH FRAMTID

STRÅNG har framgångsrikt avslutat ett pilotprojekt med framtagning och förankring av nationell riktlinje gällande ett riskorgan. En ST-läkare är redan involverad i ett första ST-projekt. Fler ST-läkare förväntas ansluta efter gruppens påbörjade samarbete med den obligatoriska strålbehandlingskursen i Lund för ST-läkare (LäraNära) där en presentation om STRÅNG kommer att ligga med från och med nu i vår.

Resultaten från projektet kommer att spridas via rapporter, utbildningsmaterial samt via vetenskapliga publikatio-

ner och konferenser – nationellt och internationellt. Utbildningsinitiativen kan på sikt ge upphov till nationella ST-kurser vilket i sin tur kommer att leda till förbättrad kunskapsöverföring och systematisk kunskapsökning inom svensk radioterapi.

Förutom utbildningsinsatser kommer arbetet inom STRÅNG att bidra till utvecklandet av precisionsmedicin inom strålbehandling då utvärdering av behandlingseffekt kommer att bli säkrare och mer individanpassad när kontureringsriktlinjer, både analoga och digitala, används vid behandlingsplanering. Det främjar också en mer jämlik cancervård då kvantitativa mått på normalvävnadsdoser blir jämförbara på ett helt annat sätt än vad som är möjligt idag och därmed bättre kan användas för att förbättra kvaliteten av strålbehandling. Arbetsprocessen för att planera behandlingen kommer också att underlättas och effektiviseras.

Resultatet av detta arbete presenterades för chefsgruppen på årets SOF-möte i Stockholm.

CAROLINE OLSSON, DOCENT I RADIOFYSIK, REGIONALT CANCERCENTRUM VÄST, REGIONKANSLIET, VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN, GÖTEBORG, CAROLINE.OLSSON@RCCVAST.SE



ALEXANDER VALDMAN, ÖVERLÄKARE, MED DR, FO STRÅLBEHANDLING, TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM, ALEXANDER.VALDMAN@SLL.SE



Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se



”*Överlevnaden i sjukdomen förbättrades under 1960- och 70-talen, men har sedan legat oförändrad fram till de senaste fem åren. Därefter har det skett en signifikant förbättring i alla stadier av sjukdomen i Sverige.*





Nya möjligheter till handläggning av patienter med urinblåsecancer

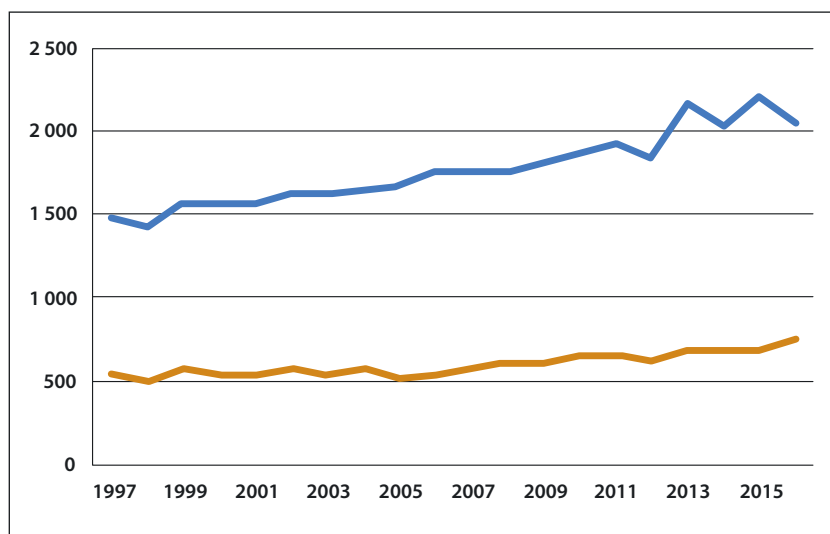
Utredning och behandling av patienter med urotelial cancer har varit oförändrad under många år. Några nya läkemedel har inte tillkommit i den utsträckning som vid prostata- och njurcancer. Detta kan vara orsaken till att överlevnaden inte har förbättrats i samma utsträckning som vid andra cancerformer. Men nu står vi inför ett paradigmskifte med nya diagnostiska metoder och effektivare behandlingar, skriver professor emeritus **Per-Uno Malmström** i en översikt av området.

2017 upptäcktes 2 469 nya fall i Sverige och det är den tredje vanligaste cancerformen hos män och hos kvinnor den åttonde vanligaste¹. År 2017 avled 870 personer och prevalensen var 26 000 personer. Under många år förelåg en kraftig ökning av den åldersstandardiserade incidensen i Sverige medan den under senare decennier endast visat en måttlig ökning. Om man däremot analyserar det totala antalet fall har incidensen ökat med 40 procent de senaste tjugo åren. Orsaken är sannolikt den förändrade åldersstrukturen med en ökande andel åldringar. För det talar också att 80+ står för den största ökningen. Andelen kvinnor ökar mer än antalet män – möjligen beroende på att kvinnor röker mer, medan männen snusar istället.

Överlevnaden i sjukdomen förbättrades under 1960- och 70-talen, men har sedan legat oförändrad fram till de senaste fem åren. Därefter har det skett en signifikant förbättring i alla stadier av sjukdomen i Sverige². Det finns ingen anledning att tro att detta beror på upptäckt av ”ofarliga tumörer” eller tidigare diagnos utifrån ledtidsdata i Nationella Urinblåsecancerregistret. Mer sannolikt är förbättrat omhändertagande vilket också kunnat registreras via kvalitetsindikatorerna i nationella registret.

Viktigaste måttet på förbättring är om man kan dokumentera en minskad mortalitet, men detta har ännu inte kunnat påvisas. Sannolikt kräver det en längre uppföljningstid för att kunna säkerställa minskad mortalitet, men vik-

INCIDENSEN AV URINBLÅSECANCER I SVERIGE 1997–2017 (MÄN BLÅTT, KVINNOR GULT)



”Ett flertal nya alternativa urintest har visats ha hög sensitivitet och specificitet och testas nu på bred front.

tigast av allt är att minska antalet nydiagnostiserade patienter genom prevention.

DIAGNOSTIK

Makroskopisk hematuri är det dominerande debutsymtom och kom att ingå som ett av inklusionsvillkoren i det standardiserade vårdförlopp (SVF) för cancersjukdomar som infördes 2015. Fram till oktober 2018 har 222 483 patienter inkluderats i någon av de 31 cancer-vårdförloppen varav flest, 40 518, (18 procent) inom ”cancer i urinblåsa och de övre urinvägarna”. Andelen patienter som verkligen hade cancer var i särklass lägst, 12 procent, inom SVF urinblåsa³. Urinvägsinfektion är den vanligaste orsaken till hematuri, men det kan också föreligga en underliggande cancer vilket försvårar differentialdiagnostiken. Det pågår nu en diskussion om hur man kan finslipa remissvillkoret på samma sätt som i Danmark och England för att minska antalet onödiga utredningar. Det kan påpekas att vi i Sverige sedan 2002 inte utreder mikroskopisk hematuri till skillnad mot rekommendationerna i resten av

världen. I det danska SVF ingick initialt detta men togs bort när man fann det ringa värdet av detta test⁴. Inkomsterna av den utredningen i privatfinansierade sjukvårdssystem är betydande varför det finns kommersiella skäl att man även fortsättningsvis kommer att göra den typ av ”onödiga” utredningar i många länder.

Cytologisk undersökning av urin eller bläskölvätska används rutinmässigt både vid nydiagnostik och i uppföljningen sedan många år. Cytologi har en hög specificitet medan sensitiviteten som ansetts hygglig är låg enligt stora nyligen rapporterade multicenterstudier⁵. Ett av problemen är brister i klassifikationen vilket gjort att en ny sådan nu rekommenderas, den så kallade Parisklassifikationen. Om detta kommer att förbättra utfallet är oklart eftersom denna typ av undersökning fortfarande baseras på en subjektiv bedömning. Ett flertal nya alternativa urintest har visats ha hög sensitivitet och specificitet och testas nu på bred front. Provet skickas till ett laboratorium och resultaten kommer efter cirka en vecka. Nu finns också snabbtest lik-

nande graviditetstest som genast kan utläsas.

Den sedvanliga cystoskopiska undersökningen kan kompletteras med fluorescens-analyser för att skärpa diagnostiken. Blåljuscystoskopi i samband med operation finns sedan flera år i rutin på många sjukhus. Nu finns utrustning för detta även med flexibla instrument och kan då göras på mottagningar. Detta kan kombineras med laserablation i lokalbedövning och sparar utrymme för överbokade operationsavdelningar. Transuretral blåsresektion är den vanligaste urologiska operationen i Sverige och har sedan länge passerat prostataresektion i antal.

När det gäller metastasdiagnostik har FDG-PET visat sig ge ökad detektion (Mertens, Liedberg). Det kan även användas för att monitorera effekter av systemisk terapi. Eftersom FDG utsondras med urinen är det inte användbart för T-stadieindelning.

BEHANDLING

Blåsinstillationer med cytostatika eller immunterapi i form av BCG rekommenderas vid framförallt högrisk icke muskelinfiltrativa tumörer. Inga nya läkemedel som kunnat ersätta dessa har introducerats, men hypertermi kopplad till cystostatikainstillation har gett bra resultat i mindre studier och testas nu i stora multicenterstudier.

Vid den muskelinfiltrativa formen rekommenderas cystektomi föregånget av intravenös cytostatika. Forskning pågår om man kan hitta prediktiva biomarkörer eftersom inte alla har nytta av kombinationen. Emmprin är en sådan kandidat och utvärderas nu i en nordisk studie⁶.

Vid metastaserad sjukdom används cisplatinumbaserade kombinationer men överlevnadsvinsten är kort. Nyligen har en ny klass immunonkologiska läkemedel som kallas PD1-hämmare godkänts för cytostatikaresistent sjukdom. De verkar genom att blockera bindningen av två av PD1-proteinets ligander, PDL1 och PDL2 och på så sätt aktiveras T-cellerna och immunförsvaret. I en del fall har man sett dramatiska resultat som också förefaller kunna vara långvariga. Överlag svarar cirka en femtedel av patienterna på denna terapi. Även för denna terapi-

form söker man nu efter prediktiva markörer eftersom de flesta patienter inte har någon nytta av terapin och några till och med kan försämrats i sjukdomen. Studier görs nu också på BCG-resistent icke muskelinvasiv sjukdom och neoadjuvant i samband med cystektomi. I andra cancerformer har en bättre överlevnad redovisats vid kombination med andra immunpåverkande läkemedel. Sannolikt krävs detta också för blåscancer för att nå en kraftigt ökad överlevnad vid metastaserad sjukdom.

Slutligen sker en snabb vidare kartläggning av sjukdomens underliggande genetiska förändringar som kan möjliggöra en framtid med individualiserad diagnostik och behandling. En av de mer tongivande forskningsgrupperna kommer från Lund. Nu pågår ett försök att enas om en gemensam klassifikation som förhoppningsvis kan komplettera grundpelarna differentieringsgrad och TNM-stadium.

REFERENSER

1. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-12-51>
2. Incidence, Survival and Mortality Trends of Bladder Cancer in Sweden 1997–2016 Malmström PU, Liedberg F, Sherif A, Ströck V5, Hosseini-Aliabad A, Jahnsson S, Aljabery F, Gårdmark T.MP-10.02. Abstracts from 38th Congress of the Société Internationale d'Urologie Seoul Dragon City, October 4-7, 2018. World journal of urology. 2018;36(Suppl 1):1.
3. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvagar/urinblase-och-urinvagscancer/vardforlopp/>
4. Malmström PU, Skaaheim Haug E, Boström PJ, Gudjónsson S, Bjerggaard Jensen J. Progress towards a Nordic standard for the investigation of hematuria: 2019.Scand J Urol. 2019 Jan 14:1-6. doi: 10.1080/21681805.2018.1555187.
5. Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, Watson D, Rane A, Hicks J, Hellawell G, Davies M, Srirangam SJ, Dawson L, Payne D, Williams N, Brew-Graves C, Feber A, Kelly JD; DETECT I trial collaborators. Does urinary cytology have a role in haematuria investigations? BJU Int. 2019 Jan;123(1):74-81.
6. Hemdan T, Malmström PU, Jahnsson S, Segersten U. Emmprin Expression Predicts Response and Survival following Cisplatin Containing Chemotherapy for Bladder Cancer: A Validation Study. J Urol. 2015 Dec;194(6):1575-81.

PER-UNO MALMSTRÖM, PROFESSOR EMERITUS, ÖVERLÄKARE,
UROLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
PER-UNO.MALMSTROM@SURGSCI.UU.SE





Utmaningen
vid omhändertagandet
av män med penis-
cancer är att göra
”lagom mycket”

Fyra år av nivåstrukturerad kurativt syftande peniscancerkirurgi har gått snabbt. Vi som arbetar med peniscancer uppfattar att patienterna är nöjda och upplever en trygghet i det erfarna multidisciplinära och multiprofessionella omhändertagande vi erbjuder.

Även forskningen på området har utvecklats positivt. Vid de nationella vårdenheterna bedrivs idag forskning kring lymfkörteldiagnostik, lymfkörtelkirurgi, etiologi – med fokus på humant papillomvirus, immunologi, precarcinösa penila förändringar, onkologi samt registerforskning.

Det skriver överläkare **Peter Kirrander** vid Universitetssjukhuset i Örebro i en aktuell översikt.

Peniscancer är en ovanlig tumörform som drabbar cirka 200 män per år i Sverige. Incidensen har ökat något över tid. Majoriteten av tumörer på penis utgörs av skivepitelcancer (99 procent) men enstaka maligna melanom, basaliom och metastaser från andra organ förekommer. Liksom vid flertalet andra tumörsjukdomar drabbas oftast äldre, medianåldern vid diagnos är 68 år. Enstaka patienter diagnostiseras dock vid en ålder under 30 år.¹

En mängd bakomliggande faktorer har beskrivits såsom rökning, fimosis och inflammatoriska tillstånd av typen lichen sclerosus. Även persisterande infektion med humant papillomvirus (HPV) anses vara en riskfaktor och idag delar man upp sjukdomen i en HPV-beroende och en HPV-oberoende del. I metaanalyser finner man HPV i knappt 50 procent av penistumörerna.²

Peniscancer sprider sig primärt lymfogent och i första hand till de inguinala lymfkörtlarna. De flesta män som diagnostiseras med peniscancer i Sverige har dock en lokaliserad sjukdom och enbart tre procent har fjärrmetastaser vid diagnos.³

SÅ UTREDS SPRIDNING

Vid utredning av patienter med invasiv peniscancer undersöks förutom penis även de regionala lymfkörtelstationerna och förekomst av fjärrmetastaser utreds med datortomografi. Av de patienter som kliniskt är lymfkörtelnegativa (i

ljumskarna) har cirka 15 procent trots allt ett mikroskopiskt lymfkörtelengagemang.

Dessa män utreds med lymfkörteldiagnostik, i första hand så kallad dynamisk sentinel node-biopsi. Vid palpabel lymfadenopati är risken för metastaser däremot hög och mer omfattande lymfkörtelkirurgi måste vidtas.⁴

Män med lokaliserad sjukdom har en mycket god prognos. I en studie från nationella kvalitetsregistret var den relativa femårsöverlevnaden vid lokaliserad peniscancer (pN0) 94 procent. Motsvarande siffra sjunker till 46 procent vid lymfkörtelmetastaserad sjukdom.⁵

Utmaningen vid omhändertagandet av män med peniscancer är att göra ”lagom mycket”. Organbevarande behandling vid lokaliserad sjukdom försämrar inte prognosen men förbättrar livskvaliteten.⁶ Därav rekommenderar vårdprogrammet organbevarande kirurgi, i synnerhet vid tidiga tumörstadiet. Lymfkörtelmetastaser förekommer och behöver identifieras tidigt för att ge patienten bästa möjliga prognos. Traditionellt utfördes tidigare diagnostiska lymfkörtelutrymningar men på bekostnad av hög morbiditet. Idag rekommenderas lymfkörteldiagnostik i form av dynamisk sentinel node-biopsi för att balansera vågskålen morbiditet – prognos.⁷

Organbevarande behandling vid lokaliserad sjukdom försämrar inte prognosen men förbättrar livskvaliteten.

Sverige har välfungerande kvalitetsregister. Det nationella peniscancerregistret (NPECR) startade år 2000 och omfattar idag över 2 500 fall. Täckningsgraden är mycket hög vilket innebär att data är riksheltäckande och befolkningsbaserade. Registret är till sin populationsbaserade natur och storlek världsunikt.⁸

Registerdata visar att nivåstruktureringen har haft brett genomslag och att följsamheten till riktlinjer blivit bättre.

Enligt data från NPECR år 2010–2015 diagnostiserades 887 män med peniscancer under denna sexårsperiod. Kirurgin utfördes vid över 60 olika vårdenheter varav många opererade endast ett eller ett fåtal fall. Enbart 62 procent av patienterna opererades med organbevarande kirurgi och hos 28 procent av patienterna med indikation för lymfkörteldiagnostik avstod man från detta.⁹

En utredning av nivåstrukturering på nationell nivå för sällsynta eller särskilt svårbehandlade cancersjukdomar påbörjades 2011. Observerad uttalad decentralisering och bristfällig följsamhet till riktlinjer låg till grund för att peniscancer beaktades för att bli riksspecialitet. Förhoppningen var att en koncentration av vårdåtgärder bland annat skulle ge förbättrade vårdresultat och stärka förutsättningarna för klinisk forskning. Sedan den 1 januari 2015 är den kurativt syftande kirurgin vid peniscancer nivåstrukturerad till två nationella vårdenheter, urologiska klinikerna i Örebro respektive Malmö. Härtill finns ett regionalt centrum i varje sjukvårdsregion med huvudansvar för utredning och uppföljning. Dessa utgörs av Universitetssjukhusen i Örebro och Malmö, som numera även innehar ett nationellt uppdrag, samt Universitetssjukhusen i Umeå och Linköping, Södersjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Redan 2013, det vill säga före nivåstruktureringen, infördes en nationell multidisciplinär konferens (nMDK) en gång per vecka för män med peniscancer. Syftet är att säkra god kvalitet på utredning, behandling och uppföljning genom att samtliga nya fall och recidiv föredras i ett multidisciplinärt och multiprofessionellt auditorium med möjlighet till eftergranskning av patologi och radiologi. Ordförandeskapet för nMDK alterneras mellan de två nationella vårdenheterna. Vid konferensen är, förutom de nationella vårdenheterna, även regionala peniscancercentra representerade.

Parallellt med nivåstruktureringen infördes standardiserat vårdförlopp (SVF) för män med peniscancer år 2017.

Vårdstrukturen kring patienter med peniscancer vid de två nationella vårdenheterna är likartad men inte identisk. Den modell vi utarbetat i Örebro innebär att vi varje vecka har en dedikerad mottagning för nybesök där patienten träffar såväl ansvarig urolog, kontaktsjuksköterska, kurator/sexolog som narkosläkare samt ibland genomgår kompletterande cytologiska, histologiska och/eller radiologiska utredningar. Vid behov finns dermatolog, onkolog och plastikkirurg till hands. Minst en heldag per vecka är avsatt för peniscancerkirurgi i narkos, därtill finns möjlighet till kirurgi i lokalbedövning. Patienterna opereras i nära anslutning till eller i samband med mottagningsbesöket. Den postoperativa vården sker på urologiska kliniken vårdavdelning och samtliga patienter erbjuds ett återbesök inom två veckor från operationen för en postoperativ kontroll och delgivning av PAD. Stor vikt läggs vid kontinuitet och ett multiprofessionellt och multidisciplinärt omhändertagande.

KONSEKVENSANALYS & PRELIMINÄRA RESULTAT

Det står remittenten fritt att remittera till önskad nationell vårdenhet. Över tid har ett tydligt mönster utkristalliserat sig. Den norra, Stockholm-Gotland, Uppsala-Örebro och den sydöstra sjukvårdsregionen remitterar huvudsakligen till Örebro medan västra och södra sjukvårdsregionen remitterar till Malmö.

Den decentraliserade vården av män med peniscancer var ett argument som framfördes till förmån för nivåstruktureringen. Patientvolymerna vid de båda nationella vårdenheterna har ökat kraftigt sedan 1 januari 2015. I Örebro har antalet nybesök till läkare inom öppenvård nästan fyrdubblats (från 24 st år 2014 till 89 st år 2018) och antalet patienter som opererats mer än fyrdubblats (från 26 patienter år 2014 till 110 patienter år 2018, data från det egna journalsystemet). Nivåstruktureringen har i hög grad implementerats. Mellan 2011 och 2012 utförde exempelvis de blivande nationella vårdenheterna 40 procent av den diagnostiska lymfkörtelkirurgin vilket efter nivåstruktureringen ökat till 99 procent (2015–16).¹⁰

Utvärdering av genomgripande strukturella förändringar inom vården är självklar, men samtidigt ofta komplicerad och kräver tillförlitliga och jämförbara data från såväl före som efter förändringen. Vissa utfallsmått, till exempel överlevnadsanalyser, kräver en lång uppföljningstid. Andra resultat, som patientupplevda mått av vården och behandlingen, finns tillgängliga bara efter nivåstruktureringen.

2015 påbörjades ett projekt med insamling av PROM (Patient Reported Outcome Measures) och PREM (Patient Reported Experience Measures) hos män med peniscancer. PROM analyseras såväl före som två år efter utförd behandling, medan PREM analyseras sex månader efter vårdåtgärden. PROM- och PREM-enkäter har hittills enbart distribuerats vid de nationella vårdenheterna. Således saknas såväl data före nivåstruktureringen som data från patienter som av någon anledning behandlats vid andra sjukhus i landet. En rapport av PREM-enkäterna för åren 2015–2017 har nyligen publicerats. Generellt är upplevelserna av vården positiva när det gäller domäner som cancerbesked, bemötande och kontinuitet. Omkring 20 procent av patient-



För patienter med malignt melanom

Varje återfallsfri dag räknas!

Tafinlar i kombination med Mekinist leder till förlängd återfallsfri överlevnad jämfört med placebo vid adjuvant behandling^{*2}

- + 88% återfallsfri överlevnad efter 12 månaders aktiv behandling^{*1}
- + Målinriktad behandling till BRAF-muterat stadium III melanom²
- + Enkel tablettbehandling²

^{*}HR 0,47 (95% CI 0,39-0,58); p-värde $1,53 \times 10^{-14}$

Referenser: 1. Long GV et al, N Engl J Med 2017; 377: 1813-33. 2. Tafinlar produktresumé 2019-02-20, Mekinist produktresumé 2019-02-14, www.fass.se.

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

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen tillfälligt stoppas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-02-20. SE1904669265.

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

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Vänligen se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-02-14. SE1904669265.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis.
Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1218, SE-164 28 Kista, Sweden.

Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista, tel 08-732 32 00, www.novartis.se

terna upplever dock ett otillräckligt stöd kring praktiska frågor rörande exempelvis resor och ekonomi. Frågan har hög relevans när det gäller nivåstrukturerad vård och önskemål om en ”nationell resebyrå” för samordning av såväl resor som patienthotell liksom lika debitering har framförts till SKL.

FÖRBÄTTRAD FÖLJSAMHET

Ett ytterligare argument för nivåstrukturerad vård är den bristfälliga följsamheten till riktlinjer avseende organbevarande kirurgi och lymfkörteldiagnostik. Följsamheten har förbättrats avsevärt jämfört med tidigare. Målvärdet för organbevarande kirurgi vid tidiga stadier av peniscancer är satt till 90 procent i vårdprogrammet. Enligt uttag från INCA (nationell IT-plattform för hantering av register kring cancerpatienter) mars 2019 har såväl Örebro som Malmö tangerat och under vissa år även överträffat denna nivå (2015–2018). Målnivån för lymfkörteldiagnostik (av kliniskt lymfkörtelnegativa patienter med intermediär eller högrisktumör) är också satt till > 90 procent. Tabell 1 visar att följsamheten till riktlinjer vid de nationella vårdenheter är hög. Det lägre antalet operationer år 2018 beror på långsam in-

Opererande sjukhus	2015	2016	2017	2018
Örebro	79 (33)	85(54)	95(58)	100(17)
Malmö	74(19)	86(29)	84(31)	83(12)
Övriga	11(18)	22(18)	5(19)	33(12)
Totalt	61(70)	74(101)	76(108)	76(41)

Andel kliniskt lymfkörtelnegativa patienter med intermediär eller högrisktumör som genomgår lymfkörteldiagnostik. Andel procent (antal operationer, oavsett ja eller nej) baserat på uttag från INCA 190304.

rapportering i INCA. En ytterligare kvalitetsindikator enligt vårdprogrammet är andelen patienter som föredras vid nMDK. Tidsrymden för analys av denna indikator före nivåstruktureringen är kort (ett år), men siffran var då låg.¹¹ Enligt uttag från INCA mars 2019 är följsamheten vid de båda nationella vårdenheter nu närmast total.

Ledtiderna vid peniscancer är generellt för långa.¹² Enligt SVF (som infördes år 2017 för peniscancer) skall patienter med peniscancer opereras inom 31 dagar från välgrundad misstanke. Att följa SVF-förlopp där patienter skickas över landstingsgränser kan vara komplicerat. Ledtiden i dessa förlopp är också beroende av delledtider vid såväl remitterande som nationell vårdenheter. Tydligt är dock att ledtiderna behöver kortas, flaskhalsar identifieras och samarbetet mellan kliniker effektiviseras.

Peniscancerforskningen har länge varit eftersatt. Ett mål med nivåstruktureringen var att underlätta forskning. Även om peniscancerforskningen fortsatt inte kan mäta sig med många andra, mer vanligt förekommande cancersjukdomar, ser vi idag en ökande aktivitet. Vid de nationella vårdenheter bedrivs idag forskning kring lymfkörteldiagnostik, lymfkörtelkirurgi, etiologi (med fokus på humant papillom-

virus), immunologi, precarcinösa penila förändringar, onkologi samt registerforskning. Samtliga patienter i Örebro erbjuds sedan 1 januari 2019 inklusion i en prospektiv klinisk studie av genetiska och inflammatoriska markörer och målet är att studien snart ska bli nationell.

Med det nationella vårduppdraget följer även ett ansvar för kvalitetsregister, vårdprogram och utbildning. ST-läkare och urologer från olika regioner och periodvis även från andra länder har auskultat vid de nationella vårdenheter.

KONKLUSION

Fyra år av nivåstrukturerad kurativt syftande peniscancerkirurgi har förlupit. Vi som arbetar med peniscancer erfar att patienterna är nöjda och upplever en trygghet i det erfarna multidisciplinära och multiprofessionella omhändertagande vi erbjuder. Registerdata visar att nivåstruktureringen har haft brett genomslag och att följsamheten till riktlinjer blivit bättre. Dock saknas i viss mån longitudinella data och analyser av nivåstrukturerings effekter på recidivfrekvens, sensitivitet vid lymfkörteldiagnostik och överlevnad återstår att genomföra.

REFERENSER

1. Nationell kvalitetsrapport för 2018; www.cancercentrum.se
2. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology* 2016 Mar;30(3):245–9
3. Nationell kvalitetsrapport för 2018; www.cancercentrum.se
4. Kirrander P, Sherif A, Friedrich B et al. Swedish National Penile Cancer Register: incidence, tumour characteristics, management and survival. *BJU Int.* 2016 Feb;117(2):287–92
5. Kirrander P, Sherif A, Friedrich B et al. Swedish National Penile Cancer Register: incidence, tumour characteristics, management and survival. *BJU Int.* 2016 Feb;117(2):287–92
6. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol.* 2008 Jul;54(1):161–8
7. Ottenhof SR, Leone AR, Horenblas S et al. Advancements in staging and imaging for penile cancer. *Curr Opin Urol.* 2017 Nov;27(6):612–620
8. Nationell kvalitetsrapport för 2018; www.cancercentrum.se
9. Årsrapport från nationella peniscancerregistret 2010–2015; www.cancercentrum.se
10. Peniscancer: En rapport kring nivåstrukturerad vård; www.cancercentrum.se
11. Årsrapport från nationella peniscancerregistret 2010–2015; www.cancercentrum.se
12. Nationell kvalitetsrapport för 2018; www.cancercentrum.se

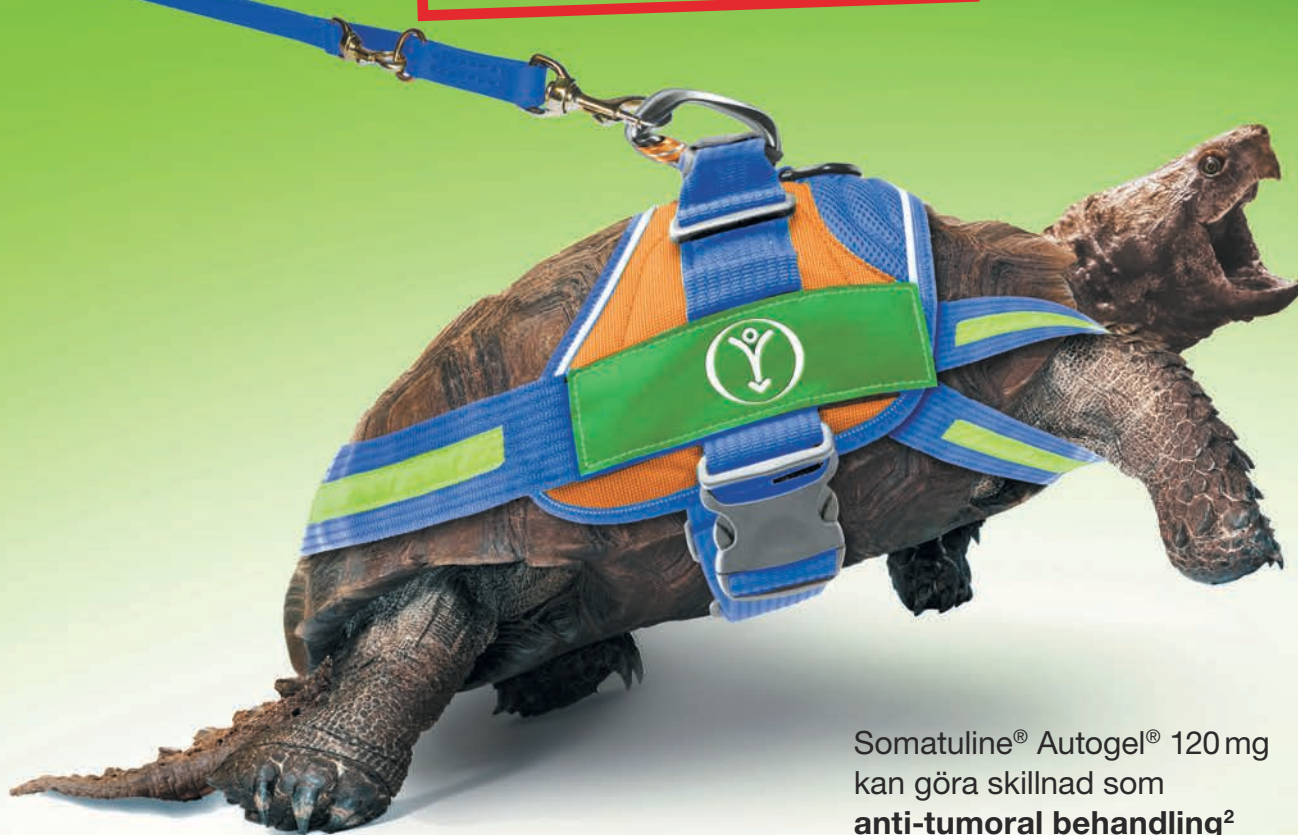
PETER KIRRANDER, ÖVERLÄKARE,
UNIVERSITETSSJUKHUSET I ÖREBRO,
PETER.KIRRANDER@REGIONOREBROLAN.SE



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.¹

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



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



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

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

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

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

IPSEN
Innovation for patient care



Ny vägledning ska ge efterlängtat hjälp **då gravida drabbas av cancersjukdom**

Cancer under graviditet är sällsynt. Få känner till att kunskapsläget på området förändrats en del på senare år. Inte minst därför har det länge funnits behov av en vägledning i ämnet. Nu finns en sådan.

Fosterutveckling, cytostatikas påverkan, bemötande, etiska överväganden ... I RCC:s nyligen framtagna Cancer under graviditet tas en rad olika aspekter upp som rör vårdgivare som kommer i kontakt med patienter i denna situation. Vägledningen kom i våras och är resultatet av en beställning till SKL från staten, inom satsningen Kvinnors hälsa.

– Vi fick i uppgift att utreda behovet av stöd i samband med cancer och graviditet och började med att inventera vilka stödjande dokument som fanns på området, säger Helena Brändström, samordnare för nationella vårdprogram och standardiserade vårdförlopp på SKL.

Det visade sig att även om det finns mycket diagnosspecifik vägledning i de nationella vårdprogrammen, saknades ett mer grundläggande dokument som kan användas till exempel av den vårdpersonal som möter kvinnorna i samband med utredning, diagnos och behandling. SKL tillsatte därför, via RCC, en multiprofessionell nationell arbetsgrupp med representanter från berörda vårdprogramsgupper, kontaktsjuksköterskor, barnmorskor, patientrepresentanter med flera som sammanstrålade i Sigtuna i två dagar. Två personer från 1177 samt två före detta patienter deltog också, liksom RCC:s egen språkvårdare. Totalt ingick 17 personer i gruppen.

Det hela utmynnade i en text som sedan varit ute på remiss och stötts och blötts i några omgångar och nu finns tillgänglig på nätet i form av en 15-sidig vägledning. Den innehåller vetenskaplig information och rådgivning utifrån dagens kunskapsläge då det gäller cancer under graviditet.

Beatrice Sundström fick sitt cancerbesked i graviditetsvecka 23 och har bidragit med sina egna upplevelser till gruppens arbete. "Det känns fantastiskt att få använda sina tråkiga erfarenheter genom att vara med och öka medvetenheten hos vårdpersonal", säger hon.
Foto: Hanna Maxstad



Helena Brändström, samordnare för nationella vårdprogram och standardiserade vårdförlopp på SKL, har lett arbetet med att ta fram en vägledning för vårdpersonal som i sitt arbete möter gravida med en cancerdiagnos.

Att få cancer under graviditet är mycket ovanligt. Man uppskattar att det uppkommer vid cirka 1:1000 graviditeter, vilket skulle innebära att cirka 120 svenska kvinnor per år drabbas. Men så många behandlas inte under graviditeten, påpekar Lovisa Wennström, hematolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och en av de läkare som deltog vid framtagandet av vägledningen.

– En del får sin cancerdiagnos mycket tidigt under en graviditet och kanske hinner få spontant missfall eller önskar abort.

Lovisa Wennström beklagar att kunskapsläget vad gäller incidens är så osäkert, men berättar att det finns planer på att ta ett samlat grepp med målet att samtliga förekomster av cancer i samband med graviditet i Sverige rapporteras och följs upp.

– Det har nyligen lämnats in en ansökan till Cancerfonden om att få till ett sådant register.

Ett viktigt skäl till att vägledningen behövs, är att kunskapsläget vad gäller cytostatikabehandling har ändrats under de senaste årtiondena, konstaterar Lovisa Wennström. Hon tror att den informationen behöver spridas och påpekar att det bara är några år sedan som gravida sjuksköterskor rekommenderades att undvika att hantera cytostatika.

Men i dag vet man att risken för att fostret påverkas negativt av en sådan behandling är låg efter graviditetsvecka 14. I vägledningen står därför att om det föreligger en valsituation mellan att påskynda förlossning eller ge cytostatika är det senare att rekommendera – utifrån dagens kunskapsläge. Däremot ska cytostatika undvikas de sista två-tre veckorna av graviditeten och särskilt övervägas före graviditetsvecka 12.

”FRUKTANSVÄRT OMSKAKANDE”

En av de före detta patienter som deltog med sina erfarenheter var Beatrice Sundström. Hon var i tjugotredje graviditetsveckan när hon diagnostiserades med livmoderhalscancer i december 2016.

– Det var förstås fruktansvärt omskakande.

Eftersom röntgenundersökningarna inte visade några tecken till spridning valde hon att fortsätta graviditeten och ta den cellgiftsbehandling som hon blev erbjuden. Efter tre behandlingar som gjorde att tumören krympte, kunde lilla Julia, med andranamnet Liv, komma till världen med kejsarsnitt i graviditetsvecka 34. Därefter opererades livmodern, äggstockarna och 89 lymfkörtlar bort. Nu, två år senare, är Beatrice Sundström cancerfri även om hon givetvis ska gå på kontroller i tre år till. När hon fick frågan från Ung cancer om att delta i framtagandet av vägledningen svarade hon ja direkt.

– Det kändes fantastiskt att få chans att använda sina tråkiga erfarenheter genom att vara med och öka medvetenheten hos vårdpersonal, och förhoppningsvis kunna hjälpa andra gravida med cancer.



”Kunskapsläget vad gäller cytostatikabehandling har ändrats under de senaste årtiondena”, säger Lovisa Wennström, hematolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och en av de läkare som deltagit i arbetet med den nya vägledningen.

**” Jag fick rätt
mycket frågor och
det var åtminstone någon
som ifrågasatte att jag som
gravid fick cellgifter.**

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING? – BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

- MOVENTIG® (naloxegol) är en μ -opioid-receptor-antagonist som verkar perifert i magtarmkanalen utan att påverka smärtlindringen.^{1*}
- MOVENTIG® tas som en daglig tablett under hela opioidbehandlingen.¹
- MOVENTIG® kan användas tillsammans med alla opioider oavsett dos och administrationsform.¹

REFERENSER:

1. MOVENTIG Summary of Product Characteristics, December 2018.

* Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.

KYOWA KIRIN

Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39 | SE-164 40 Kista | Sweden
Tel +46 8 50 90 74 10 | E-post: productse@kyowakirin.com |
www.kyowa-kirin.com



movenlig
naloxegol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

MOVENTIG® (naloxegol) 12,5 mg och 25 mg film-dragerade tabletter, Rx, (F). Naloxegol fungerar som en perifert verkande μ -opioidreceptorantagonist i magtarmkanalen och minskar därmed de förstoppande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet. Rekommenderad dos av Movenlig är 25 mg en gång dagligen (12,5 mg för specialpopulationer). För patienter som inte

kan svälja tablett hel kan Movenligtablett krossas till ett pulver och blandas i vatten. Blandningen kan också administreras genom en nasogastrisk sond. **Indikation:** Behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se nedan. # För information om kontraindikation, försiktighet, biverkningar, pris och doseringar, se www.fass.se. **Movenlig har subvention med begränsning:** Subventioneras endast för patienter

med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. www.tlv.se.

För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC Dec 2018.

Beatrice Sundström är mycket nöjd med den vård hon fick, men mötte också en del okunskap, i synnerhet bland sjuksköterskor och undersköterskor som inte var direkt involverade i behandlingen, till exempel då hon bytte sin PICC-line på vårdcentralen och vid besöken på mödravårdscentralen.

– Jag fick rätt mycket frågor och det var åtminstone någon som ifrågasatte att jag som gravid fick cellgifter.

Därför ser hon ett stort värde i att kunskap om graviditet och cancer sprids till ”golvet”. Men också bland personal på onkologen fanns okunskap om graviditet och cancer, om inte annat i fråga om bemötande.

– Jag kan säga att jag kände mig väldigt malplacerad när jag kom till onkologen med gravidmage.

” Jag kan säga att jag kände mig väldigt malplacerad när jag kom till onkologen med gravidmage.

ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Sedan vägledningen varit ute på en första remissrunda bidrog en etiker med kunskap och synpunkter på texten.

– Det är ju ett väldigt svårt ämne, som kan innehålla extra många etiska överväganden, säger Lovisa Wennström.

I vägledningen har därför etiska överväganden ett eget kapitel, där frågor om kvinnans självbestämmande tas upp, liksom vikten av gemensam reflektion i teamet kring värdekonflikter vad gäller nytta kontra risk.

– Det måste finnas samsyn inom teamet så att patienten inte får intrycket att personalen är osäker inför situationen.

Vägledningen påtalar också vikten av att personalen får reflektera kring sina egna känslor, eftersom cancerbehandling under graviditet är ovanligt och självklart väcker tankar och känslor också hos personalen.

I några avseenden är vägledningen mer än rådgivande. Under rubriken Bemötande och omhändertagande står till exempel att psykologiskt stöd till patienten är nödvändigt. Texten är också tydlig med att cancer under graviditet kräver multidisciplinär och multiprofessionell handläggning och individuellt optimerad behandling som tar hänsyn till såväl cancerpatienten som fostret.

UTBILDNINGSINSATSER PLANERAS

Det står också i klartext att en förutsättning för detta är att man gör en korrekt datering av graviditetslängden, med ultraljud.

Andra saker som framgår av vägledningen är vad som gäller i fråga om bilddiagnostik, undersökning med och utan joniserande strålning, samt behandling med kirurgi, strålning och understödjande läkemedel. Ett särskilt kapitel ägnas också förlossning, amning och uppföljning.

Hur ska då vägledningen spridas till de vårdgivare som kan ha nytta av den?

– Vi har fått fortsatt stöd från staten att ta fram utbildningsmaterial och planera för utbildningsinsatser på området så det kommer vi att arbeta vidare med under 2019, säger Helena Brändström på SKL och fortsätter:

– På vanliga mödravårdscentraler är ju cancer vid graviditet en så extrem sällanhändelse att man inte kan begära att barnmorskorna har den här kunskapen. Men om de behöver den ska de veta att den finns.

Även om vägledningen är tillgänglig för vem som helst på nätet såg SKL/RCC ett behov också av en anpassad patientinformation.

– Det är ett svårt område att kommunicera, eftersom man inte vill skrämman upp gravida kvinnor i onödan. Samtidigt behövs ju informationen, säger Helena Brändström.

RCC/SKL har därför tillsammans med 1177 utarbetat en sådan med vägledningen som underlag. Den publiceras i dagarna.

FOTNOT:

RCC Stockholm-Gotland har också utarbetat en nationell patientinformation vad gäller möjligheterna att bli gravid efter cancerbehandling, den finns tillgänglig på 1177.

Fakta: Bland de cancerformer som drabbar gravida kvinnor är malignt melanom, bröstcancer, livmoderhalscancer, äggstockscancer, lymfom och akuta leukemier vanligast, även om också andra former förekommer.

TEXT: INGELA HOFSTEN



Lilla Tarmcancerboken är en helt ny bok för patienter med information och stöd genom hela sjukdomsresan.

Den tar också upp delar som krisen, sorgen och hur det är att vara anhörig. Boken är framtagen av en arbetsgrupp från hälso- och sjukvården och patientföreningarna, i samarbete med oss på Amgen.

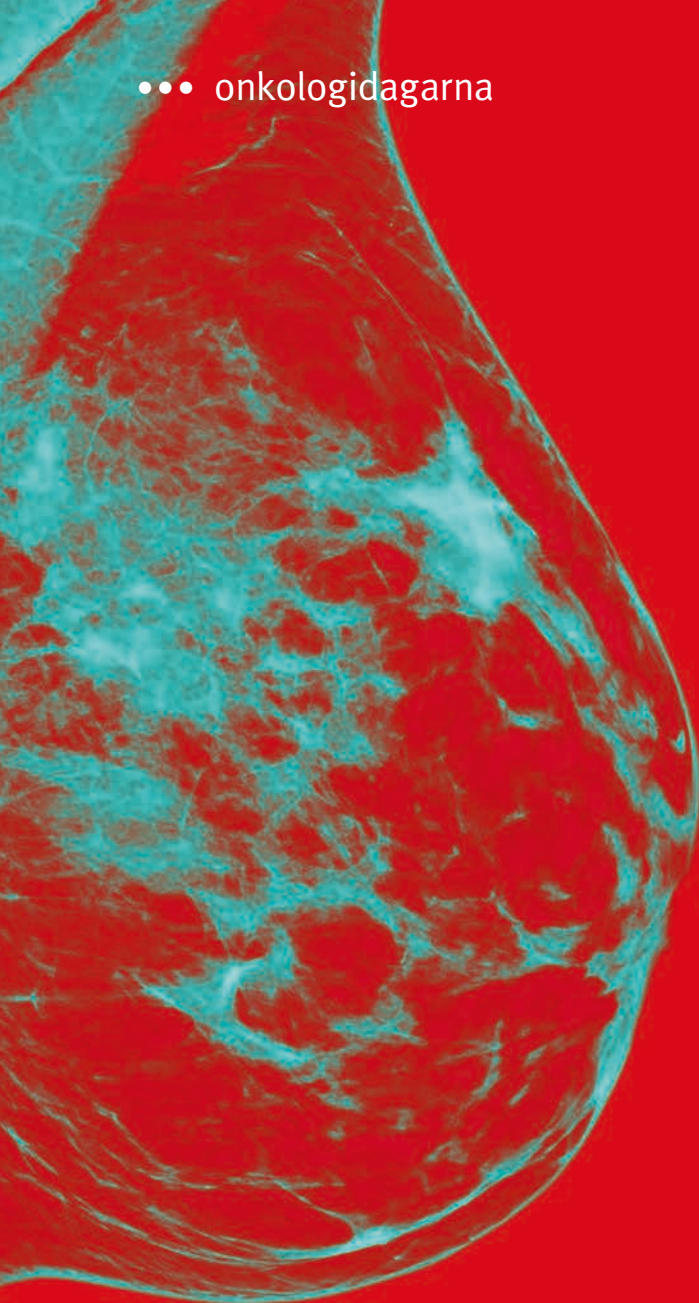


”

Vi upplever att våra patienter söker information om sin sjukdom, men att dom inte vet var dom ska leta och många gånger känner sig ganska vilsna. Så vi har helt enkelt tagit fram just den boken vi och våra patienter tidigare har saknat!”

– Maria Albertsson
professor i onkologi

Läs mer på
TARMCANCERBOKEN.SE



Årets Onkologidagar anordnades i Stockholm den 19–21 mars. I anslutning till det övergripande arrangemanget hölls traditionsenligt en ST-kurs där temat i år var screening.

ST-dagarna, som här refereras av **Anna Larsson**, själv ST-läkare i onkologi, bjöd på ett gediget program om de redan etablerade och de planerade framtida screening-programmen i Sverige.

Uppskattad ST-kurs med gedigen genomgång av screeningprogram

Kursansvarig för ST-dagarna var Hildur Helgadóttir, onkolog vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, som bjudit in flertalet framstående föreläsare inom ämnet för att presentera de senaste rönen. Screeningens primära syfte är att förhindra för tidig död i cancer vilket görs genom en aktiv sällning av en population för att finna cancer i en tidig botbar fas.

Först ut på agendan var kolorektalcancerscreening som presenterades av Sven Törnberg, onkolog och forskare vid Karolinska Institutet. Han har under lång tid varit engagerad inom Socialstyrelsens screeningutredningar och ansvarig för screeningprogrammen i Stockholm. Screening för kolorektalcancer (CRC) har omfattats av ett EU-direktiv sedan 2003, men än så länge

finns bara ett screeningprogram för individer i Stockholm-Gotlandregionen. Screeningen består av ett självttest som skickas hem vartannat år till alla mellan 60 och 74 år. Testet är ett avföringsprov som mäter förekomsten av hemoglobin i avföringen. Vid positivt resultat fortsätter utredningen med koloskopi. 2017 diagnostiserades 0,16 procent (n=123) av den screenade populationen med

” *Ett ämne som diskuteras är lungcancerscreening eftersom lungcancer är en av de vanligaste cancerdiagnoserna och en sjukdom som orsakar stort lidande.*



CRC. Förhoppningen med screeningen är att se en mortalitetsreduktion via en förskjutning till mer botbara stadier. Sven Törnberg tror att en utvärdering av screeningprogrammet kan göras först om 1–2 år, och staten har redan nu tillsatt medel för införande av screeningen nationellt.

Från kolorektalcancer fördes blickarna vidare mot den redan etablerade bröstcancerscreeningen som presenterades av Sophia Zackrisson, radiolog vid Skånes Universitetssjukhus och Per Hall, forskare vid Karolinska Institutet. I Sverige erbjuds alla kvinnor mellan 40 och 74 år screening med mammografi med 1,5–2 års mellanrum beroende på ålder och region. Studier har påvisat en mortalitetsreduktion i den regelbundet inbjudna gruppen med drygt 20 procent. Det är högst evidens för screening i åldrarna 50–69 år där man säger att 760 kvinnor måste screenas vartannat år för att rädda livet på en kvinna.

RISKBASERAD SCREENING

Återkallelsefrekvensen vid avvikande mammografifynd är cirka 2–4 procent och av de återkallade kvinnorna är det en av tio som har bröstcancer. Sophia Zackrisson var kritisk till den information kvinnorna får inför screeningen eftersom det sker en stor överdiagnostik och överbehandling. Med screeningen är det tre kvinnor som överbehandlingas för att rädda livet på en. Behandlingarna är krävande för patienterna och medför utöver hormonella och cytostatikaorsakade biverkningar



Björn Strander, gynekolog och forskare från Sahlgrenska Akademien, gav en brett upplagd föreläsning om screening för cervixcancer.

också ett psykiskt lidande. Per Hall menar att man behöver utveckla en riskbaserad screening istället för en åldersbaserad. Redan kända riskfaktorer för bröstcancer är brösttätthet, förekomst av mikrokalcifikationer och ålder. Via inklusion av patienter på fyra svenska sjukhus i KARISMA-databasen hoppas han kunna finna vilka kvinnor som ska selekteras för en riktad screening.

Cervixcancerscreeningen har visat sig vara mycket effektiv. Screeningen infördes redan på 1960-talet i Sverige där man kallar kvinnor mellan 23 och 63 år vart tredje år. Genom att regelbundet delta i screeningen minskar kvinnorna sin risk att insjukna i cervixcancer med 95 procent. Det nationella vårdprogrammet uppdaterades 2017 och på plats för att redovisa det var Björn Strander, gynekolog och forskare från Sahlgrenska Akademien. Den stora förändringen i de nuvarande riktlinjerna är att man från 30 års ålder screenar kvinnorna primärt med HPV-analys. Detta eftersom man i studier sett att nästan 100 procent av cervixcancerfallen är HPV-orsakade. HPV-analysen

ger en ökad sensitivitet jämfört med cytologi och kvinnor som har högrisk HPV 16/18 kallas tätare med 18 månaders intervall. Joakim Dillner, infektionsepidemiolog vid Karolinska Institutet, presenterade vikten av nationella kvalitetsregister där han själv medverkar för att utvärdera cervixcancerscreeningen nationellt. Direktiv för HPV-screening har funnits sedan 2017 men hittills har bara vartannat landsting anammat förändringen. Debatt pågår fortsatt om HPV-vaccination ska erbjudas även till pojkar men det finns ännu inget nationellt beslut.

ONÖDIGA UTREDNINGAR

Sist ut av måndagens föreläsare var Ola Bratt, urolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som tog sig an det omstridda ämnet prostatacancerscreening. Debatten har varit livlig bland såväl läkare som allmänhet angående PSA-screening. Ola Bratt inledde sin presentation med en genomgång kring PSA och att det som screeningverktyg får anses trubbigt i och med att all sjukdom i prostata leder till ett förhöjt vär-

de. Följderna blir att många patienter utreds helt i onödan. Liksom motsvarande situation för kvinnor vid bröstcancerscreening, är det få män som känner till de negativa konsekvenserna av PSA-testning. Socialstyrelsen har inte gett stöd för PSA-screening på grund av att nyttan inte bedöms överväga de negativa effekterna på befolkningsnivå. Däremot kanske en organiserad provtagning vore bättre än att PSA tas en passant på oklara indikationer. Region Skåne fattade förra året beslut om organiserad PSA-testning, kanske följer flera landsting efter.

Andra dagens föreläsningar belyste tumörområden där det saknas etablerade screeningprogram. Ett ämne som diskuteras är lungcancerscreening eftersom lungcancer är en av de vanligaste cancerdiagnoserna och en sjukdom som orsakar stort lidande. Prognosen vid avancerad lungcancer är mycket dålig varför man gärna vill införa screening för att upptäcka cancer i tid. Hirsh Koyi, lungmedicinspecialist vid Gävle Sjukhus, presenterade de senaste studierna om lungcancerscreening



Det ambitiösa programmet för ST-dagarna lockade många att ta del av senaste nytt kring olika screening-program.

där man undersökt högriskgrupper, i första hand rökare. Resultaten verkar lovande men ännu finns inget nationellt beslut i Sverige. Enligt Koyi bör screening för lungcancer införas på sikt.

En annan svår cancerform med hög mortalitet vid spridd sjukdom är malignt melanom. Minna Johansson, allmänläkare i Uddevalla, presenterade sin reviewartikel angående screening för malignt melanom. Materialet var dock litet och det finns inga randomiserade kontrollerade studier i ämnet. Evidensen kan således inte styrkas varken för eller emot screening. Incidensen av malignt melanom i Sverige ökar även utan ett screeningprogram och trots det är mortaliteten oförändrad.

Utöver screening belystes också ämnet hälsoundersökningar under årets ST-dagar. Anna Rosén, klinisk genetiker, och Bethany van Guelpen, docent och ST-läkare i onkologi vid Norrlands

universitetssjukhus, presenterade material från hälsoundersökningar i Västerbotten. Där infördes på 90-talet hälsokontroller för 40-, 50- och 60-åringar med förhoppningen att genom förebyggande arbete förbättra folkhälsan och förhindra sjukdom. Resultaten har inte varit lika goda som man hoppats på även om det har varit svårt att utvärdera effekten eftersom det saknas jämförande randomiserade studier. Istället ser man nu en möjlighet att retrospektivt studera befolkningsmaterialet.

FOKUS PÅ HÄLSOUNDERSÖKNINGAR

Karsten Juhl Jørgensen, acting director för det nordiska Cochrane-centret, är kritisk till hälsoundersökningar. Han har varit med och skrivit en Cochrane-review om ämnet. Konklusionen är att man inte kan påvisa någon skillnad på befolkningsnivå avseende mortalitetsrisk i vare sig cancer, kardiovaskulär sjukdom, stroke eller ischemisk hjärt-

sjukdom mellan individer som genomgått hälsoundersökningar och kontrollgruppen. Ämnet är ständigt aktuellt, framförallt bland allmänheten, där man dagligen kan se diverse reklam i tidningar och i tunnelbanan där privata aktörer erbjuder hälsoundersökningar till självkostnadspris. Kanske borde hälsoundersökningarna granskas ytterligare då de, utöver att de har dålig evidens, leder till ökad belastning för sjukvården eftersom onormala fynd och nyupptäckta sjukdomar ska följas upp och behandlas.

Sammanfattningsvis gav årets ST-dagar en nyttig överblick av redan införda och planerade screeningprogram. Vikten av att också se de negativa aspekterna av screening och hälsoundersökningar är något jag personligen tar med mig från dagarna. Vi ST-läkare tackar för ett välorganiserat och lärorikt program!

ANNA LARSSON, ST-LÄKARE I ONKOLOGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANNA.MAR.LARSSON@SLL.SE



Intressanta studier ökade risker för cancer



på mekanism bakom med **antioxidanter**



Ny kunskap visar på ett orsakssamband mellan anti-oxidanter och ökad risk för cancer. Sambandet ses dock än så länge endast i lungcancer. Materialet behöver även reproduceras av andra grupper, men erbjuder redan nu en förklaringsmodell till tidigare studiers fynd att anti-oxidanter snarare bidrar till cancer än minskar risken för tumörsjukdom. Det skriver ST-läkaren i onkologi, **André Lindqvist**, i ett referat från en intressant föreläsning under Onkologidagarna i våras.

Försäljning av vitamintillskott är idag en miljardindustri. Bakom detta ligger bland annat antioxidanthypotesen – att antioxidanter neutraliserar fria radikaler, minskar oxidativ stress och därmed minskar mängden DNA-skada som i sin tur leder till färre cancerfall. 10–30 procent i olika befolkningsgrupper har setts använda kosttillskott. Tanken går i användandet ofta till ”ju mer desto bättre”. I exempelvis USA har läkare som rutin skrivit ut antioxidanter som del i onkologisk behandling.

Martin Bergö, professor i molekylär medicin, föreläste under Onkologida-

garna på temat antioxidanter och cancerprogression. Flera prospektiva randomiserade studier har genomförts i ämnet, bland annat den amerikanska SELECT-studien (2011) där 70 000 deltagare fick tillskott av selen och vitamin E. Resultatet visade oväntat på en ökad risk för prostatacancer. Riskerna med kosttillskott och antioxidanter har inte fått genomslag i media.

Professor Bergös forskningsgrupp har försökt besvara frågan om antioxidanter skyddar mot cancer. Är det någon skillnad om de används kurativt eller preventivt? Forskningsgruppen har tittat på ämnet genom föreläsningar

dier på KRAS-muterade möss. N-acetylcystein (NAC) är en syntetisk antioxidant som finns i enkel per oral beredning. Valet föll även på att studera E-vitamin då den är dietär och fettlös.

TYDLIG SKILLNAD I DJURMODELL

I en första studie virusinducerades KRAS-mutationer i lunga hos sex veckor gamla möss. En vecka senare lades antioxidant till kosten (NAC och E-vitamin). Mössen följdes till 12 veckors ålder. En tydlig skillnad sågs med ökad tumörbörda för antioxidant-kosten i jämförelse med kontroller. Tumörbördan ökar mer med högre doser E-vitamin. En Kepler Mayer-kurva visar liknande förkortad överlevnad för mössen med respektive antioxidant i jämförelse med kontroller, som lever flerdubbelt längre så länge.

Därefter studerades en annan tumörtyp i möss, maligna melanom. Idag finns det ett flertal hudprodukter på marknaden med E-vitamin i. Maligna melanom kan därför exponeras för antioxidant både dermalt och via kosten. Musmodellen i denna studie var BRAF+/PTEN- och antioxidant administrerades topiskt. Både NAC och E-vitamin visade ökad metastasering hos maligna melanom. Resultatet visade både större tumörstorlek samt antalet lokala metastaser. Det sågs även fler lymfkörtelmetastaser.

Med två typer av tumörer hos möss, starkt misstänkt orsakade av antioxidant, riktades så fokus mot in vitro studier. Hos humana maligna melanomceller kunde man inte se någon minskning av tumörbördan med tillägg av NAC eller E-vitamin. Man kunde dock påvisa ökad invasion och uppreglering av flertalet gener viktiga för detta. Resultaten gav misstanke om att tillförda antioxidant sänker fria radikaler och skyddar cancerceller från ytterligare detrimental skada.

ÖKAD METASTASERING

Bergö et al hade alltså sett ökad metastasering vid maligna melanom. Gällde då även detta lungcancer? Hos i lunga

KRAS-muterade möss ökade lymfmetastaser flerdubbelt. I KRAS/P53-muterade möss med antioxidant sågs thoraxmetastaser som inte alls observerades hos kontrollerna. Detsamma gällde för fjärrmetastaser. In vitro sågs ökad invasivitet hos de tumörceller som kommer från antioxidantbehandlade möss jämfört med kontroller.

Reverserat sågs samma trend med ökad invasivitet hos antioxidantbehandlade celler in vitro som sedan injicerats i möss.

Vad är då mekanismen bakom den ökade invasiva och metastaserande förmågan? 20 procent av antioxidantreglerade gener innehåller BACH1 i promotorn. I en studie av Bergö på mänskliga cellinjer behandlade med antioxidant har det setts större benägenhet att metastasera som följer högre nivåer av BACH1-mRNA. I försök när BACH1 slås ut hos möss minskar cellmigration och metastasering. Metastaseringsgraden blir även den lägre än för kontroller.

på KRAS-inducerad lungcancer, men det är oklart om BACH1 även aktiveras i melanomceller. Detta planeras att studeras vidare av Bergös grupp.

Bergös slutsatser är tydliga. Antioxidanter misstänks mot bakgrund av detta skydda både friska celler och cancerceller från fria radikaler. De prospektiva randomiserade studier som gjorts (bland annat CARET 1994 och ATBC 1994) har i flera fall gjorts på riskgrupper som rökare, vilket omedvetet kan ha selekterat försökspersoner med små okända tumörer. Dessa har stimulerats till ökad tillväxt och metastasering. Med dagens kunskap är några nya randomiserade prospektiva studier inte etiskt försvarbara. Bergös rekommendation är att friska individer inte ska ta tillskott av vitaminer med antioxidativ effekt annat än vid bristtillstånd med tanke på riskerna. Cancerpatienter bör ej använda sig av preparat innehållande antioxidant.

Studierna är främst gjorda på möss in vivo och muslinjer in vitro men har

Idag finns det ett flertal hudprodukter på marknaden med E-vitamin i. Maligna melanom kan därför exponeras för antioxidant både dermalt och via kosten.

FLER STUDIER PLANERAS

Hexokinase 2-genen har identifierats som reglerad av BACH1. Antioxidanter ökar aktiviteten för Hexokinase 2 genom stabilisering av BACH1 då fria radikaler normalt utsätter BACH1 för nedbrytning. Hexokinaser som fosforylerar glukos leder metabolismen mot glykolys och ökad energitillgänglighet. Hos dessa cancerceller i muslinjer ses ökat glukosupptag och laktatsekretion. Slås BACH1 ut kan man inte längre observera detta. Om BACH1 istället stimuleras ökar glukosupptaget och metastaseringsförmågan. Test har gjorts

även kontrollerats på mänskliga tumörer in vitro. Endast de två första studierna på lungcancer samt malignt melanom i mus är än så länge publicerade. Det har beskrivits ett orsakssamband för antioxidant och ökad risk för cancer men ses så länge endast i lungcancer. Materialet behöver även reproduceras av andra grupper men erbjuder redan nu en förklaringsmodell till tidigare studiers fynd att antioxidant snarare bidrar till cancer än minskar risken för tumorsjukdom.

ANDRÉ LINDQVIST, ST-LÄKARE I ONKOLOGI,
CAPIO S:T GÖRANS SJUKHUS, STOCKHOLM,
ANDRE.LINDQVIST@CAPIOSTGORAN.SE





Vid mCRPC

Förläng överlevnad¹

Överkom resistens efter behandling med docetaxel^{1,2}


JEVTANA[®]
(cabazitaxel)

Referenser: 1. Produktresumé Jevtana, 2. Azarenko O et al. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2092-2103.

JEVTANA[®] (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. Indikation: Jevtana i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. Dosering: Den rekommenderade dosen av Jevtana är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. Styrkor och förpackningar: Jevtana 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2018-01-22. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com

SANOFI GENZYME 

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm | www.sanofi.se



Från råd om fysisk aktivitet till känslor av skuld och skam

Fysisk aktivitet, alkohol och cancer, goda råd om solande, unga vuxna efter cancerbehandling, genetik, symtomlindring och känslor av skuld och skam. Några olika delar av Onkologidagarnas breda program sammanfattas här av Katarina Karlsson, onkologisjuksköterska vid Centralsjukhuset i Karlstad och doktorand inom omvårdnad vid Karlstads universitet.

FYSISK AKTIVITET – HUR KAN VI NÅ FLER PATIENTER? VAD SÄGER DEN SENASTE FORSKNINGEN?

Professor Yvonne Wengström, Stockholm, inleder med att berätta om de allmänna positiva hälsoeffekter vi kan få av fysisk aktivitet. Det som WHO rekommenderar är 150 min/vecka, måttlig intensitet eller 75 min/vecka hög intensitet.

För patienter med cancer innebär deras sjukdom och behandling ofta en negativ påverkan på deras möjligheter till fysisk aktivitet, till exempel minskad

lungvolym eller ofrivillig viktuppgång.

Hur kan vi inom hälso- och sjukvården stötta dem och bidra till en bra och aktiv rehabilitering? Patienterna drabbas många gånger av sena biverkningar och kan känna sig övergivna när de inte får det stöd inklusive den stöttning till egenvård de önskar och behöver i rehabiliteringsfasen. Yvonne Wengström menar att det inte behöver vara komplicerad träning utan att vi kan stötta med enkla råd och tips utifrån patientens livssituation, och att patienterna ska kunna veta var de kan vända sig om de

önskar stöd. Träning kan vara enkla övningar som kan göras var som helst och när som helst, till exempel genom att använda gummiband, eller att arbeta i trädgården. Pågående behandling är inget hinder för att fortsätta vara aktiv. OptiTrain-studien visar att de patienter som var mer aktiva mådde bättre under behandlingsperioden och även vid 2-årsuppföljningen efter avslutad behandling. Dessutom hade 70 procent av deltagarna PICC-line, så ja – det går att träna och vara aktiv med PICC-line!



Yvonne Wengström berättar om annan forskning som har påvisat en positiv effekt av fysisk aktivitet avseende mortaliteten, för patienter som 8 år efter en bröstcancerdiagnos levt ett fysiskt aktivt liv är risken 5–8 procent, motsvarande för stillasittande är 12–14 procent. Andra studier har visat att stillasittande innebär en 20-procentig ökad risk för att få cancer, 13 procent ökad risk för dödsfall (all cancer, ej specifik diagnos), och att fysiskt aktiva patienter har en 37 procents mindre risk för återinsjuknande jämfört med de pa-

tienter som är mer stillasittande.

ALKOHOL OCH CANCER – VAD VET VI OCH HUR KAN VI ARBETA PREVENTIVT?

Lena Sharp, med dr och specialistsjuksköterska, Stockholm, berättar att sambanden mellan alkohol och cancer börjar bli allt mer kända. Vid ASCO 2017 presenterades studier som bland annat visade på samband mellan alkohol och bröstcancer. I nuläget beräknas ca 5–12 procent av alla cancerfall vara alkoholrelaterade. Råden är generellt att all alkoholkonsumtion bör reduceras.

Ämnet etanol är cancerframkallande, genom kroppens nedbrytning av alkohol bildas acetaldehyd vilket vi vet påverkar vårt DNA och vår hormonproduktion.

Olika interventioner har undersökts för personer med varierande svårhetsgrad av riskbruk av alkohol och flera förbättringsområden har identifierats inom området. Det finns tyvärr bristande kunskap inom hälso- och sjukvården om hur vi bör informera och agera för att uppmuntra och stödja dessa personer till en minskad konsum-

tion. Lena Sharp menar att det är viktigt att som personal inte komma med pekpinnar utan att vi är pålästa och kan presentera fakta, att jämföra med arbetet för att främja fysisk aktivitet och minskad tobaksanvändning.

Forskning har även visat att rökning + alkohol innebär en högre risk för att få cancer, både primär och sekundär malignitet.

European Code Against Cancer inom EU jobbar med att sprida kunskap om primär och sekundär cancerprevention. Man har omarbetat ett material som WHO var först ut med, och det innehåller 12 informationspunkter och det finns översatt till 23 språk.

Hur mycket alkohol kan/ska/bör man då dricka? Utifrån perspektivet cancerprevention så är rådet ingen alkohol alls. I övrigt rekommenderas en låg konsumtion, dvs. för kvinnor motsvarande 150 ml vin/dag och för män 300 ml vin/dag. Och det innebär inte att man kan "spara" flera dagar och sedan tänka att det där tar jag till helgen istället!

VAD HAR FORSKNINGEN LÄRT OSS OM PATIENTERS ERFARENHET AV SYMTOM?

Professor Alex Molassiotis, Hong Kong, var Sjuksköterskor i cancervårds hedersföreläsare 2019. Hans föreläsning innehåller erfarenheter från de studier han har genomfört blandat med upplevelser från sitt tidigare arbetsliv som Clinical Nurse Specialist inom onkologisk vård. Alex Molassiotis har forskat inom flera diagnosgrupper, främst bröstcancer, huvud/hals-cancer, GI-cancer och lungcancer, med fokus på symtomupplevelsen under och efter behandling, och patienternas förmåga och möjligheter att återvända till "det normala" och i vissa fall till arbetslivet efter avslutad onkologisk behandling.

Hans erfarenhet är att vårdpersonalen är bra på att informera och att patienterna känner sig förberedda på förväntade biverkningar vid cytostatikabehandling, men att så inte är fallet avseende strålbehandling. Hur symtom upplevs kan ju påverkas av om patienten känner sig förberedd och har kunskap om de symtom som uppkommer, och om man har strategier för att hantera dessa.

Alex Molassiotis menar att det är viktigt att möta varje patient där den är,

i vissa fall kan kliniska symtom ha väldigt liten betydelse, till exempel för en patient med hjärntumör, som upplever en avsevärt större påverkan i sitt dagliga liv av att få sitt körkort indraget än av sitt fysiska mående. Studier har visat att personal ofta fokuserar på fysiska symtom, men att patienten upplever något helt annat som mer besvärande.

Alex Molassiotis menar också att det är viktigt att ta sig tid och utforska vad det är som patienten uttrycker faktiskt står för, och ger ett exempel på en tonårig pojke med sarkom som befann sig i livets slutskede. Alex Molassiotis kom till avdelningen för en konsultation avseende smärtproblematik, då pojken skattade sig högt med VAS konstant och inget hjälpte. I ett långt och enskilt samtal med pojken framkom att han var väl medveten om sin begränsade tid kvar i livet, torts familjens försök att "beskydda" honom och hålla humöret och hoppet uppe in i det sista. Han uttryckte en stark önskan om att få komma hem och dö då han kände att han inte hade lång tid kvar, men han hade inte vågat ta upp detta med sina föräldrar. Efter flera samtal med föräldrarna och förstås en del samordning fick pojken åka hem och han fick dö hemma en kort tid därefter – som han önskade.

Alex Molassiotis menar att man som vårdpersonal ofta är åtgärdsfokuserad, men man behöver inte alltid göra något särskilt, att "bara" prata kan räcka långt.

Forskning visar att vårdpersonal ofta undervärderar patientens symtom, och att anhöriga å andra sidan övervärderar. Studier har också visat att symtom distress är kopplat till överlevnad, så symtomlindring är viktigt!

Är det då bra med systematisk symtomskattning med olika instrument? Ja, Alex menar att det kan vara ett bra sätt, en hjälp i bedömningen, men att det alltid måste ske på patientens villkor.

Alex Molassiotis berättade även om sina erfarenheter inom symtomklusterforskningen där han vill förmedla att avseende symtomlindring är det viktigt att tänka både farmakologiska och icke-farmakologiska interventioner, samt att mer forskning behövs för att identifiera specifika patient-grupper som behöver mer stöd – mindre stöd – annan intervention, osv.

SOLA ELLER INTE?

Professor Håkan Olsson, Lund, inleder med att ta upp problemet med överdiagnostik inom vissa diagnoser som kolorektalcancer, melanom och prostatacancer. Dock har inte ökningen i incidensen inneburit en ökad dödlighet i dessa sjukdomar.

När det gäller melanom har vi ett dilemma då vi vistas mer och mer inomhus och huden blir då "otränad" och man bränner sig lättare när sommarsolen kommer eller när man åker på semester.

Det har även visats i studier om solarie-solning att det inte finns någon ökad risk för melanom om man har solat på sommaren då huden ändå är lite van, men att risken ökar om man har solat i solarium under vinterhalvåret, särskilt då om man tillhör gruppen unga kvinnor.

Ökad risk för melanom kan förekomma förutom vid exponering av UV-strålning även för personer med viss kropps-konstitution och till följd av ärftliga faktorer (vissa släkter).

Hur ska man då skydda sig mot solen? Är det bra med solskydd eller är det också farligt? Tidigare forskning har visat att problemet med solskyddsmedel är att man smörjer in sig och känner sig trygg med det, och vistas då längre tid i solen än vad man hade gjort annars, eftersom huden inte bränns lika fort så missar man den varnings-signalen. Nyare studier från Norge och Australien visar att solskyddsmedel visst ger ett skydd, och att det också är viktigt att titta på hur skyddet används.

Det finns även många positiva effekter vi får av solljus som är viktiga att komma ihåg, några positiva effekter som nämns är för patienter med diabetes, depression, mindre risk för blodproppar, och D-vitaminet som vi alla behöver. Det har även visat sig att de som drabbas av melanom – men har högre nivåer av D-vitamin – har bättre överlevnad. Man har även sett att solning har en betydande effekt på livslängden bland befolkningen. De som inte solar alls dör 0,6–2,1 år tidigare jämfört med de personer som solat.

Håkan Olsson tror att det måste finnas någon annan riskfaktor för att utveckla melanom än just solningen, och hans forskning går nu vidare med att testa nya hypoteser, bland annat genom



Bra för patienten – bra för vården

Pamorelin (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad. Det 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.¹

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 är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer.

Pamorelin är även indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox och symtomlindring vid endometrios. Pamorelin 22,5 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox (CPP) hos barn från 2 års ålder med en debut av CPP före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar.

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 oupptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enskilda fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullärkompression 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-intervall, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iaktas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia. 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 femurepify kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2017-07-10. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

att titta närmare på ämnet melanin och vilka andra ämnen som kan lagras i melaninet som kan vara cancerframkallande.

Man ska även titta mer på solexponering kopplat till ärftlighet, det är främst en gen som är mest beforskad men det finns cirka 30 identifierade gener som kan påverka hur hudcancer utvecklas och dessa vill man studera närmare.

Vilka råd ska vi då ta till oss och sprida till andra? Var ute, men bränn inte huden. Undvik att sola i solarium. Använd i första hans solhatt/mössa/kläder som skydd mot solen.

TONÅRINGAR OCH UNGA VUXNA

EFTER CANCERBEHANDLING

Maria Olsson, disputerad i pediatrik vid Sahlgrenska akademien och specialistsjuksköterska inom cancerrehabilitering på universitetssjukhuset, berättar om uppföljning av tonåringar och unga vuxna efter att de gått igenom sin cancerbehandling, vad har de för behov och önskemål, med fokus på kroppsuppfattning och sexuell hälsa? Det har framkommit att patienterna önskar:

- ett personligt samtal, och inte bara om sin diagnos
- ett professionellt bemötande
- åldersanpassad miljö
- de värdesätter kunskap och delaktighet
- de vill diskutera fertilitet och sexualitet
- ”riktiga samtal”, det är få som föredrar skriftlig information eller information via nätet

Jämfört med ”friska” jämnåriga känner de sig mindre nöjda med sin kropp, sin sexuella funktion och sitt utseende. För manliga patienter nämns som exempel minskad sexuell lust som ett problem, och för kvinnliga patienter problem med att kunna få orgasm. I Göteborg håller man nu på att utarbeta en informationsbroschyr för att kunna informera och svara på många frågor som kan uppstå.

Personalen som arbetar på mottagningen har nu försökt anpassa sitt ar-

betssätt för att möta behoven, genom att man till exempel alltid diskuterar ärr, man tittar på förbättrade suturtekniker, förbättrade rutiner kring sår och ärr, och tar ställning till om ett besvärande ärr kan re-opereras.

GENETIK OCH LIVSSTILSRELATERAD CANCER

Docent Fredrik Enlund, specialist inom cancergenetik, Kalmar, inleder onkologidagarnas föreläsningar. Fredrik Enlund berättar att all cancer har mutationer i DNA vilket förstör/påverkar cellens normala kommunikation. Det är själva celldelnings-fasen som är ”farligast” om den påverkas utifrån risken att en cancer ska utvecklas.

Om man vill läsa mer rekommenderas: Spatial Dynamics of Chromosome Translocations in Living Cells By Vasilis Roukos, Ty C. Voss, Christine K. Schmidt, Seungtaek Lee, Darawalee Wangsa, Tom Misteli, Science, 09 Aug 2013 : 660-664 An experimental system allows the visualization of human cell chromosome translocations in real time.

Fredrik Enlund beskriver att ungefär 15 procent av all cancer kan anses vara livsstilsrelaterad. Om man räknar ihop livsstil och arvet ligger de bakom ca 33 procent av all cancer och övriga 67 procent anses vara en ”sporadisk händelse”.

Ungefär 4 av 10 cancerfall borde kunna förebyggas, de som alltså är kopplade till alkohol/asbest/livsstil/kost.

Frågan är ju då kan man verkligen skydda sig mot allt? Nej, det är svårt. Oftast är det mesta ofarligt i liten/måttlig mängd, men när något blir för mycket/för koncentrerat blir det farligt. Gränsen mellan det som är bra och skadligt kan ibland vara hårt.

Fredrik Enlund berättar även slutligen om hur olika individer kan svara på en viss behandling, och ger fyra orsaker till individuella variationer i tumörrespons och vilka biverkningar patienten får: tumörens DNA, tarmens mikroflora, immunförsvarets reaktioner och metabolismen av läkemedel.

HUR HANTERA SKULD OCH SKAM?

Susanna Rosenqvist, onkolog och psykiatriker, Stockholm, har mångårig erfarenhet av att möta cancerpatienter och har haft tusentals samtal genom åren. Många patienter bär på känslor av skuld och skam, varför man har blivit drabbad, varför man har gjort/inte gjort något. Ibland kan det vara väldigt irrationella tankar om skuld. Att inte ha gått på screening när man har blivit kallad kan vara något patienter kan känna skuld för. Nästan alla patienter bär på en önskan att förstå orsaken till att man har blivit drabbad av cancer, det kan vara mycket känslor kopplat till detta och inte ovanligt även med ”magiska” tankar. Vad kan vi göra åt det? Det kan oftast räcka att bli lyssnad på, att inte behöva bära på känslorna själv utan att det finns någon att prata med. Som vårdpersonal som möter dessa patienter är det också viktigt att reflektera för egen del, vad har jag för känslor och tankar kring skuld och skam?

Media kan späda på skamkänslorna när det marknadsförs allt mer om livsstilens inverkan på risken att få cancer.

Ett annat generellt problem är att andligheten förminskas, det är färre som är troende/går till kyrkan som tidigare, vilket också var en trygghet och det fanns någon som kunde lyssna och ge förlåtelse. Nu pratar man kanske med sin kontaktsjuksköterska eller läkare, och patienterna efterfrågar tillit, kontinuitet, trygghet och lyhörddhet i möten för dessa funderingar, att man inte bara diskuterar de fysiska biverkningarna. Susanna Rosenqvist menar också att det kan upplevas som positivt för vårdpersonalen att kunna ta upp och bemöta dessa funderingar, det ger en mer tillfredsställande arbetssituation!

Susanna Rosenqvist berättar också att många patienter upplever att delaktighet är på gott och ont, många upplever att de får ta för stort ansvar själva kring sin behandling. Fler patienter behöver hjälp och stöd längre perioder i och med att patienterna har fler behandlingsmöjligheter och lever längre än tidigare, räcker våra resurser till?

KATARINA KARLSSON, STYRELSELEDAMOT SJUKSKÖTERSKOR I CANCERVÅRD, ONKOLOGISJUKSKÖTERSKA CENTRALSJUKHUSET I KARLSTAD SAMT DOKTORAND INOM OMVÅRDNAD VID KARLSTADS UNIVERSITET, KATARINA.KARLSSON@REGIONVARMLAND.SE



I Sverige har nu fler än 2 500 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)¹



HUVUD- OCH HALSCANCER

OPDIVO vid återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.

SOM MONOTERAPI ELLER
KOMBINATIONSBEHANDLING

MALIGNT MELANOM

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



LUNGCANCER

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

ADJUVANT MELANOM

OPDIVO som adjuvant behandling efter total resektion av melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat.



UROTELCELLSCANCER

OPDIVO vid lokal icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna efter utebliven effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

FÖRSTA LINJENS NJURCELLSCANCER

OPDIVO i kombination med ipilimumab som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.



KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

OPDIVO vid recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximab vedotin.

ANDRA LINJENS NJURCELLSCANCER

OPDIVO vid avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.



¹ IMS försäljningsdata mars 2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **OPDIVO**® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17.

Indikationer: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®, jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- totalt resektat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling).
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximab vedotin.
- återkommande eller metastaserande 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 specialitälkare 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 Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördöjda 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 fördöjda effekten av Opdivo. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en ökad risk för akut graft-versushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantation måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 07 maj 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se.

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:**

- Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialitälkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 01 feb 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se.



Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se MAJ 2019 15065E1903699-01

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

REGIMEN

OPDIVO
(nivolumab)

ONIVYDE (liposomalt irinotekan), Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ATC-kod L01XX19, antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel.

SAMMANSÄTTNING* ONIVYDE 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning: En 10 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller motsvarande 50 mg irinotekan-hydrokloridtrihydrat (som irinotekan-sukrososfatsalt i en pegylerad liposomal blandning), vilket motsvarar 43 mg irinotekan. **INDIKATIONER*** 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. **DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT*** ONIVYDE (liposomalt irinotekan) får endast ordineras och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av cancerbehandling. Rekommenderad dos och regimen för ONIVYDE är 80 mg/m² som en intravenös infusion under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m² intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka. ONIVYDE får inte ges som enda medel. En minskad startdos av ONIVYDE om 60 mg/m² bör övervägas för patienter som är känt homozygota för allelen UGT1A1*28. En dosökning av ONIVYDE till 80 mg/m² bör övervägas om den tolereras i påföljande cykler.** Dosjusteringar rekommenderas för att hantera biverkningar av grad 3 eller 4 relaterat till ONIVYDE. **KONTRAINDIKATIONER*** Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne. Amning. **VARNINGAR*** ONIVYDE (liposomalt irinotekan) är inte det samma som, och inte utbytbar mot, andra icke-liposomala irinotekanblandningar. Myelosuppression/neutropeni: Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med ONIVYDE. Patienter bör vara medvetna om risken för neutropeni och innebörden av feber. Febril neutropeni bör behandlas akut på sjukhus med bredspektrumantibiotika. För patienter som upplevt allvarliga hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion eller avbruten behandling. Patienter med allvarlig skada i benmärgen ska inte behandlas med ONIVYDE. Immunosuppressiva effekter och vacciner: Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar kan medföra allvarliga eller dödliga infektioner. Asiatiska patienter löper större risk för allvarlig och febril neutropeni. Personer som är 7/7 homozygota för UGT1A1*28-allelen löper högre risk för neutropeni. Interaktioner med potenta CYP3A4-induktorer, potenta CYP3A4-hämmare eller potenta UGT1A1-hämmare: ONIVYDE bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzyminduktorer (t.ex. antiepileptika, rifampin, rifabutin, johannesört), CYP3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol) eller UGT1A1-hämmare såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ. Potenta CYP3A4-hämmare bör sättas ut minst en vecka före starten av ONIVYDE-behandlingen. Diarré: Hos patienter med tidig diarré (börjar ≤24 timmar efter start med ONIVYDE) bör terapeutisk och profylaktisk behandling med atropin övervägas, såvida det inte finns kontraindikationer. Patienter bör vara medvetna om risken av försenad diarré (> 24 timmar) som kan ha en försvagande och vid sällsynta fall livshotande effekt. Om diarrén fortsätter trots att patienten använt loperamid under mer än 24 timmar, bör ytterligare oral antibiotika övervägas. ONIVYDE-behandlingen bör skjutas upp tills diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen). ONIVYDE får inte administreras på patienter med tarmobstruktion eller kronisk inflammatorisk tarminflammation, tills den är åtgärdad. Reaktioner från kolinergika: Tidig diarré kan följas av rinit, ökad salivavsöndring, rodnad, diafores, bradykardi, mios och hyperperistaltik. Atropin ska administreras. Akut infusion och relaterade reaktioner: ONIVYDE bör utsättas vid fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner. Tidigare total pankreatektomi: Högre risk för allvarliga infektioner. Patienter bör övervakas för tecken på infektioner. Lungtoxicitet: ILD-liknande händelser (interstitiell lungsjukdom) som lett till dödlighet har förekommit på patienter som fått icke-liposomalt irinotekan. Patienter med riskfaktorer (tidigare lungsjukdom, användning av pneumotoxiska läkemedel, kolonistimulerande faktorer eller tidigare genomgången strålningsbehandling) bör övervakas noga för respiratoriska symtom före och under ONIVYDE-behandling. Ny eller progressiv dyspné, hosta och feber bör leda till omedelbart avbrytande av ONIVYDE-behandling, och diagnostisk utvärdering bör inväntas. ONIVYDE bör sättas ut hos patienter med en bekräftad diagnos på ILD. Nedsatt leverfunktion: Patienter med hyperbilirubinemi hade högre koncentrationer av totalt SN-38 och därför ökad risk för neutropeni. Regelbunden övervakning av blodstatusen ska genomföras på patienter med totalt bilirubin på 1,0–2,0 mg/dl. Försiktighet ska iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 2 gånger övre gränsen för normalvärdet [ULN], transaminaser >5 gånger ULN). Nedsatt njurfunktion: Inte fastställt. Underviktiga patienter (BMI (body mass index) <18,5 kg/m²): Försiktighet ska iaktas. Hjälpämnen: Varje ml ONIVYDE innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium. **INTERAKTION(ER)*** Varningar: Samtidig administrering av ONIVYDE och CYP3A4-induktorer kan minska den systemiska exponeringen för ONIVYDE. Samtidig administrering av ONIVYDE och CYP3A4- och UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) kan öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE. **FERTILITET* GRAVIDITET*** Rekommenderas inte. **Amning*** Kontraindicerat. **PREVENTIVMEDEL*** Kvinnor i fertil ålder bör använda ett effektivt preventivmedel under ONIVYDE-behandlingen och en månad efter. Män bör använda kondom under ONIVYDE-behandlingen och fyra månader efter. **FRAMFÖRA FORDON & ANVÄNDA MASKINER*** Iaktta försiktighet under behandlingen. **BIVERKNINGAR*** Mycket vanliga: Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, hypokalemi, hypomagnesemi, uttorkning, minskad aptit, yrsel, diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, stomatit, alopeci, pyrex, perifert ödem, slemhinneinflammation, utmattning, asteni, viktnedgång. Vanliga: Septisk chock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenterit, oral kandidos, lymfopeni, hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi, insomni, kolinergt syndrom, dysgeusi, hypotoni, lungemboli, emboli, djup ventrombos, dyspné, dysfoni, kolit, hemorrojder, hypoalbuminemi, akut njursvikt, infusionsrelaterad reaktion, ödem, förhöjt bilirubin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd internationellt normaliserad kvot. Mindre vanliga: Biliär sepsis, överkänslighet, trombos, hypoxi, oesofagit, proktit, makulopapulära utslag, missfärgade naglar. **ÖVERDOSERING* VERKNINGSMEKANISM*** Irinotekan (topoisomeras-I-hämmare) inkapslad i en vesikel av lipidbilager eller liposom. Irinotekan är ett derivat av kamptotecin. Kamptoteciner agerar som specifika hämmare av enzymet DNA-topoisomeras I. Irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38 binder reversibelt mot topoisomeras-I-DNA-komplexet och framkallar lesioner med ena DNA-kedjan, vilka blockerar DNA-replikationen och är ansvariga för cytotoxiciteten. Irinotekan metaboliseras av karboxylesteras till SN-38. SN-38 är cirka 1 000 gånger mer potent än irinotekan som hämmare av topoisomeras I och är renat från tumörcelllinjer från människa och gnagare. **FÖRPACKNINGSGRÄNS*** Förpackningsstorlek 1 injektionsflaska med 10 ml koncentrat. **INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankrike, www.servier.com. Nummer på godkännande för försäljning: EU/1/16/1130/001. Senaste godkända SPC; December 2018. **KONTAKTINFORMATION;** Servier Sverige AB, Box 725, 169 27 Solna, 08-522 508 00, www.servier.se

Vänligen se www.fass.se för fullständig information.

Ref.: 1. Produktresumé ONIVYDE SE oktober 2016. 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. **3.** eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published: 20 June 2017. ESMO Guidelines Committee. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations> (Accessed 18/12/2017).

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



TRE SKÄL ATT BEHANDLA mPaCa MED ONIVYDE®

- ONIVYDE® i kombination med 5-FU/LV* är den av läkemedelsverket **enda godkända** behandlingen för vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.¹
- ONIVYDE/5-FU/LV ger en 45% **förlängd totalöverlevnad** i median jämfört med enbart 5-FU/LV* (6,1 vs 4,2 mån, $p=0,0122$; HR=0,67) samt har en väldefinierad säkerhets- och tolerabilitetsprofil².
- ONIVYDE/5-FU/LV **rekommenderas** i de europeiska (ESMO) riktlinjerna som andra linjens terapi vid metastaserad pankreascancer.³



Kroppsegen transplantation av fett kan minska strålinducerad fibros hos bröstcancerpatienter

En ny studie ger visst biologiskt stöd för att kroppsegen fettransplantation är en kirurgisk metod som kan minska strålinducerad fibros hos patienter med genomgången bröstcancer. Det skriver specialistläkaren **Anna Lindegren** vid Södersjukhuset i en gedigen genomgång av forskningsfältets olika delar. Studien publicerades nyligen i *British Journal of Surgery*.



Autolog fettransplantation (AFT), transplantation av fett från en del av kroppen till en annan på samma patient, är en metod som inom bröstrekonstruktionskirurgin oftast används för att förbättra resultatet efter bröstoperationer och strålning. I dagsläget i Sverige är det huvudsakliga ändamålet med AFT till bröst att jämna ut oregelbundenheter, justera volymasymmetri, släta ut rynkningar över bröstproteser och mjuka upp hård ärrvävnad.



I andra länder har man gjort lyckade försök med bröstrekonstruktion enbart med AFT.

Fettransplantationer har använts sedan slutet av 1800-talet då den tyske kirurgen Gustav Adolf Neuber (grundare av det första aseptiska sjukhuset) transplanterade fettvävnad till orbita för att behandla osteomyelit. Många försök har därefter gjorts, men med dåliga och oförutsägbara resultat på grund av absorption av fettet och fibrosbildning. Under 1980-talet utvecklades en teknik där fettvävnad skördades genom fettsugning. Resultaten blev då bättre, men absorption var fortfarande ett betydande problem. Sidney R. Coleman beskrev på 1990-talet en teknik med vilken fettcellerna bevarades bättre genom skörd under lågt negativt tryck, preparering av aspiratet genom centrifugering för att avlägsna olja och blod samt injektion av fettcellerna i flera

lager och i fina kanaler för att förbättra diffusion av näringsämnen till transplantatet¹. Denna teknik är fortfarande den dominerande även om modifikationer har gjorts.

Det är välkänt att strålbehandling har en negativ inverkan på resultatet efter bröstkirurgi och bröst-rekonstruktioner.”

FETTSUGNING MED ”VÅT” TEKNIK

Numera skördas fettcellerna oftast med ”våt” teknik genom fett sugning på till exempel buk eller lår genom att först infiltrera det subkutana fettet med tumescent lösning (Ringer-Acetat/NaCl, lokalanestesimedel och adrenalin).

Fettet prepareras i operationssalen genom till exempel sköljning eller sedimentering, och injiceras sedan åter i fina kanaler i flera lager i det område som ska behandlas. Volymen fett som injiceras beror dels på behovet i mottagarområdet men också på den volym fett som kan skördas. En nackdel med metoden är att det inte går att förutse hur stor del av fettet som resorberas och således inte heller det antal operationer som krävs för att uppnå ett gott resultat. Vanligtvis upprepas proceduren en till tre gånger med någon månads mellanrum. Vad ett gott resultat för AFT är, är i mångt och mycket subjektivt och i första hand relevant ur ett patientrapporterat utfallsperspektiv (PRO) eftersom metoden framför allt används för att förbättra resultatet efter indexoperationen. Forskningen inom PRO efter AFT är sparsam och av låg kvalitet. Några av utmaningarna i utförandet av studier med hög kvalitet inom AFT är att det inte finns någon naturlig jämförelsegrupp samt att det inte finns några validerade frågeformulär som är anpassade för att undersöka PRO för AFT. I en prospektiv fallserie har vi visat patientrapporterade förbättringar två år efter AFT av bland annat bröstets estetik, mjukhet och ärr. Men även smärta, vilja att visa sig naken för en partner, se sig själv naken, känsla av att känna sig sexuellt oattraktiv, möjlighet att hitta passande BH samt vilja att delta i fysiska aktiviteter i offentliga miljöer². AFT är en metod med få svåra komplikationer. Komplikationsfrekvensen är 5–10 procent och 80–90 procent är av grad I enligt Clavien-Dindo-klassificering.

Fettnekroser och oljecystor står troligen för över hälften av alla komplikationer. Hematom, förkalkningar och striae har också rapporterats. Mindre vanliga komplikationer är infektioner, serom och pneumothorax³. Det ökade behovet av radiologiska undersökningar efter AFT tycks ligga runt 20 procent. 13–18 procent av patienterna har postoperativa radiologiska förändringar. <5 procent av förändringarna behöver utredas vidare med biopsi. De vanligaste radiologiska fynden är cystor (10–30 procent), fettnekros (cirka 10 procent), förkalkningar (<10 procent), suspekta knölar (cir-

ka 5 procent) och cancerrecidiv (<5 procent)^{3,4}. Det är inte ovanligt att patienter som genomgått AFT söker för knöl i bröstet i efterförloppet. I utredningen av dessa bör förstahandsvalet vara ultraljud. Det har visats, som för övrig befolkning, att ultraljud bäst identifierar cystor efter AFT^{3,4}. Man har också kunnat visa att ultraljud är en tillförlitlig metod för att skilja mellan godartade och maligna förändringar efter AFT.

MOTSTRIDIG EVIDENS

Det har länge diskuterats huruvida AFT ökar risken för bröstcancerrecidiv. I experimentella studier i annan vävnad än bröst, har transplantation av mesenkymala stamceller (MSC) *in vivo* och *in vitro* undersökts och man har visat att MSC verkar främja tumörtillväxt och stimulera ett inflammatoriskt mikroklimat som är gynnsamt för tumörceller. Motsatt har andra studier visat att MSC hämmar tumörbildning och framkallar apoptos vid hud- och blodcancer. Evidensen är också motstridig i bröstvävnad. MSC och AFT har visat sig ha en immunosuppressiv effekt som möjliggör tumörtillväxt och metastaskapacitet i djurstudier och i *in vitro*-experiment⁵⁻⁸. Det har föreslagits att fettcellsderiverade MSC (AD-MSC) främjar en inflammatorisk miljö som stimulerar tumörväxt men att MSC inte inducerar neoplas i frisk fettvävnad⁹. Det finns inga publicerade studier om effekten av MSC på tumörceller i strålad bröstvävnad men i en ny studie på möss stimulerade AFT inte tumörtillväxt och dessutom sågs det en minskning av tumörcellernas proliferationshastighet¹⁰. Recidivrisken har undersökts i ett litet antal kliniska studier med god kvalitet i vilka man inte har kunnat se någon ökad frekvens.

Genomgående för studierna är dock ett för litet antal patienter för att kunna dra några direkta slutsatser. 2018 gjordes en metaanalys av onkologisk säkerhet för AFT. Man undersökte incidens rate för lokoregionalt recidiv (LRR) och 59 studier och 4 292 patienter inkluderades. Genomsnittlig uppföljningstid var 5,7 år för AFT-patienter. En metaanalys av sju matchade kohorter visade en LRR incidens rate skillnad på -0,15 procent (95 % C.I. -0,36 - 0,07, p = 0,419) per år mellan fall och kontroller. Metaanalys av omatchade kohorter visade en signifikant incidens rate skillnad på -0,27 procent (95 % C.I. -0,43 - -0,11, p = 0,004) per år, vilket indikerar att AFT skyddar mot LRR. Det senare resultatet är förmodligen en effekt av suboptimal studiedesign med omatchade kontroller. Poolad data från fallserier och kohortstudier användes för att beräkna incidens rates för LRR. Den totala incidensen var 0,73 procent per år. Metaanalyser av subgrupper visade en årlig incidens rate på 0,79 procent för mastektomerade patienter, 0,57 procent för patienter som genomgått bröstbevarande kirurgi samt 0,83 procent för invasiva tumörer och 0,45 procent för in situ karcinom¹¹. För några år sedan visade en forskningsgrupp att in situ karcinom hade förhöjd risk för LRR men i en ny förfinad studie kunde de dra slutsatsen att detta inte var fallet. Större studier av hög kvalitet är önskvärt för att bekräfta tidigare resultat. Sammanfattningsvis har det befarats att AFT kan främja bröstcancerrecidiv baserat på *in vitro*-studier på huvudsakligen andra vävnader. Klinisk forskning

har inte fullt ut kunnat motbevisa detta men aktuella data tyder på att AFT inte inducerar LRR.

FÖRBÄTTRAD HUDKVALITET

Det är välkänt att strålbehandling har en negativ inverkan på resultatet efter bröstkirurgi och bröstrekonstruktioner. Kronisk stråldermatit och strålinducerad fibros (RIF) ökar komplikationsfrekvensen, antalet havererade rekonstruktioner och försämrar det estetiska resultatet¹². Patienter som har genomgått strålbehandling rapporterar sämre resultat och tillfredsställelse efter bröstrekonstruktion. Vidare behöver dessa patienter ofta fler AFT-procedurer med mindre fettvolym för att uppnå önskat resultat. Inte långt efter att AFT började användas i bröstrekonstruktionssyfte såg man att de patienter som hade strålbehandlats inte bara fick effekt av fett som utfyllnad. Det visade sig att många patienter även fick förbättrad hudkvalitet i strålade områden efter AFT. Följaktligen började man studera om AFT kan användas för att behandla RIF och stråldermatit.

Strålskadorna uppstår ofta tidigt efter behandlingen, men kan komma långt senare och kvarstå i flera år. Det finns nu flera human- och djurstudier som visar en regenerativ effekt i den vävnad som behandlats med AFT^{13,14}. Man har tydligt kunnat påvisa färre telangiektasier, minskad atrofi, ödem och fibros efter AFT till strålade och rekonstruerade bröst. Vidare har man kunnat minska smärta avsevärt och ökat livskvaliteten för mastektomerade och strålade kvinnor¹⁴. I en italiensk studie behandlades 20 kvinnor med LENT-SOMA (graderingsverktyg för strålskador) grad 3 (svåra symtom) eller grad 4 (irreversibel funktionell skada) med AFT, och de lyckades sänka LENT-SOMA-graden avsevärt. Fyra av patienterna med preoperativ grad 4 minskade till 0, vilket innebär att de blev botade¹⁵.

De biologiska mekanismerna som sker vid AFT till strålskadad vävnad har primärt undersökts i djurmodeller och är ofullständigt kartlagda. Då huvudorsakerna till RIF och stråldermatit tycks vara kronisk hypoxi och inflammation finns det skäl att tro att AD-MSC spelar en nyckelroll för de positiva effekterna av AFT som vi ser kliniskt. I djurstudier har man kunnat visa att humana AD-MSC kan utsöndra VGF (vascular endothelial growth factor) när de injiceras i möss, speciellt i en hypoxisk miljö. Vidare har AD-MSC-berikad AFT visats kunna ge en fullständig återhämtning av epidermis, tidigare lymfocytinfiltrering (tecken på läkning) och ökad vaskularisering vilket var helt frånvarande hos obehandlade¹⁵. Även AFT utan berikning har visats ge ökad mikrocirkulation samt minskad dermisförtjockning och kollagenmängd vilket leder till bättre hydrering och mindre fibros^{13,16}. Det råder fortfarande en brist på kunskap på molekylär och genetisk nivå.

HYPOTESGENERERANDE STUDIE

Vi genomförde en humanstudie där strålningens inverkan på bröstfettvävnad och AFTs inverkan på strålad bröstfettvävnad undersöktes på genexpressionsnivå¹⁷. Vår hypotes var att strålskador i bröst kan orsakas av patologiska genuttrycksförändringar i subkutana fettet och att AFT till området kan påverka genuttryck i vävnaden. Detta var, oss ve-

terligen, inte tidigare gjort och studien är i stor utsträckning hypotesgenererande. Trettio unilateralt strålbehandlade patienter inkluderades. Fettvävnadsbiopsier togs vid samma tidpunkt från både det strålbehandlade bröstet och det kontralaterala bröstet, det senare som intern kontroll. Proceduren upprepades med bilaterala biopsier ungefär ett år efter att patienterna genomgått AFT till det strålbehandlade bröstet. RNA från biopsierna extraherades och analyserades med microarray för att göra en global genuttrycksanalys för biopsierna. För att få så robusta resultat som möjligt exkluderades alla patienter med avsaknad av en eller flera biopsier alternativt otillräcklig RNA-kvalitet eller -kvantitet i en eller flera biopsier. Tio patienter och 40 biopsier kvarstod för slutlig analys.

Global genuttrycksanalys (global gene expression profiling) är en effektiv analys av vilka gener som uttrycks och uttrycksnivåer för tusentals gener samtidigt. För att identifiera relevanta biologiska signaleringsvägar som de uttryckta generna ingår i gjordes Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). Genuppsättningar som är involverade i specifika signaleringsvägar har tidigare kategoriserats i stora databaser som sedan går att samköra med resultaten från en microarrayanalys, GSEA.

I denna studie använde vi oss av databasen Molecular Signatures Database Hallmark Gene Set Collection. Resultaten från microarray analyserades i två steg. Analys I: effekten av strålning på bröstfettvävnad. Analys II: effekten av AFT på strålbehandlad bröstfettvävnad. I den första analysen jämfördes genuttryck i de strålade och icke-bestrålade preoperativa biopsiparen och skillnaden i uttryck (fold change) beräknades. Cirka 30 000 gener hade signifikant förändrat uttryck (var dysreglerade) jämfört med den icke-strålade kontrollsidan. De 3 000 mest dysreglerade gentranskripten valdes ut för GSEA-analys. Denna selektion gjordes för att skala bort irrelevanta, lågt signifikanta gener från analysen.

I den andra analysen utgick vi från de 3 000 gener som identifierats i analys I. Fold change beräknades återigen men nu för gentranskripten från de postoperativa biopsiparen. Vi jämförde fold change för de preoperativa och de postoperativa biopsiparen. Parat t-test användes och beräkningar gjordes för varje patient och gentranskript i syfte att detektera gener som signifikant påverkats av strålning och dysreglerats och därefter påverkats av AFT och normaliserats jämfört med kontrollsidan. De gener som var påverkade i båda stegen (hög eller låg preoperativ fold change jämfört med postoperativ fold change nära 1) analyseras vidare med GSEA för att identifiera biologiska signaleringsvägar som är förknippade med en effekt orsakad av AFT. I den första analysen var genen för connective tissue growth factor (CTGF) bland de mest dysreglerade ($p = 0,0003$). CTGF ingår i signaleringsvägen för epitelial-mesenkymal transition (EMT) som var den mest signifikanta av de 45 signaleringsvägarna som GSEA genererade. Interferon gamma respons (IFN γ) var den näst mest strålpåverkade signaleringsvägen och längre ned på listan återfanns även hypoxi (p -värden sträckte sig från $1,29 \times 10^{-24}$ till $0,023$ för 45 signaleringsvägar). I analys II fann vi att 575 (19 pro-

cent) av de 3 000 gentranskripten som undersöktes hade signifikant normaliserats i uttrycksnivå efter AFT (p-värden sträckte sig från $1,02 \times 10^{-4}$ till 0,013). CTGF återfanns bland de normaliserade gentranskripten ($p = 0,004$). GESA av de 575 generna avslöjade 13 signifikanta signaleringsvägar. Den mest påverkade var IFN γ ($p = 1,02 \times 10^{-5}$) följt av hypoxi ($p = 6,38 \times 10^{-5}$) och längre ner även EMT.

Patologin är oerhört komplex. Denna studie visar att dessa kroniska cell-signaleringsmönster kvarstår flera år efter att strålbehandlingen givits, men att mönstren kan brytas med AFT.

INTRESSANTA FYND

Samtliga vägar som påverkats av AFT fanns också bland de 45 som påverkats av strålning. Fynden är intressanta då EMT, IFN γ och hypoxi har en stark koppling till RIF. CTGF är involverad i fibrosutvecklingen bland annat genom fibroblastrekrytering och myofibroblastutveckling. Dessa celler deponerar stora mängder extracellulär matrix vilket leder till fibros. Efter strålning uppstår en kronisk inflammation som delvis styrs av IFN γ . Den inflammatoriska miljön bidrar till hypoxi som vidmakthåller inflammationen. Inflammationen påverkar epitelceller att genomgå EMT och i slutändan bli fibroblaster. Patologin är oerhört komplex. Denna studie visar att dessa kroniska cell-signaleringsmönster kvarstår flera år efter att strålbehandlingen givits, men att mönstren kan brytas med AFT.

REFERENSER

1. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg.* 1995;19(5):421-5. Epub 1995/09/01.
2. Lindegren A, Schultz I, Wickman M. Improved patient-reported outcomes after autologous fat transplantation and corrective surgery after breast surgery. *Journal of plastic surgery and hand surgery.* 2019;53(2):111-8. Epub 2019/01/18.
3. Groen JW, Negenborn VL, Twisk DJ, Rizopoulos D, Ket JC, Smit JM, et al. Autologous fat grafting in onco-plastic breast reconstruction: A systematic review on oncological and radiological safety, complications, volume retention and patient/surgeon satisfaction. *Journal of plastic reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS.* 2016;69(6):742-64. Epub 2016/04/18.
4. Claro F, Jr., Figueiredo JC, Zampar AG, Pinto-Neto AM. Applicability and safety of autologous fat for reconstruction of the breast. *The British journal of surgery.* 2012;99(6):768-80. Epub 2012/04/11.

5. Kamat P, Schweizer R, Kaenel P, Salemi S, Calcagni M, Giovanoli P, et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells May Promote Breast Cancer Progression and Metastatic Spread. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2015;136(1):76-84. Epub 2015/06/26.
6. Ljubic B, Milovanovic M, Volarevic V, Murray B, Bugarski D, Przyborski S, et al. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Scientific reports.* 2013;3:2298. Epub 2013/07/31.
7. Martin-Padura I, Gregato G, Marighetti P, Mancuso P, Calleri A, Corsini C, et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer research.* 2012;72(1):325-34. Epub 2011/11/05.
8. Massa M, Gasparini S, Baldelli I, Scarabelli L, Santi P, Quarto R, et al. Interaction Between Breast Cancer Cells and Adipose Tissue Cells Derived from Fat Grafting. *Aesthetic surgery journal / the American Society for Aesthetic Plastic surgery.* 2016;36(3):358-63. Epub 2015/10/27.
9. Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, Villani L, Zanini V, Petrolo G, et al. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget.* 2014;5(3):613-33. Epub 2013/12/12.
10. Tsuji W, Valentin JE, Marra KG, Donnenberg AD, Donnenberg VS, Rubin JP. An Animal Model of Local Breast Cancer Recurrence in the Setting of Autologous Fat Grafting for Breast Reconstruction. *Stem cells translational medicine.* 2018;7(1):125-34. Epub 2017/12/29.
11. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst R. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *The British journal of surgery.* 2018. Epub 2018/06/07.
12. Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast cancer research and treatment.* 2013;142(3):591-601. Epub 2013/11/22.
13. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2007;119(5):1409-22; discussion 23-4. Epub 2007/04/07.
14. Panetti P, Marchetti L, Accorsi D. The serial free fat transfer in irradiated prosthetic breast reconstructions. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(5):695-700. Epub 2009/06/02.
15. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, Riccobono D, Herodin F, Meinel V, et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome. *PloS one.* 2012;7(2):e31694. Epub 2012/02/22.
16. Garza RM, Paik KJ, Chung MT, Duscher D, Gurtner GC, Longaker MT, et al. Studies in fat grafting: Part III. Fat grafting irradiated tissue--improved skin quality and decreased fat graft retention. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2014;134(2):249-57. Epub 2014/07/30.
17. Lindegren A, Schultz I, Sinha I, Cheung L, Khan AA, Tekle M, et al. Autologous fat transplantation alters gene expression patterns related to inflammation and hypoxia in the irradiated human breast. *The British journal of surgery.* 2019. Epub 2019/02/26.

ANNA LINDEGREN, SPECIALISTLÄKARE,
VERKSAMHETSOMRÅDE KIRURGI, SÖDERSJUKHUSET, STOCKHOLM,
ANNA.LINDEGREN@SLL.SE



Nationellt Vårdprogram Prostatacancer NU UPPDATERAT!

I version 4.0 rekommenderas Zytiga® (abirateronacetat) vid såväl metastaserad nydiagnosticerad hormon känslig som metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.¹

ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES²

Nationellt Vårdprogram Prostatacancer Version 4.0 Information gällande Zytiga®

NYTT:

Primär behandling av fjärrmetastaser (sektion sektion 12.5.3):

”Tillägg av abirateron vid start av kastrationsbehandling kan erbjudas patienter med nydiagnosticerad sk högrisk fjärrmetastaserad prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt ... **De som inte bedöms lämpliga ska värderas för abirateron.**”¹

ZYTIGA® (abirateronacetat)

Filmdragerade tabletter 500 mg. ATC-kod: L02BX03. Rx. ZYTIGA ingår i läkemedelsförmånen för nydiagnosticerad högrisk metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) när docetaxel inte är lämpligt samt för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnosticerad högrisk metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Kontraindikation:** Överkänslighet. Gravt nedsatt leverfunktion. Kontraindicerat i kombination med Ra-223. För varningar

Zytiga® är rekommenderat som tidigare vid mCRPC som första linjens och andra linjens behandling.¹

och försiktighet samt rekommenderad övervakning under behandling var god se fullständig produktinformation. **Biverkningar:** I fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos ≥ 10% av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas. Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit. Datum för senaste översyn av produktresumé 02/2019. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

References:

1. Nationellt Vårdprogram Prostatacancer, Version 4.0
2. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, feb 2019, www.fass.se

... pankreascancer





CYSTISKA PANKREASTUMÖRER:

Förekomst av munbakterier kopplas till svårighetsgrad

Förekomsten av munbakterier i så kallade cystiska bukspottkörteltumörer är kopplat till tumörens svårighetsgrad. Det visar en ny studie från Karolinska Institutet. Förhoppningen är att resultaten kan bidra till bättre diagnostik och behandling av cancer i bukspottkörteln, skriver kirurgen **Asif Halimi**, Karolinska Universitets-sjukhuset, forskaren **Haleh Davanian** och docent **Margaret Sällberg Chen**, båda vid Odontologiska institutionen, Karolinska Institutet.

Pankreascancer i tidig fas är oftast utan symtom, den upptäcks sent hos huvuddelen av de drabbade och har då ofta hunnit bli avancerad eller metastaserad. Majoriteten har därför en obotbar tumör vid upptäckten. Adenocarcinom i pankreas har dessutom en sämre prognos med endast fem procents femårsöverlevnad efter diagnos. Pankreascancer har därför blivit den fjärde vanligaste orsaken till cancerrelaterad död i västvärlden och beräknas bli den näst vanligaste orsaken före år 2030¹. Cystiska tumörer i pankreas är däremot godartade i de flesta fall, en-

bart en bråkdel övergår till cancer. Dessa vätskefyllda pankreascystor är dock mycket vanliga, upp till 20–30 procent av befolkningen kan vara bärare av pankreascystor. Varför cystorna hos vissa individer transformeras och blir invasiva är oklart. Nya resultat från bland annat vår grupp visar att pankreascystor inte alltid är sterila utan kan innehålla bakteriellt DNA och tecken på inflammation. Vår nya studie visar att cystorna med förstadium till cancer innehåller mest bakteriellt DNA samt bakteriella translokationsmarkörer². Vidare ser vi att munbakterierna

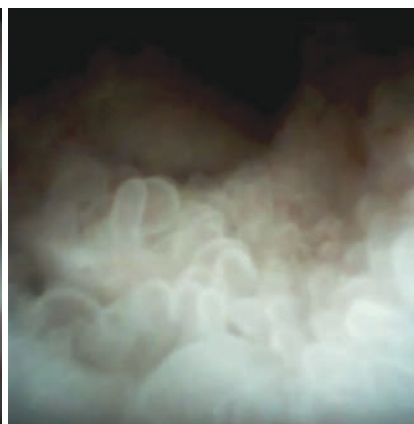
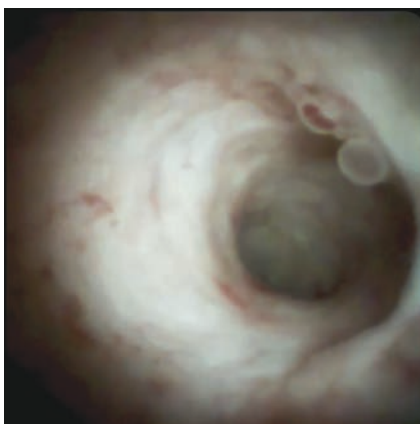


Bild 1: Frisk pankreashuvudgång.

Bild 2: Härd av IPMN i pankreashuvudgången.

Bild 3: Närbild på IPMN i pankreashuvudgången.

Bildserien är tagen av dr Urban Arnelo med intraoperativ SpyGlass.

verkar i biofilm-liknande nätverk i cystvätskan hos gruppen som uppvisar histologiska tecken på höggradig dysplasi och invasiv cancer i pankreas. I våra analyser ser vi också att *Fusobacterium nucleatum* och *Granulicatella adiacens*-bakterierna, som oftast hör hemma i munnen och i saliv, är starkt kopplade till höggradiga dysplastiska förändringar i pankreasvävnad. En intressant koppling mellan bakteriefyndet och pankreasendoskopi är noterad, men detta gäller dock inte alla patienter. Dessa fynd har stor betydelse för diagnostik av cystiska pankreastumörer men även omhändertagandet av denna stora patientgrupp.

HITTAS OFTAST SOM BIFYND

Cancer i pankreas är en relativt ovanlig cancerform, med cirka 1 500 nya fall per år i Sverige. Det är däremot en väldigt allvarlig cancerform där insjuknandehastigheten är ungefär densamma som dödligheten, vilket innebär att knappast någon blir botad. Forskning med olika infallsvinklar pågår för att vända denna trend, och ett område som får alltmer intresse är cystiska förändringar som på sikt kan utvecklas till cancer i bukspottkörteln. Dessa cystor brukar inte ge några kliniska symtom och hittas oftast som bifynd när man genomgår en röntgenundersökning av någon helt annan anledning. Trots att cystor i bukspottkörteln är vanligt förekommande hos cirka 20–30 procent av befolkningen, är det endast en bråkdel av dessa cystor som utvecklas till cancer.

Vissa av dessa pankreascystor eller lesioner är godartade medan andra, i synnerhet slemproducerande intraduktal papillär mucinös neoplasia (IPMN) och mucinös cystisk neoplasia (MCN), är premaligna lesioner^{3,4}, eftersom de kan utvecklas till cancer. Beroende på var dessa cystor sitter i pankreas, delar man upp IPMN i olika grupper; huvudgångs-IPMN där cystor sitter i huvudgången i pankreas, sidogångs-IPMN där cystor sitter i de små gångarna eller en blandning av dessa, så kallade mixed type-IPMN⁵. Huvudgångs-IPMN är associerat med hög risk för cancer (Bild 1–3) och ska genomgå resektion om patienten är operabel^{6,7}. Trots högteknologiskt diagnostiskt redskap, är det många gånger svårt att urskilja slemproducerande cystor, i synnerhet sidogångs-IPMN, från andra godartade lesioner i pankreas⁸. Dessutom finns för närvarande inga metoder till-

gängliga för att på ett tillförlitligt sätt förutse graden av dysplasi associerad med dessa lesioner. Av detta skäl behöver ett stort antal individer regelbunden, livslång radiologisk kontroll och/eller operation. Osäkerheten i diagnostiken gör det svårt att bestämma när kirurgen ska ta fram kniven, det vill säga om och när en cysta har utvecklats till en premalign lesion då kirurgisk resektion är motiverad. I vågskålen ligger en icke försumbar risk för betydande postoperativa komplikationer och viss mortalitet associerad med pankreaskirurgi. Vidare är den nuvarande bristen på kunskap också ett stort hinder för utvecklingen av program för förebyggande kirurgi som helst endast bör utföras hos patienter med potentiellt ”farliga” lesioner, precis innan de övergår i cancer (höggradig dysplasi). Däremot skulle kirurgi som utförts på cystor med endast låggradig dysplasi representera överbehandling, medan kirurgisk resektion av cystor som redan har utvecklats till cancer representerar oönskade underbehandlingar.

JÄMFÖR CYSTVÄTSKA OCH PLASMA

Totalt inkluderade vi 105 patienter i vår studie² där alla patienter var diagnostiserade med någon form av Pankreatisk Cystisk Neoplasm (PCN) och uppfyllde gällande kriterier för kirurgisk behandling. Efter patologisvar var den slutgiltiga diagnosen för patienterna följande; 21 diagnostiserade med icke-IPMN-cystor (MCN eller SCN), 57 med IPMN-cystor samt 27 med IPMN-cystor med invasiv cancer, som vi härnäst väljer att definiera som gruppen Cancer. Utifrån blodprovssvaren erhållna från dessa patienter kunde vi bara notera högre nivåer av S-Ca 19–9, hemoglobin A1c, albumin och bilirubin hos patienterna i Cancer-gruppen och inte hos gruppen icke-IPMN.

Som ett första steg i projektet kvantifierade vi den bakteriella 16S-genen, denna gen finns hos alla bakterier. Vi bestämde oss för att jämföra cystvätska mot plasma tagna från de patienter som genomgått kirurgi. När vi sedan analyserade dessa prover noterade vi att det förekom höga nivåer av bakteriell DNA i cystvätskan från grupperna IPMN och Cancer. Vad som var intressant var att vi även såg att proportionerna av bakterier ökade i takt med svårighetsgraden av cystlesionerna (33,0 % hos icke-IPMN, 59,6 % hos IPMN, 81,5 % hos Cancer). Vi upptäckte även att det före-



låg en korrelation mellan bakteriellt DNA samt inflammationsmarkörer interleukin-1 β (IL-1 β) och bakteriella lipopolysackarider, det vill säga en ökad nivå av bakteriell DNA följdes av en ökad mängd inflammationsmarkörer i cystvätskan. Detta fann vi inte i patienternas plasmaprover, varför vi tror att det snarare är ett lokalt än ett systemiskt fynd, och bekräftades även av de låga CRP-nivåer som vi noterade hos dessa patienter. Mängden LPS i cystvätskan korrelerade också positivt till mängden 16S DNA-kopior och koncentrationen av IL-1 β i cystvätskeproverna och indikerar att det finns en pro-inflammatorisk komponent i cystorna. För att få en närmare inblick i kohorten valde vi att dela upp IPMN-kohorten i två mindre grupper baserat på de histopatologiska utvärderingarna, nämligen IPMN-höggradig dysplasi och IPMN-låggradig dysplasi. När vi jämförde dessa grupper mot varandra, noterade vi att cystvätska från den höggradiga dysplasigruppen hade både högre 16S DNA-kopior och IL-1 β koncentrationer, och inte i plasmaproverna hos samma patienter.

STUDERAR BAKTERIEFLORAN

Då vi visat med våra analyser att det finns bakterier närvarande i cystvätska från pankreas hos patienterna inom diagnosgrupperna IPMN och Cancer, ville vi som nästa steg studera kompositionen av bakteriefloran i dessa prover. Förelåg det möjligtvis en skillnad i den mikrobiella kompositionen beroende på typ av PCN och/eller progression av sjukdomen? För att svara på denna fråga tillämpade vi PacBio sekvenseringsteknologi som ger en omfattande översiktssbild av den fullständiga bakteriesekvensen av 16S-genen som finns närvarande i ett prov. Totalt sekvenserades cystvätskeprover från 35 patienter, varav 14 patienter från gruppen IPMN-låggradig dysplasi, 8 från IPMN-höggradig dysplasi samt 14 från Cancer-gruppen. Våra resultat visade på att det ej förelåg någon signifikant skillnad mellan grupperna med avseende på hypotetiska artenheter eller OTUer (från engelskans Operational Taxonomic Unit, OTU). Vad man däremot kunde fastställa var att på fylumnivå, var det mer homogent med en dominans av Proteobakterier i gruppen IPMN-låggradig dysplasi medan det i IPMN-höggradig dysplasi och Cancer förelåg en mer skild komposition, dominerad av antingen Firmicutes eller Proteobakterier. Däremot, på genusnivå, antydde våra analyser individuella skillnader vad avser den mikrobiella kompositionen i cystvätskan, med avsaknad av en klar distinkt profil på grupp-nivå.

När vi utförde ytterligare analyser på våra data konstaterade vi att det fanns en kompositionell skillnad vad avser den mikrobiella profilen i cystvätska hos proverna. Däremot var denna skillnad oberoende av kliniska faktorer såsom; nyligt intag av antibiotika, användning av protonpumpshämmare (PPI) eller tidigare utförd invasiv endoskopi. Den bakteriella kompositionen kunde inte fullt ut separera proverna vad gäller diagnos, dock kunde vi se att IPMN-höggradig dysplasi skiljde sig anmärkningsvärt från de övriga grupperna. Som nästa steg gick vi vidare med att analysera resultaten på djupet och titta på bakteriepopulationen på specienivå. Trots skillnader i bakteriekompositionen pekade

analyserna mot en samexistens och icke-existens av 38 olika specier. Till exempel visade det sig att den orala patogenen *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) samexisterade tillsammans med tio andra specier, däribland kända orala patogener. Då *F. nucleatum* har visats sig vara associerat till cancer, tittade vi därefter om dessa bakterier kan valideras i en annan kohort med PNC-cyst-tumörer. Mycket riktigt kunde vi se att gruppen IPMN-höggradig dysplasi hade en högre andel av *F. nucleatum*. I en ytterligare kohort av 25 patienter med histologiskt verifierade pankreasdiagnoser kunde vi med vävnadsbiopsierna (tumörmassa över 40 procent) bekräfta ovanstående resultat, det vill säga att *F. nucleatum* var i högre grad förekommande i gruppen IPMN-höggradig dysplasi samt hos gruppen med invasiv cancer. Sammantaget visade våra analyser på ett 15-tal bakteriesläkter som var rikligt uttryckta i de tre diagnosgrupperna. Exempelvis visade det att i gruppen IPMN-höggradig dysplasi fanns det förhöjda nivåer av bakteriella DNA från genus *Granulicatella*, *Serratia* och *Fusobacterium*, men däremot lägre nivåer av *Methylobacterium*, *Sphingomonas* samt *Propionibacterium*. De sistnämnda var i emellertid mer uttryckta i de övriga diagnosgrupperna (IPMN-låggradig dysplasi och Cancer).

INVASIVA ÅTGÄRDER PÅVERKAR

Slutligen ville vi se om det fanns några kliniska faktorer hos patienterna som möjligtvis kunde påverka mängden bakteriell DNA som vi fann i cystvätskan från pankreas. Vi valde att inkludera tre olika faktorer i våra korrelationsanalyser, dokumenterat intag av antibiotika, och/eller protonpumpshämmare (PPI) samt utförd invasiv endoskopi (som kan vara en potentiell väg för bakterier att ta sig ner till bukspottkörtelgången). Våra resultat pekade på att patienter med tidigare utförd invasiv endoskopi (pre-operativt) hade mer bakterier i cystvätskeproverna. Dock var detta oberoende av det totala antalet endoskopiska undersökningar hos patienterna, mängden *F. nucleatum* eller inflammationsmarkör. Efter att vi delat upp patienterna utifrån deras anamnes av utförda pre-operativa invasiva endoskopier, visade det sig att patienterna i grupperna IPMN-höggradig dysplasi och Cancer, som aldrig tidigare utfört pre-operativ invasiv endoskopi, också hade höga nivåer av 16S DNA-kopior i cystvätska jämfört med den godartade tumörgruppen (SCN), vilket stämmer överens med vad vi kunde se bland alla patienter i denna kohort. Våra resultat bekräftades även av en jämförbar positiv korrelation mellan 16S DNA- och IL-1 β hos patienter med eller utan utförda pre-operativa invasiva endoskopier. Användning av PPI, som i tidigare studier visats medföra förändringar i kompositionen av tarmfloran samt även en ökad risk för bakterie-translokation och enteriska infektioner, visades sig inte påverka kvantiteten av intracystisk bakteriell 16S DNA, IL-1 β eller *F. nucleatum*.

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Med tanke på bristen på effektiv behandling av pankreascancer är tidig diagnostik och förebyggande åtgärder/operationer det enda hoppet att minska den associerade dödligheten. Vårt projekt har en stor betydelse inte bara för patienter med pankreascancer, där vi försöker arbeta fram

bättre diagnostiska verktyg, utan också för en större grupp av individer i samhället som bär på cystiska lesioner med potentiell risk för cancerutveckling. En del av dessa individer har kända cystiska tumörer och därför ingår de i vårt surveillanceprogram där de genomgår regelbundna röntgenkontroller. Bristen på metoder eller markörer som gör det möjligt att skilja mellan godartade pankreascystor och potentiellt maligna lesioner och svårigheten att bestämma i vilket stadium progressionen från ett förstadium till cancer har utvecklats, är orsakerna bakom övervakning av en betydande del av befolkningen. Förutom psykisk påfrestning, innebär dessa regelbundna kontroller också en stor ekonomisk börda på sjukvårdssystemet, vilket inte är kostnadseffektivt ur ett socioekonomiskt perspektiv, då pankreascancer är en relativ ovanlig sjukdom.

Vår studie indikerar att det finns ett nätverk av munhålebakterier i pankreascystor under progression av IPMN till cancer, vilket är i linje med den alltmer framväxande länken mellan salivens orala mikrobiom och pankreascancer i forskningslitteraturen^{9,11,12}. Då intratumorala bakterier bryter ned Gemcitabin-cytostatika under pankreascancerbehandling skulle antimikrobiella medel eventuellt kunna förbättra behandlingseffekten¹⁰. Vår förhoppning är att vårt resultat kan bidra till att förbättra behandlingsrespons och diagnostiseringsprecisionen av premaligna pankreaslesioner. Detta skulle inte bara förbättra identifiering av patienter med botbar pankreascancer, utan också skona patienter med godartade pankreascystor från överbehandling. Vad som är spännande att utforska är att undersöka om cancer-risken kan reduceras genom att bryta bakteriespridning till pankreas, genom att exempelvis hålla en god munhälsa alternativt en riktad antimikrobiell behandling särskilt hos denna patientgrupp.

REFERENSER

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-21.
2. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaan H, Lu L, Davanian H, Healy K, et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut.* 2019.
3. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serosc cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut.* 2016;65(2):305-12.
4. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Kloppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):703-11.
5. European Study Group on Cystic Tumours of the P. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789-804.
6. Del Chiaro M, Beckman R, Ateeb Z, Orsini N, Rezaee N, Manos L, et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg.* 2019.
7. Ateeb Z, Valente R, Pozzi-Mucelli RM, Malgerud L, Schlieper Y, Rangelova E, et al. Main pancreatic duct dilation greater than 6 mm is associated with an increased risk of high-grade dysplasia and cancer in IPMN patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(1):31-
8. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(6):512-8.
9. Mitsuhashi K, Noshio K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget.* 2015;6(9):7209-20.
10. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science.* 2017;357(6356):1156-60.
11. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012;61(4):582-8.
12. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2018;67(1):120-7.

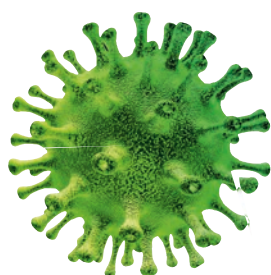
ASIF HALIMI, KIRURG OCH DOKTORAND, ÖVRE ABDOMINELL KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, OCH INSTITUTION FÖR KLINISK VETENSKAP, INTERVENTION OCH TEKNIK, KAROLINSKA INSTITUTET, ASIF.HALIMI@KI.SE



HALEH DAVANIAN, FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR ODONTOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, HALEH.DAVANIAN@KI.SE



MARGARET SÄLLBERG CHEN, DOCENT OCH FORSKARGRUPPLEDARE, INSTITUTIONEN FÖR ODONTOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, MARGARET.CHEN@KI.SE



THE ONLY IMMUNOTHERAPY APPROVED IN STAGE III NSCLC FOLLOWING CRT*



durvalumab

Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMPROVES OS AND PFS VS PLACEBO¹



INDIKATION

IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

* CRT: chemoradiation therapy. 1. IMFINZI Summary of Product Characteristics. www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad bevakning

Imfinzi® (durvalumab), L01XC28, 50 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning, Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, Rx, EF.

Indikationer: IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT). Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Varningar och försiktighet: Immunmedierade biverkningar kan uppkomma. För mer information kring hantering av dessa, se produktresumén.

Senaste översyn av produktresumén: 2018-09-21. För ytterligare information och priser se www.fass.se

HON LEDER

NÄTVERKET MOT CANCER

– envis arbetsmyra med internationell erfarenhet



Att kalla Margareta Haag internationell är ett kraftigt understatement. Det går snabbare att räkna upp länder hon inte besökt och/eller bött i än motsatsen. Hon har också alltid varit en skicklig nätverkare och föreningsmänniska. Som nybliven ordförande för Nätverket mot cancer (NMC) kommer nu alla hennes samlade erfarenheter väl till pass – inte minst den egna erfarenheten av att leva med en kronisk cancersjukdom.

När vi träffas har Margareta Haag precis haft sin debut som NMC:s ordförande i rollen som värd för Världscancerdagen som i år arrangerades för tionde gången och samlade drygt 200 deltagare. Dagen avslöpte väl och evenemanget fick mycket uppmärksamhet i media.

– Det var inte det lättaste att få till ett bra program med de rätta personerna, främst på grund av allt strul med valet. Men vi lyckades trots allt få nya socialministern Lena Hallengren att ställa upp, berättar Margareta Haag med ett nöjt leende. NMC:s starka intressepolitiska engagemang är välkänt.

En utmärkt glad och pigg nätverkare men också enviss som synden – Margareta Haag har kämpat länge för en bättre cancervård.

A photograph of an elderly woman with short white hair and glasses, wearing a light blue long-sleeved top and dark trousers. She is walking from left to right in a modern office environment with white desks and colorful shelves in the background. The image has a slight motion blur effect.

// Det råder ingen tvekan om att Margareta är en utåtriktad och engagerad föreningsmänniska med en stark förmåga att knyta kontakter och utveckla samarbeten.



Hon har precis fyllt 74 år och har varit vice ordförande i NMC sedan 2015. Hon är även ordförande för Svenska Ödemförbundet och har under många år arbetat för den internationella organisationen International Federation of Biomedical Laboratory Science (IFBLS) som verkar för att stärka laboratorieassistenternas (numera biomedicinska analytiker) villkor i hela världen.

FÖRSTA CANCERBESKEDET 1994

Att alla frågor som rör cancer sedan länge ligger henne varmt om hjärtat är ingen slump.

– Jag fick min första cancerdiagnos senvåren 1994. En knöl i ljumskan som företagsläkaren trodde var ett ljumskbräck visade sig så småningom vara lymfom. Visst var jag trött under våren men jag trodde det berodde på att jag reste för mycket.

– Vid tidpunkten för det första besöket hos doktorn var jag så himla upptagen av mitt jobb. Jag tänkte ta itu med bräcket efter sommaren och gick runt med den där knölen ända till september i tron att det var något ofarligt. Jag hade inga andra symptom än trötthet och kunde inte föreställa mig att detta skulle kunna vara cancer, säger hon och berättar att den enda relation hon tidigare haft till cancer var att hennes mormor dog i sjukdomen.

När Margareta börjar berätta om vilket liv hon levde fram till sjukdomsdebuten – och även efteråt för den delen – är det lätt att få förståelse för att hon då för 25 år sedan tyckte att hon inte riktigt ”hade tid” att vara sjuk.

Ett lustigt siffersammanträffande är att hon nu varit sjuk lika många år som hon sammanlagt bott utomlands, nämligen 25.

– Jag är född i Stockholm och gick ut skolan med normalkompetens, som det hette då, 1962. Eftersom jag inte ville ta studenten skickade min pappa mig till Schweiz där jag pluggade språk, franska, spanska och engelska. Jag var bara 17 år och bodde – och storrivdes – på en pension i Neufchatel i två år.

Trots att hon fyllt 74 år och lever med en kronisk cancersjukdom är Margareta Haag alltid i rörelse.

Därefter ”pinade” hon sig igenom det hon kallar för en riktig tjejskola, sekreterarskolan Barlock i Stockholm.

– Ja, det där var nog inte riktigt min grej, säger hon sakligt och fortsätter berätta.

– När jag fyllt 21 flyttade jag till Alicante och så småningom sökte jag mig till Madrid för att hitta arbete som översättare.

Hon fick ett vikariat på Svenska Handelskammaren som sekreterare och översättare och därefter en tjänst som chefssekreterare och översättare på dåvarande LM Ericssons spanska bolag.

ROLIGA ÅR I MADRID

– I samband med flytten till Madrid minns jag att min pappa sa ”du kommer att åka hem inom tre månader” men oj, så fel han hade. Jag och min medföljande bästis hade två makalöst roliga år i Madrid. Och det var där jag träffade min man som var i Madrid på sitt livs första tjänsteresa för dåvarande LM, numera Ericsson.

Paret träffades den 3 september 1967, Margareta minns omläggningen till högertrafik bättre än de flesta av oss....

Kort därpå var det dags för den första gemensamma utlandstjänstgöringen.

– Vi flyttade till Rio i Brasilien 1969 och bodde där i tre år. Helt underbara år, minns Margareta som arbetade som översättare och var upptagen med dottern som föddes där och nu är 49 år.

Sedan blev det några år i Sverige där sonen föddes 1973.

– Det var under åren i Sverige jag blev engagerad i Svenska laboratorieassistentföreningen och dess internationella federation.

1982 fick maken Olle en tjänst i Sydkorea och hela familjen storrivdes där också. Därefter blev det tre år i Hongkong och 1988 var det dags att komma tillbaka till Sverige, till den bostad i Saltsjöbaden där paret fortfarande bor.

– Det var inte det lättaste att återvända hem måste jag erkänna. Allt var ändrat, banksystemet, bussarna, skolan höll inte alls samma standard som vi varit vana vid. Nej, det var faktiskt ganska svårt att anpassa sig till livet här. Jag uppskattade verkligen vårt internationella liv, jag älskar att vara i rörelse

och träffa olika slags människor. Och jag är glad att vi har ett hus i södra Spanien, ett av mina favoritländer dit vi reser så ofta som möjligt.

Men Margareta behövde inte sakna sin internationella tillvaro länge. Hon fick ganska snart en tjänst som VD för IFBLS, ett arbete som innebar mycket samarbete med WHO i Geneve för att utveckla ett gränsövergripande strategiskt policyarbete för att förbättra labbassistenters, idag biomedicinska analytikers, arbetsvillkor i alla länder.

VILL RÖRA SIG I VÄRLDEN

– Det blev en spännande tillvaro med många världskongresser och många resor. Jag var också vice ordförande i organisationen SWEA Stockholm och nu när jag fick röra mig mycket i världen – vi tillbringade bland annat tre år i Sri Lanka där vi har ett hus kvar – trivdes jag bra med att vara huvudsakligen bofast i Stockholm.

Det råder ingen tvekan om att Margareta är en utåtriktad och engagerad föreningsmänniska med en stark förmåga att knyta kontakter och utveckla samarbeten.

– Jo, den beskrivningen stämmer nog ganska bra, säger hon lite försiktigt. Hon har aldrig haft något behov av att framhäva sig själv, hon har bara jobbat på och uppskattat och tagit vara på de möjligheter livet har gett henne.

Livet, ja, det ställdes verkligen på sin spets hösten 1994 när hon mitt i sin hektiska tillvaro fick diagnosen aggressivt Non-Hodgkins lymfom.

– Jag fick bra vård på både Ersta och SÖS och under en period med ASIH men det var ändå en riktigt hemsk tid. Jag mätte så illa av cytostatikabehandlingen och tyckte sedan det var jobbigt att strålas varje dag. Hela behandlingsåret 1994–95 är som ett töcken idag.

När arbetsmyran Margareta stod någorlunda på benen igen mot slutet av 1995, kom nästa dräp.

– Min läkare ringde mig dagen före julafton – ja, precis, dagen före julafton av alla dagar, upprepar hon ilsket. Han meddelade att jag nu hade drabbats av lågmalignt lymfom och skulle få strålbehandling. Det gjorde mig så arg att han gav mig detta helt oväntade besked på telefon precis före jul, men jag fick aldrig möjlighet att skälla ut honom eftersom han omkom i en lavinolycka under julhelgen.

– Prognosen var inte direkt uppmuntrande. Sjukdomen är obotlig och man vet inte riktigt hur den kommer att utvecklas. Men jag blev långsamt bättre och jobbade på så gott jag kunde trots att jag var väldigt försvagad.

Nästa smäll kom ganska snart – vidskepliga personer brukar ju säga att många olyckor kommer i omgångar av tre.

– Efter att ha hostat mycket och haft smärtor i buken konstaterades det att jag hade lymfom i lungan. Och jag tänkte bara – hur i helskotta ska jag kunna orka med detta också.

Trots att sjukvården nu visade sig från sin sämsta sida med sjabbel och förseningar av olika slag tog sig Margareta igenom denna pärs också.

– Men nu insåg jag att jag måste sluta jobba och sade tack och adjö. År 2000 flyttade vi till Singapore och 2003 flyttade vi tillbaka till Hongkong på några år. Eftersom jag inte längre var yrkesverksam låtsades jag att jag hade semester, säger hon med ett skratt.

Att vara överksam är verkligen inget som ligger för henne så inom kort startade hon Svenska Ödemförbundet.

– Jag hade stora problem med ödem och fick ingen bra hjälp med manuellt lymfdränage. Ödem är ett livslångt problem för många av oss och jag tyckte det var hög tid att försöka påverka sjukvården genom att starta en lobbyorganisation.

– Vi driver frågan om att utbilda lymfterapeuter inom högskolan men inte mycket har hänt hittills tyvärr, säger hon och tillägger att det inte betyder att hon givit upp.

– Nej, jag är envis som synden. Att ge upp när det gäller något jag tror på finns inte. Jag kämpar på.

2012 blev Ödemförbundet en av medlemsföreningarna i Nätverket mot

Fakta Margareta Haag:

Ålder: 74 år

Familj: Maken Olle, två vuxna barn och två barnbarn

Bor: Saltsjöbaden, Stockholm

Yrke: Översättare, har varit verksam som Executive Director i IFBLS (den internationella Yrkesföreningen för Labbassistenter), före detta vice ordförande i SWEA Stockholm, ordförande i Svenska Ödemförbundet, verksam i NMC sedan 2012, valdes till ordförande i maj 2018.

Intressen: Att nätverka och påverka, resor, barnbarn, yoga, musik, opera, simning och naturupplevelser.

Cancer och bara tre år senare blev Margareta vice ordförande.

I maj 2018 valdes hon till NMC:s ordförande. Ett uppdrag hon känner sig hedrad av men också lite tveksam till.

– Jag tycker att yngre förmågor borde ta över snart. Jag har numera två barnbarn som jag gärna vill tillbringa mycket tid med. Hälsoförmåga är jag rätt ok, jag rör mig mycket och gör yoga och qigong regelbundet. Men att leva med kronisk cancer innebär ett försvagat immunsystem och en ständig rädsla för återfall. Att arbeta med svårt sjuka människor i NMC innebär ju också en konstant påminnelse om cancer, det är svårt att lägga tankar på sjukdomen åt sidan.

Men i väntan på en ny och yngre ordförande kommer Margareta Haag förstås att sköta sitt uppdrag med klokhet, kraft och engagemang.

– NMC ser mycket fram mot att samarbeta med alla Regionala Cancercentrum i landet. Vi vill bland annat gärna dela våra patientdata med vårderna och vi önskar att alla ”bör” i det Nationella Vårdprogrammet för Cancerrehabilitering snarast ska bytas ut mot tvingande ”skall”, säger hon med glöd och tillägger:

– Det finns hur mycket som helst kvar att göra inom svensk cancervård.

EVELYN PESIKAN
FOTO: BOSSE JOHANSSON



KISQALI® (RIBOCIKLIB)

NY UTÖKAD INDIKATION VID SPRIDD BRÖSTCANCER^{1*}

OBEROENDE AV KOMBINATIONSPARTNER**
ELLER MENOPAUSAL STATUS¹:

- **NYHET:** För **PRE-MENOPAUSALA** kvinnor i kombination med en aromatashämmare/fulvestrant + LHRH-agonist[#].
- **NYHET:** För **POST-MENOPAUSALA** kvinnor i kombination med fulvestrant[#].
- För **POST-MENOPAUSALA** kvinnor i kombination med en aromatashämmare[#].

^{*}För kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.

HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.

^{**}Aromatashämmare eller fulvestrant.

[#]som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling.

LHRH = Luteiniserande hormonfrisättande hormon.

Referens: 1. Kisqali SPC 2018-12-17.

KISQALI (RIBOCIKLIB)

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 17 december 2018. (LO1XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket eller direkt till Novartis på safety.se@novartis.com eller elektroniskt via <https://psi.novartis.com>

 **KISQALI**[®]
ribociklib



Unga med Hodgkins lymfom

*har låg risk
för återfall
– efter två år*

Behandlingen av Hodgkins lymfom är nu så effektiv att unga patienter som inte får återfall inom två år efter avslutad behandling har en förväntad överlevnad som liknar den i befolkningen. Det visar en ny studie som genomförts av forskare vid Karolinska Institutet i samarbete med forskare vid Aalborgs universitetssjukhus i Danmark och Radiumhospitalet i Oslo. Studien refereras här av **Karin Ekström Smedby**, specialistläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och lektor vid Karolinska Institutet.

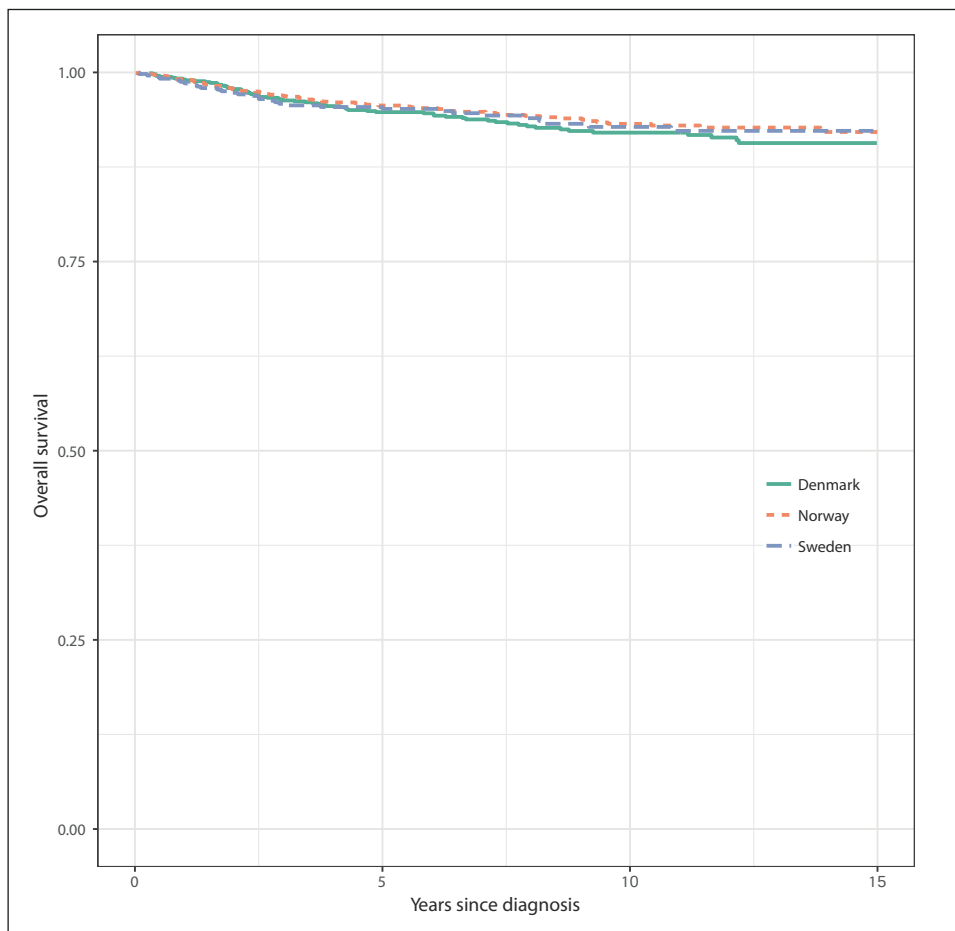


Hodgkins lymfom är en relativt ovanlig malign sjukdom som drabbar cirka 200 personer per år i Sverige. Majoriteten av patienterna (cirka 130) får dock sin diagnos före 40 års ålder vilket gör att det är en av de vanligaste maligniteterna hos unga vuxna. Utan behandling leder sjukdomen till döden, men med intensiv cytostatika- och/eller strålbehandling kan de flesta idag botas. Den relativa 5-årsöverlevnaden på 1960-talet var cirka 40 procent men med intensiv kombinationsbehandling har den gått upp till i snitt över 80 procent och hos yngre till över 90 procent på senare år¹.

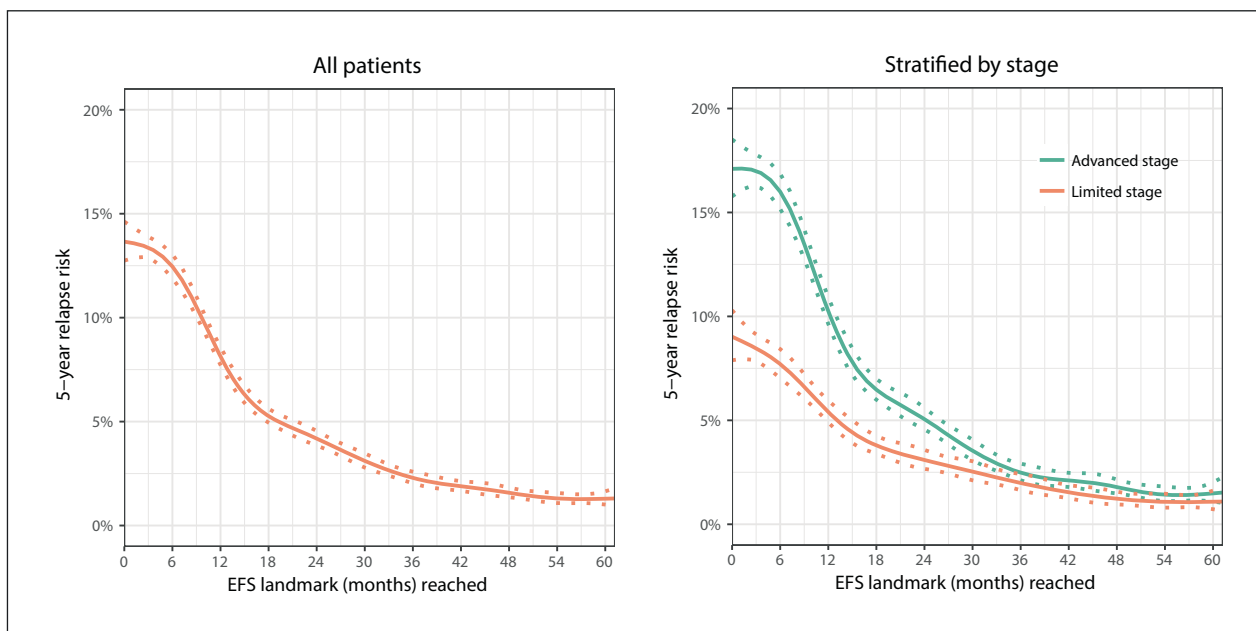
I takt med att prognosen stadigt förbättrats har det blivit viktigt att också förstå risker för allvarliga seneffekter av behandlingen (så som hjärtsjukdom och sekundär malignitet), särskilt bland yngre patienter med lång återstående livslängd, och försöka balansera behandlings-scheman för att minska sen-biverkningarna utan att äventyra effekten.

I en kanadensisk studie omfattande drygt 1 400 patienter med Hodgkins lymfom i åldrarna 18–69 år jämfördes mortaliteten bland patienterna med mortaliteten i en matchad kontrollgrupp i befolkningen. Från denna studie rapporterades en kvarstående ökad risk att dö även ett antal år efter

●●● malignt lymfom



Figur 1. Överlevnad bland unga med Hodgkins lymfom diagnostiserade 2000–2013 i Sverige, Danmark och Norge³.



Figur 2. Risk för primärprogressiv sjukdom och recidiv under de närmaste 5 åren räknat från diagnos och framåt (EFS= event-free survival) bland alla patienter och uppdelat på stadium vid diagnos³.

genomförd Hodgkin-behandling både hos patienter diagnostiserade i tidigare och sena stadier².

RETROSPEKTIV KOHORTSTUDIE

För att ta reda på hur den förväntade livslängden och risken

för återfall vid Hodgkins lymfom ser ut bland unga patienter i Norden, genomförde vi en retrospektiv observationell kohortstudie i Sverige, Danmark och Norge av patienter med klassiskt Hodgkins lymfom diagnostiserade i åldrarna 19–49 år mellan år 2000 och 2013³. Med hjälp av kvalitets-

” Sammanfattningsvis bekräftar denna ”real-world”-studie från de nordiska länderna att det överlag går mycket bra för unga patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som behandlats under 2000-talet i klinisk rutin.

register för lymfom i de tre länderna kunde 2 582 unga patienter identifieras. Genom länkning av kvalitetsregistren mot befolkningsregister i respektive land inhämtades information om dödsfall till och med 2015 i Sverige och till och med 2016 i Danmark och Norge. Återfall identifierades via kvalitetsregistren, länkning mot nationella patientregister och med kompletterande journalgenomgång. Bland de 2 582 patienterna hade 43 procent diagnostiserats i tidigt stadium (Ann-Arbor IA-IIA) och 56 procent i avancerat stadium (IIB-IV). Något fler patienter hade avancerat stadium vid diagnos under den senare delen av studieperioden, sannolikt på grund av ökad användning av PET-CT för att kartlägga sjukdomsutbredning vid diagnos. De flesta patienter fick cytostatika-behandling med ABVD (69,5 procent, mellan 2 och 8 kurer), medan cirka 12 procent behandlades med BEACOPP (6–8 kurer). Ett mindre antal patienter fick PET-styrd behandling med först ABVD och sedan BEACOPP i enlighet med RATHL-studien (”Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma”) som genomfördes under den senare delen av studieperioden⁴. Denna grupp var för liten för att följas upp i den aktuella studien.

Fem-årsöverlevnaden var 95 procent i hela gruppen och lika hög i varje land (Figur 1). Risken för primärt behandlingsrefraktär sjukdom eller återfall i Hodgkins lymfom var 13 procent från diagnos och 5 år framåt (med likadana siffror i varje land även här).

SÅ SÅG ÅTERFALLSRISKEN UT

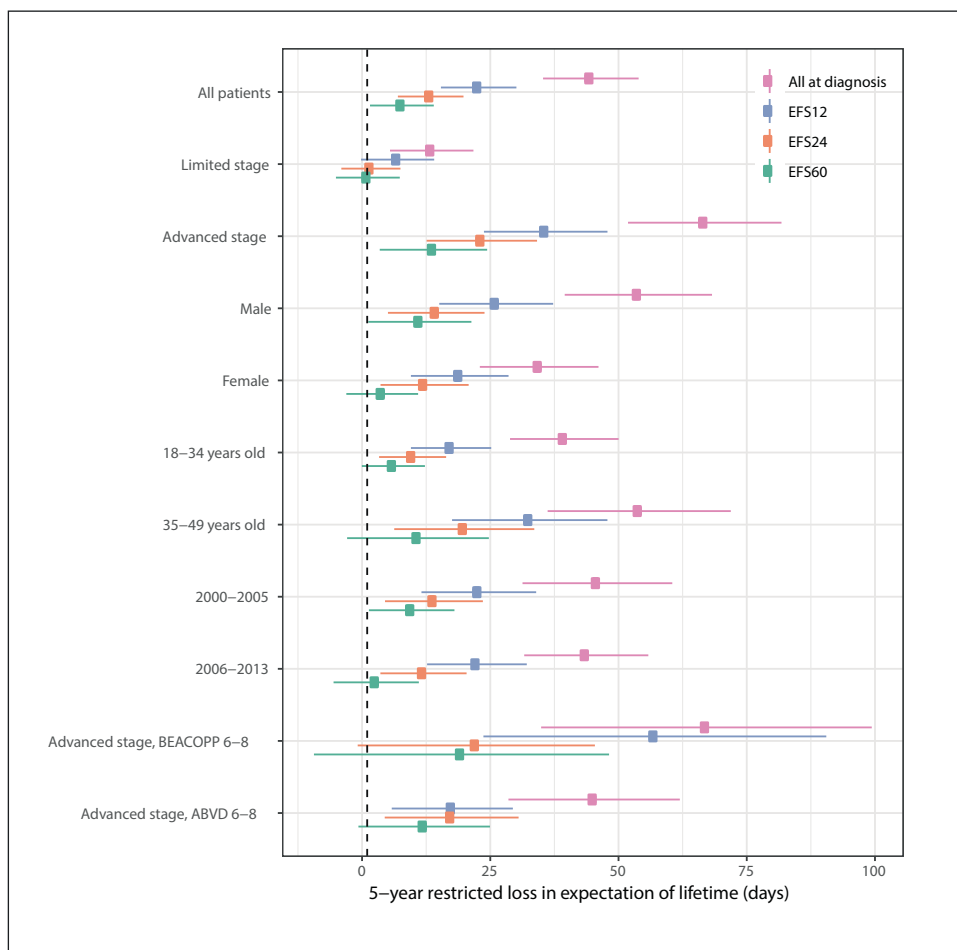
Majoriteten av alla återfall (medräknat behandlingsrefraktär sjukdom) inträffade under de första 2 åren från diagnos, vilket är i linje med den tidigare beskrivna kanadensiska studien². I analyser av hur återfallsrisken förändrades under uppföljningstiden såg vi att en återfallsrisk på 4 procent kvarstod bland patienter som var fortsatt sjukdomsfria 2 år efter diagnos (Figur 2). En risk för återfall på endast 1 procent återstod efter 5 års sjukdomsfrihet från diagnos. I den tidigare kanadensiska studien kvarstod en återfallsrisk på 5,6 procent efter 2 år, men patienterna var lite äldre i den studien vilket kan ha bidragit till en högre skattning.

Räknat från diagnos, i vår studie, var återfallsrisken dubbelt så hög hos de patienter som diagnostiserats i avancerat stadium, som hos de med lågt stadium. Efter 2–3 års uppföljning var dock risken för återfall lika låg i båda grupperna (Figur 2). Återfallsrisken var vidare lägre under den senare delen av studieperioden (2006–2013 jämfört med 2000–2005), vilket delvis kan bero på en mer adekvat stadiindelning och behandling under den senare delen. Intressant nog var återfallsrisken för högriskpatienter selekterade till BEACOPP-behandling inte större än för de som selekterats till ABVD-behandling, trots att de som erhållit BEACOPP-behandling som förväntat hade fler riskfaktorer för återfall. I kompletterande analyser av förlust av förväntad livslängd 5 år framåt sågs inga förluster för patienter diagnostiserade i lågt stadium som var fortsatt sjukdomsfria efter 2 år, medan en viss förlust i förväntad livslängd fortfarande kunde observeras efter 2 års sjukdomsfrihet bland de som diagnostiserats i avancerat stadium (Figur 3).

” Resultaten är värdefulla för patienter, anhöriga och vårdgivare och utgör underlag för information om återfallsrisk som en funktion av uppföljningstid och för planering av kontrollbesök.

GÅR BRA FÖR UNGA PATIENTER

Sammanfattningsvis bekräftar denna ”real-world”-studie från de nordiska länderna att det överlag går mycket bra för unga patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som behandlats under 2000-talet i klinisk rutin. Glädjande nog var risken för återfall mycket låg bland patienter som var sjukdomsfria två år efter diagnos. Från den tidpunkten och framåt var avancerat stadium inte längre förenat med en högre återfallsrisk än lågt stadium, det vill säga sjukdomsstadium vid diagnos tappade i prognostisk betydelse under uppföljningstiden. Resultaten är värdefulla för patienter, anhöriga och vårdgivare och utgör underlag för information om återfallsrisk som en funktion av uppföljningstid och för planering av kontrollbesök. I en tidigare genomgång har det även visats att de flesta återfall inte detekteras via rutinmässiga röntgenundersökningar vid kontrollåterbesök⁵. Resultaten ger stöd för att koncentrera kontrollbesök i syfte att upptäcka återfall hos patienter som uppnått komplett remission på behandling till de första 2 åren efter diagnos. Dock vet vi sedan tidigare att patienterna efter längre tid (>10 år) kan drabbas av senkomplikationer av behandlingen varför kontrollbesök i vården för att identifiera och hantera dessa bör planeras in längre fram. I det senaste reviderade svenska vårdprogrammet för Hodgkins lymfom har man nu med



Figur 3. Förlust av förväntade levnadsdagar de närmaste 5 åren bland alla patienter och utifrån kliniska och demografiska karaktäristika från diagnos och bland patienter som är i remission efter 12, 24 och 60 månader (EFS=even-free-survival)³.

stöd bland annat av denna studie, föreslagit att kontrollbesöken för återfall begränsas till de första två åren (från tidigare 5 år), och att därefter på längre sikt genomföra riktade kontroller för sena biverkningar (så som till exempel mammografi för kvinnor som erhållit strålbehandling där fälten omfattar bröstvävnad).

Styrkor i den aktuella studien är det stora oselektade patientmaterialet och möjligheten att följa upp kliniskt relevanta patientgrupper baserat på sjukdomskaraktäristika och behandling. En svaghet är att enstaka återfall kan ha missats om registreringen varit ofullständig. Resultaten var dock mycket lika i de tre länderna vilket stärker tillförlitligheten. Vidare hade vi inte möjlighet att göra en fullständig värdering av hur eventuella senkomplikationer kan komma att påverka patienternas livslängd då patienter som diagnostiserats och behandlats från år 2000 och framåt hittills max kan följas i 20 år och biverkningarna kan uppträ-

da senare än så. Men de aktuella resultaten inger stort hopp om att vi är på fortsatt rätt väg.

REFERENSER:

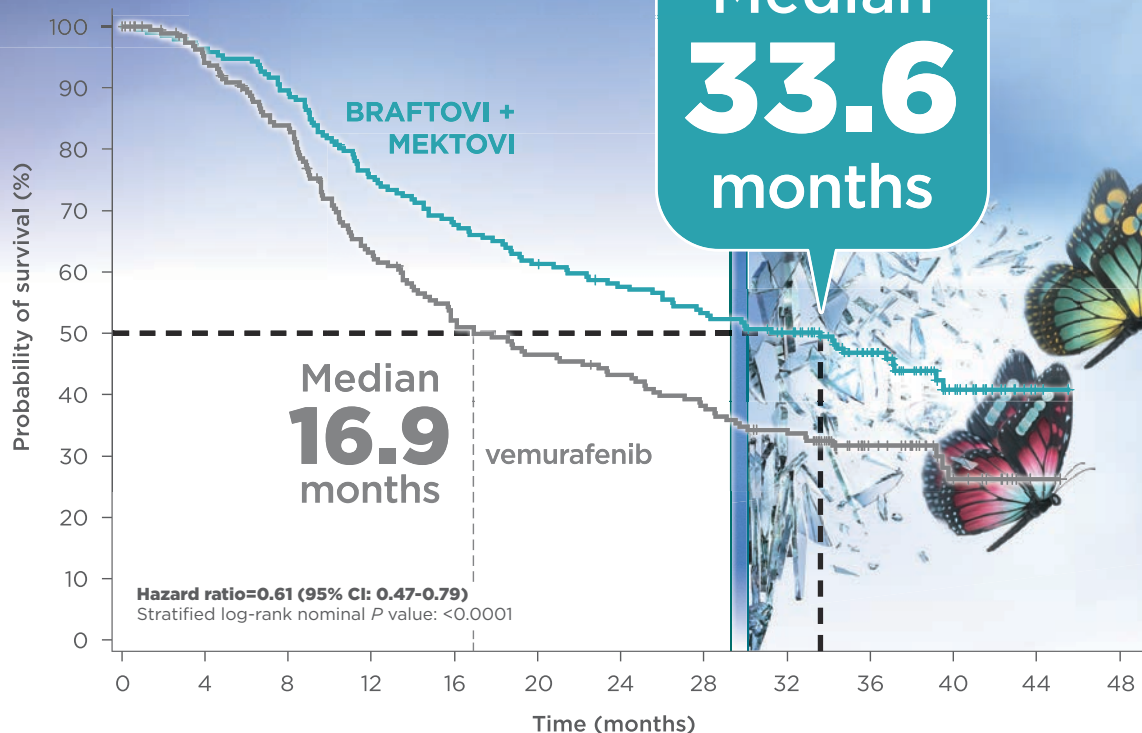
1. Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M et al. Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009 – trends in cure proportions by clinical characteristics. *American Journal of Hematology* 90, 1128-34, 2015.
2. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Classical Hodgkin Lymphoma at Event-Free Survival Time Points and Survival Comparison With the General Population in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 20;34(21):2493-500.
3. Biccler JL, Glimelius I, Eloranta S et al. Relapse risk and loss of lifetime after modern combined modality treatment for young Hodgkin lymphoma patients: A Nordic Lymphoma Epidemiology Group study. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 20;37(9):703-713.
4. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al: Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 374:2419–2429, 2016
5. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *Br J Haematol*. 2016 Apr;173(2):236-44.

KARIN E SMEDBY, SPECIALISTLÄKARE, PATIENTOMRÅDE HEMATOLOGI, PATIENTFLÖDE LYMFOM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LEKTOR, AVD FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI, INST FÖR MEDICIN SOLNA, KAROLINSKA INSTITUTET, KARIN.EKSTROM.SMEDBY@KI.SE



BRAFTOVI in combination with MEKTOVI is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation

Overall survival^a



Patients at risk

BRAFTOVI + MEKTOVI	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

PFS was the primary endpoint of the COLUMBUS study. OS interim analysis was a secondary endpoint with a nominal P value.^{1,2}

^a Median follow-up for OS was 36.8 months (95% CI: 35.9-37.5).²

For complete information, please refer to the SmPCs of BRAFTOVI and MEKTOVI. Enco-Bini_41_1812 12/18

Referenser: 1. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6. 2. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online September 12, 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30500-X.

1% grade 3 photosensitivity¹

4% grade 3 pyrexia

An oral treatment that could be taken with or without food

Braftovi® (encorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46

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:** encorafenib. **Indikation:** encorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar encorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-04-23.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod: L01XE41

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 15 mg. **Verksamma beståndsdelar:** binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med encorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mektovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre-Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

Vädret förändras mitt framför våra ögon, vetenskaplig konsensus knyter mänskliga utsläpp av växthusgaser till störningar i klimatet¹ och Parisavtalet visar vägen mot ett nytt och hållbart samhälle². Detta är ingången till pilotprojektet "tåg till ESMO för klimatet" där målet är att personer från sjukvården, akademien och industrin ska resa tillsammans till Barcelona i september 2019. Akademien orsakar stora utsläpp genom tjänsteresor med flyg. Den årliga ESMO-kongressen med 25 000 besökare är ett relevant exempel. Ett rimligt antagande är att en stor majoritet av besökare reser med flyg varför kongressens totala utsläpp uppskattas motsvara en årlig koldioxidbudget för upp emot 10 000 människor. Detta upprop riktas till kollegor inom sjukvården, akademien och läkemedelsindustrin som utmanas att ta tåget tillsammans till ESMO 2019. Varje enkelresa (Skandinavien-Barcelona) som förs över från flyg till tåg bedöms leda till besparingar i växthusgasutsläpp motsvarande cirka 500 kg CO₂ (medräknat höghöjdseffekter).

Projektets huvudsakliga syfte är att minska på utsläpp av växthusgaser genom att organisera en gruppresa med tåg och båt till ESMO 2019. Genom att gå före visar vi på ett genuint ledarskap som kan leda till ringar på vattnet och bidra till att accelerera en förändring mot ett hållbart samhälle. Framförallt siktar vi på ett trevligt event med goda



Joakim Crona i Uppsala vill få kollegor i vården, akademien och läkemedelsindustrin att tänka på klimatet och ta tåget till ESMO i Barcelona i september.

Nytt klimatinitiativ – TA TÅGET TILL ESMO!

möjligheter till att nätverka och därigenom bidra till vårt gemensamma mål: Att hjälpa patienter med cancer.

– Planeten är vår gemensamma patient och sjukdomen är nu diagnostiserad och tillräckligt kartlagd – låt oss göra en ansträngning för botande behandling och undvika att fönstret stängs och övergår till ett palliativt scenario, uppmanar docent Joakim Crona, som är initiativtagare till uppropet.

REFERENSER

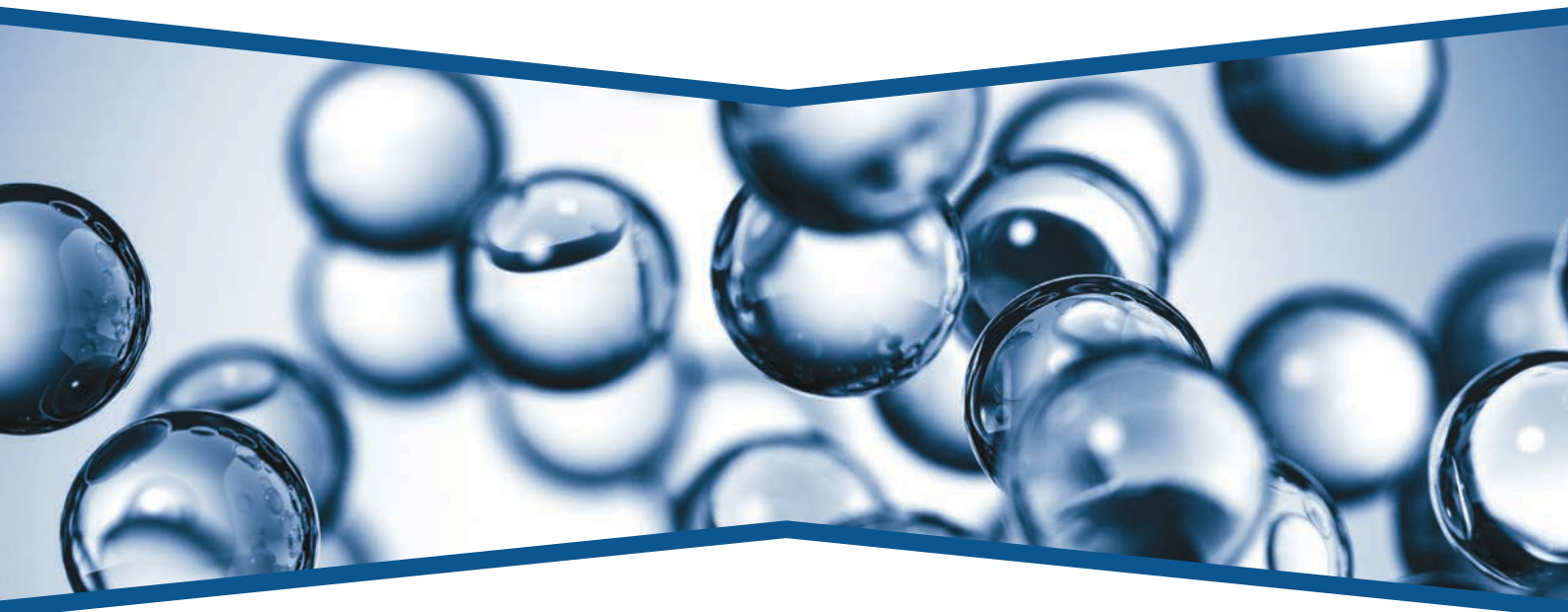
1. IPCC, 2018: Global Warming of 1.5°C. An IPCC Special Report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty [Masson-Delmotte, V., P. Zhai, H.-O. Pörtner, D. Roberts, J. Skea, P.R. Shukla, A. Pirani, W.

Moufouma-Okia, C. Péan, R. Pidcock, S. Connors, J.B.R. Matthews, Y. Chen, X. Zhou, M.I. Gomis, E. Lonnoy, T. Maycock, M. Tignor, and T. Waterfield (eds.)]. In Press.

2. Förenta Nationernas Parisöverenskommelse, C.N.92.2016.TREATIES-XXVII.7.d of 17 March 2016.

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



Sheraton Hotel, Hagasalongen, Tegelbacken 6, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

Immunologi – introduktion
Tumörimmunologi
Cancervacciner
Antikroppsterapi
Adoptiv cellterapi
Immunterapi i kliniken
Gruppdiskussioner

Sista
anmälningdag:
27 september
2019

FÖRELÄSARE

Rolf Kiessling, *senior professor, institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

Andreas Lundqvist, *forskare och gruppleddare vid institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

Lisa Westberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

Gustav Ullenhag, *överläkare vid Onkologikliniken och Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Akademiska Sjukhuset och Uppsala Universitet*

Per Marits, *specialistläkare vid klinisk immunologi/transfusionsmedicin Karolinska Sjukhuset och institutionen för medicin Karolinska institutet*

Tanja Lövgren, *forskare, Karolinska Institutet*

FRÅGOR

Besvaras av Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol-Myers Squibb
08-585 07 318, ulrika.brunellabrahamsson@bms.com

ANMÄLAN

Anmälan sker till Karina Roos via epost till karina.roos@bms.com

Avgift för resa och logi betalas av deltagarna.
Bristol-Myers Squibb står för fika, lunch och middag.



Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se FEB 2019 ONCSE1900967

Karolinska Hematology Seminar XVII

Såstaholm September 5-6, 2019

In 2019, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the seventeenth time.

The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.

The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.
Welcome!

PROGRAM

Thursday September 5

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome
*Magnus Björkholm (Karolinska Institutet),
Stockholm, Sweden.*

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, Myeloproliferative Neoplasms and Acute Lymphoblastic Leukemia

10.30-12.00 Indolent lymphomas: an update
*Wolfgang Hiddemann, University Hospital,
Ludwig Maximilian University Munich, Germany*

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Myeloproliferative neoplasms: an update
*Mary Frances McMullin, Department of
Haematology, Belfast City Hospital, Belfast,
United Kingdom*

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Acute Lymphoblastic Leukemia: an update
*Renato Bassan, Ospedale dell'Angelo and
Ospedale Ss Giovanni e Paolo, Mestre Venezia,
Italy*

16.10-16.30 Coffee

Special topic

16.30-18.00 Precision diagnostics in hematology
*Richard Rosenquist, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden*

19.30 Dinner

Friday September 6

State-of-the-art lectures on Myelodysplastic syndromes, Hodgkin Lymphoma and Acute Promyelocytic Leukemia

08.30-09.50 Myelodysplastic syndromes: an update
*Mario Cazzola, Department of Hematology/
Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, Pavia, Italy*

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Hodgkin lymphoma: an update
*John Radford, The University of Manchester
and the Christie NHS Foundation Trust,
Manchester Academic Health Science Centre,
Manchester, United Kingdom*

11.20-11.40 Coffee

11.40-13.00 Acute Promyelocytic Leukemia: an update
*Miguel Sanz, Department of Hematology,
Hospital Universitari i Politecnic La Fe,
University of Valencia, Valencia, Spain*

13.00 End of seminar and lunch

The seminar takes place (with accommodation included) at Såstaholm in Täby.

Mandatory participation fee is 2,300 SEK (excluding VAT).

The cost will be billed from Academic Conferences.

In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (1,850 SEK) and meals.

Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

You register on <http://reg.akademikonferens.se/hematology2019>
by August 5 at the latest.

Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.

Welcome!

Magnus Björkholm

Hematology, Karolinska University Hospital Solna

magnus.bjorkholm@sl.se



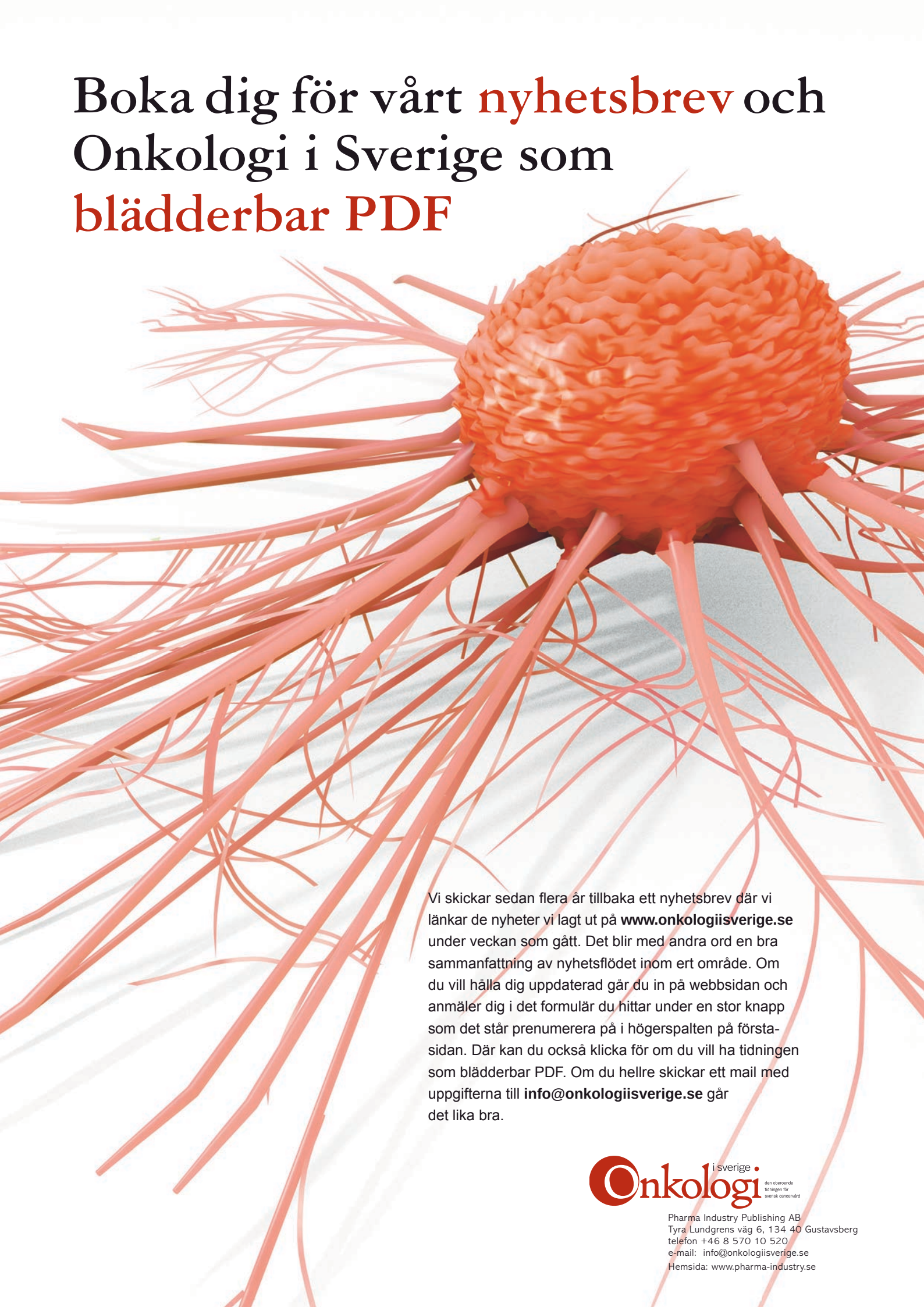
Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20190010)



The seminar is supported by



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 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 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
Hemsida: www.pharma-industry.se

NOW APPROVED FOR FIRST-LINE ADVANCED EGFRm NSCLC



FIRST-LINE TAGRISSO[®] (osimertinib)

18.9 vs 10.2

months median PFS

for the EGFR TKI comparator arm* ($P < 0.0001$)
in the FLAURA study^{1,2}

HR=0.46 (95% CI, 0.37-0.57)

PFS



TAGRISSO delivered an 18.9 months median PFS vs 10.2 months for the EGFR TKI comparator arm^{1,2}

- HR=0.46 (95% CI: 0.37, 0.57; $P < 0.0001$)

CNS



TAGRISSO demonstrated a consistent PFS benefit across all prespecified subgroups, including in patients with or without CNS metastases²

OS



Overall survival favoured TAGRISSO vs the EGFR TKI comparator arm at the interim OS analysis¹

- HR=0.63 (95% CI: 0.45, 0.88; $P = \text{NS}$) at 25% maturity

NS=not significant.

TAGRISSO IS INDICATED FOR:

- the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.
- the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.

1. TAGRISSO (osimertinib) SPC 2018; www.fass.se. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.

*EGFR TKI comparator arm: gefitinib/erlotinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R_x F. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Filmdragerade tabletter 40 mg och 80 mg.

Indikation: Tagrisso som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation samt behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC. Behandling med TAGRISSO ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Utvärdering av mutationsstatus: Innan Tagrisso förskrivs måste positivt EGFR-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 2018-08-31

För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och aktuella priser, se www.fass.se.

AstraZeneca

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • www.astrazeneca.se

TAGRISSO[®]
osimertinib