Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Han vill skapa ett **BRÖSTCENTRUM** öppet för impulser från olika länder

ÄLDRE MED LUNGCANCER: Nya möjligheter med **IMMUNTERAPI**

PROBIO: VÄGLEDNING SOM FÖRLÄNGER LIVET

Cancervårdsakademien – så växte projektet fram

***Samarbeten** driver på kunskapen om lymfom*

Målsökande **radioaktiva läkemedel** ökar hoppet

nr 5-19

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 27,6 månader (CI 22,4–30,3) vs 14,5 månader (CI 12,3–17,1) för letrozol + placebo, hazard ratio 0,563 (CI 0,46–0,69) p<0,0001 (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:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. 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 2019-07**.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

1. TLV beslut www.tlv.se **2.** IBRANCE SmPC **3.** Rugo et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 2019 Apr;174(3):719-729

PP-IBR-SWE-0287, Sep-2019

Pfizer Innovations AB 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

Pfizer

redaktörens rader

Internationella impulser välkomnas i Göteborg

I trappan på omslaget står läkaren Roger Olofsson Bagge, den drivande kraften bakom nyöppnade Bröstcentrum vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Han beskriver arbetet som att ”försöka skapa ett litet sjukhus på ett större”. Roger Olofsson Bagge har också ambitionen att öppna upp hela verksamheten för inspiration och kunskap från andra länder, detta för att stävja de – som han anser – självgoda tendenser som finns i Sverige om att vi ”alltid ligger i framkant på det här området”. Följ med till nya Bröstcentrum i Göteborg på sidorna 52–59.

Senaste nytt om målsökande radioaktiva läkemedel avhandlas med start på sidan 28. Det är docent Marika Nestor, Uppsala, som utvecklar hur radioaktiva läkemedel – tillsammans med nya strålsensitiverings-strategier – kan ligga till grund för en framtida mer effektiv cancerbehandling.

Johan Lindberg, forskare vid Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska Institutet, beskriver på sidan 20 den nya stora satsningen ProBio. Det är en omfattande randomiserad klinisk studie som kommer att genomföras på 10–15 sjukhus i Sverige. Målet är att testa om randomisering baserat på ctDNA-profilering kan förbättra den progressionsfria överlevnaden samt att hitta behandlingsprediktiva biomarkörer vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.

På sidorna 44–50 bjuder verksamhetsutvecklare Bibi Fundell på en utförlig beskrivning av Cancervårdsakademien – ett kompetensutvecklingsprogram för sjuksköterskor som utformats vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Syftet är att ge sjuksköterskor en möjlighet att utvecklas, fördjupa och specialisera sig inom cancerområdet – och att långsiktigt säkra tillgången på kompetent personal.

I den här utgåvan finner du också ett fylligt referat från årets Post-ASCO, ett arrangemang som ger yngre möjlighet att bidra till vetenskapligt kunskapsutbyte genom att presentera studieresultat och nya rön. Läs mer på sidan 60!

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 lärorik läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Magnus Gotander

redaktionsråd

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

Anna Dimberg
Docent och forskargruppsledare, 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 6 100 exemplar

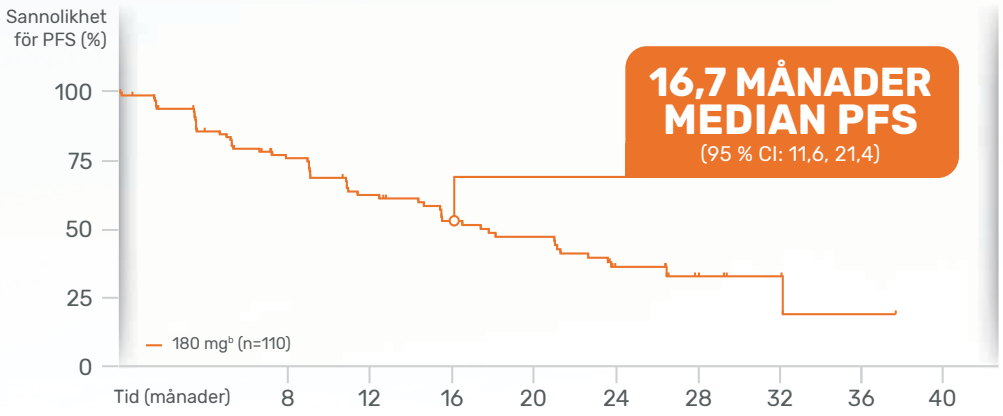
INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN

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 behandlingen[1]

67 % av patienterna med hjärnmetastaser vid baseline hade ett intrakraniellt behandlingssvar[1]

En tablett **en gång per dag,** med eller utan mat[1]

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/pneumonit, 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 from 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.

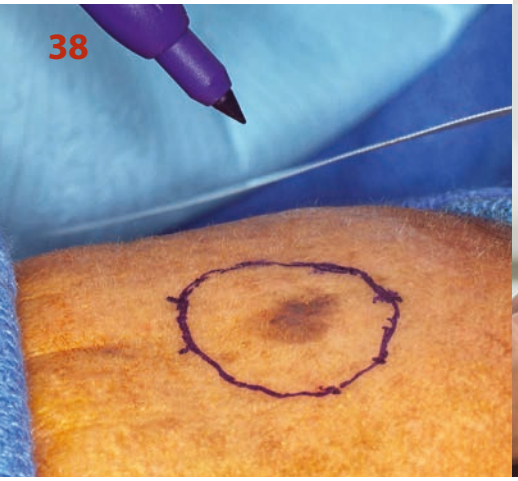
SE/ALU/1118/0021

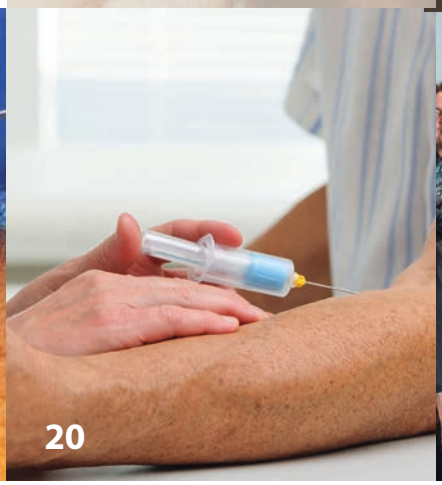
Takeda

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

ALUNBRIG®
BRIGATINIB

innehåll





Lungcancer

Immunterapi ger nya möjligheter för äldre 14
Georg Holgersson

Prostatacancer

Spridd sjukdom: Ny stor studie ska ge vägledning 20
Johan Lindberg

Effektiv behandling

Målsökande radioaktiva läkemedel ökar hoppet 28
Marika Nestor

RCC i samverkan

”Vi ska känna mer stolthet” 34
Anna Selberg

Malignt melanom

Två centimeter säker marginal 38
Hanna Eriksson, Peter Gillgren

Kompetensutveckling

Cancervårdsakademien – upplägg och resultat 44
Bibi Fundell

Kliniken i fokus

Bröstcentrum öppnar för influenser utifrån 52
Ingela Hofsten, Magnus Gotander

Kunskapsspridning

Fylliga referat från Post-ASCO 60
Ylva Tryselius, Bosse Johansson

Pankreascancer

Patientaspekter inför adjuvant behandling 72
Åke Andrén Sandberg

Medicinhistoria

Cancerläkemedel – en kort historia 80
Anders Cronlund

Malignt lymfom

Samarbeten för kunskap framåt 86
Ingrid Glimelius

Utbildning

Genetik och livsstilsrelaterad cancer 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Nyhet!

Den första och enda godkända behandlingen vid avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC).[1]

En ny PD-1-hämmare

LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.[1]

Responsfrekvens (ORR):

- ORR var 49,2 %, 43,6 % och 39,3 % i respektive behandlingsgrupp.*

Tid till respons:

- Mediantid till respons var uppnåd vid första uppföljning, vilket var 8 eller 9 veckor.

Responsduration (DOR):

- Median DOR uppnåddes inte vid tiden för cut-off.**
- 89 % av responserna (76 av 85) var pågående vid sista uppföljningen.

*Grupp 1: metastaserad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=59; 95 % CI: 35,9-62,5 %); Grupp 2: lokalt avancerad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=78; 95 % CI: 32,4-55,3 %); Grupp 3: metastaserad CSCC 350 mg var tredje vecka (N=56; 95 % CI: 26,5-53,2 %)

**I grupperna 1, 2, och 3 var median uppföljningstid 16,5 mån, 9,3 mån och 8,1 mån respektive.

Referens: 1. LIBTAYO produktresumé.

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01XC33. Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikation:** LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar kan inträffa under behandlingen men också efter att behandlingen avslutats. Beroende på biverkningsgraden ska LIBTAYO dosjusteras eller avbrytas och kortikosteroider administreras. Patienter som behandlas med LIBTAYO måste få patientguiden och patientvarningskortet som ska hjälpa till att identifiera och rapportera symtom på biverkningar från behandlingen med LIBTAYO. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för LIBTAYO är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion under 30 minuter. **Förpackning:** Injektionsflaska innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumé: juni 2019.

▼ 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.

SANOFI GENZYME | REGENERON

Sanofi och Regeneron samarbetar i ett globalt forsknings- och utvecklingsprogram samt med marknadsföringen av Libtayo® (cemiplimab).

© 2019 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. SASE.LIB.19.08.0253_AUG 2019

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockhom, Telefon 08-634 50 00, Infoavd@sanofi.com, www.sanofi.se

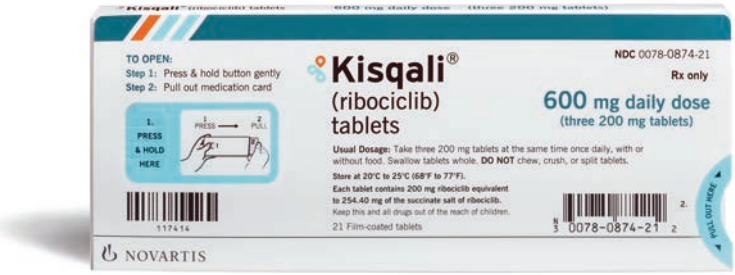
Ökad överlevnad vid obotlig bröstcancer

Nya resultat visar att Novartis läkemedel Kisqali (ribociklib) i kombination med östrogenhämmande behandling signifikant ökar överlevnaden bland kvinnor som genomgått klimakteriet och har bröstcancer som spridit sig i kroppen. Resultaten kommer från studien MONALEESA-3 där 726 patienter med den vanligaste formen av spridd bröstcancer (lokalt avancerad eller metastaserande HR+/HER2-) deltagit.

Resultat från den aktuella studien visar att kombinationsbehandling med ribociklib och den östrogenhämmande behandlingen fulvestrant ger en signifikant förbättring i överlevnad jämfört med patienter som enbart fått fulvestrant. Vid tilläggsbehandling med ribociklib minskade risken att dö med 28 procent (median OS ej uppnådd vs. 40,0 månader; HR=0,724; 95% CI: 0,568-0,924; p=0. 00455). Efter 42 månader var överlevnaden i gruppen som fått kombinationsbehandling 58 procent jämfört med 46 procent i gruppen som enbart fått östrogenhämmande behandling.

Resultaten från MONALEESA-3 visar även att patienter som fått kombinationsbehandling i första linjen lever längre tid utan att sjukdomen förvärras, så kallad progressionsfri överlevnad (PFS). Mediantiden för PFS hos patienter som fått kombinationsbehandling med ribociklib var 33,6 månader jämfört med 19,2 månader i placebogruppen (HR=0,546; 95% CI: 0,415-0,718).1

Källa: Novartis



Vitrakvi godkänt som första tumöragnostiska behanding

Precisionsläkemedlet Vitrakvi (larotrectinib) har blivit godkänt för behandling av vuxna och barn med lokalt avancerad eller metastaserad solid tumör som bär på den sällsynta genetiska förändringen NTRK genfusion. Det är det första läkemedlet i EU med tumöragnostisk indikation.

Den Europeiska kommissionen har gett marknadstillstånd inom EU till larotrectinib, ett precisionsläkemedel för cancerbehandling. Läkemedlet har indikation förbehandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tropomyosine Receptor Kinase (NTRK) genen; där sjukdomen är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet och som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ.

Europeiska kommissionens sammanställda data visar att larotrectinib ger hög och varaktig respons hos vuxna och barn med TRK fusionscancer, däribland även patienter med tumör i primära centrala nervsystemet (CNS) och hjärnmetastaser. Larotrectinib är den första specifika TRK-hämmaren för NTRK fusionscancer med tumöragnostisk indikation.

Källa: Bayer

KRAS G12C-hämmaren AMG 510: Respons i flera solida tumörtyper

AMG 510, den första KRAS G12C-hämmaren som nått klinisk fas, visar lovande resultat vid behandling av KRAS-muterad lung-, och kolorektalcancer. Det visar nya data som presenterades på ESMO 2019.

– Det är mycket hoppingivande att vi nu för första gången ser antitumöraktivitet hos patienter med kolorektalcancer med denna mutation, säger Bengt Glimelius, professor emeritus i onkologi vid Uppsala universitet och ledande expert på området.

Vid Europas största cancerkongress, ESMO, presenterades nya data från en fas I-studie som utvärderar AMG 510, den första KRAS-G12C-hämmaren som nått klinisk fas, hos patienter med tidigare behandlade KRAS G12C-muterade solida tumörer. Utöver lovande data vid lungcancer presenteras den första rapporterade evidensen någonsin för antitumöraktivitet hos patienter med KRAS G12C-muterad kolorektalcancer och appendixcancer.

KRAS G12C-mutationen förekommer hos cirka 13 procent av alla patienter med icke-småcellig lungcancer, 3–5 procent av kolorektalcancer och en till två procent av många andra solida tumörformer. Hittills har det, trots flera ambitiösa försök att angripa KRAS (KRAS-G12C är en av flera mutationer i KRAS-genen), inte funnits någon specifik behandling för KRAS G12C-muterade tumörer eftersom det muterade proteinet har varit svårt eller rentav omöjligt att hämma med läkemedel.

Studien enrollerade 76 tungt förbehandlade patienter (median 4 behandlingslinjer) med KRAS G12C-muterade solida tumörer. De data som nu presenteras vid ESMO avser de 55 patienter som var utvärderbara vid data-cutoff i juli 2019.

Av dessa 55 patienter hade 29 kolorektalcancer (CRC = colorectal cancer). Tolv fick måldosen 960 mg en gång dagligen och tio kvarstår på behandling. En patient i denna doskohort uppnådde partiell respons (PR = Partial Response) och tio uppnådde stabil sjukdom vilket ledde till en sjukdomskontroll (DCR = Disease Control Rate) på 92 procent.

– Prognosen för patienter med avancerad kolorektalcancer är fortsatt dålig såvida sjukdomen inte är relativt begränsad och kan opereras bort, säger Bengt Glimelius som sedan 1970-talet befunnit sig i tarmcancerforskningens frontlinje. Med tanke på att studien inkluderat enbart förbehandlade patienter som kan förväntas ha en median progressionsfri överlevnad på några månader är det uppmuntrande att det finns patienter som fortfarande står på behandling med måldosen efter mer än tre månader.

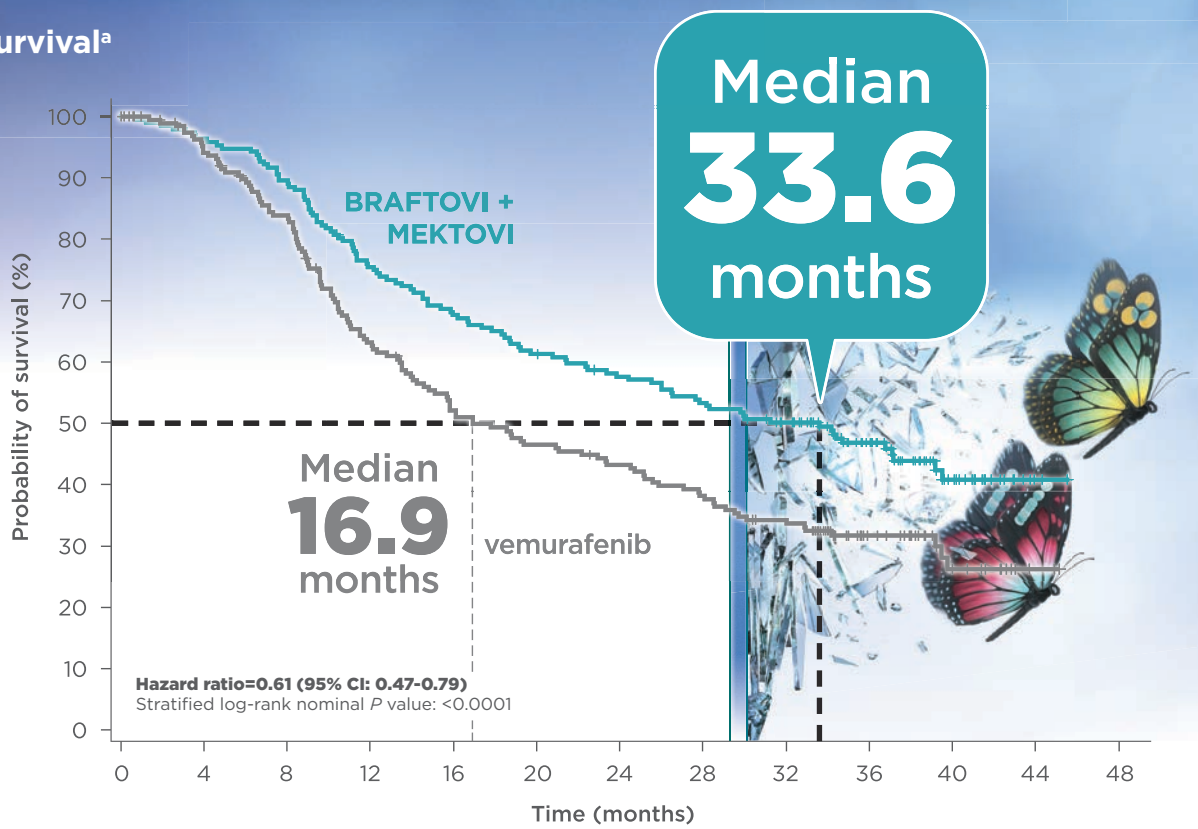
Data för 2 utvärderbara patienter med appendixcancer visade en partiell respons och en stabil sjukdom.

Källa: Amgen

Ingår i läkemedels-förmånen

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 photosensitivity[1]

4% grade 3 pyrexia

An oral treatment that could be taken with or without food

Braftovi® (enkorafenib) 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 á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib 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 enkorafenib 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 á 15 mg. **Verksamma beståndsdelar**: binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib 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.

BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/04/19/0005

Avancerad njurcellscancer: Positivt CHMP-utlåtande

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, CHMP, rekommenderar EU-kommissionen att godkänna BAVENCIO (avelumab) i kombination med axitinib som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer.

Rekommendationen baseras på resultat från fas III-data från studien JAVELIN Renal 101. Studien visade signifikant ökad mediantid för progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) med mer än fem månader jämfört med SUTENT (sunitinib) som första linjens behandling för patienter med avancerad njurcancer (RCC) oavsett uttryck av PD-L1 (HR: 0,69 [95% CI: 0,56-0,84}; BAVENCIO i kombination med axitinib: 13,8 månader [95% CI: 11,1-NE]; SUTENT: 8,4 månader [95% CI: 6,9-11,1]; p<0,001). Vidare dubblerades objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) med BAVENCIO i kombination med axitinib jämfört med SUTENT i denna population (51,4% [95% CI: 46,6-56,1] jämfört med 25,7% [95% CI: 21,7-30,0]).1

– Det positiva utlåtandet från CHMP är ett viktigt steg närmare att erbjuda människor som lever med avancerad njurcellscancer i Europa ett nytt behandlingsalternativ. Det här är en patientgrupp som har stort behov av nya behandlingsalternativ och BAVENCIO i kombination med axitinib har potential att bidra till detta som ett första linjens behandlingsalternativ, oavsett prognostisk riskgrupp, säger Markus Finzsch, medicinsk direktör på Merck AB.

– Pfizer har varit ledande i att ta fram nya behandlingar inom avancerad njurcellscancer i över 10 år och det är naturligtvis spännande för oss att än en gång få göra ett nytt behandlingsalternativ tillgängligt för patienterna, säger Johannes Arpegård, medicinsk rådgivare på Pfizer AB.

Källa: Pfizer

Lungcancer: Ny behandling kan förlänga överlevnaden

Nya data från den hittills största studien som i dagsläget utvärderat sekvensbehandling med målinriktade läkemedel vid icke-småcellig lungcancer visar en medianöverlevnad på nästan tre och ett halvt år (41,3 månader) hos patienter med så kallad EGFR-mutation. Patienterna behandlades med Giotrif följt av Tagrisso. Det är första gången man i en så stor grupp utvärderat en behandlingsprincip som innebär att patienten får en målstyrd behandling följt av den andra, så kallad sekvensbehandling. Särskilt lovande var behandlingen för patienter som hade en Del 19-mutation där medianöverlevnaden var nästan 4 år (45,7 månader).

Resultaten från denna Real World Evidence-studie bygger på en uppdaterad analys av den studie (GioTag) där 204 patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer, EGFR-mutation och T790M ingått. I studien gavs behandlingen till patienter med en vanligt förekommande förvärvad resistensmekanism vid första och andra generationens EGFR-hämmare, en så kallad T790M-mutation. De fick Giotrif (afatinib) som första behandling och vid uppkomsten av T790M-mutation byttes behandlingen till Tagrisso (osimertinib) som är en tredje generations EGFR-hämmare och framtagen specifikt för målsökande behandling mot T790M-mutationen.

Källa: Boehringer Ingelheim

NSCLC: Analys av långtidsresultat

Resultaten från en poolad analys, den hittills längsta uppföljningen av överlevnad från randomiserade fas III-studier av en immunonkologisk behandling hos patienter med tidigare behandlad icke-småcellig lungcancer, visar att fem gånger så många patienter som fått Opdivo (13,4 %) lever fem år efter att de påbörjat behandling. Dessa resultat jämfördes med behandling med docetaxel, där 2,6 procent av patienterna levde efter fem år.

Bristol-Myers Squibb (BMS) presenterar poolade långtidsresultat avseende effekt och säkerhet från de två fas III-studierna CheckMate -017 och CheckMate -057. I dessa studier har Opdivo (nivolumab) utvärderats som behandling av patienter med tidigare behandlad metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Efter fem år visades en fortsatt fördel i totalöverlevnad (OS) där 13,4 procent av patienterna som behandladats med Opdivo levde, jämfört med 2,6 procent av de patienter som behandlats med docetaxel. Denna fördel avseende totalöverlevnad (OS) för patienter som behandlats med Opdivo sågs hos alla subgrupper i de två studierna.

– CheckMate -017 och -057 är de första fas III-studierna som visar på femårsöverlevnad vid behandling med en PD1-hämmare hos tidigare behandlade patienter med metastaserande icke-småcellig lungcancer. Flera medicinska genombrott, bland annat immunterapi, har bidragit till att lungcancer blivit en kronisk sjukdom för allt fler patienter. Dessa första femårsdata är mycket glädjande, inte minst då studierna visat effekt oavsett tumörens så kallade PD-L1-uttryck, säger Ronny Öhman, överläkare i lungmedicin vid Skånes universitetssjukhus.

Källa: BMS

Forskning om ryggmetastaser prisas

Metastaser i ryggen förekommer vid flera vanliga cancersjukdomar såsom prostatacancer, bröstcancer och lungcancer. Med hjälp av en datorbaserad modell ska kirurgerna bli bättre på att förutse överlevnad och vilka patienter som kan dra nytta av en operation. Modellen ska utvecklas av forskare vid ryggsektionen på Akademiska sjukhuset i samarbete med forskare vid KI och i USA.

– Utmaningen för oss ryggkirurger är att veta vilka patienter som kan dra nytta av en operation eftersom kirurgin kan ge komplikationer och patienter med ryggmetastaser ofta är svårt sjuka. Förhoppningen är att vi ska bli ännu bättre på att välja rätt behandling för rätt patient – och minska risken för komplikationer, säger Christian Carrwik, specialistläkare vid ortopedkliniken, Akademiska sjukhuset, som nyligen tilldelats Svensk Ortopedisk Förenings forskningsstipendium för sin forskningsstudie om kirurgisk behandling av ryggmetastaser.

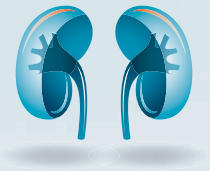
På Akademiska sjukhuset utförs cirka 700 ryggoperationer per år, varav cirka 250 görs på Elisabethsjukhuset av kirurger från Akademiska. De vanligaste operationerna beror på förträngning i ryggradskanalen, så kallad spinal stenos, samt diskbråck i ländrygg och halsrygg. Akademiska sjukhuset har också ansvar för frakturkirurgi, ryggmetastaser och skolioskirurgi inom Uppsala-Örebro sjukvårdsregion.

Källa: Akademiska sjukhuset

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

SOM FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/DÅLIG PROGNOS

NU REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET OCH I DET NATIONELLA VÅRDPROGRAMMET[1,2]



NT-rådets rekommendation till regionerna är:

– Kombinationen av Opdivo och Yervoy bör användas till vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.

Nationellt vårdprogram för njurcancer rekommenderar:

– Vid intermediär och hög risk rekommenderas kombinationen ipilimumab + nivolumab i första hand.

1 Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) vid avancerad njurcellscancer, NT-rådets yttrande till regionerna 2019-06-14 .
2 Nationellt vårdprogram för njurcancer, 2019-06-10 Version: 3.0.

▼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 resekterat 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 brentuximabvedotin
- 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 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 stamcellstransplantationen 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: 27 maj 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, 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 specialistläkare 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 AUGUSTI 2019 1506SE1905203

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Ny generalsekreterare för CancerRehabFonden

I december tillträder Pia Watkinson som ny generalsekreterare för CancerRehabFonden. Pia Watkinson kommer närmast från tjänsten som insamlingschef på Ersta diakoni och har lång erfarenhet av CSR-samarbeten, fundraising och PR.

– Vi är glada över att kunna meddela att Pia Watkinson blir vår nya generalsekreterare. CancerRehabFonden har utvecklats mycket positivt under ledning av Eva Hansen, som nu efter sju år lämnar posten som generalsekreterare. Som styrelseordförande ser jag fram emot att få arbeta tillsammans med Pia för att ta CancerRehabFonden till nästa nivå, säger Magnus Sjölund, ordförande för CancerRehabFonden.

Som insamlingschef på Ersta diakoni har Pia Watkinson haft ansvar för att säkerställa behovet av gåvomedel för flera verksamheter inom social omsorg och till sjukvård och forskning. Hon har även arbetat med CSR-samarbeten och fundraising på SOS Barnbyar, samt med tjänsteförsäljning och PR inom hotellbranschen.

– Jag ser fram emot att få leda CancerRehabFondens arbete och verka för att fler cancerdrabbade får rehabilitering, säger Pia Watkinson. För att kunna hjälpa fler behöver vi öka insamlade medel och jag hoppas kunna bidra med min erfarenhet. Alla känner vi någon som drabbats av cancer och det är oerhört många som är i behov av cancerrehabilitering.

Källa: CancerRehabFonden

Samband mellan assisterad befruktning och risk för PC

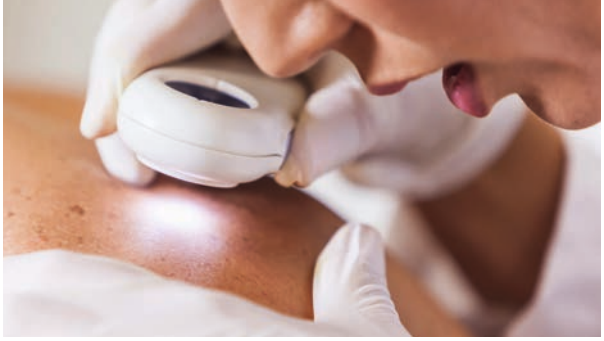
– Män som söker sjukvård för barnlöshet och assisterad befruktning visade sig ha högre risk för prostatacancer än de som har blivit pappor på naturlig väg, säger Yvonne Lundberg Giwercman, professor i experimentell patologi med inriktning mot cancer vid Lunds universitet.

Infertilitet och prostatacancer är tillstånd som drabbar vardera cirka en av tio män. Tidigare forskning har med motsägande resultat studerat sambandet mellan infertilitet och prostatacancer. I den nya studien har forskarna velat jämföra risken för att utveckla prostatacancer hos tre grupper: de som blir föräldrar genom IVF- respektive ICSI-assisterad befruktning och de som får barn genom naturlig befruktning.

Studien har letts av Yvonne Lundberg Giwercman och Yahia Al-Jebari, doktorand vid reproduktionsmedicin vid Lunds universitet. Den grundar sig på insamlade uppgifter från det medicinska födelseregistret på de 2,1 miljoner barn som föddes mellan åren 1994 och 2014, som forskarna sedan har matchat med uppgifter ur det nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning och det svenska multigenerationsregistret. De har även undersökt och samkört all data med uppgifter ur cancerregistret, utbildningsregistret och dödsorsaksregistret. Rapportering av alla fertilitetsbehandlingar i svensk sjukvård, privat och offentlig, är obligatorisk och kvalitetsregistret för assisterad befruktning är så gott som heltäckande.

För registerstudier är de nationella kvalitetsregistren av stort värde, en tillförlitlig källa eftersom de har stor täckningsgrad och lång uppföljningstid. Även om forskarna i denna studie inte kan påvisa orsakerna till sambandet och saknar PSA-data, menar Yvonne Lundberg Giwercman att resultaten indikerar att infertila män är en högriskgrupp för prostatacancer och att PSA-testning är lika motiverat för denna patientkategori som för vilken annan högriskgrupp som helst.

Källa: Lunds universitet



ESMO: Nya belägg i fyra real world-studier

Den första jämförande analysen i sitt slag av real world-data ger ytterligare stöd för de fördelar som tidigare visats för kombinationsbehandling med IBRANCE i kliniska studier.

Pfizer presenterade vid den europeiska onkologikongressen ESMO i Barcelona fyra real world-analyser av IBRANCE (palbociklib). Dessa analyser ger stöd för nyttan av IBRANCE i kombinationsbehandling i klinisk rutinanvändning och ger ytterligare information om dess användning hos patienter med hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) spridd bröstcancer.

Pfizer visar bland annat data från den första jämförande real world-analysen av en CDK 4/6-hämmare i kombination med en aromatashämmare jämfört med endast en aromatashämmare.

– Genom att komplettera data från kliniska prövningar med lärdomar från real world-data har vi en möjlighet att åstadkomma positiva förändringar i cancervården, säger Thomas Wahlgren, medicinsk direktör för Pfizer onkologi. Vi är glada att kunna visa den effekt som IBRANCE har haft på patienter som inte behandlats i traditionella kliniska studier. Denna kunskap bidrar vidare till mängden av evidens för IBRANCE och ger insikter i hur patienterna upplevt behandlingen.

Källa: Pfizer

Malignt melanom: kombination visar bättre långtidsöverlevnad

Bristol-Myers Squibb (BMS) presenterar femårsresultat från fas III-studien CheckMate -067. Studien fortsätter visa en förbättrad total överlevnad där patienter med tidigare obehandlat avancerat malignt melanom fått Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) eller Yervoy (ipilimumab) som monoterapi. Efter minst 60 månaders uppföljning levde 52 procent av de patienter som behandlats med kombinationen Opdivo och Yervoy.

Efter fem år levde 52 procent av patienterna som behandlats med Opdivo och Yervoy i kombination.

74 procent av patienterna som behandlats med kombinationen Opdivo och Yervoy och som levde efter fem år behövde fortsatt ingen behandling.

Resultaten presenteras från den hittills längsta uppföljningen av en immunonkologisk kombinationsbehandling i en randomiserad fas III-studie.

– Behandling av spridd melanomsjukdom görs idag i Sverige med PD-1-hämmare med eller utan tillägg av ipilimumab som ett naturligt förstahandsval. Nya data från studien CheckMate -067 visar att över hälften av patienterna som fått kombinationsbehandling med PD1-hämmaren nivolumab i kombination med ipilimumab lever efter fem år från start av behandling och att 74 procent av dessa inte behövt någon ytterligare behandling. Samtidigt visar studien att inga nya senbiverkningar uppträtt efter avslutad behandling. Detta är mycket glädjande och viktiga resultat för en patientgrupp med stora medicinska behov, säger Lars Ny, docent och överläkare vid onkologiska kliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Källa: BMS

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp, eller av icke-skivepiteltyp som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD
FÖR PATIENTER MED LUNGCANCER[1]

KEYTRUDA rekommenderas av NT-rådet[2]

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

» KEYTRUDA i kombination med kemoterapi REKOMMENDERAS OAVSETT PD-L1-UTTRYCK[2]

Referenser: 1. KEYTRUDA SPC 08/2019. 2. NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-29

▼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 08/2019

Indikationer - lungcancer: • KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. • 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. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

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 endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier • 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 endokrinopatier 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, myosit, 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 användning av pembrolizumab i kombination med kemoterapi för patienter med NSCLC är de observerade biverknings-frekvenserna 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

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2019 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00008 aug 20119

MSD ONKOLOGI

IMMUNTERAPI

ger nya möjligheter att **behandla äldre** patienter med icke-småcellig lungcancer

Introduktionen av immuncheckpoint-hämmare har inneburit helt nya behandlingsmöjligheter för patienter med NSCLC. Behandlingen utnyttjar kroppens eget immunförsvar och det är oklart hur immunförsvarets åldrande påverkar behandlingens effekt och biverkningar. Det skriver specialistläkaren **Georg Holgersson** vid Akademiska sjukhuset i en översikt av ett högaktuellt område. Han konstaterar också att det med tanke på den höga medelåldern hos patienter med NSCLC är angeläget med fler studier som kan ge oss en bättre förståelse för ålderns betydelse för effekt och biverkningar vid behandling av NSCLC med immunterapi.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utgör ca 85 procent av all lungcancer och är den cancersjukdom som orsakar flest dödsfall såväl i Sverige som globalt[1,2]. Länge har behandlingsmöjligheterna vid spridd NSCLC varit tämligen få och prognosen i de flesta fall varit mycket dålig[3]. Under det senaste årtiondet har dock behandlingen förändrats i grunden genom tillkomsten av målriktade läkemedel och immunterapi i behandlingsarsenalen[4]. Behandling med så kallade immuncheckpoint-hämmare har visat sig mycket framgångsrikt vid behandling av NSCLC och både PD1- och PD-L1-hämmare används nu rutinmässigt vid behandling av avancerad NSCLC, både i första och andra behandlingslinjen och i såväl monoterapi som tillsammans med cytostatika[5]. Dessutom tillkommer i allt snabbare takt nya preparat och nya indikationer vilket är mycket glädjande och öppnar helt nya möjligheter för behandling av patienter med NSCLC.

Samtidigt som möjligheterna blir fler blir det också fler faktorer att ta hänsyn till vid val av behandling till den enskilda patienten. En sådan faktor är patientens ålder som i sin tur kan vara associerat med ökad komorbiditet, försämrad organfunktion samt ökat antal mediciner med risk för interaktioner. Hälften av alla lungcancerpatienter är > 70 år[6] samtidigt som denna patientgrupp är underrepresenterad i kliniska studier[7]. Det är känt att immunförsvaret, precis som resten av kroppen, genomgår en förändring med stigande ålder[8]. Det innebär bland annat en försämrad funktion hos T-cellerna som spelar en viktig roll vid försvaret mot cancer och vars funktion utnyttjas vid behandling med immuncheckpoint-hämmare[9]. En viktig fråga blir därför om hög ålder påverkar effekt och biverkningar av immunterapi hos patienter med NSCLC. Syftet med denna artikel är att presentera vad som hittills är känt om ålderns inverkan på behandlingen med de immuncheckpoint-hämmare som används vid NSCLC, främst med utgångspunkt i de subgruppsanalyser som har gjorts på olika åldersgrupper i de fas III-studier som ligger till grund för de preparat som används idag.

Samtidigt som möjligheterna blir fler blir det också fler faktorer att ta hänsyn till vid val av behandling till den enskilda patienten, en sådan faktor är patientens ålder.

GENOMGÅNG AV STUDIER

Pembrolizumab

I den trearmade fas III-studien KEYNOTE 010-studien jämfördes PD-1-hämmaren pembrolizumab i doserna 2 mg/kg och 10 mg/kg var 3:e vecka med docetaxel vid återfall av PD-L1-positiv (≥ 1%) NSCLC[10]. Det sågs en fördel med avseende på median totalöverlevnad (OS) för patienterna som fick pembrolizumab 2 mg/kg (10,4 månader) och pembrolizumab 10 mg/kg (12,7 månader) jämfört med patienterna som fick docetaxel (8,5 månader). Äldre patienter (≥ 65 år) utgjorde 41 procent av patienterna men inga patienter > 70 år inkluderades. Den äldre gruppen hade en hazardkvot (HR) för OS på 0,76 (95 % CI 0,57–1,02) vid jämförelse med docetaxel jämfört med 0,63 (95 % CI 0,50–0,79) för den yngre gruppen < 65 år. I KEYNOTE-024-studien jämfördes pembrolizumab (200 mg var 3:e vecka) med standard platinum-baserad cytostatikadublett i första linjens behandling av PD-L1-positiv (≥ 50%) avancerad NSCLC[11]. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var signifikant bättre i pembrolizumab-armen jämfört med cytostatika-armen (10,3 månader vs 6,0 månader). Äldre patienter (≥ 65 år) utgjorde 54 procent av patienterna och den äldsta patienten som fick behandling med pembrolizumab var 90 år. Vid subgruppsanalys av PFS sågs en fördel för pembrolizumab jämfört med docetaxel i både den äldre (HR 0,45; 95 % CI 0,29–0,70) och yngre (HR 0,61; 95 % CI 0,40–0,92) åldersgruppen < 65 år. I KEYNOTE-189-studien jämfördes kombinationen platinum-pemetrexed + pembrolizumab/placebo i första linjen hos patienter med avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp[12]. OS vid 12 månader var 69 procent i pembrolizumab-armen jämfört med 49 procent i placebo-armen. Vid subgruppsanalys av OS sågs en fördel för pembrolizumab jämfört med placebo i gruppen ≥ 65 år (HR 0,64; 95 % CI 0,43–0,95) och ännu tydligare i gruppen < 65 år (HR 0,43; 95 % CI 0,31–0,61). I KEYNOTE 407-studien jämfördes kombinationen karboplatin-paklitaxel/nab-paklitaxel + pembrolizumab/placebo i första linjen hos patienter med avancerad NSCLC av skivepiteltyp[13]. Median OS var 15,9 månader hos patienterna som fick tillägg med pembrolizumab jämfört med 11,3 månader hos patienterna som fick placebo. Medianåldern var 65 år i båda behandlingsarmarna. Vid subgruppsanalys av OS sågs att äldre patienter (≥ 65 år) som fick pembrolizumab hade ett HR på 0,74 (95 % CI 0,51–1,07) vid jämförelse med placebo jämfört med ett HR på 0,52 (95 % CI 0,34–0,80) för den yngre gruppen < 65 år. Generellt sågs i studierna på pembrolizumab en lägre frekvens av biverkningar hos patienter som fick immunterapi jämfört med cytostatika men ingen jämförelse av biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad gjordes mellan åldersgrupperna.

Nivolumab

I fas III-studien CheckMate-017 jämfördes PD-1-hämmaren nivolumab mot docetaxel hos patienter med recidiv av NSCLC av skivepiteltyp[14]. Patienterna som fick nivolumab hade en median OS på 9,2 månader jämfört med 6,0 månader i docetaxelarmen. I en subgruppsanalys av OS sågs att överlevnadsfördelen för nivolumab jämfört med docetaxel fanns i åldersgrupperna < 65 år (HR 0,52; 95 % CI 0,35–0,75) och 65-74 år (HR 0,56; 95 % CI 0,34–0,91) men inte för patienter ≥ 75 år (HR 1,85; 95% CI 0,76 – 4,51). Studien CheckMate-057 hade samma upplägg som CheckMate-017 förutom att den bara inkluderade NSCLC av icke-skivepiteltyp[15]. Median OS hos patienterna som fick nivolumab var 12,2 månader jämfört med 9,4 månader i docetaxelarmen. Vid subgruppsanalys av OS sågs att överlevnadsfördelen för nivolumab jämfört med docetaxel var signifikant i åldersgruppen 65-74 år (HR 0,63; 95 % CI 0,45 – 0,89) men icke-signifikant för patienter < 65 år (HR 0,81; 95 % CI 0,62 – 1,04) och patienter ≥ 75 år (HR 0,9; 95 % CI 0,43 – 1,87). Vid en genomgång av biverkningsdata för nivolumab i registreringsstudierna för NSCLC (CheckMate-017 och -057), malignt melanom och njurcancer i olika åldersgrupper sågs att grad 3-5 adverse events (AE) förekom hos 58 procent av patienter < 65 år, hos 63 procent av patienter 65-69 år och hos 72 procent av patienter ≥ 70 år som fick nivolumab[16]. Hantering av biverkningar med immunmodulerande läkemedel krävdes hos 42 procent av patienter < 65 år, hos 47 procent av patienter 65-69 år och hos 52 procent av patienter ≥ 70 år. I Fas III/IV-studien CheckMate 153 undersöktes 1 426 patienter som behandlades med nivolumab efter progress på minst en tidigare systemisk behandling[17]. Det sågs att medianöverlevnaden var likvärdig i gruppen patienter ≥ 70 år (10,3 månader) jämfört med gruppen < 70 år (9,1 månader). Även andelen AE var på samma nivå i gruppen ≥ 70 år (62 % alla grader och 12 % grad 3/4) som i gruppen < 70 år (59 % alla grader och 11 % grad 3/4).

I fas III-studien Check-Mate-026 jämfördes nivolumab med platinum-baserad kemoterapi i första linjen hos patienter med avancerad PD-L1-positiv (≥ 1%) NSCLC[18]. Man fann i studien ingen signifikant skillnad i median OS mellan de båda behandlingsarmarna. Vid subgruppsanalys fann man ingen skillnad med avseende på överlevnad jämfört med cytostatika, varken hos patienter ≥ 65 år eller hos patienter < 65 år.

Atezolizumab

I OAK-studien randomiserades patienter med avancerad NSCLC som erhållit 1–2 tidigare behandlingslinjer till antingen PD-L1-hämmaren atezolizumab eller docetaxel tills progress eller oacceptabla biverkningar[19]. Medianöverlevnaden var signifikant längre i atezolizumab-armen (13,8 månader) jämfört med docetaxel-armen (9,6 månader). Skillnaden var tydligast hos PD-L1-positiva (≥ 1%) tumörer men sågs även hos PD-L1-negativa (< 1 %). Vid subgruppsanalys var den förbättrade överlevnaden med atezolizumab något tydligare hos den äldre gruppen ≥ 65 år (HR 0,66; 95 % CI 0,52–0,83) jämfört med gruppen < 65 år (HR 0,80; 95 % CI 0,64–1,00). Andelen TRAE var lägre i gruppen som fick atezolizumab (15 %) jämfört med i gruppen som fick docetaxel (43 %) men ingen jämförelse gjordes med avseende på skillnader i biverkningar mellan åldersgrupperna. I fas III-studien IMpower150 randomiserades patienter till behandling med kombinationerna atezolizumab plus karboplatin och paklitaxel (ACP), bevacizumab plus karboplatin och paklitaxel (BCP) samt atezolizumab

plus BCP (ABCP) givet var 3:e vecka mot avancerad NSCLC i första linjen[20]. Studien visade att ABCP-kombinationen gav längst PFS (8,3 månader jämfört med 6,8 månader i BCP-armen) och OS (19,2 månader jämfört med 14,7 månader i BCP-armen) oavsett PD-L1-uttryck och EGFR/ALK-status, dock till priset av en högre toxicitet (55,7 % grad 3–4 AE i ABCP-armen jämfört med 47,7 % i BCP-armen). Vid subgruppsanalys sågs den förbättrade överlevnaden i åldersgrupperna < 65 år (HR 0,78; 95 % CI 0,60–1,00) och 65-74 år (HR 0,69; 95 % CI 0,49–0,96) men inte i gruppen 75-84 år (HR 0,94; 95 % CI 0,50–1,76), som dock bara utgjorde 9 % av patientmaterialet[21].

Durvalumab

I PACIFIC-studien jämfördes konsoliderande behandling med PD-L1-hämmaren durvalumab med placebo varannan vecka i upp till 12 månader efter genomgången radiokemoterapi mot stadium III NSCLC[22]. Durvalumab gav en signifikant längre median PFS jämfört med placebo (17,2 månader jämfört med 5,6 månader) samt längre 24-månaders OS (66 % jämfört med 56 %). Vid subgruppsanalys sågs förbättringen i OS för durvalumab jämfört med placebo tydligare i åldersgruppen < 65 år (HR 0.62; 95 % CI 0.44–0.86) jämfört med i gruppen ≥ 65 år (HR 0.76; 95 % CI 0.55–1.06). Incidensen av grad 3–4 AE var 11,8 % för durvalumab och 4,8 % för placebo men ingen jämförelse gjordes med avseende på skillnader i biverkningar mellan åldersgrupperna.

Studie	Behandlingslinje, preparat	Antal patienter, ålder	Viktiga fynd	Subgruppsanalys hos äldre
KEYNOTE-010[10]	2L+,Pembrolizumab (2 mg/kg och 10 mg/kg) vs. Docetaxel	n = 1034, ≥ 65 år 41%, median 63 år, max 70 år	OS 12,7 vs 8,5 månader, HR 0,61; p < 0,001	OS ≥ 65 år HR 0,76 (95% CI 0,57–1,02) < 65 år HR 0,63 (95% CI 0,50–0,79)
KEYNOTE-024[11]	1L,Pembrolizumab vs. Platinum-baserad kemoterapi	n = 305, ≥ 65 år 54%, median 65 år, max 90 år	PFS 10,3 vs 6,0 **månader,** HR 0,50; p < 0,001	PFS ≥ 65 år HR 0,45 (95% CI 0,29–0,70) < 65 år HR 0,61 (95% CI 0,40–0,92)
KEYNOTE-189[12]	1L (icke-skivepitel), Pembrolizumab + platinum + pemetrexed vs.Platinum + pemetrexed	n = 616, ≥ 65 år 51%, median 64 år, max 84 år	12m OS 69% vs 49%, HR 0,49; p < 0,001	OS ≥ 65 år HR 0,64 (95% CI 0,43–0,95) < 65 år HR 0,43 (95% CI 0,31–0,61)
KEYNOTE-407[13]	1L (skivepitel), Pembrolizumab + karbo + pakli/nab-pakli vs. Karbo + pakli/nab-pakli	n = 559, ≥ 65 år 54%, median 65 år, max 87 år	OS 15,9 vs 11,3 månader, HR 0,64; p < 0,001	OS ≥ 65 år HR 0,74 (95% CI 0,51–1,07) < 65 år HR 0,52 (95% CI 0,34–0,80)
CheckMate-017[14]	2L (skivepitel), Nivolumab vs. Docetaxel	n = 272, ≥ 75 år 11%, ≥ 65 år 44%, median 63 år, max 85 år	OS 9,2 vs 6,0 **månader, HR 0,** 59; p < 0,001	OS ≥ 75 år HR 1,85 (95% CI 0,76–4,51) 65-74 år HR 0,56 (95% CI 0,34–0,91) < 65 år HR 0,52 (95% CI 0,35–0,75)
CheckMate-057[15]	2L (icke-skivepitel), Nivolumab vs. Docetaxel	n = 582, ≥ 75 år 7%, ≥ 65 år 42%, median 62 år, max 85 år	OS 12,2 vs 9,4 **månader, HR 0,**73; p = 0,002	OS ≥ 75 år HR 0,90 (95% CI 0,43–1,87) 65-74 år HR 0,63 (95% CI 0,45–0,89) < 65 år HR 0,81 (95% CI 0,62–1,04)
CheckMate-026[18]	1L,Nivolumab vs. Platinum-baserad kemoterapi	n = 541, ≥ 65 år 48%, median 64 år, max 89 år	OS 14,4 vs 13,2 **månader, HR** 1,02	OS ≥ 65 år HR 1,04 (95% CI 0,77–1,41) < 65 år HR 1,13 (95% CI 0,83–1,54)
OAK[19]	2-3L, Atezolizumab vs. Docetaxel	n = 850, ≥ 65 år 47%, median 64 år, max 85 år	OS 13,8 vs 9,6 **månader, HR 0,**73; p = 0,0003	OS ≥ 65 år HR 0,66 (95% CI 0,52–0,83) < 65 år HR 0,80 (95% CI 0,64–1,00)
IMpower150[21]	1L, Atezolizumab + bevacizumab + karbo + pakli vs. Bevacizumab + karbo + pakli	n = 802, ≥ 65 år 46%, median 63 år, max 90 år	OS 19,2 vs 14,7 **månader, HR 0,7**8; p = 0,02	OS 75 - 84 år HR 0,94 (95% CI 0,50–1,76) 65-74 år HR 0,69 (95% CI 0,49–0,96) < 65 år HR 0,78 (95% CI 0,60–1,00)
PACIFIC[22]	Adjuvant, Durvalumab vs. placebo	n = 713 ≥ 65 år 45%, median 64 år, max 84 år	24m OS 66% vs 56%, HR 0,68; p = 0,0025	OS ≥ 65 år HR 0,76 (95% CI 0,55–1,06) < 65 år HR 0,62 (95% CI 0,44–0,86)

Tabell 1: Fas III-studier på PD-1/PD-L1-hämmare vid NSCLC med subgruppsanalyser av äldre patienter

SAMMANFATTNING

Introduktionen av immuncheckpoint-hämmare har inneburit helt nya behandlingsmöjligheter för patienter med NSCLC. Behandlingen utnyttjar kroppens eget immunförsvar och det är oklart hur immunförsvarets åldrande påverkar behandlingens effekt och biverkningar. De subgruppsanalyser som har gjorts i de stora studierna av de PD-1-/PD-L1-hämmare som används vid NSCLC ger något motstridiga resultat men sammantaget pekar resultaten på att effekten hos äldre patienter är likvärdig med effekten hos yngre patienter (se tabell 1 för sammanfattning). De studier som har gjorts har dock inte varit designade för att specifikt svara på hur åldrandet påverkar behandlingseffekten och man har i de flesta studier använt en godtycklig gräns på 65 år för att analysera skillnader i överlevnad mellan yngre och äldre patienter. I de studier där de äldsta patienterna (> 75 år) har analyserats separat har antalet patienter i dessa grupper varit relativt få med stora konfidensintervall och osäkra resultat som följd. När det gäller tolerans har immuncheckpointhämmare i allmänhet mindre biverkningar än cytostatika vilket i sig är gynnsamt för äldre patienter. Väldigt få studier har dock undersökt specifikt om biverkningarna av immunterapi skiljer sig hos äldre patienter med NSCLC jämfört med yngre och där det har gjorts har man inte hittat några större skillnader. Med tanke på den höga medelåldern hos patienter med NSCLC är det angeläget med fler studier som kan ge oss en bättre förståelse för ålderns betydelse för effekt och biverkningar vid behandling av NSCLC med immunterapi.

REFERENSER

1 Torre, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians 65, 87-108, doi:10.3322/caac.21262 (2015).

2 Socialstyrelsen. Dödsorsaksregistret. (2017) http://www.socialstyrelsen.se/register/dodsorsaksregistret.

3 National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. Age-Adjusted SEER Incidence and U.S. Death Rates and 5-Year Relative Survival (Percent) By Primary Cancer Site, Sex and Time Period. Available Online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/topic_survival.pdf

4 Naylor, E. C., Desani, J. K. & Chung, P. K. Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. Surgical oncology clinics of North America 25, 601-609, doi:10.1016/j.soc.2016.02.011 (2016).

5 Pacheco, J. M., Camidge, D. R., Doebele, R. C. & Schenk, E. A Changing of the Guard: Immune Checkpoint Inhibitors With and Without Chemotherapy as First Line Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Frontiers in oncology 9, 195, doi:10.3389/fonc.2019.00195 (2019).

6 National Cancer Institute—SEER Program. SEER Cancer Stat Facts: lung and bronchus cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. Accessed 28 May 2019.

7 Talarico, L., Chen, G. & Pazdur, R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 22, 4626-4631, doi:10.1200/JCO.2004.02.175 (2004).

8 Linton, P. J. & Dorshkind, K. Age-related changes in lymphocyte development and function. Nature immunology 5, 133-139, doi:10.1038/ni1033 (2004).

9 Fagnoni, F. F. et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. Blood 95, 2860-2868 (2000).

10 Herbst, R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet, doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7 (2015).

11 Reck, M. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 375, 1823-1833, doi:10.1056/NEJMoa1606774 (2016).

12 Gandhi, L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 378, 2078-2092, doi:10.1056/NEJMoa1801005 (2018).

13 Paz-Ares, L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 379, 2040-2051, doi:10.1056/NEJMoa1810865 (2018).

14 Brahmer, J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 373, 123-135, doi:10.1056/NEJMoa1504627 (2015).

15 Borghaei, H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 373, 1627-1639, doi:10.1056/NEJMoa1507643 (2015).

16 ingh, H. et al. FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. Journal of Clinical Oncology 34, 10010-10010, doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10010 (2016).

17 Spigel, D. R. et al. Safety, Efficacy, and Patient-reported Health-related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged >/=70 Years or with Poor Performance Status (CheckMate 153). Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, doi:10.1016/j.jtho.2019.05.010 (2019).

18 Carbone, D. P. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 376, 2415-2426, doi:10.1056/NEJMoa1613493 (2017).

19 Rittmeyer, A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 389, 255-265, doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X (2017).

20 Socinski, M. A. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. The New England journal of medicine 378, 2288-2301, doi:10.1056/NEJMoa1716948 (2018).

21 Reck, M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. The Lancet. Respiratory medicine 7, 387-401, doi:10.1016/S2213-2600(19)30084-0 (2019).

22 Antonia, S. J. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. The New England journal of medicine 379, 2342-2350, doi:10.1056/NEJMoa1809697 (2018).

GEORG HOLGERSSON, PHD, SPECIALISTLÄKARE VID VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, GEORG.HOLGERSSON@AKADEMISKA.SE

Referenser:
1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/15/1590. What treatments are available? [updated 2016 Feb 03; cited 2018 Feb 9]. Available from: EMA website http://www.ema.Europa.eu **2.** BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Serono. June 2019.

BAVENCIO® ▼(avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). Beredningsform och förpackningar: 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor (pneumonit), lever (hepatit), tarmar (kolit), hormonutsöndrande körtlar (endokrinopatier), njurar (nefrit och njurdysfunktion) och andra organ inklusive myokardit, myosit, pankreatit, hypopituitarism, uveit och Guillain-Barrés syndrom. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med Bavencio kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med Bavencio och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén:** juni 2019.

▼ 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, www.lakemedelsverket.se.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige | Telefon 08-562 445 00, www.merck.se
Pfizer Innovations AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna | Tel. 08-550 520 00, www.pfizer.se

SE/AVEMCC/0919/0006 | PP-BAV-SWE-0049, Sept-2019

Spridd prostatacancer:

Ny stor studie kan ge vägledning som **förlänger livet**

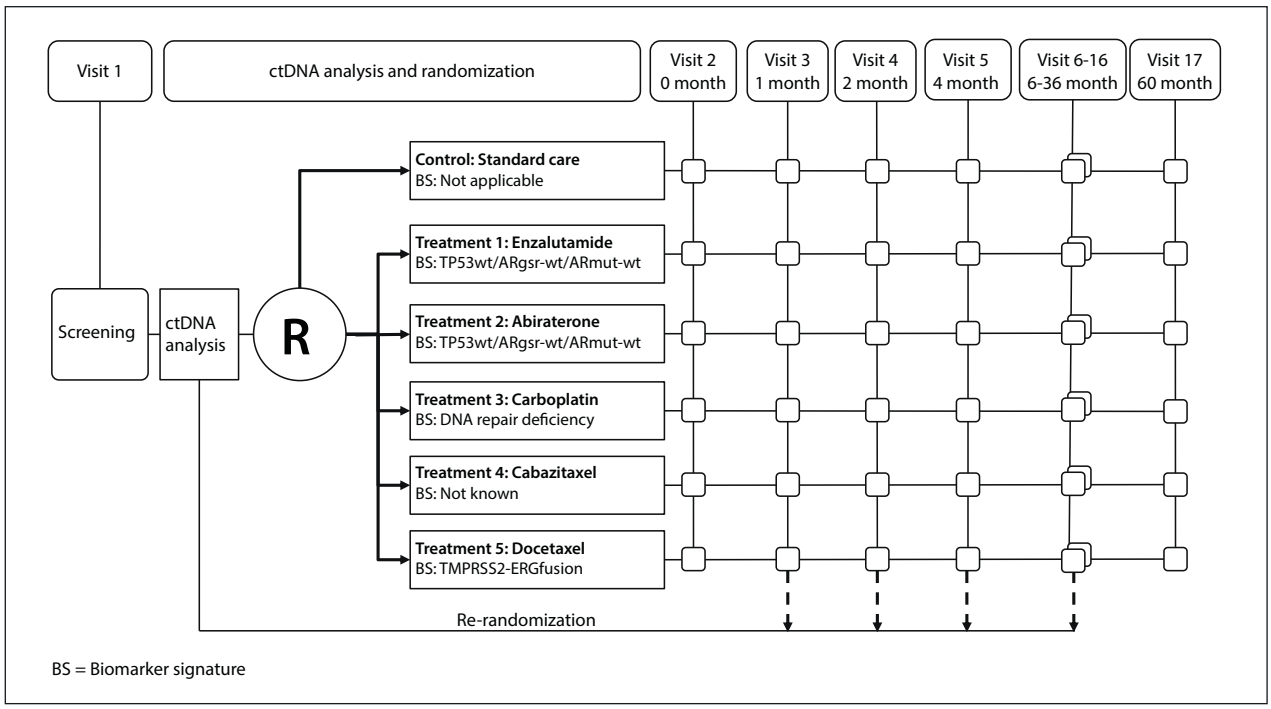
Forskare vid Karolinska Institutet har hittat markörer som i ett blodprov kan förutsäga vilka patienter som har nytta av läkemedel mot spridd prostatacancer.

Förhoppningen är att fyndet kan leda till ett test som bidrar till en mer individanpassad behandling av sjukdomen. I det fortsatta arbetet initieras nu ProBio – en omfattande randomiserad klinisk studie som kommer att genomföras på 10–15 sjukhus i Sverige.

Målet med studien är att testa om randomisering baserat på ctDNA-profilering kan förbättra patienters progressionsfria överlevnad samt att hitta behandlingsprediktiva biomarkörer för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.

Fynden och den nya studien beskrivs här av **Johan Lindberg**, forskare vid Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska Institutet.

Cirka 2 500 män drabbas varje år av metastaserad prostatacancer. Initial hormonell behandling fungerar väl för de flesta med spridd prostatacancer. Men med tiden utvecklar tumören resistens, vilket resulterar i metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). För närvarande



Figur 1. ProBio studiedesign. ProBio är en randomiserad, parallell-arms läkemedelsprövning med plattform-design. mCRPC patienter som tål alla behandlingar som utvärderas i studien och som max fått två tidigare behandlingar kan delta. ctDNA analyseras för alla studiedeltagare, även kontrollgruppen men används bara för behandlingsbeslut i experimentarmen. ProBio använder en adaptiv randomiseringsalgoritm vilket innebär att allteftersom responsdata ackumuleras i studien så justeras randomiseringssannolikheterna för att öka inklusionstakten i de biomarkör/behandlingskombinationer som fungerar. Studiedeltagare kan återrandomiseras en gång, de stannar dock i kontrollarmen ifall de randomiserades dit initialt. Varje biomarkör/behandlingskombination jämförs kontinuerligt med kontrollgruppen för examination eller termination enligt predefinierade statistiska kriterier. Max 150 patienter kan tilldelas en specifik kombination och utvärdering sker kontinuerligt av data safety monitoring board. Vid examination kommer en valideringsarm att öppnas för att bekräfta att kandidatkombinationen signifikant förbättrar progressionsfria överlevnaden relativt kontrollgruppen. För varje biomarkörsignatur som initialt testas i studien existerar retrospektiva data som föreslår en association med en viss behandling vilket är utskrivet för varje behandling i experimentarmarna. Nya behandlingar och biomarkörer kan läggas till i framtiden.

är fem läkemedel godkända för behandling av mCRPC baserat på publicerade fas III-studier med signifikanta överlevnadsvinster jämfört med placebo (enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, docetaxel och radium-223). Ingen av dessa studier analyserade dock biomarkörer för att försöka förstå vilka patienter som har nytta av respektive behandling. Den relativt sett låga svarsfrekvensen leder därmed till onödiga biverkningar för många patienter samt förhöjda läkemedelskostnader ur ett samhällsekonomiskt perspektiv. För att undvika detta finns det ett starkt behov av att före behandlingsstart kunna identifiera de män som kommer att ha nytta av ett läkemedel med hjälp av behandlingsprediktiva biomarkörer.

INGA KÄNDA BIOMARKÖRER

För närvarande finns det inga kända behandlingsprediktiva biomarkörer för något av de fem godkända läkemedlen. Den mesta biomarkörforskningen har gjorts med fokus på androgenreceptorn (AR) eftersom testosteron eller derivat av testosteron binder till och aktiverar AR. AR är den centrala transkriptionsfaktorn i prostatacancer och reglerar celldelning och överlevnad av cancerceller. Vid progression i hormonkänslig fas uppstår vanligen somatiska förändringar i AR som en konsekvens av det evolutionära behandlingstrycket. Sådana förändringar inkluderar amplifiering, punktmutationer, strukturella rearrangemang samt uttryck av trunkerade transkript vilka möjliggör ligand-oberoende tillväxt och överlevnad av cancerceller.

Två läkemedel i kastrationsresistent fas riktar sig mot AR-signalering, abiraterone sänker testosteronnivåerna ytterligare medan enzalutamide binder till och blockerar den ligandbindande domänen hos AR. Associationen mellan androgenreceptor splice-variant 7 (AR-V7) och dålig prognos före behandling med abiraterone eller enzalutamide (ARSi, AR signaling inhibitors) publicerades först i New England Journal of Medicine (25184630). Genuttryck av AR-V7 undersöktes genom kvantitativ rtPCR-analys på anrikade cirkulerande tumörceller (CTCs) i en bakgrund av vita blodkroppar (modifierad AdnaTest CTC AR-V7 mRNA assay). Efter detta har även bildanalys av CTCs färgade med hjälp av en antikropp mot AR-V7 visat sig ha prognostiskt värde i män med mCRPC (27262168, CTC AR-V7 Nucleus Detect protein assay, Epic Sciences). Uppföljningsstudierna har dock också utförts på retrospektivt material (26181238, 29955787) vilket lett till en intensiv debatt kring den kliniska relevansen av AR-V7 i avsaknaden av randomiserade studier (28688614, 29955776). Nyligen publicerades ännu en uppföljningsstudie (PROPHECY, NCT02269982 men inte heller här randomiserades patienterna (30865549). Studien innehöll dessutom flertalet

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

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 melanom[2]
+ Enkel tablettbehandling[2]

*HR 0,47 (95% CI 0,39-0,58); p-värde $1,53\times10^{-14}$

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 á 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 pyrexi (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.

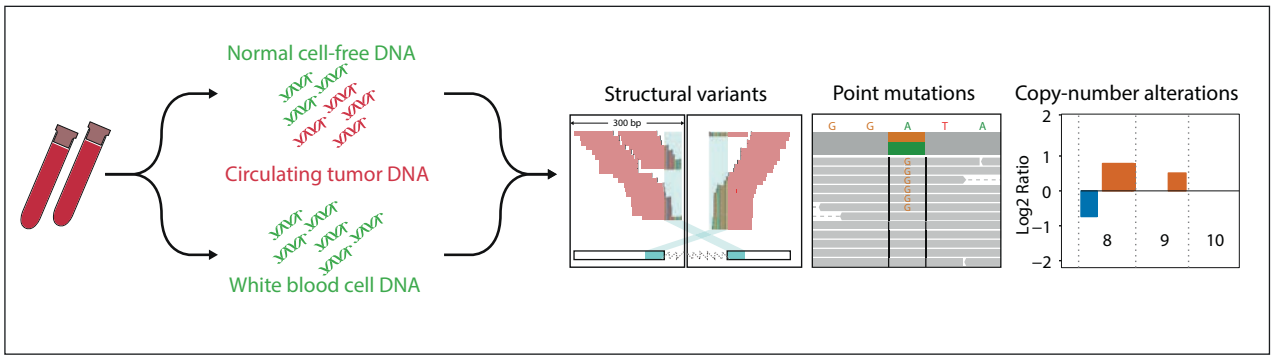
Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination 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 pyrexi (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

NOVARTIS

SE1903974652



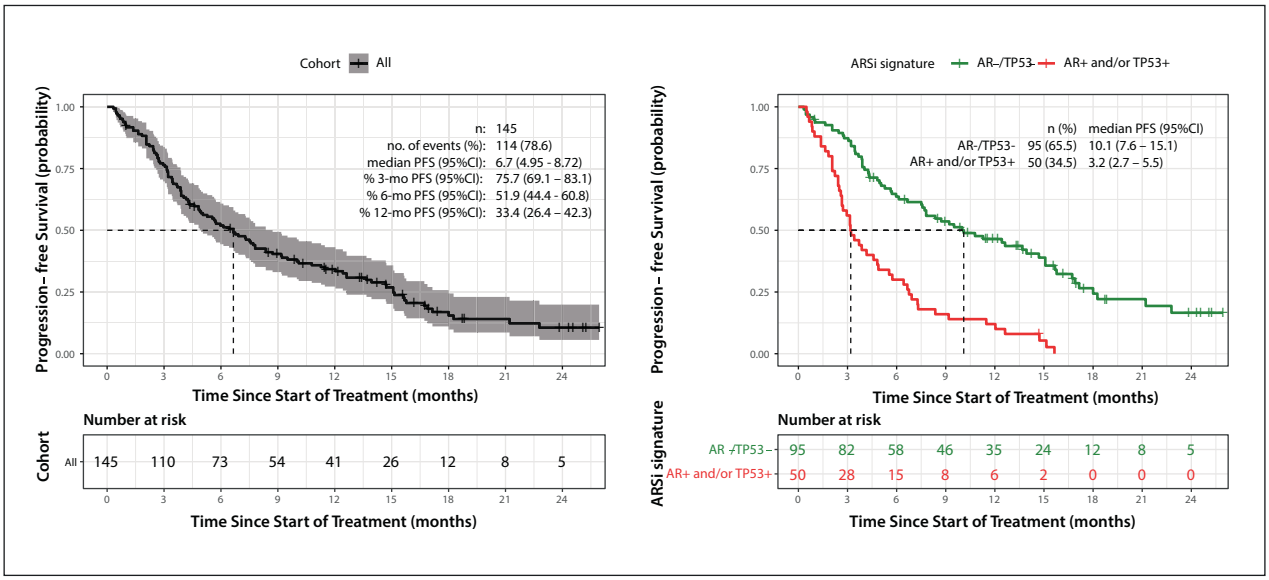
Figur 2. Genomisk analys i ProBio. 2 x 10 ml blod analyseras prospektivt inför varje randomiseringstillfälle. Från plasma extraheras cell-fritt DNA. Även friska individer har cell-fritt DNA i plasma. I individer med cancer kommer en fraktion från tumörcellerna, så kallat cirkulerande tumör-DNA. Germline-DNA extraheras från överblivet blod efter plasmacentrifugering. En anrikning görs sedan för att kunna sekvensera och analysera de regioner i humana genomet som är relevanta för prostatacancer. Detta inkluderar exoniska, introniska samt intergeniska regioner. En omfattande bioinformatisk analys utförs sedan för att identifiera strukturell variation, mutationer samt kopietalsförändringar både från cirkulerande tumör-DNA samt germline-DNA. Denna information används sedan för att definiera biomarkörsignaturerna och randomisering av studiedeltagarna.

tveksamheter gällande statistisk analys, patienturval samt att författarna hävdade behandlings-prediktiv förmåga genom att hänvisa till sina tidigare retrospektiva studier (pmid: 31265360).

”Eftersom det är mycket svårt att ta och processa metastasbiopsier från män med mCRPC etablerade vi en omfattande blodbaserad icke-invasiv profil.”

GRUNDLIG UNDERSÖKNING

Parallellt med den pågående forskningen kring AR-V7 bestämde vi oss för att grundligt undersöka AR i 30 män med mCRPC. Olika forskargrupper hade undersökt AR antingen med hjälp av DNA eller RNA-analys, men inte samtidigt. Eftersom det är mycket svårt att ta och processa metastasbiopsier från män med mCRPC etablerade vi en omfattande blodbaserad icke-invasiv profil. Denna innefattar sekvensering av cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från plasma och analys av AR-V7 samt ytterligare en handfull kända splice-varianter från CTC-RNA. Vi fann att majoriteten bar på multipla somatiska förändringar i AR med stor heterogenitet. Detta begränsar det kliniska värdet av en enskild biomarkör, såsom AR-V7 eller AR-amplifiering (28104311). I en uppföljningsstudie använde vi vår blodbaserade icke-invasiva profil i 168 män med mCRPC för att undersöka de



Figur 3. Effekten av en biomarkörsignatur på progressions-fri överlevnad. Vänstra panelen: Kaplan-Meier-analys av män med mCRPC som behandlats med abiraterone eller enzalutamide. Högra panelen: Som i vänstra panelen men stratifierat på biomarkörsignaturen TP53WT/ARWT.

2 LINJEN

VENCLYXTO®
+ RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO®+ rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

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 terapisvikt 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 dostitreringsfasen 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 28 juni 2019. 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 terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

SE-VNCCLL-190024 v1.0 2019

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

dittills kända biomarkörerna, associerade med dålig prognos, före start av ARSi-behandling. Vi blev mycket förvånade att ingen biomarkör i AR var signifikant associerad med prognos i den multivariata analysen. Istället var somatiska förändringar i TP53 tillsammans med tumörbördaestimat signifikant associerade med progressions-fri överlevnad. Vi gjorde dock en intressant observation, nämligen att majoriteten av män bar på en eller flera relevanta somatiska förändringar i AR vilket i princip gällde alla vid progression. Det är sannolikt att långsiktig kastrering i kombination med ytterligare behandling leder till somatiska förändringar i AR hos alla män. I detta scenario är det inte relevant att undersöka en enskild biomarkör för att stratifiera patienter. Vi myntade termen ”AR-börda” definierat som antalet relevanta förändringar i AR hos en enskild patient. Därefter utförde vi en post-hoc analys för att undersöka om AR-börda var signifikant associerad med prognos i patienter med oförändrad TP53. Vi fann att en ökning av AR-bördan innebar en reduktion av den progressions-fria överlevnaden vilket nådde statistisk signifikans i den multivariata analysen om tre eller fler somatiska förändringar kunde detekteras i AR (31046065).

”Vi blev mycket förvånade att ingen biomarkör i AR var signifikant associerad med prognos i den multivariata analysen. Istället var somatiska förändringar i TP53 tillsammans med tumörbördaestimat signifikant associerade med progressions-fri överlevnad.”

FÖRBÄTTRAR AR-ANALYS

Vi arbetar nu med att förbättra vår blodbaserade analys av AR för att bland annat kunna ta hänsyn till absoluta expressions-nivåer av enskilda splicevarianter samt kopietal av AR-amplifiering. Vi behöver dock biobanka prospektivt från nya patienter eftersom CTC-anrikning för RNA-analys behöver utföras inom ett dygn från det att blod dragits. Detta kommer vi att göra inom ramen av en ny klinisk studie. I samband med våra retrospektiva studier förde jag, Martin Eklund (biostatistikforskare, MEB) och Henrik Grönberg (professor, MEB) intensiva diskussioner kring vilken typ av studie som behöver göras för att ta nästa steg och utvärdera om de nuvarande prognostiska biomarkörerna är behandlings-prediktiva eller inte. Därför har vi initierat ProBio-studien (Prostate Biomarkers, NCT03903835, www.probiotrial.org). ProBio är designad som en adaptiv randomiserad plattforms-studie (Fig. 1) där bred panel-sekvensering av ctDNA samt germline-DNA utförs prospektivt (Fig. 2) för att identifiera så kallade biomarkörssignaturer. En biomarkörsignatur definieras som somatiska eller ärftliga förändringar i gener eller pathways associerade med behandlingssvar hos män med mCRPC. Huvudhypotesen i ProBio är att behandlingsval baserat på de fördefinierade biomarkörsignaturerna kommer att signifikant förlänga behandlingssvar jämför med standardbehandling utan information från den prospektiva sekvenseringen. Ett exempel på en biomarkörsignatur som kommer utvärderas är TP53WT och ARWT definierad som avsaknad av somatiska förändringar i TP53 samt avsaknad av hot-spot-mutationer eller strukturella rearrangemang i den ligandbindande domänen i AR. Vårt retrospektiva data har visat att män som är TP53WT/ARWT svarar signifikant längre med ARSi (Fig. 3). I ProBio kommer vi även att kunna identifiera samt validera behandlings-prediktiva biomarkörer. ProBio kommer att inkludera patienter från 10–15 studiecentra i Sverige. Biomaterial kommer att biobankas och göras tillgängligt för forskare vid deltagande studiecentra. Intresse finns från andra nordiska länder och under hösten kommer vi att initiera tre studiecentra i Belgien. Totalt kommer 750 män att inkluderas i ProBio. För närvarande är fem centra startade och tio studiedeltagare har randomiserats. Vi ser fram emot några mycket spännande år med ProBio-studien.

JOHAN LINDBERG, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, JOHAN.LINDBERG@KI.SE

NU ÄVEN INDICERAT FÖR BEHANDLING AV AVANCERAD TRIPPEL-NEGATIV BRÖSTCANCER (TNBC)

TECENTRIQ®
atezolizumab

TECENTRIQ INDIKATIONER

Trippel-negativ bröstcancer (TNBC)

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel som första linjens behandling vid icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 %.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

TECENTRIQ monoterapi som andra linjens behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad 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.

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC.

Småcellig lungcancer (SCLC)

TECENTRIQ i kombination med karboplatin och etoposid som första linjens behandling vid utbredd småcellig lungcancer.

Urotelialt carcinom (UC)

TECENTRIQ monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad UC efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt, och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC32 (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. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg respektive 840 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2019-09-03 (1200mg) och 2019-08-26 (840mg). För fullständig information, se fass.se

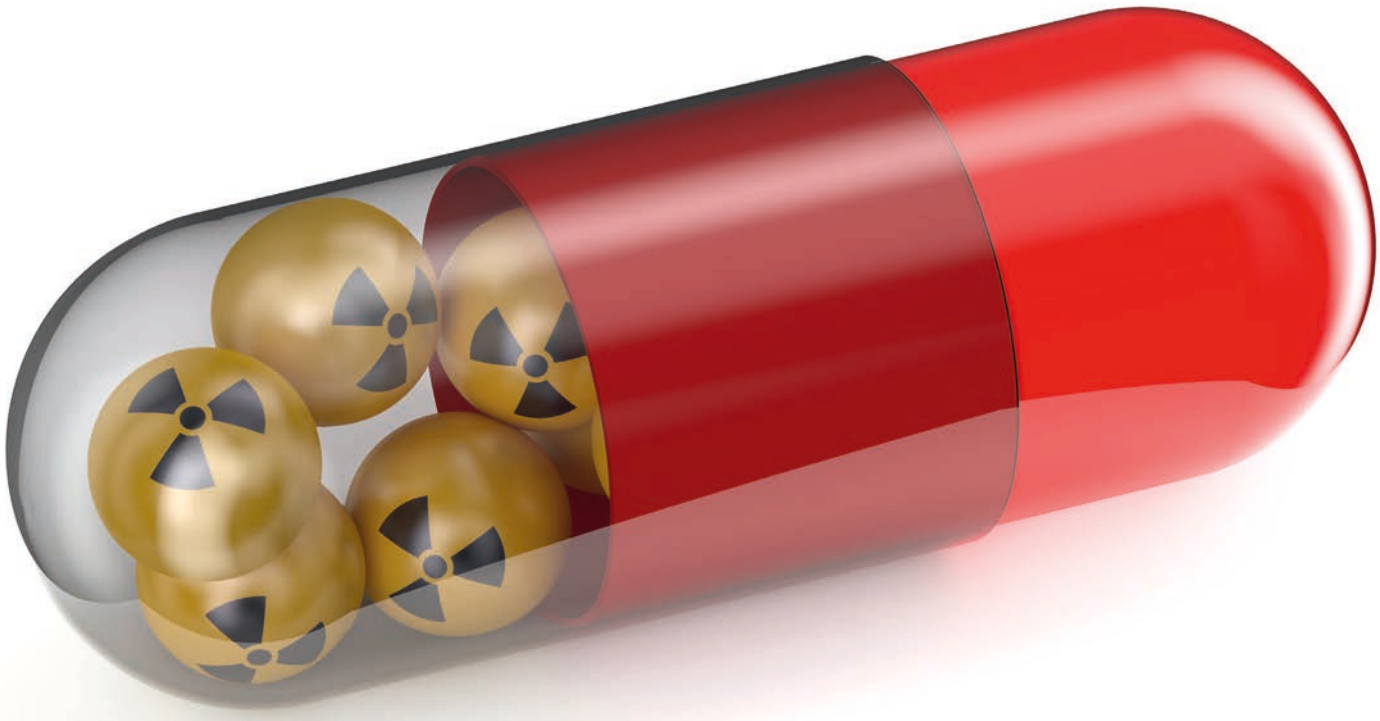
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till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

Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se | www.rocheonline.se

SE/TCN/0919/0006(1)

Målsökande radioaktiva läkemedel ökar hoppet för effektiv behandling

Antalet målsökande läkemedel ökar lavinartat, och med dem följer även ett ansvar att hitta rätt behandling till rätt patient i rätt tid. I den här utvecklingen kan målsökande radioaktiva läkemedel komma att spela en stor roll. Tillsammans med nya strålsensitiverings-strategier kan målsökande radioaktiva läkemedel ligga till grund för en framtida mer effektiv cancer-behandling med ökad överlevnad och färre biverkningar. Det skriver docent **Marika Nestor** vid Uppsala universitet i en högaktuell översikt av ämnesområdet.



Det har pratats länge om radioaktiva cancerläkemedel bland forskare och inom sjukvården, men först på senare tid har även allmänheten fått upp ögonen för denna nya typ av läkemedel. Under våren 2018 ledde Aftonbladets artikelserie ”Prostatacancer – var god dröj” till att svenska sjukhus blev nedringda av patienter som ville ta del av de revolutionerande nya radioaktiva läkemedel som tidningen skrev om.

Radiofarmaka är dock inte någon ny företeelse inom onkologin. Patienter med sköldkörtelcancer har behandlats med radioaktivt jod sedan 40-talet. Med denna metod drar man nytta av sköldkörtelcancer-cellernas jodpumpar som pumpar in radiojodet i cancercellerna. På så sätt skapas en effektiv lokal strålterapi av tumören, samtidigt som normalvävnad skonas. Dessa jodpumpar finns emellertid inte på andra typer av cancerceller, vilket gör att andra målsökningsstrategier behövs. Det har dock behövts ett antal årtionden för att utveckla tekniken för att expandera vidare till mer renodlat målsökande radiofarmaka och en större arsenal av radionuklider.

Idag finns ett tiotal radioaktiva läkemedel som är godkända eller i sena kliniska prövningar, bland annat Lutathera (^{177}Lu-DOTATATE) som har visat sig dubblera femårsöverlevnaden hos patienter med neuroendokrin cancer, samt ^{177}Lu-PSMA-617 mot prostatacancer. Dessa läkemedel binder specifikt till somatostatinreceptorer respektive PSMA (prostate-specific membrane antigen) på cancercellernas yta. Metoden bygger på att de antigen som de målsökande molekylerna riktas mot finns i betydligt högre omfattning på cancerceller jämfört med normala celler. De målsökande molekylerna injiceras i blodet och tar sig sedan till tumörcellerna, där de binder till de antigen som de är anpassade för. De radioaktiva molekylerna ansamlas då på cancercellerna, och enligt samma princip som för radiojodbehandlingen så uppnår man då en målsökande strålterapi där tumörcellerna utsätts för en väsentligt större stråldos än den omgivande vävnaden. Detta gör att behandlingen har potential att bli betydligt mer tumörspecifik och kraftfull än dagens strålbehandlingar.

MÅLSÖKANDE MOLEKYLER

Grunden för denna typ av målsökande strålterapi är cancermålsökande molekyler, exempelvis antikroppar, som används för att transportera och ansamla radionukliden till cancercellerna. Utvecklingen av nya metoder för att selektera och framställa målsökande molekyler har varit avgörande för framgången, ett område som belönades med Nobelpriset i kemi 2018. Idag står antikroppsbaserade läkemedel för en tredjedel av de målsökande läkemedel som är godkända eller i sena kliniska prövningar i västvärlden, där cirka två tredjedelar av dessa verkar inom onkologin. Även nya typer av målsökande molekyler är på frammarsch, där mindre molekyler och målsökande peptider har rönt stora framgångar i fältet.

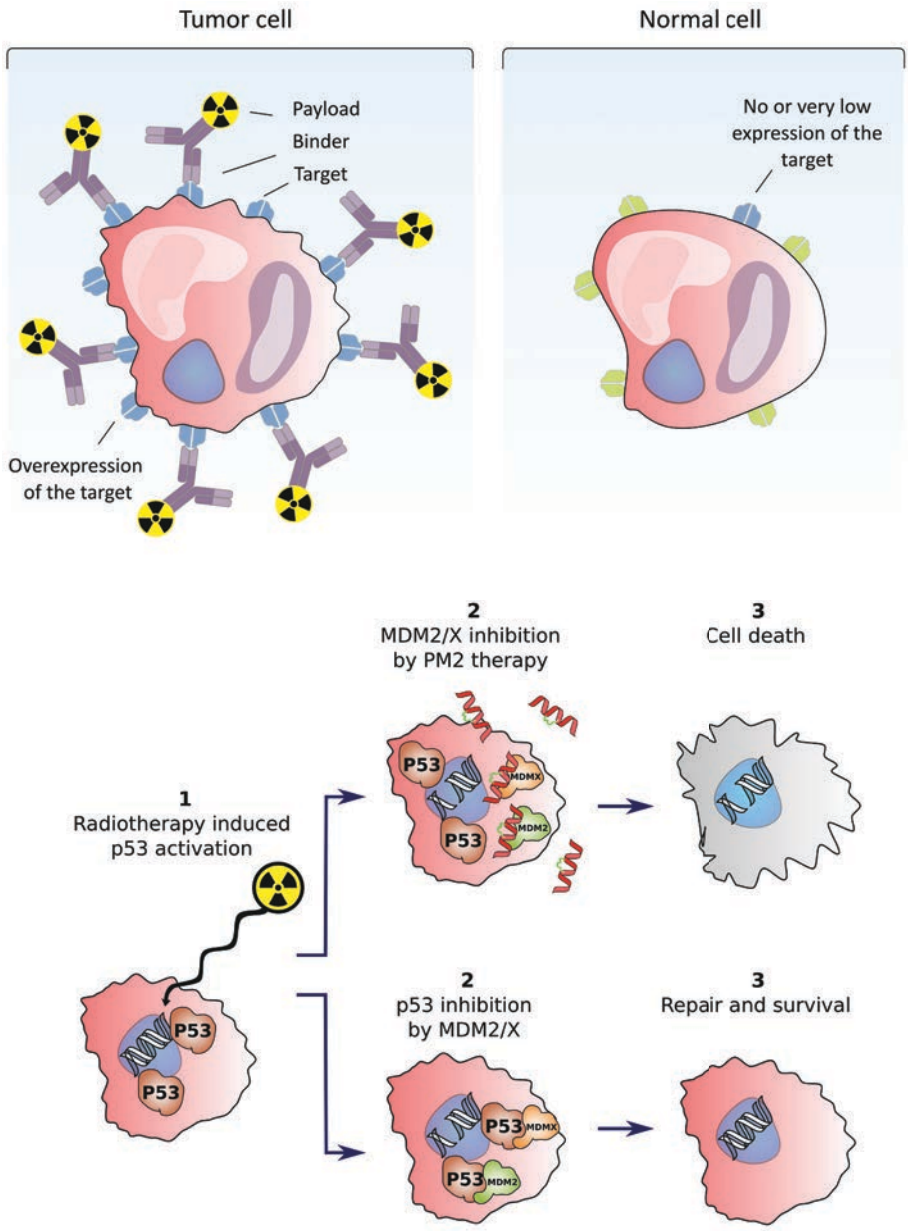
De målsökande läkemedlen kan ha en cancerhämmande effekt i sig själva, genom att exempelvis blockera tillväxtreceptorer på cancercellernas yta eller genom att aktivera kroppens immunförsvar. Herceptin är ett exempel på ett sådant målsökande läkemedel, där den monoklonala antikroppen trastuzumab binder till den bröstcancer-associerade receptorn HER2 och hämmar cancerns tillväxt. Steget från en målsökande molekyl till ett målsökande cytostatikum behöver sedan inte vara långt. Kadcyla är en sådan variant, där man har fäst toxinet emtansine på trastuzumab. Ett problem i fältet är dock att behandlingen kan selektera fram de cancerceller som inte har den målsökta receptorn, vilket leder till att cancern kan bli resistent mot behandlingen på längre sikt. Genom att byta ut cytostatikan mot en radionuklid kan risken för resistens reduceras, eftersom radionukliden även bestrålar närliggande celler, vare sig de har den målsökta receptorn eller ej.

> ***De målsökande läkemedlen kan ha en cancerhämmande effekt i sig själva, genom att exempelvis blockera tillväxtreceptorer på cancercellernas yta eller genom att aktivera kroppens immunförsvar.***

KAN FÖLJA LÄKEMEDLETS VÄG

En stor fördel med radioaktiva läkemedel är att man med hjälp av nuklearmedicinska undersökningar, där strålningen från läkemedlet registreras utifrån av en kamera, kan följa läkemedlets väg i kroppen. På så sätt kan man mäta när och hur mycket av radiofarmakan som ansamlas i tumören eller i känsliga organ. Det här kan användas för att visualisera tumörerna, hitta rätt patientgrupp för behandlingen, men även för att kunna skräddarsy behandlingen genom att anpassa dos och antal behandlingar för varje enskild patient. På exempelvis Akademiska sjukhuset i Uppsala har man använt individualiserad dosimetri för patienter som behandlas med Lutathera, och har därför kunnat ge enskilda patienter upp till tio doser av läkemedlet, till skillnad från standardbehandlingen på fyra.

Att hitta lämpliga måltavlor för målsökande strålterapi är avgörande för att få en effektiv behandling, men minst lika viktigt är valet av radionuklid som ska fästas till målsökarmolekylen. Flertalet radionuklider används idag för terapeutisk behandling. Betastrålare som ^{177}Lu och ^{131}I används i många fall, med strålningsräckvidder på cirka 30–50 celldiametrar och halveringstider på runt en vecka. Strålningsräckvidden och halveringstiden för en radionuklid gör att man får ytterligare möjligheter att skräddarsy behandlingen, genom att matcha räckvidd med tumörstorlek, samt tiden som läkemedlet är radioaktivt med den behandlings-



Illustrationer: Diana Spiegelberg

tid man vill uppnå. Även alfastrålare som ^{225}Ac och ^{213}Bi har visat stor potential i flertalet studier. Alfastrålande isotoper kan leverera tio gånger mer energi än betastrålarna, och med en kortare räckvidd (bara några få celldiametrar) kan mycket små cancervolymer bestrålas utan att skada omgivande normalvävnad.

ÖKA EFFEKTEN YTTERLIGARE

Det pågår även mycket forskning för att öka effekten av den levererade stråldosen. Exempelvis genom att fraktionera behandlingen, individualisera dosimetrin, och kombinera olika målsökare eller radionuklider. På så vis kan högre doser levereras till tumören, utan att överskrida dosgränsen i normala organ. Man kan även kombinera strålterapin med andra typer av icke-radioaktiva behandlingar för att på så sätt få en additiv (”1+1=2”) behandlingseffekt i tumören. Ett relativt nytt fält är att kombinera extern eller målsökande strålterapi med läkemedel som gör cancercellerna extra känsliga för strålning, och på så sätt uppnå en synergistisk (”1+1=3”) behandlingseffekt. Det finns idag flertalet målsökande läkemedel, godkända eller i kliniska prövningar, där den cancerhämmande effekten skulle kunna samverka med strålterapin. Ett exempel på det är våra studier där vi kombinerat p53-skyddande behandling med strålterapi.

p53 är ett protein i cellen som brukar kallas för ”genomets väktare”. Om cellen utsätts för stress, som exempelvis strålning, så uppregleras p53 i cellen, vilket leder till att den skadade cellen går i apoptos. Cancerceller behöver sätta p53 ur funktion för att kunna växa och dela sig obegränsat. I hälften av fallen innebär det att p53 är muterat och inte längre funktionellt. I den andra halvan med funktionellt p53 (wt p53) har cancercellerna ofta löst det genom att istället

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

Sammansättning*

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).

***Indikationer**

Som monoterapi för 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.

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom.

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf är 35 mg/m^2/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och dag 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.

Tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m^2 två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet*

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 x10^9/l, om trombocytantalet är < 75x 10^9/l eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. Patienter skall övervakas noggrant med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas om det är kliniskt indicerat.

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, antidiarroika 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 nedsatt njurfunktion ska noggrannt övervakas; 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, hämmare av OCT2 eller MATE1, substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin), hormonella preventivmedel.

Fertilitet*

*Graviditet och amning**: rekommenderas ej

*Preventivmetod**: Kvinnor i fertil ålder och män ska använda mycket effektiva preventivmetoder under behandling med Lonsurf och upp till 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, febril neutropeni, lymfopeni, hypoalbuminemi, dysgeusi, perifer neuropati, dyspné, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, håravfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzymer, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, övre luftvägsinfektion, konjunktivit, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, monocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, sömnlöshet, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, svindel, huvudvärk, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, rodnad, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hosta, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttsblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, obehag, 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 *Erfarenhet efter marknadsintroduktion:* Interstitiell lungsjukdom

Överdosering*

*Egenskaper** Trifluridin är 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: September 2019 *Övrig information.* R$_x$, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser

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

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

SERVIER TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

M-PRO-19-LON-040-PF-Sep

se till att det finns stora mängder av MDM2, vars roll är att binda och inaktivera p53. Det innebär att i de fall där cancercellerna har funktionellt p53 skulle man kunna skydda p53 genom att inaktivera MDM2. Eftersom strålterapi innebär att mängden p53 uppregleras, skulle därför en kombination av strålterapi och p53-skyddande behandling kunna öka chanserna att den bestrålade cancercellen går i apoptos.

SYNERGISTISK TERAPIEFFEKT

I ett samarbetsprojekt med Sir David Lane, som var en av de forskare som upptäckte p53, har vi kunnat undersöka om hypotesen stämmer. Lanes labb har utvecklat peptider som binder till och inaktiverar MDM2. Vi kunde visa att strålning uppreglerade p53 i våra wt p53 cancerceller, och att peptiderna stabiliserade p53-nivåerna i upp till 48h i både odlade och experimentella kolorektalcancermodeller. När vi kombinerade strålterapi och p53-skyddande behandling kunde vi se en synergistisk terapieffekt, där antalet celler som gick i apoptos ökade, och där medianöverlevnaden i tumörbärande möss förlängdes med 50 procent jämfört med gruppen som fick enbart strålterapi. I tumörer utan funktionellt p53 gav kombinationsbehandlingen som väntat ingen förbättrad effekt. I pågående studier har vi sedan kunnat verifiera den strålsensitiverande effekten av p53-skyddande behandling i skivepitelcancer, både i kombination med extern eller målsökande radioterapi, samt i neuroblastom. Just neuroblastom är en särskilt relevant cancerform för dessa försök, då en stor andel av neuroblastomcellerna har funktionellt p53. Dessutom har flertalet av dessa cancerceller somatostatinreceptorer på ytan, vilket innebär att det skulle kunna vara möjligt att behandla dessa cancerformer med Lutathera. Eftersom neuroblastom är en vanlig cancerform hos barn är det dock extra viktigt att reducera stråldosen för att undvika långsiktiga effekter av strålterapin. I preliminära försök har vi kombinerat p53-skyddande peptider med Lutathera i tumörsfäroider från neuroblastom. Med kombinationsbehandlingen kunde vi uppnå samma effekt som med enbart Lutathera, men med en tredjedel av Lutatheradosen. Det skulle kunna innebära att patienterna i framtiden kan behandlas med en lägre stråldos, men med bättre terapieffekt.

Framtidens cancerbehandlingar utvecklas alltmer mot att bli mer och mer skräddarsydda för den enskilde patienten, med otaliga möjligheter till olika kombinationsbehandlingar utifrån tumörens egenskaper. Antalet målsökande läkemedel ökar lavinartat, och med dem följer även ett ansvar att hitta rätt behandling till rätt patient i rätt tid. Det är vår förvissning att målsökande radioaktiva läkemedel kan komma att spela en stor roll i denna utveckling, och att dessa tillsammans med nya strålsensitiverings-strategier kan ligga till grund för en framtida mer effektiv cancerbehandling med ökad överlevnad och färre biverkningar.

REFERENSER:

Conventional Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Mar;48(1):181-197. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.005. Ylli D[1], Van Nostrand D[2], Wartofsky L[3].

Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. Strosberg J[1], El-Haddad G[1], Wolin E1, Hendifar A[1], Yao J[1], Chasen B[1], Mittra E[1], Kunz PL[1], Kulke MH[1], Jacene H[1], Bushnell D[1], O'Dorisio TM[1], Baum RP[1], Kulkarni HR[1], Caplin M[1], Lebtahi R[1], Hobday T[1], Delpassand E1, Van Cutsem E[1], Benson A[1], Srirajaskanthan R[1], Pavel M1, Mora J[1], Berlin J[1], Grande E[1], Reed N[1], Seregni E[1], Öberg K1, Lopera Sierra M[1], Santoro P[1], Thevenet T[1], Erion JL[1], Ruszniewski P[1], Kwekkeboom D[1], Krenning E[1]; NETTER-1 Trial Investigators.

PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals for Imaging and Therapy. Semin Nucl Med. 2019 Jul;49(4):302-312. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008. Epub 2019 Apr 30.
Wester HJ1, Schottelius M[2].

Radioactive drugs emerge from the shadows to storm the market Elie Dolgin Nature Biotechnology volume36, pages1125–1127 (2018)

11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Cameron D[1], Piccart-Gebhart MJ[2], Gelber RD[3], Procter M[4], Goldhirsch A[5], de Azambuja E[6], Castro G Jr[7], Untch M[8], Smith I[9], Gianni L[10], Baselga J[11], Al-Sakaff N[12], Lauer S[12], McFadden E[4], Leyland-Jones B[13], Bell R[14], Dowsett M[9], Jackisch C[15]; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.

HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. Breast. 2018 Jun;39:80-88. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.006. Epub 2018 Apr 6. Escrivá-de-Romaní S[1], Arumí M[2], Bellet M[3], Saura C[4].

Prospective observational study of ^{177}Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jun;45(6):970-988. doi: 10.1007/s00259-018-3945-z. Epub 2018 Mar 1. Garske-Román U[1,2], Sandström M[3], Fröss Baron K[4], Lundin L[5], Hellman P[5], Welin S4, Johansson S4, Khan T4, Lundqvist H[3], Eriksson B[4], Sundin A[5], Granberg D[4].

Avoiding drug resistance through extended drug target interfaces: a case for stapled peptides. Wei SJ, Chee S, Yurlova L, Lane D, Verma C, Brown C, Ghadessy F. Oncotarget. 2016 May 31;7(22):32232-46. doi: 10.18632/oncotarget.8572.

Stapled peptides with improved potency and specificity that activate p53. Brown CJ, Quah ST, Jong J, Goh AM, Chiam PC, Khoo KH, Choong ML, Lee MA, Yurlova L, Zolghadr K, Joseph TL, Verma CS, Lane DP. ACS Chem Biol. 2013 Mar 15;8(3):506-12. doi: 10.1021/cb3005148. Epub 2012 Dec 18.

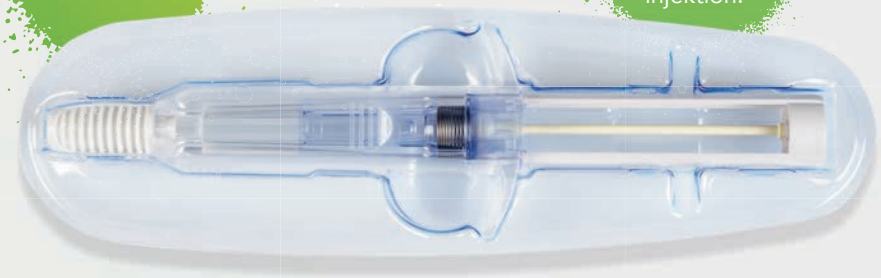
The MDM2/MDMX-p53 Antagonist PM2 Radiosensitizes Wild-Type p53 Tumors. Spiegelberg D, Mortensen AC, Lundsten S, Brown CJ, Lane DP, Nestor M. Cancer Res. 2018 Sep 1;78(17):5084-5093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0440. Epub 2018 Jul 19.

MARIKA NESTOR, DOCENT OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, MARIKA.NESTOR@IGP.UU.SE

Automatiskt nålskydd. Täcker nålen efter injektion.

Greppvänlig nålhylsa. Lätt att ta bort.

Stadigt handtag och kolvstöd. Ger stabil injektion.



NY SPRUTA!

Somatuline® Autogel® är den enda SSA som är godkänd för självadministrering. Den nya sprutan gör injektionen (djup subkutan) ännu mer stabil och säkerställer full dos varje gång – goda nyheter för patienter som vill ta kontroll över både sjukdomen och sin vardag.

Somatuline® autogel®
lanreotid

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC december 2018). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. SOM-SE-000160-SEP-2019

VÄLBESÖKT CANCERDAG **ALMEDALSVECKAN**

”Vi ska sätta upp realistiska mål och känna mer stolthet”

Under förmiddagen den 3 juli arrangerades, för åttonde gången, Cancerdagen i Almedalen. Bakom evenemanget stod som tidigare Regionala cancercentrum i samverkan, RCC. En nyhet för i år var att dagens föredrag och samtal direktsändes via webben och går att se i efterhand.

Väl sammansatta paneler och intressanta frågeställningar fyllde aulan på Visby lasarett under Almedalsveckans cancerdag.

UNDER

Programmet bestod av två seminarier, varav det första handlade om standardiserade vårdförlopp (SVF) och väntetiderna i cancervården. Under det andra seminariet diskuterades en jämlik cancervård och tillgången till nya cancerläkemedel.

Aulan på Visby lasarett var mer än fullsatt och i de olika diskussionspanelerna fanns en bred representation av patienter, representanter för cancervården och politiker.

Anders Henriksson (S), regionstyrelsens ordförande i Region Kalmar, inledde med reflektioner kring den nationella cancerstrategins tio första år, som har varit framgångsrika, även om det fortfarande finns stora utmaningar. Han betonade att SVF har gett en gemensam syn på cancervårdens inriktning.

– Det finns ett brinnande engagemang hos medarbetarna och en bred politisk stabilitet, sade Anders Henriksson.

KORTARE VÄNTETIDER

Sedan 2015 har omkring 300 000 personer genomgått ett standardiserat vårdförlopp inom cancervården. Inom satsningen på SVF finns två nationella övergripande mål: 70 procent av alla patienter med cancer ska utredas enligt SVF, och 80 procent av dem som genomgår ett SVF och får en cancerdiagnos ska utredas inom fastställda ledtider.

SVF-samordnaren Helena Brändström berättade att 70-procentsmålet redan är uppfyllt, medan det ser mer dystert ut för 80-procentsmålet. De flesta patienterna är nöjda med en snabb utredning och konceptet med standardiserade utredningar kan komma att spridas till andra diagnosområden.

Patienten Yann Fränckel berättade om hur hon sökte vård under mycket lång tid för en rad diffusa symtom. Efter 2,5 år fick hon slutligen diagnosen lungcancer. Hon betonade att även en lång väntan på behandling, efter genomförd utredning, kan vara svår för patienten.

Jesper Svärd, som är urolog i Uddevalla, berättade om goda resultat inom SVF för patienter med cancer i prostata, urinblåsa och njurar. Jesper Svärd beskrev SVF-flödena som ”kanaler” som behöver ”kanalskötare” som ser till att patienterna smidigt flyter framåt. Det behövs också en ”general” som är ansvarig för hela processen.

RCC i samverkan

Peter Asplund, verksamhetschef för blod- och tumörsjukdomar på Akademiska sjukhuset, beskrev en pressad situation för läkare och sjuksköterskor, när uppdraget växer och kraven ökar, utan att mer resurser tillförs. Han efterlyste ett riktat stöd för vårdprofessionen med att analysera vårdprocesser och göra konsekvensbeskrivningar.

– Vi vet att det finns tid att spara och är duktiga på att hitta åtgärder, men bristen på resurser är ett problem, sade Peter Asplund.

"SKA VARA STOLTA"

Björn Eriksson, hälso- och sjukvårdsdirektör i Region Stockholm, framhöll att Cancerstrategin bara är 10 år gammal och att cancervården är en förebild för andra områden.

– Vi ska känna mer stolthet, sätta upp realistiska mål och stanna vid de SVF som redan är framtagna.

Det konstaterades att SVF handlar om ett helt nytt arbetssätt och en ny kultur, där man hela tiden strävar efter att bli lite bättre, utan att främst fokusera på ekonomin. Den politiska ledningen måste skapa förutsättningar och följa utvecklingen inom cancervården. Ett statligt stöd ger incitament för att förändra systemet långsiktigt och i grunden.

För att nå uppsatta mål bör både cancervården och RCC sätta upp delmål som visar att man rör sig åt rätt håll.

De flesta i panelen var dock överens om att det inte är realistiskt att tro att vi kan nå 80-procentsmålet redan 2020, men att vi ändå ska hålla fast vid det målet och jobba vidare för att nå det.

Ska det bli möjligt måste vi enligt panelen komma tillrätta med problemen med kompetensförsörjningen, och här har regionerna en viktig uppgift att ta sig an. Vi måste också förbättra och kvalitetssäkra uppföljningen, vilket kräver engagemang och insatser på såväl politisk som tjänstemanna- och verksamhetsnivå.

JÄMLIK CANCERVÅRD

Cancerdagens andra seminarium ägnades till största del åt cancerläkemedel och hade rubriken: Måste man betala själv för att få bra vård?

Åhörarna fick först ta del av Claes Hernegårds berättelse om hur han fick diagnosen malignt melanom, men idag är helt symtomfri.

– Man kan fråga vad man får för skattepengarna; jag fick mitt liv, konstaterade han.

Ordförande för NT-rådet (nya terapier), Gärd Lärfars, beskrev hur dagens system, med ett ordnat införande av

Gärd Lärfars, ordförande för NT-rådet, berättade att det på vissa platser i landet kan det ta flera år innan läkemedelsanvändningen är i fas med de rekommendationer som finns i de nationella vårdprogrammen.

nya cancerläkemedel, gradvis har förbättrats. Men det kan ta tid innan alla 21 regioner börjar använda ett godkänt läkemedel. På vissa platser i landet kan det ta flera år innan läkemedelsanvändningen är i fas med de rekommendationer som finns i de nationella vårdprogrammen.

– Vi vill gärna utveckla och snabba på processen i dialog med vårdprofessionen och patientföreningarna, sade Gerd Lärfars.

De medverkande politikerna Camilla Waltersson Grönvall (M) och Anna-Lena Hogerud (S) var eniga om att regionerna måste gå i takt när det gäller användandet av cancerläkemedel.

En diskussion fördes om hur sjukvården ska omhänderta patienter som har en cancer där effektiv godkänd behandling saknas, och som önskar få pröva ett icke godkänt läkemedel, till exempel inom modern immunterapi. En lösning som hade ett brett stöd under cancerdagen, inte minst från patientföreträdarna, var utökade och likvärdiga möjligheter att kunna delta i kliniska prövningar. Genom klinisk forskning kan evidensen successivt byggas upp. RCC ska främja den kliniska cancerforskningen och har en viktig uppgift i att hålla ihop landet. En av RCC:s huvuduppgifter är också att ta fram olika kunskapsstöd, i syfte att skapa en jämlik cancervård.

Peter Asplund från Akademiska sjukhuset beskrev deras samarbete med Genomic Medicin Sweden där patienter med olika taumördiagnoser kan erbjudas specifik målstyrd behandling inom ramen för en klinisk studie.

En slutsats som kunde dras från seminariet var att RCC måste prioritera det fortsatta arbetet med Register för Cancerläkemedel. Det är bara med en högkvalitativ uppföljning av användningen av cancerläkemedlen som vi kan få en adekvat verklighetsbeskrivning och underlag till fortsatt förbättringsarbete.

RCC måste också aktivt verka för ett snabbt införande av diagnosspecifika patientöversikter, som kan ge en mer heltäckande bild av hur både gamla och nya cancerläkemedel används. Och vi ska fortsätta leverera registerrapporter till hälso- och sjukvårdsledningar, vårdprofessioner, förtroendevalda och andra beslutsfattare samt patienter och närstående för att möjliggöra ett ständigt förbättringsarbete för en jämlik cancervård.

TEXT OCH BILD: **ANNA SELBERG**, KOMMUNIKATÖR RCC NORR

Ett **enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

Två centimeter säker operationsmarginal vid högriskmelanom

”Många centra i världen har minskat operationsmarginalens storlek från 4 cm till 2 cm, trots brist på evidens.

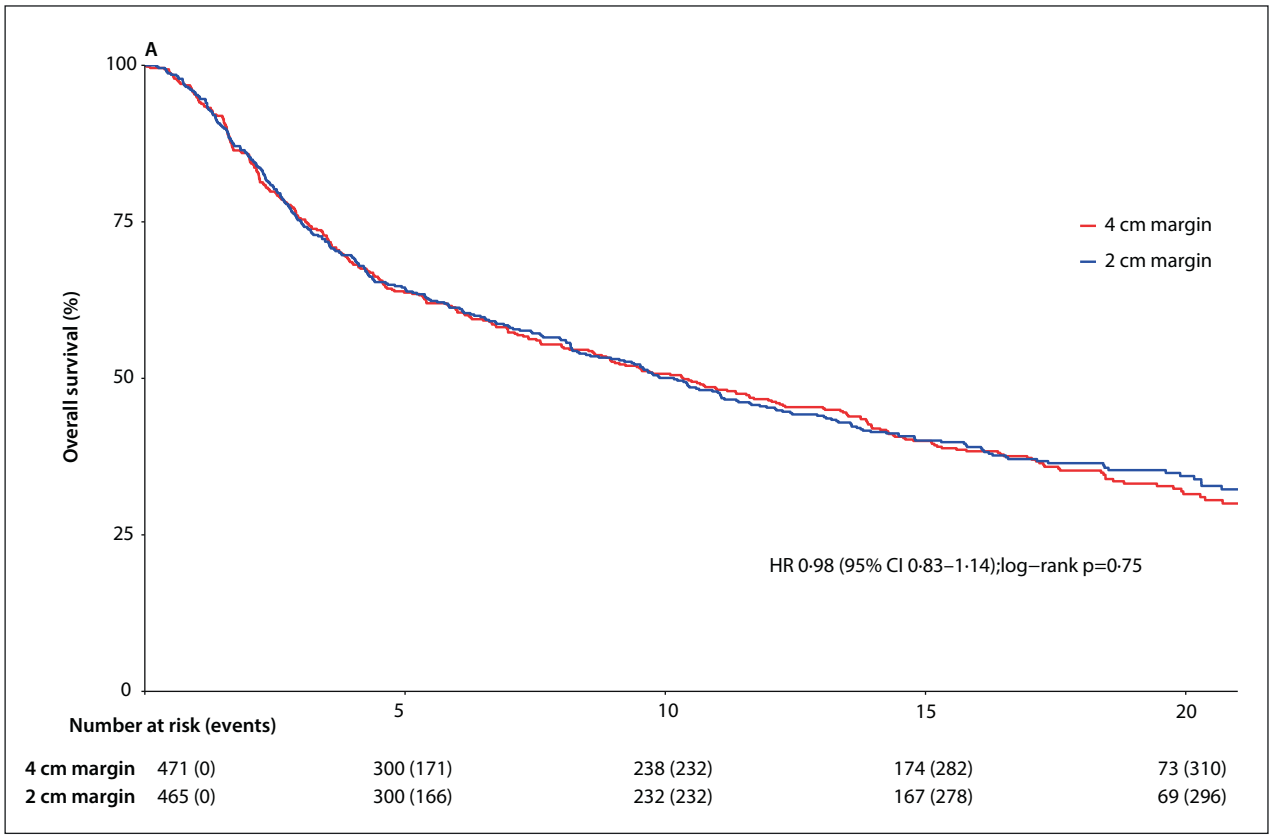
Kirurgi är standardbehandlingen vid primärt malignt melanom. En studie vid Karolinska Institutet visar nu att 2 cm operationsmarginal är lika säkert som 4 cm. I studien, som nyligen är publicerad i Lancet, ingår över 900 patienter med en uppföljningstid på i genomsnitt 19 år.

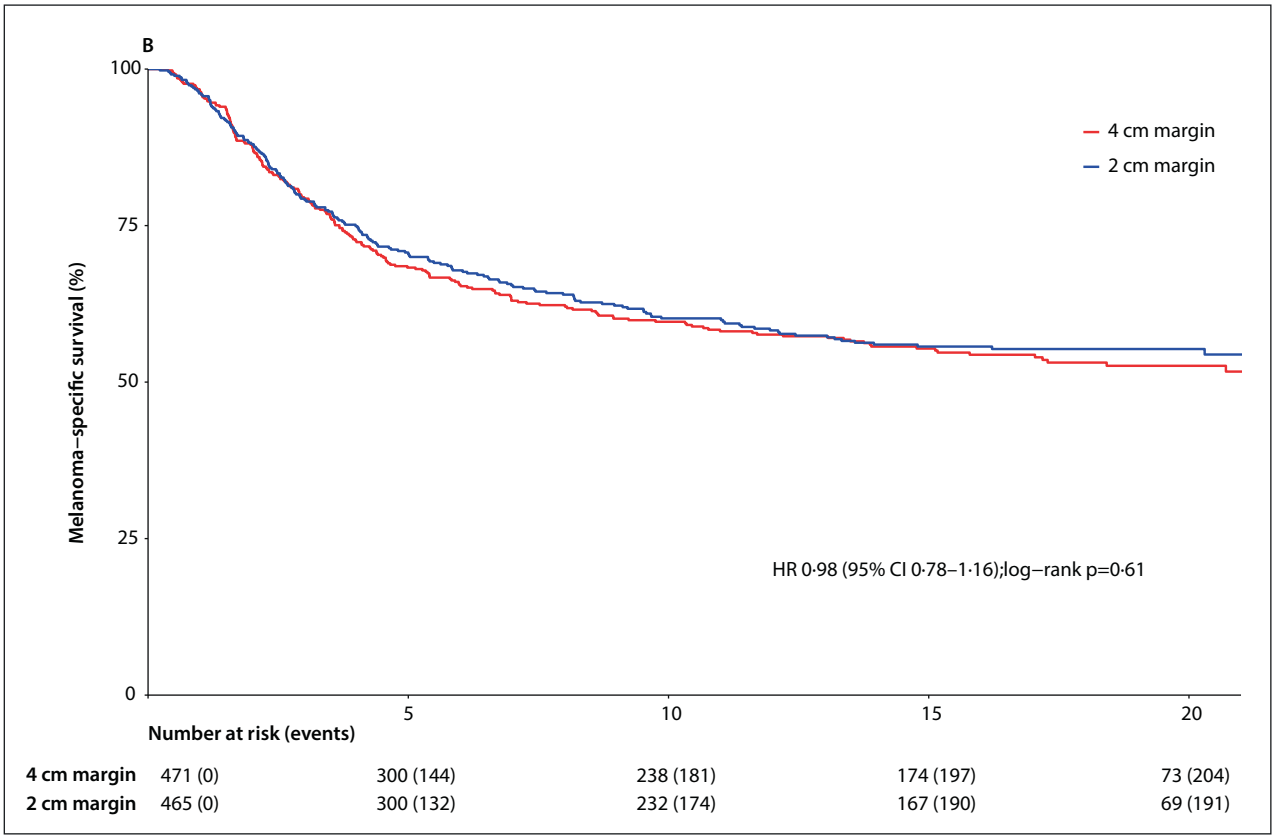
Malignt melanom är en av de mest aggressiva formerna av hudcancer och har ökat snabbt i Sverige på senare år. År 2017 fick 4 139 personer i Sverige malignt melanom i huden. Cancerformen är den sjätte vanligaste hos män och den femte vanligaste hos kvinnor. Trots folkhälsokampanjer ser vi patienter där tumören vuxit sig tjock vid diagnos och prognosen är då sämre.

Tidig upptäckt och operation av den primära tumören är avgörande för överlevnaden. Vid tidiga melanom som mäter ≤1 mm i mikroskopisk tumörtjocklek är den relativa 5-årsöverlevnaden hög (omkring 99 procent)[1]. Prognosen försämras avsevärt vid stigande tumörtjocklek och den relativa 5-årsöverlevnaden varierar mellan 82 och 94 procent vid högrisktumörer som mäter >2 mm i mikroskopisk tumörtjocklek. Ökande tumörtjocklek enligt Breslow, förekomst av mikroskopisk ulceration i tumören, högre ålder och manligt kön är korrelerade till sämre överlevnad i sjukdomen och är de viktigaste prognostiska faktorerna vid icke-metastaserat melanom[1]. Idag undersöks majoriteten av dessa patienter även med sentinel node-biopsi som är viktig för prognostisering och stadieindelning.

AVSAKNAD AV EVIDENS FÖR MINDRE RESEKTIONSMARGINALER

Samtliga större randomiserade kliniska prövningar har analyserat marginaler vid kirurgin och inte histopatologiska resektionsmarignaler. År 1907 kom den första rekommenda-





Totalöverlevnad (overall survival) (A) respektive melanomspecifik överlevnad (B) för respektive operationsmariginal för primära invasiva melanom > 2mm i tumörtjocklek.

> ***Det har emellertid saknats resultat från randomiserade kliniska studier som fastslår att stora marginaler faktiskt minskar risken för lokala recidiv eller förbättrar överlevnaden.***

tionen att melanom bör excideras med mycket breda marginaler. Mer än ett sekel senare kvarstod osäkerheten om lämpliga kirurgiska excisionsmarginaler. Stora huddefekter ger dåligt funktionellt och kosmetiskt resultat, medan små marginaler kan riskera överlevnaden. Här finns ett viktigt avvägande. Det har emellertid saknats resultat från randomiserade kliniska studier som fastslår att stora marginaler faktiskt minskar risken för lokala recidiv eller förbättrar överlevnaden. I en Cochranerapport från 2009 konstaterades att existerande evidens från kliniska prövningar inte var tillräcklig för att avgöra optimala operationsmarginaler vid melanom vilket även uppmärksammades i en nylig meta-analys[2,3]. I en långtidsstudie publicerad 2016 som undersökt 1 cm mot 3 cm kirurgisk marginal vid högriskmelanom visade man att 1 cm inte var säker då man kunde påvisa en minskad melanomspecifik överlevnad för denna grupp.

Många centra i världen har minskat operationsmarginalens storlek från 4 cm till 2 cm, trots brist på evidens[4,5].

OPERATIONSMARGINAL – 2 CM JÄMFÖRT MED 4 CM

Mellan åren 1992 och 2004 randomiserades patienter med primära högriskmelanom (> 2 mm i tumörtjocklek enligt American Joint Committee Melanoma Staging (AJCC)[7]) inom ramen för en internationell studie till behandling med antingen 2 eller 4 cm marginal[6]. Studien utgick från Karolinska Institutet och presenterades i The Lancet, 2011[7]. Det primära utfallsmåttet var överlevnad. Totalt inkluderades 936 patienter (465 till 2 cm och 471 till 4 cm), och efter en uppföljningstid på 6,7 år fanns ingen skillnad i överlevnad. För att ytterligare säkerställa resultaten gjordes en subgruppsanalys på den svenska kohorten (644 patienter) och vi kunde då nå en uppföljningstid på 11.8 år (IQR 9.3-14.8). Inte heller här såg vi någon skillnad i överlevnad mellan grupperna (Log-rank p=0.84). Vi kunde då konkludera att överlevnaden inte skiljde sig mellan grupperna med än större säkerhet.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

Tidigare randomiserade prövningar som jämfört 1 cm eller 2 cm operationsmarginal med 3 cm, 4 cm eller 5 cm för melanom i stadium II har visat överensstämmande resultat (det vill säga i princip att en mindre marginal är säker) i de primära analyserna men var baserade på färre patienter och kortare samt mindre fullständig uppföljning[8,9]. Oroande är dock att en ny långtidsuppföljning av Hayes et al. 2016[10] visade att 1 cm marginal inte var säker för melanom >2 mm när man analyserade melanom-specifik överlevnad. Vi ville därför se långtidsresultaten från vår kohort och har nu undersökt om 2 cm är en säker marginal, även på lång sikt för melanom >2 mm i tumörtjocklek[11]. Samma patientgrupper har alltså nu analyserats igen efter en uppföljningstid på 19,6 år.

Genom register- och journalgenomgång i Sverige, Danmark, Norge och Estland har vi lyckats hitta dödsdatum och dödsorsak (melanomspecifik död eller död av annan orsak) för alla patienter utom två. Efter 235 månader (kvartilavstånd [IQR] 200–260) var 621 dödsfall rapporterade: 304 i 2 cm-gruppen jämfört med 317 i 4 cm-gruppen (hazardkvot [HR] 0,98, 95 procents konfidensintervall [95KI] 0,83–1,14, P = 0,75) (Figur 1a-b). Av dessa hade 397 patienter avlidit i melanom: 192 i 2 cm-gruppen och 205 i 4 cm-gruppen (HR 0,95, 95KI 0,78–1,16, P = 0,61). Det fanns alltså ingen statistiskt säkerställd skillnad i överlevnad mellan grupperna, oavsett dödsorsak. Resultaten kvarstod även när vi tagit hänsyn till andra faktorer som påverkar prognosen, såsom tumörtjocklek, kön och histologisk typ.

SAMMANFATTNING

Vi fann att en operationsmarginal på 2 cm är säker för primärt högriskmelanom med tumörtjocklek >2 mm, och studien har den längsta uppföljningstiden i världen. Även en operationsmarignal på 2 cm medför ökad morbiditet jämfört marginaler på 1 cm. l en pilotstudie (MelMarT) från Australien/Nya Zeeland jämförs nu 1 cm och 2 cm marginal vid intermediär- och högriskmelanom vid 17 centra i världen. Det kommer dock att dröja många år innan dessa resultat är tillgängliga men till dess kan 2 cm marginal nu bekräftas vara säker.

ONKOLOGISK BEHANDLING

Oavsett typ av kirurgi är återfallsrisken hög för patienter med tjocka melanom. Exempelvis har patienter med melanom >4 mm med påvisad ulceration (stadium IIC enligt AJCC 8) sämre prognos än lymfkörtelmetastaserad (stadium IIIA) sjukdom[1]. Den relativa 5-årsöverlevnaden för stadium IIC (82 procent) är jämförbar med melanom med begränsat antal makroskopiska lymfkörtelmetastaser i stadium IIIB (83procent) som idag rekommenderas adjuvant systemisk onkologisk behandling med checkpointhämmare alternativt med målsökande terapi som är möjligt vid BRAFV600-positiv sjukdom. Data för adjuvant systemisk behandling är begränsad för melanom >2 mm utan metastasering men randomiserade internationella kliniska prövningar, bland annat med checkpointhämmare i monoterapi, pågår eller ska initieras. Det finns därför ett tydligt behov av att hitta markörer för att identifiera de patienter som skulle gagnas av dessa behandlingar eller där enbart operation är tillräcklig.

REFERENSER

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross IM, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409.

2. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD004835.

3. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation. Cancer Treat Rev 2016; 42: 73–81.

4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma (version 1.2017). 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf(accessed March 24, 2019).

5. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. July 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng14 (accessed March 24, 2019).

6. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB et al. J Clin Oncol. 2001 Aug 15;19(16):3635-48.

7. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U. Lancet. 2011 Nov 5;378(9803):1635-42. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61546-8.

8. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262–67.

9. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 757–66.

10. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17: 184–92.

11. Utjés D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. Lancet 2019; published online July 4. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31132-8.

HANNA ERIKSSON, MED DR, SPECIALISTLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET; TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM, HANNA.ERIKSSON@SLL.SE

PETER GILLGREN, DOCENT, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR KLINISK FORSKNING OCH UTBILDNING, KAROLINSKA INSTITUTET; KIRURGKLINIKEN, SÖDERSJUKHUSET, STOCKHOLM, PETER GILLGREN@SLL.SE

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER[1,2*]

NYA DATA

- Kisqali är den enda CDK4/6-hämmare som i kombination med aromatashämmare visar **signifikant längre totalöverlevnad** vid HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer.[1]
- Bröstcancerstudien MONALEESA-7 visar **30 % minskad risk för död** hos patienter behandlade med Kisqali tillsammans med en aromatashämmare jämfört med enbart aromatashämmare (HR=0,699; 95% CI, [0,501–0,976]).[1*]

***För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**
HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.

Referens: 1. Seock-Ah Im, et al. Overall Survival ith Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. NEJM, June 4, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1903765. **2.** Hurvitz S, Seock-Ah I, Yen-Shen L et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2− advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at the 2019 ASCO Meeting, June 1, 2019, Abstract# LBA 1008v.

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. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 400 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 31 juli 2019. (L01XE42, 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 NOVARTIS

SE1908719969

Cancervårdsakademien – ett kompetensutvecklingsprogram för sjuksköterskor inom cancervård – startades 2017 som en del av ökade satsningar på fortbildning, klinisk handledning och mentorskap för sjuksköterskor inom verksamhetsområdet Blod- och tumörsjukdomar på Akademiska sjukhuset. Här beskriver verksamhetsutvecklare Bibi Fundell bakgrunden till projektet, hur det genomförts och de hittills positiva resultat och några av de utmaningar man sett med satsningen.

Kan **kompetensutveckling** inom **cancervården**?

Hur ser då möjligheten ut för sjuksköterskor att specialisera sig inom cancervården idag? Vi kan konstatera att det råder brist på specialistsjuksköterskor nationellt. Enligt SCB, Statistiska centralbyrån, är mer än 70 procent av dagens specialistutbildade sjuksköterskor 45 år eller äldre. Medianåldern för samtliga specialistsjuksköterskor är 54 år, vilket ger mycket stora pensionsavgångar de närmaste femton åren. Vårdförbundet förutspår att omkring 11 000 specialistsjuksköterskor kommer att saknas i Sverige 2025.

Som en del av Cancerfondsrapporten 2017 gjordes en enkätstudie med syftet att kartlägga bemanningssituationen på Sveriges samtliga onkologi kliniker. En överväldigande majoritet (94 procent) upplevde brist på personal och störst bedömdes bristen på specialistsjuksköterskor vara. Även i den arbetsmarknadsenkät som Socialstyrelsen gjorde 2018 bedömde 17 av 21 landsting att de hade brist på specialistsjuksköterskor inom onkologisk vård.

Det krävs idag en kandidatexamen för att ha behörighet att söka specialistutbildning. Då flera sjuksköterskor med

råda bot på personalbristen

långvarig erfarenhet av cancervård genomfört sin utbildning före 1993 års högskolereform, som förnyade sjuksköterskeutbildningen och gjorde den treårig med kandidatexamen, behöver dessa komplettera sina studier. För den som vill specialisera sig inom cancerområdet i Sverige idag, med något undantag, är det sjuksköterskan själv som får finansiera både kompletterande studier och sin specialistutbildning.

I år presenterades även en utredning om framtidens specialistsjuksköterska (SOU 2018:77). Där föreslås bland annat att istället för de 11 fasta inriktningar för specialisering som vi har idag, skall specialistsjuksköterskeexamen utformas med tre särskilda områden för specialisering, vilket skulle innebära att bland annat specialistsjuksköterska med inriktning onkologi skulle tas bort.

BEHOV AV LÅNGSIKTIG LÖSNING

Den aktuella och tilltagande sjuksköterskebristen påverkar vården av våra patienter. På grund av vakanta tjänster står vi inför neddragningar av vårdplatser med en direkt negativ

effekt på produktion och tillgänglighet framförallt i slutenvården. I spåren av detta ökar belastningen på befintlig personal vilket resulterar i sjunkande frisktal, utmattning, ökande behov av rehabilitering och ökad personalomsättning. I viss omfattning kompenseras bristen på ordinarie sjuksköterskor med bemanningslösningar och med ökade kostnader som följd.

Vården av cancerpatienter är i många delar högspecialiserad och cancervården behöver som många andra delar av vården värna om den kompetens som är nödvändig för en hög kvalitet och patientsäkerhet. En rimlig arbetsbelastning, gedigen introduktion och handledning, stödjande närvarande chefer, tydliga roller och nära samarbete med erfarna kollegor främjar möjligheten för en organisation att anställa, utveckla och behålla nya sjuksköterskor. Idag rekryterar vi i huvudsak nyutexaminerade sjuksköterskor där höga och inte sällan orimliga krav i arbetet, speciellt tidigt i karriären, leder till ökad personalomsättning samtidigt som tidiga tecken på utmattning är direkt kopplat till en vilja att lämna yrket. (Rudman et.al. Int. Journal of Nursing Studies 51 (2014) 612–624.)

Det tar cirka två år efter examen innan en nyutbildad sjuksköterska på ett effektivt sätt kan ta till sig ny forskning och vidareutveckla ett evidensbaserat arbetssätt. Nyutexaminerade går igenom en transitionschock de två första åren efter examen. (Wallin et.al. Implementation Science 2012, 7:19.) Att fortlöpande exponeras för forskningresultat och evidensbaserade metoder ökar dock benägenheten att själv arbeta evidensbaserat, det vill säga att formulera forskningsfrågor, aktivt söka kunskap och att kritiskt utvärdera det egna arbetet. Forsman et.al. Int. Journal of Nursing Studies 49 (2012) 1155 – 1164.

Med bakgrund i bland annat bristen på sjuksköterskor, svårigheter att rekrytera och utmaningarna med att ge rätt förutsättningar för nyexaminerade sjuksköterskor att introduceras i vården började en idé att under hösten 2016 växa fram i ledningsgruppen kring vad vi vill åstadkomma. Vi såg ett behov av att utbilda och utveckla vår verksamhet och våra medarbetare. Vi behövde långsiktiga lösningar för att kunna upprätthålla den kompetens som krävs för att kunna vårda cancerpatienter. Vi såg ett behov av att skapa förutsättningar vad det gäller kompetensutveckling för att kunna attrahera, utveckla och behålla kompetenta sjuksköterskor.

MÅLINRIKTAT PROGRAM

Projektet avser långsiktig kompetensförsörjning och utveckling av specialistsjuksköterskor och en riktad satsning på att fylla aktuella sjuksköterskevakanser genom att erbjuda ett målinriktat program till den som ville bli specialistsjuksköterska inom cancerområdet. Fortbildning ska utgöra cirka 30 procent av arbetstiden i programmet och resterande tid består av kliniskt arbete. Projektet ska även utveckla vår process kring den nyanställda sjuksköterskan och genom en väl förankrad evidensbaserad hållning till sjuksköterskerollen ville vi öka den enskilda sköterskans engagemang. De första två åren utgjordes av en introduktion till cancervården där vi som verksamhetsområde ansvarade för innehåll och struktur. Efter fullföljda två år fanns möjlighet att söka och genomföra en formell specialistutbildning på deltid med ersättning.

Projektet startades formellt hösten 2016 med avgränsning och struktur på plats. Förslaget var framarbetat av förstalinjecheferna på verksamhetsområdet Blod- och tumörsjukdomar (BOT) och med verksamhetens ledningsgrupp som styrgrupp. Projektägare var dåvarande verksamhetschefen Hans Hägglund och biträdande verksamhetschef Peter Asplund och projektledare blev undertecknad, Bibi Fundell, i egenskap av verksamhetsutvecklare. Förankring hos HR-direktör och arbete var påbörjat gällande detaljerad projekt- och resursplan i samråd med projektkontoret på Akademiska sjukhuset.

En enkätundersökning med syfte att samla in data kring inskolning och introduktion bland sjuksköterskor vid BOT genomfördes som en förstudie till projektet. Enkäten riktade sig till sjuksköterskor som varit anställda och jobbat som sjuksköterskor inom verksamhetsområdet mindre än två år och hade sin introduktion relativt nära i tid. Kommunikationsplan och intressentanalys hade gjorts i nära samarbete med kommunikationsavdelningen.

Inför första kursstart genomfördes en rekryteringskampanj för intresserade sjuksköterskor hösten 2016 och där

Delprojekt 1 – Cancerspecifik introduktion, År 1

Delprojekt 2 – Fördjupning cancervård, sidotjänstgöring + hospitering, År 2

Delprojekt 3 – HR-frågor/kommunikation

Nyckeltal i ”baslinje” var specificerade enligt följande;
- antal årsarbetare vs bemanningstal
- personalomsättning (antal uppsägningar – antal rekryteringar)
- retention (<1 år, <2 år, >2 år)
- attraktion i rekrytering (antal sökande med rätt kompetens)
- medarbetarnöjdhet (mäts vartannat år)

Förväntat resultat och nytta av investeringen skulle ses genom en positiv effekt på:
- personaltäckning, medarbetarnöjdhet- och engagemang, frisktal och personalomsättning
- kostnader relaterade till SSK-brist
- följsamhet med SVF
- förnyelse av arbetssätt i rekrytering, retention och uppfning av våra sjuksköterskor
- varumärket BOT och Akademiska sjukhuset, nationellt och internationellt samt möjligheterna att etablera ett CCC

Tidsplan:
Projektstart, augusti 2016
Delprojekt 1 – påbörjas augusti 2016, klart februari 2017
Delprojekt 2 – påbörjas mars/april 2017, klart december 2017
Delprojekt 3 – kontinuerligt från augusti 2016 tills december 2017
Projekt övergår i förvaltning, januari 2019.

erbjöds 12–16 sjuksköterskor deltagande i programmet med start våren 2017. Ansökningar hanterades via funktionsbrevlåda som inrättades i samband med projektstart och intervjuer genomfördes inför programstart i februari 2017.

Projektet omfattade tre delar (nedan) och ingick som ett ”case” i vår budgetprocess med omedelbara åtgärder för att 1) lösa den akuta bristen på SSK (kortsiktig effekt), 2) att attrahera nya sjuksköterskor (medellång effekt) och 3) att utveckla sjuksköterskerollen mot en ”Nurse Practioner-roll” (långsiktig effekt).

PROGRAMMETS UPPLÄGG

Första året hade vi låtit oss inspirerats av det kliniska utvecklingsåret (KUÅ) för nyexaminerade sjuksköterskor som startats på sjukhuset med föreläsningar och reflektioner i grupp. En viktig skillnad var ju förstås inriktningen på cancer och det multidisciplinära teamsamarbetet kring cancerpatienten. År 1 innehåller schemalagda reflektionstillfällen 1 gång/månad med fokus på ett professionellt och etiskt förhållningssätt kring cancerpatienten, närstående, omvårdnad och vårdteamet. Kursansvarig för första året är Lisa Sörell, specialistsjuksköterska inom palliativ vård och tf gruppchef på sektionen palliativt centrum.

I upplägget av det andra året var det tänkt att använda idéer från ST-utbildningen för läkare med utbildningsdelar som involverade våra olika sektioner inom verksamhetsområdet: onkologisk endokrinologi, hematologi, onkologi, strålbehandling och palliativ vård. Tanken var även att ha sidotjänstgöring (även kallad randning) under detta år då deltagarna fick pröva på att arbeta på annan avdelning/mottagning inom vårt verksamhetsområde. År 2 är en fördjupning inom cancerområdet med diagnosspecifika läkarföreläsningar och omvårdnadsseminarier 1g/vecka, 3 månaders sidotjänstgöring på enhet inom verksamhetsområdet, 4 veckors hospitering inom verksamhetsområdets enheter samt studiebesök vid angränsade enheter med intresse för verksamhetsområdet.

Kursansvarig för andra året är Sölvi Vejby, legitimerad sjuksköterska/doktorand IFV och utbildningsansvarig på sektionen för hematologi.

När den första årskursen rekryterades erbjöds maximalt 14 sjuksköterskor dessa utbildningsplatser fördelade mellan nyexaminerade sjuksköterskor och redan anställda sjuksköterskor. Här fanns en tanke att de mer erfarna sjuksköterskorna som redan arbetade på BOT skulle få möjlighet att växa och utvecklas vidare i sin roll genom att själva delta i programmet och/eller träda in som handledare för nyrekryterade och juniora sjuksköterskor. Urval och tillsättning av sökande till programmet gjordes utifrån denna profil. Vi vände oss till legitimerade sjuksköterskor, nyutexaminerade eller med yrkeserfarenhet utan formell påbyggnads- eller specialistutbildning. Upplägget var anpassat till den sökandes bakgrund och antalet platser i respektive grupp var begränsat. Första året beräknades kompetensutvecklingsprogrammet engagera 12–16 sjuksköterskor och 10–12 av dessa förväntas 2019 gå in i betald vidareutbildning, övriga var förväntat bortfall.

Efter genomförda två år i programmet uppmuntras deltagarna att söka en formell specialistutbildning. Projektet har ju som mål att både utveckla vår process kring den nya sjuksköterskan men också att stärka cancervården genom att erbjuda ett målinriktat program till den som ville bli specialistsjuksköterska inom cancerområdet. Vi vill skapa förutsättningar för sjuksköterskor att stannar kvar, bidra med sina kunskaper och utvecklas tillsammans med oss på lång sikt. Deltagaren erbjuds då att på deltid genomföra sina studier med inriktning mot till exempel onkologi eller palliativ vård med bibehållen lön.

I projektplanen ingick även en satsning på seniora, mer erfarna sjuksköterskor där vi hade för avsikt att profilera en mer avancerad tjänst, liknande ”Nurse Practioner- roll” för sjuksköterska med specialistutbildning. Vår bedömning var att satsningen skulle kunna göra det möjligt både på kort och längre sikt att bygga en ännu mer hållbar sjuksköterskeorganisation. Denna idé resulterade senare i en förstudie.

RESPONSEN FRÅN DELTAGARE

Projektet med att skapa ett kompetensprogram för sjuksköterskor har nu pågått i drygt två år och vi utvärderar kontinuerligt föreläsningar, hospitering och sidotjänstgöring. Viktigt att vi som projektgrupp även har återkommande möten med ansvariga chefer för att kunna fånga upp både positiv respons men även problem och svårigheter i verksamheten. Utvärderingen har överlag varit positiv där deltagarna uppskattat en utbildning som är schemalagd på arbetstid. Under programmets första år har deltagarna värderat möjligheten att träffa andra sjuksköterskor från andra delar av verksamheten och dela sina erfarenheter som oerhört värdefull – möten som även lett till nya samarbeten över avdelningsgränser. Högt skattat är även de handledda reflektioner med fokus på cancerpatienter, där deltagarna uttrycker att i en ofta pressad vardag har dessa tillfällen gett nya insikter och stöd, i den egna vardagen som sjuksköterska med svårt sjuka patienter.

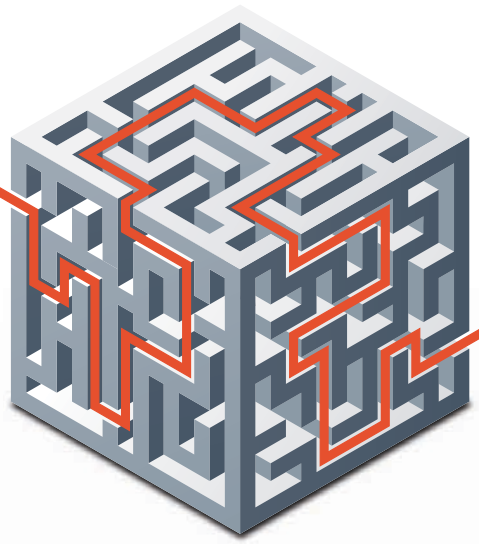
En utmaning som lyfts i utvärderingarna är svårigheten att komma iväg från det kliniska arbetet för att gå på utbildning, att hinna avsluta sitt arbete och lämna över till en kollega. En kommentar från utvärderingen speglade just hur mycket deltagarna i programmet uppskattade att kollegor på avdelningen täckte upp när man gått iväg på utbildningen. Just svårigheterna med att skapa utrymme för kontinuerlig utbildning i en verksamhet som alltid pågår dygnet runt, alla dagar i veckan, hela året om, är en verklighet som alla i sjukvården kan känna igen sig i. Att våra chefer valt att prioriterat kompetensutveckling för sina medarbetare i en pressad bemanningssituation som kräver noggrann schemaplanering är och har varit helt avgörande för detta kompetensprograms existerande.

Andra årets sidotjänstgöring (ST) där man under tre månader arbetar på en annan avdelning/mottagning skapade en del oro hos första årskursens deltagare då det upplevdes som skrämmande att byta arbetsplats och lämna sin trygghet. Detta moment tillsammans med hospitering var efter avslutat andra år det som utvärderades som var absolut mest uppskattat av alla deltagare. Några kommentarer från del-

Programmet är del av en satsning på cancerområdet där vi vill ge dig som är sjuksköterska möjligheten att utvecklas, fördjupa- och specialisera dig inom blod- och tumörsjukdomar. Inom ramen för ett tvåårigt utvecklingsprogram varvar vi kliniskt arbete med teoretiska och praktiska utbildningsmoment i syfte att ge dig en fördjupad reell och formell kunskap och erfarenhet inom området cancer.

Efter avslutade och godkända två år i Cancervårdsakademien tror vi att du har goda förutsättningar att ta dig an en formell specialistutbildning inom cancerområdet. Du erbjuds då att på arbetstid genomföra dina studier på deltid med inriktning mot till exempel palliativ vård eller onkologi.

FOUNDATION MEDICINE®



Bred genomisk profilering – möjliggör precisionsmedicin[1]

Läs mer på www.foundationmedicine.se

SE/FMI/0619/0023

1. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031.

Roche

Roche AB | Arvid Tydéns Allé 7 | Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00

tagarna: ”jag har fått mycket idéer med mig hem”, ”varit bra att se var patienten har varit i verksamheten”, ”det har varit fantastiskt bra och man lär sig mycket när man kommer ut på andra avdelningar och jobbar” och ”uppskattar den helhetssyn på verksamhetsområdet som hospiteringen och sidotjänstgöringen gett”.

Mycket uppskattat har även föreläsningarna med läkare, sjuksköterskor, andra hälsoprofessioner och en patientrepresentant varit. Där kvaliteten genomgående skattats som mycket hög. Även den ökade frekvens av föreläsningar det andra året (1g/vecka) har uppfattats positiv jämfört med första årets utbildningstillfällen som endast varit en gång i månaden.

CANCERVÅRDSAKADEMIEN FÖDDES

Efter utvärdering och en del modifierande under projektets första år kunde kompetensutvecklingsprogrammet ta ny fart inför andra årskursen (2018) och en mer tydlig struktur växte fram. I rollen som kursansvariga för år 1 och år 2 har Lisa Sörell och Sölvi Vejby använt erfarenheterna från första året med projektet och utvärderingarna från deltagarna till att tydliggöra flera delar kring upplägget. Kompetensutvecklingsprogrammet som under projektets första år förkortades till KUP fick även namnet Cancervårdsakademien.

POSITIV UTVECKLING

En första utvärdering av de nyckeltal som togs fram vid projektets början har genomförts. Efter snart tre år med programmet kan vi se en positiv trend i nyckeltal med utgångsvärde från baseline 2016. Datainsamling är sedan inhämtad från januari 2017 och fram till årsskiftet 2018/2019. Innehållande antal nyanställda, personalomsättning, sjukfrånvaro och HME-index från medarbetarundersökning. Vi har även valt att jämföra utdata gällande hur personalomsättningen över tid har sett ut för 1) alla yrkesgrupper på BOT, 2) sjuksköterskor på BOT och 3) sjuksköterskor som deltagit/deltar i Cancervårdsakademien. I denna jämförelse syns en tydlig skillnad med en signifikant minskad personalomsättning bland de sjuksköterskor som genomfört eller genomför kompetensutvecklingsprogrammet.

För att kunna se effekt på nyckeltal behöver vi mer tid och även en fördjupad analys kring de data vi har i nuläget. Men det är ju inte en nyhet att personal väljer att stanna kvar i större omfattning när det finns möjlighet till kompetensutveckling.

FARHÅGOR OCH FÖRVÄNTNINGAR

Under 2018 blev Cancervårdsakademien en permanent del av verksamheten med fortsatt syfte att stärka kompetensen och kvaliteten inom framtidens cancervård. I år välkomnas den tredje årskursen av sjuksköterskor som påbörjar kompetensutvecklingsprogrammet. Det är både glädjande och spännande att våra första sjuksköterskor från Cancervårdsakademien påbörjar sina specialistutbildningar inom cancervården under hösten 2019.

Varje år ökar antalet personer som lever med cancer och ökningen går i allt snabbare takt. Orsaker är bland annat att allt fler blir äldre och att vården blir bättre på att upptäcka cancer. 2040 beräknas 100 000 personer få en cancerdiagnos, vilket är en ökning med 86 procent jämfört med 2014 (Folkhälsomyndigheten och Cancerfonden, 2016). Ökningen av antalet cancerfall och den utveckling vi ser gällande att diagnostisera och behandla cancer kommer att få konsekvenser vad det gäller personalfrågan i vården. I rapporten som Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi, IHE, gjorde 2017 på uppdrag av Cancerfonden beskrivs en allvarlig brist på specialutbildad personal inom cancervården, både vad gäller sjuksköterskor och läkare. Samtidigt beslutade regeringen 2018 om en ny långsiktig inriktning för det nationella arbetet med cancervården. Regeringen prioriterar att genomföra insatser för att skapa en ännu bättre cancervård i Sverige i linje med gällande cancerstrategi och utifrån den långsiktiga inriktningen för cancervården.

Således står vi både inför en del utmaningar men även möjligheter som kräver stora arbetsinsatser, en hel del innovation och förändringsvilja. Cancervårdsakademien är vår långsiktiga satsning vad det gäller kompetensförsörjning av specialistsjuksköterskor inom cancervården på Akademiska sjukhuset, Region Uppsala. Vi vill ge sjuksköterskor en möjlighet att utvecklas, fördjupa och specialisera sig inom canceområdet.

BIBI FUNDELL, VERKSAMHETSUTVECKLARE, BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET,
BIBI.FUNDELL@AKADEMISKA.SE

Personalomsättning BOT/SSK

År						
	Anställda	Slutat	%	Anställda	Slutat	%
2017	302	58	19,21%	171	42	19,21%
2018	360	79	21,94%	201	47	21,94%
2019 (tom maj)	399	44	11,03%	225	27	11,03%

Deltagare i Cancervårdsakademien som sedan start 2017 avslutat sin anställning. I procent enligt tabellen ger detta: 9,5%.

Kyowa KIRIN

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

moventig® naloxegol

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

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

MOV031-2-FEB2019SE

Johanna Svensson är mycket nöjd med den vård hon fått på Sahlgrenska. Här i samtal med "sin" kirurg, Roger Olofsson Bagge.

Roger Olofsson Bagge föreståt Bröstcentrum och känner sig förväntansfull inför vilka möjligheter som öppnats med dess förverkligande.

För patienterna: Tydligare vårdkedja, enklare och tryggare. För personalen: Kortare beslutsvägar, bättre organisation och mer kontakt med kolleger. Det är några av förhoppningarna med nyinvigda Bröstcentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Att få träffa en kurator och onkolog redan då jag fick beskedet hade verkligen varit bra!

Det var i maj 2018 som Johanna Svensson fick veta att hon hade bröstcancer. En vecka senare låg hon på operationsbordet här på Sahlgrenska och fick tumören bortopererad. Då

Nya Bröstcentrum i Göteborg lyfter blicken ut mot världen för kunskap och inspiration

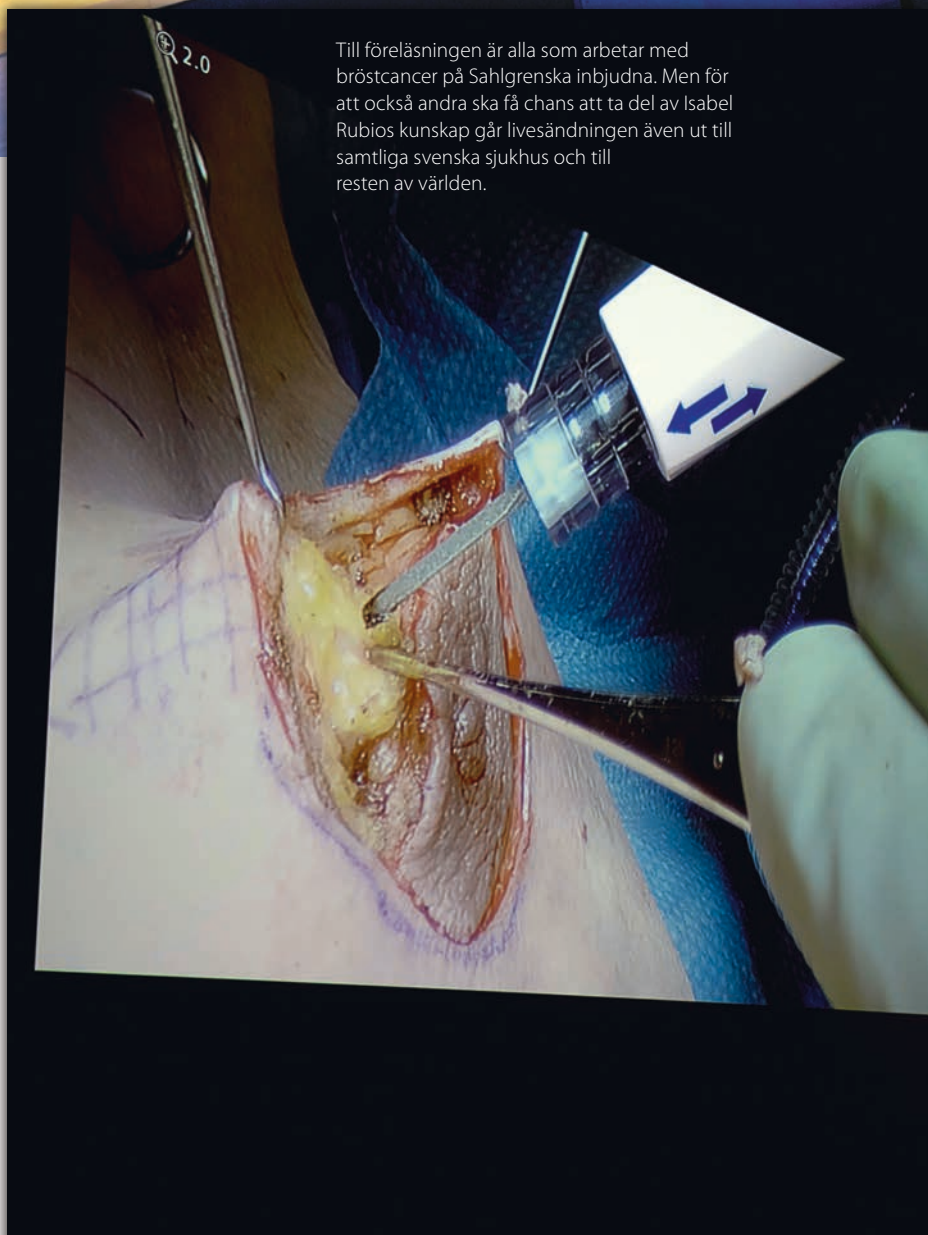
hon efter operationen gjorde en genetisk utredning stod det klart att hon bar på en genmutation som gjorde att det fanns stor risk att cancern skulle återkomma i brösten. Så, efter cytostatikabehandling, togs båda brösten bort. I dag, ett knappt år senare, har hon varit och träffat plastikkirurgen som berättat om hur vävnad från hennes mage ska förvandlas till nya bröst.

– Jag är alldeles uppe i varv, det känns jättespännande!

Vilket är en helt annan känsla än den hon hade den där majmåndagen. Då gick hon hem från besöket på bröstmottagningen med en stor klump i magen och massor av frågor i huvudet.

– Jag mådde så fruktansvärt dåligt. Hur skulle behandlingen gå till? Hade cancern spridit sig? Skulle jag dö? Jag kunde inte tänka på något annat. Att sväva i ovisshet är ju jättejobbigt.

Livesändning av bröstoperation. Den gästande spanska kirurgen Isabel Rubio förklarar via länk vad som händer i operationssalen för en publik med personal från olika enheter och med olika yrken.



Till föreläsningen är alla som arbetar med bröstcancer på Sahlgrenska inbjudna. Men för att också andra ska få chans att ta del av Isabel Rubios kunskap går livesändningen även ut till samtliga svenska sjukhus och till resten av världen.

I ett sådant läge känns tre dagar som en evighet. På torsdagen deltog hon på en multidisciplinär konferens på kirurgmottagningen. Och trots att hon då visste att hon hade en kämpig tid framför sig var hon lättad.

– Bara det att få höra att behandlingen kommer att vara jättetuff, men du kommer klara det, gjorde skillnad. Men det fick jag inte höra förrän då.

Med det sagt: Johanna Svensson betonar att hon är mycket nöjd med den behandling och det bemötande hon fått på Sahlgrenska. Men då hon får veta att det nya bröstcentret här har som målsättning att låta patienter ha möjlighet att möta såväl kurator som onkolog i samband med att de får sitt cancerbesked tycker hon att det låter utmärkt.

Hon blir glad när hon möter Roger Olofsson Bagge i korridoren. Det var han som opererade henne. Men att han

Roger Olofsson Bagge satsar på internationella "gästspel". Den här gången har han bjudit hit den spanska kirurgen Isabel Rubio.

har varit en av drivkrafterna bakom att bilda det bröstcentrum som invigdes i våras kände hon inte till. Inte heller att han numera förestår detta centrum.

– Men allt som blir tydligare är ju positivt. Utveckling är alltid bra, och det som är bra kan alltid bli bättre, säger hon.

AMBITIÖS UTBILDNINGSSERIE

Det hela handlar i grunden om att försöka skapa ”ett litet sjukhus på ett större”, som Roger Olofsson Bagge uttrycker det.

– I vår region finns många mindre bröstenheter där alla känner alla. Onkologerna vet vad kirurger, sjuksköterskor och de biomedicinska analytikerna heter och vad de jobbar med, och vice versa. Här är det tyvärr inte så. Vi är hundratals personer och alla är väldigt subspecialiserade – en sjuksköterska på kirurgen vet inte nödvändigtvis vad en sjuksköterska på onkologen gör, och så vidare. Det är inte bra, särskilt inte ur ett patientperspektiv.

Men nu är planen alltså att ändra på det. Ett led i det är den utbildningsserie med internationellt kända bröstcancerläkare som Roger Olofsson Bagge initierat. Den septemberdag då vi besöker Sahlgrenska har han till exempel den spanska stjärnkirurgen Isabel Rubio på besök. Under förmiddagen har hon assisterat på operationer som filmats i realtid och visats i en aula.

Nu är det strax efter lunchtid och ett trettiotal personer har bänkat sig för att lyssna på den föreläsning hon ska hålla – om att använda ultraljud under operation – en metod som ger kirurgen möjlighet att jobba mer med synen, inte bara med känseln, och som Sahlgrenska funderar på att införa. Hon ska också tala om bröstbevarande kirurgi genom att använda samma slags kirurgi som vid bröstförminskningsoperationer.

Av publikens klädsel här i aulan går att utläsa att de arbetar inom olika verksamheter; här syns såväl blå och gröna kortärmade bussaronger som privata kläder. I väntan på att Isabel Rubio ska äntra scenen visar Roger Olofsson Bagge lite ”pausunderhållning”: en standardoperation där en äldre kvinna får en tumör nära bröstvårtan bortopererad med så kallad round block-teknik. Också en sådan operation kan vara intressant att se för till exempel patologer, som därigenom får större förståelse för att det inte alltid är enkelt för kirurgen att berätta hur tumören legat i bröstet, påpekar Roger Olofsson Bagge. På motsvarande vis har han börjat skicka kirurger till patologen för att de med egna ögon ska se

Livliga diskussioner mellan sjuksköterskor som lyssnat på och sett en operation live tillsammans i hörsalen. I mitten/till höger Anna Magnander, sjuksköterska.

hur kollegerna där skär i tumörerna.

Isabel Rubios besök hoppas han ska ge svallvågor.

– När vi nu skapat en kontakt med henne hoppas jag att nästa steg blir att vi kan skicka några läkare härifrån till henne, så att de kan lära sig ännu mer.

INTERNATIONELL INSPIRATION

Det finns mycket kunskap på bröstcancerbehandlingsområdet att hämta ute i världen, anser han.

– Därför har vi tagit hit den italienska kirurgen Riccardo Audisio som gästprofessor, för att få input om vad som händer utanför Sveriges gränser. Jag tycker ibland att det finns lite självgoda tendenser här i Sverige att tro att vi alltid ligger i framkant på området, men jag tror man måste lyfta blicken.

Ett annat sätt att göra det är förstås att åka på konferens. Och i motsats till många vårdenheter som skickar enstaka deltagare, har Sahlgrenska valt att låta ett stort antal personer delta, eftersom man ser en vinst med att tillägna sig kunskap gemensamt. I våras var därför knappt 30 personer med olika kompetenser och från olika enheter på den årliga St Gallen-konferensen i Wien.

– Nästa år tar vi förhoppningsvis tåget, åtminstone i en riktning. Delvis av miljöskäl, men framför allt för att vi ska hinna sitta ner och lära känna varandra ännu bättre.

Roger Olofsson Bagge känner sig också stolt över att Sahlgrenska är den första svenska institution som från och med i år kan erbjuda kirurger att avlägga den skriftliga delen av den europeiska ackrediteringen för bröstkirurgi, så att de slipper åka till något utländskt sjukhus för att genomföra provet.

> ***”Min vision är att patienterna i huvudsak ska kunna gå till samma fysiska lokal, så att det är vi som arbetar här som går till patienten istället för tvärtom.***

PATIENTUPPLEVELSEN CENTRAL

Satsningen på ett bröstcentrum innehåller givetvis fler delar, och en av de viktigare rör patientupplevelsen. I dag är de olika enheter som är inblandade i vården av bröstpatienter utspridda i det stora sjukhuset, och patienterna skickas mellan olika våningar och byggnader. Även de avdelningar som faktiskt ligger bredvid varandra – mammografi och kirurgi – har stängda dörrar och ett trapphus mellan sig.

Kontaktsjuksköterskan Karin Zizala Nzubaha tycker det är bra att Bröstcentrum gör att samarbeten över enhetsgränserna blir enklare.

Dan Lundstedt, onkolog, understryker att ett stort sjukhus som Sahlgrenska har påtaglig nytta av den nya centrumbildningen.

– Vi siktar på att bygga ihop dem, även om det kräver lite tankearbete, eftersom inte bara patienter med bröstcancer tas emot på kirurgmottagningen.

– Min vision är att patienterna i huvudsak ska kunna gå till samma fysiska lokal, så att det är vi som arbetar här som går till patienten istället för tvärtom. Jag tror det är viktigt för känslan, att man som patient känner igen sig och inte behöver leta sig fram till nya platser för varje besök.

Varje patient på Bröstcentrum får en egen kontaktsjuksköterska. En av dessa är Karin Zizala Nzubaha, som arbetar på kirurgkliniken.

– Det känns väldigt bra att följa patienterna hela vägen, från cancerbeskedet till återbesöken.

Susanne Ahlstedt Karlsson är kontaktsjuksköterska och arbetar nu på sin doktorsavhandling om personcentrerad vård.

Sambokade besök är alltså en annan punkt på att-göra-listan. Det innebär att patienter vid sina mottagningsbesök får möta de specialiteter och yrkeskategorier som de har behov av. En av dem som ser fram emot sambokningsmöjligheten är Dan Lundstedt, överläkare på onkologen:

– Det gör att vi kan få ett flöde som passar oss bättre. Till exempel kan vi få iväg strålanmälningar tidigare än förr. Och för patienter som ska få strålbehandling eller neoadjuvant behandling kommer det gå snabbare och smidigare.

Också när det gäller behandlingar då flera verksamheter är involverade, kan det gemensamma centret göra beslutsvägarna smidigare och snabbare, hoppas han.

– Som när vi ger neoadjuvant kemoterapi, som ska följas av operation och därefter strålning. För att det ska bli optimalt behöver vi samarbeta för att inte förlora tid, säger han och konstaterar att det är just på stora sjukhus med många enheter och långa avstånd som den här typen av centrumbildningar gör som mest nytta.

– Det blir som att sammanföra det stora sjukhusets höga kompetens med det lilla sjukhusets närhet, och dra nytta av varandras kunnande över enhetsgränserna.

Nästa steg på prioritetslistan är att bli bättre på att ta hand om patienter med återfall, berättar Roger Olofsson Bagge.

– De har ju egentligen mest behov, men behandlas tyvärr inte alltid optimalt. Vi vet att många upplever att väntetiderna är långa och att tillgången till behandling är dålig. Där ska vi skapa en bättre vårdkedja. Bland annat inför vi snart en koordinatorfunktion för att driva på utredningen av dessa patienter.

Till stor del handlar det om att få bort också de ”dörrarna”, trots att organisationen i olika verksamheter som ingår kan se helt olika ut, konstaterar Roger Olofsson Bagge.

LYFTER PSYKOLOGISKA ASPEKTER

Hans tankar får stöd av Susanne Ahlstedt Karlsson, kontaktsjuksköterska på kirurgmottagningen, som för närvarande är doktorand vid institutionen för vårdvetenskap och hälsa och skriver på en avhandling om personcentrerad vård vid adjuvant endokrin behandling.

Halvvägs in i avhandlingsarbetet kan hon konstatera att forskningen som rör patientupplevelser är fokuserad på biverkningar och annat kroppsligt, medan de psykologiska aspekterna hamnar i skymundan.

– Vi vet till exempel att följsamheten vad gäller att genomgå hela behandlingen är låg – uppemot 50 procent slutar i förtid eller tar paus. Det finns ett stort mörkertal, eftersom vi i sjukvården inte alltid får veta om patienter avbrutit sin behandling eller tagit paus.

Susanne Ahlstedt Karlsson hoppas att hennes avhandling ska kunna ligga till grund för nya strategier för att hjälpa kvinnor med bröstcancer och endokrin behandling att hantera sina känslor kring den, men också att dagens enkäter ska kompletteras med intervjuer, för att bredda kunskapen om dessa patienters upplevelser.

Att Bröstcentrum satsar på samarbete över klinikgränserna ser hon som ett plus.

– Det är ju väldigt bra om patienter kan vända sig till vem som helst, åtminstone när det gäller mer generella frågor.

Bland de andra projekt som planeras vid Bröstcentrum finns gemensamma konferenser och mottagningar för kirurger och plastikkirurger, forskningsprojekt över klinikgränserna och en förstärkt rehabilitering, där också fysioterapeuter och kuratorer involveras på ett tidigt stadium.

Innebär centret också att nya behandlingsformer har införts på Sahlgrenska? Nja, säger Roger Olofsson Bagge, inte på annat vis än att sådana förhoppningsvis går snabbare att införa då de väl är aktuella. Han nämner genexpressionsanalys, som är en metod att bättre kunna avgöra vilka patienter som behöver adjuvant behandling med kemoterapi eller inte. Detta har Sahlgrenska nu, troligen som första klinik i Sverige, infört i klinisk rutin, efter att det rekommenderats av Svenska Bröstcancergruppen.

> ***”Man kan inte rita en organisationskarta och sedan börja jobba efter den direkt, utan organisationen måste utvecklas organiskt.***

– Problemet är att det är dyrt. Men den här centrumbildningen gör att det går lättare och snabbare att fatta beslut, istället för att varje verksamhet ska ta ett eget beslut. För i ett längre perspektiv sparar vi pengar åt såväl sjukhuset som samhället, och inte minst lidande för patienter som kan besparas onödig kemoterapi.

Vad Bröstcentrum i övrigt kommer att innebära kan inte Roger Olofsson Bagge svara på än.

– Man kan inte rita en organisationskarta och sedan börja jobba efter den direkt, utan organisationen måste utvecklas organiskt. Ibland kommer det säkert att bli två steg framåt och ett tillbaka och vi ska inte göra saker bara för sakens skull – det måste finnas en vinst, till exempel med att samarbeta över klinikgränserna.

– Jag ser det som att vi testar oss fram och låter vårt projekt växa i huvudsak underifrån.

BRÖSTCENTRUM

Under planeringsskedet kallades den nya centrumbildningen för bröstcancercentrum, men slutligen landade Sahlgrenska i namnet Bröstcentrum, eftersom också människor med andra bröstsjukdomar behandlas här.

INGELA HOFSTEN
FOTO: MAGNUS GOTANDER

POST ASCO

Ökar kunskapsspridning – på Post-ASCO får yngre

För åttonde året i rad besökte åtta ST-läkare och lika många mentorer det årliga ASCO-möte i Chicago, som i år under några vackra sommardagar samlat 35 000 deltagare från hela världen. Den 30 augusti möttes de utsända läkarna igen i Stockholm för att sprida och diskutera de senaste rönen som presenterats i Chicago.

om vetenskapliga nyheter

chansen att presentera

Post-ASCO, som arrangeras av Nationella onkologischefsrådet i samarbete med stiftelsen Cancerakademin, gästades av 135 deltagare från hela Sverige. Mötet modererades av Magnus Lagerlund, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Kalmar och Roger Henriksson, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå och genomfördes med stöd från 22 olika företag.

UROGENITALA TUMÖRER – PROSTATACANCER

Presentatör: *Jenny Kahlmeter-Brandell, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro*

Överlevnadsvinst med strålbehandling av primärtumören vid nydiagnostiserad generaliserad prostatacancer med låg sjukdomsvolym

På ASCO diskuterades oligometastasering och att PSMA-PET har bättre specificitet och sensitivitet än konventionell radiologi, framförallt vid låga PSA-värden, vilket leder till att fler metastaser hittas tidigt.

Kombinationen Enzalutamid och Docetaxel ökar risken för ensoriska neuropatier

ENZAMET-studien undersökte androgenreceptorhämma-

ren Enzalutamid i tidig fas vid metastaserande hormonkänslig prostatacancer (mHSPC). De 1 100 patienterna randomiserades antingen till testosteronsuppression kombinerad med antingen en NSAA (ickesteroid antiandrogen) som Bikalutamid, eller till Enzalutamid. Studien tillåter samtidig Docetaxel. Efter tre år är 72 procent av patienterna i NSAA-armen och 80 procent i Enzalutamid-armen vid liv (+/- Docetaxel). Progressionsfri överlevnad visar även den en tydlig skillnad. Subgruppsanalys visar att patienter som fått både Docetaxel och Enzalutamid har fått fler sensoriska neuropatier än patienter med NSAA och Docetaxel (10,6 vs 3,1 procent av grad 2 eller 3), ögonbesvär och trötthet. Slutsatsen är att Enzalutamid förlänger överlevnad och PFS i hela gruppen, men bäst i de patienter som inte samtidigt erhållit Docetaxel.

Camilla Thellenberg Karlsson, Umeå, såg fram emot att få en allmän uppdatering och att se sin adept Jenny Kahlmeter- Brandell framföra sin presentation.

Årets möte besöktes av 135 deltagare som kommit för att uppdaterade sig och diskutera behandlingar och forskningsrön inom sina egna och andra områden.

Komplettering av testosteronsuppression med Apalutamid förlänger överlevnaden

I TITAN-studien behandlades mHSPC-patienter, 1 052 personer, med en antiandrogen i kombination med testosteronsuppression. Här jämfördes Apalutamid med placebo. I denna studie tilläts inte samtidig Docetaxel, däremot har elva procent av patienterna fått det tidigare. Efter två år var 74 procent av patienterna i placebo-armen och 82 procent av patienterna i Apalutamidarmen vid liv ($p=0,053$). Förbättringen gäller även PFS. Efter två år är PFS 48 respektive 68 procent i placebo- och Apalutamid-armen ($p \leq 0,0001$). Biverkningarna är kända och anses tolerabla.

GOSERELIN FÖRLÄNGER PFS MEN INTE OS, EFTER PROSTATEKTOMI OCH RADIOTERAPI

Adjuvant behandling efter strålbehandling diskuterades när 10-årsuppföljningen av GETUG-AFU 16-studien presenterades. Patienterna hade genomgått radikal prostatektomi, var i gott skick, PSA efter sex månader var omätbart, och vid recidiv låg PSA mellan 0.2–2. De 743 patienterna randomiserades till en av två behandlingsarmar. Antingen fick de enbart radioterapi, eller radioterapi följt av kastrationsbehandling (kort ADT) med Goserelin. En injektion gavs vid strålningsstart och en efter tre månader. PFS efter tio år är 49 respektive 64 procent i placebo respektive Goserelin-behandlingsarmen ($p \leq 0,0001$). Metastas-fri överlevnad ligger efter tio år på 69 respektive 75 procent. Däremot är det ingen skillnad i OS mellan behandlingsarmarna efter tio år; 85 respektive 86 procent av patienterna är vid liv. Så slutsatsen är att Goserelin förbättrar PFS men inte OS, sett över tio år, med ingen ökad toxicitet.

Skelettstärkande läkemedel reducerar frakturrisken nästan helt vid behandling med Radium-223 och Enzalutamid

Frakturrisk är ett känt problem vid prostatacancer, orsakad både av långvarig antihormonell behandling, kortisonbehandling och skelettmetastaser. BPA (Bone Protecting agents) minskar risken för frakturer. En studie som avbröts

år 2017, på grund av ökade biverkningar, var ERA 223, som undersökte Radium-223 i kombination med Abirateron. En annan likartad studie; EORTC 1333/PEACE III som kombinerade Radium-223 med Enzalutamid fick däremot fortsätta, förutsatt att patienterna även fick skelettstärkande terapi (Denosumab eller bisfosfonater). Nu redovisades tolvmånaders-resultaten från den studien. Enbart behandling med Enzalutamid gav en kumulativ frakturrisk på 12 procent, Enzalutamid i kombination med Radium-223 ökade den kumulativa risken till 37 procent, men med BPA-tillägg reducerades risken i princip helt.

Mindre risk för hjärtkärlsjukdom med GnRH antagonister än GnRH agonister

Eftersom GnRH-analoger ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar undersöktes i en liten studie med 80 patienter, Abstract 1515, om det var fördelaktigare att istället ge GnRH-antagonister. Patienterna, som hade avancerad prostatacancer och känd hjärt-kärlsjukdom, randomiserades till behandling med antingen en GnRH-agonist eller en GnRH-antagonist. Allvarlig hjärt-kärlhändelse eller stroke drabbade 20 procent av patienterna som fått GnRH-agonisten, och 3 procent av dem som fått GnRH-antagonisten. En större studie med 900 deltagande patienter med samma frågeställning pågår, PRONOUNCE.

Ingen ökad överlevnad när Abiteron och Prednison adderas till Enzalutamid-behandling

I ALLIANCE A031201-studien undersöks 1 311 patienter med metastaserande kastrationsresistent pankreascancer, mCRPC. Patienterna randomiserades till antingen Enzalutamid, eller till en kombination av Enzalutamid, Abiraterone och Prednison. Ingen skillnad i OS eller PSA-nedgång kunde noteras efter fem år. Däremot ökade antalet biverkningar i kombinationsbehandlingen.

NJURCANCER OCH UROTELCELLSCANCER

Presentatör: *Meis Omran, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*

Goda resultat för Pembrolizumab och Axitinib även för patienter med dålig prognos

Resultat från KEYNOTE 426 har presenterats tidigare under året, på ASCO redovisades en subgruppsanalys av patienter med intermediär och dålig prognos, samt för patienter med sarkomatoid differentiering, det vill säga patienter med inflammerat stroma. De utgör två till elva procent av alla njurcancerfall, och svarar sämre än klarcelliga njurcancrar på behandling med tyrosinkinashämmare. Patienter med nydiagnostiserad spridd klarcellig njurcancer, eller cancerrecidiv inkluderades (861 personer). Patienterna som var pigga och inte tidigare hade genomgått systemisk behandling randomiserades till två behandlingsarmar. Antingen fick de Sunitinib (receptor-tyrosinkinashämmare) eller en kombination av Pembrolizumab (PD-1 receptorhämmare) och Axitinib (selektiv VEGFR receptor-tyrosinkinashämmare). Tidigare presenterade data har visat på en bättre överlevnad med Pembrolizumab och Axitinib (90 %) jämfört med Sunitinib (78 %) efter två år för hela patientgruppen. Även för patienterna med intermediär och dålig prognos var överlevnaden högre i Pembrolizumab och Axitinib-gruppen (87 %) jämfört Sunitinib-gruppen (71 %). Samma trend syntes för patienter med sarkomatoid differentiering; PFS efter tolv månader var 57 respektive 32 procent för de två behandlingsgrupperna.

Vårdprogrammet ändrades i juni 2019. Nu rekommenderas Nivolumumab (PD-1-receptorhämmare) och Ipilimumab (CTLA4-hämmare) redan i första linjens behandling av intermediär och svår klarcellig njurcancer.

Nefrektomi följt av Sunitinib positivt hos patienter med intermediär risk

CARMENA-studien: Patienter med spridd klarcellig njurcancer och intermediar risk, randomiserades till antingen nefrektomi följt av Sunitinib-behandling, eller till Sunitinib-behandling direkt. Tidigare resultat har indikerat fördel med Sunitinib-behandling direkt. Nuvarande rekommendationer säger att kirurgi bör övervägas om patienten mår bra och har låg metastasbörda. Resultaten som presenterades här på ASCO visade att kirurgi bidrar positivt till överlevnaden för patienter med intermediär risk och med lungmetastaser; median OS var 44 månader för kirurgi följt av Sunitinib, och 31,5 månader med enbart Sunitinib. Slutsatsen som drogs är att nefrektomi inte rekommenderas som standardterapi men kan övervägas för patienter med intermediär sjukdom eller enbart lungmetastaser. Sekundär nefrektomi kan även övervägas vid god respons på systemisk terapi.

EV-201-studien redovisar 44 procents svarsfrekvens med Enfortumab Vedotin

Ett nytt läkemedel, Enfortumab Vedotin har prövats i tredje linjens behandling mot lokalt avancerad eller spridd urotelcellscancer och väntar på godkännande av FDA. Enfortumab Vedotin är en cytostatika-laddad monoklonal antikropp riktad mot Nectin-4-receptorn. Nectin-4 uttrycks på ytan av många solida tumörer. Vid bindning och internalisering orsakar den cellcykel-stopp och apoptos. I EV-201-studien samarbetade ett femtiotal kliniker framförallt i USA och Japan. Enfortamab Vedotin gavs till 125 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande urinblåsecancer som tidigare behandlats med Platinumbaserade preparat och PD-L1-hämmare. Av patienterna svarade 44 % på behandlingen (ORR). De biverkningar som sågs i studien var framförallt trötthet (50 %), håravfall (49 %), nedsatt aptit (44 %), smakförändringar (40 %) och perifer neuropati (40 %).

LUNGCANCER

Presentatör: *Lisa Villabona, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*

Ingen skillnad i överlevnad mellan Pemetrexed eller Vinorelbin tillsammans med Cisplatin

JIPANG-studien inkluderade 804 stadium II-III-patienter med icke-småcellig lungcancer, av icke-skvamös typ, där

Marie Åhs, Karlstad, presenterade resultat från olika bröstcancerstudier.

delar av lungan och lymfnoder avlägsnats. Patienterna randomiserades efter kirurgi till behandling med antingen adjuvant Vinorelbin och Cisplatin, eller adjuvant Pemetrexed och Cisplatin. RFS (recurrence-free survival) var drygt 50 procent i bägge grupperna. Inte heller någon skillnad i överlevnad sågs efter tre år. Median OS har inte nåtts, treårsöverlevnaden ligger på 83,5 procent för Vinorelbin och Cisplatin-gruppen och 87,2 procent för Pemetrexed och Cisplatin-gruppen (p=0,868). 73 procent av patienterna i Vinorelbine-gruppen och 88 procent av Pemetrexed-gruppen genomförde samtliga behandlingar.

Kombinationen Ramucirumab och Erlotinib förlänger tid till progression

RELAY-studien inkluderade 449 patienter med stadium IV icke-småcellig lungcancer. Samtliga bar på EGFR-mutationen L858R eller en deletion av kromosom 19, men hade inte en EGFR T790M-mutation. Ingen av patienterna hade tidigare genomgått behandling med EGFR-hämmare, annan tyrosinkinashämmare eller kemoterapi. Patienterna fick antingen kombinationen Erlotinib (EGFR-hämmare) och Ramucirumab (VEGFR2-hämmare), eller Erlotinib och placebo varannan vecka. Behandlingen pågick till tumörprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter i Ramucirumab-armen hade en signifikant längre tid till progression; mediantiden var 19 månader jämfört med 12 månader för patienterna i den andra behandlingsarmen (p=0,0022). Efter tre år hade progress noterats hos alla patienter.

AMG 510: ett nytt läkemedel som irreversibelt hämmar KRAS G12C

I denna fas-1 studie (NCT03600883) prövas för första gången AMG 510 i människa. AMG 510 binder och hämmar irreversibelt proteinet KRAS G12C. KRAS kopplar ihop aktiverade tyrosinkinasreceptorer med intracellulära signalvägar, och mutationer i KRAS har detekterats bland annat i lungcancer och koloncancer. Muterat KRAS kan orsaka förändrad celldifferentiering. De 35 patienterna i studien hade solida tumörer; främst icke-småcellig lungcancer och koloncancer, och de flesta hade genomgått minst tre tidigare behandlingslinjer. AMG 510-behandlingen fortsatte till tumörprogress eller till oönskad toxicitet uppstod. För närvarande kvarstår 26 personer i studien, då nio avbrutit på grund av sjukdomsprogress.

Behandlingsresultat för cancer i det övre gastrointestinala området presenterades av Linn Söderlund Diaz, Göteborg.

BRÖSTCANCER

Presentatör: *Marie Åhs, Onkologkliniken, Centralsjukhuset, Karlstad*

Ribociklib ger signifikant ökad överlevnad

I fas III-studien MONALEESA-7 ingick 672 pre/perimenopausala kvinnor med hormonkänslig, HER2-negativ lokalt avancerad eller spridd bröstcancer. Patienterna randomiserades till en kombination av Goserelin (GnRH-analog) och Tamoxifen/aromatashämmare plus antingen Ribociklib eller placebo. Tidigare presenterade data har visat en signifikant förbättring av PFS med 10,8 månader i Ribociklib-gruppen. På mötet presenterades nu överlevnadsdata för första gången för ett läkemedel i klassen CDK4/6-hämmare. Efter tre och ett halvt år var 70,2 procent av patienterna som fått Ribocilib vid liv, medan endast 46 procent av patienterna i placebo-armen. Medianöverlevnaden är 40,9 månader i placebo-armen och har ännu inte nåtts i Ribociklib-armen (p=0,0097).

Förlängd PFS med palbociklib

I den koreanska Young-PEARL-studien (KCSG BR 15-10) undersöktes 184 patienter med hormonkänslig, HER2-negativ metastaserande bröstcancer, som tidigare behandlats med Tamoxifen. Patienterna randomiserades till en av två behandlingar, antingen fick de cytostatika: Capecitabin, eller en kombination av Palbociklib (CDK4/6-hämmare), Exemestan (aromatashämmaren) och Leuprorelin (LNRH-analog). Median PFS var 14,4 månader i Capecitabingruppen och 20,1 månader i den gruppen med Palbociklib, Exemestan och Leuprorelin. Inga överlevnadsdata finns ännu.

T-DM1 och Trastuzumab jämförs med två cytostatika och två HER-2 antikroppar

I KRISTINE-studien randomiseras 444 patienter med stadium II–III, HER2-positiv operabel bröstcancer, till två behandlingsarmar. I den ena behandlades patienterna neoadjuvant med Docetaxel och Carboplatin samt Trastuzumab och Pertuzumab, följt av kirurgi och adjuvant Trastu-

zumab och Pertuzumab. I den andra behandlingsarmen fick patienterna neoadjuvant behandling med T-DM1 och Pertuzumab, följt av kirurgi och adjuvant T-DM1 och Pertuzumab. pCR (pathologic Complete Response) uppnåddes av 56 procent av patienterna som behandlats i den första gruppen respektive 44 procent av patienterna i T-DM1 -gruppen (p=0,0155). EFS (Event-free survival) var efter tre år 94 respektive 83 procent. Patienterna i T-DM1-gruppen fick däremot signifikant färre biverkningar av grad 3 eller högre; 13 % jämfört med 64 % i standardarmen.

Färre biverkningar med neoadjuvant T-DM1

I den svenska PREDIX HER2-studien inkluderades 202 patienter med primär HER2-positiv bröstcancer, stadium II-III. Patienterna randomiserades till två armar, antingen neoadjuvant behandling med Docetaxel, Trastuzumab och Pertuzumab, följt av kirurgi och adjuvant Epirubicin och Cyclophosphamide och Trastuzumab. I den andra behandlingsarmen fick patienterna neoadjuvant behandling med T-DM1, följt av kirurgi, och adjuvant Epirubicin och Cyclophosphamid och Trastuzumab. Resultaten visade ingen signifikant skillnad i pCR mellan behandlingsarmarna, däremot gav T-DM1-armen färre biverkningar.

HER2-hämmarna Margetuximab och Trastezumab

I CP-MGAH22-04/SOPHIA-studien jämfördes tredje linjens behandling med Margetuximab eller Trastuzumab till patienter med HER2-positiv lokalt avancerad eller spridd bröstcancer, som tidigare har fått minst två linjers anti-HER2-terapi. De 506 patienterna randomiserades antingen till Margetuximab plus läkarens val av cytostatika eller till Trastezumab och läkarens val av cytostatika. Progressionsfri överlevnad (PFS) var 4,9 månader för Trastezumab-gruppen och 5,8 månader för Margetuximab-gruppen (p=0,033). För patienter som hade CD16A-varianten 158F förlängdes PFS med två månader (p=0,005).

Tyrosinkinashämmarna Lapatinib och Neratinib jämförs

NALA-studien är en randomiserad fas-3 studie, för tredje linjens behandling av patienter med metastaserande HER2-positiv bröstcancer. De 621 patienterna randomiserades antingen till Lapatinib och Capacetibin eller till Neratinib och Capacetabin (samt Loperamide under den första cykeln och vid behov). Både Lapatinib och Neratinib är tyrosinkinashämmare. Patienterna i Neratinib-gruppen var progressionsfria PFS två månader längre än i Lapatinib-gruppen.

MALIGNA MELANOM

Presentatör: *Hanna Björn Andtback, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset*

Höga halter av CRP och/eller IL-6 korrelerar med sämre överlevnad

CheckMate-studierna (064, 066 och 067) har tidigare visat att för patienter med fas 3- eller 4-melanom ger behandling med Nivolumab (PD-1-receptorhämmare) följt av behandling med Ipilimumab (CTLA4-hämmare) längre överlevnad, än när samma läkemedel ges i omvänd ordning. På ASCO-mötet presenterades en analys av studierna som visade att patienter med höga halter av IL-6 och CRP generellt sett har lägre överlevnad än patienter med låga nivåer av IL-6 och CRP. Det gäller både vid behandlingsstarten och vid byte till det andra läkemedlet i de olika kombinationerna.

Omätbara halter av cirkulerande tumör-DNA korrelerar med överlevnad

I COMBI-d-studien behandlades 224 patienter med antingen Dabrafenib (V600-muterad BRAF-hämmare) eller Dabrafenib och Trametinib (MEK-hämmare). Cirkulerande tumör-DNA mättes vid behandlingsstart och efter 4 veckors behandling. Hos 93 procent av patienterna kunde ctDNA detekteras vid behandlingsstart, medan 60 procent av patienterna hade mätbara halter ctDNA efter fyra veckors behandling. Omätbara halter av ctDNA efter fyra veckors behandling var associerat med förlängd PFS och överlevnad.

ÖVRE GI

Presentatör: *Linn Söderlund Diaz, vårdområde Onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg*

PARP-hämmaren Olaparib testas på patienter med BRCA-mutationer.

POLO-studien var en av de stora nyheterna som presenterades på ASCO. PARP-hämmaren Olaparib gavs som adjuvant underhållsbehandling till patienter med metastaserande pankreascancer. Pankreascancer ökar i incidens och har hög dödlighet, endast 15–20 procent av patienterna kan få kurativ kirurgi. Trots adjuvant cytostatika är medelöverlevnaden endast två år. Många av patienterna får palliativ kemoterapi. Det har visat sig att de fyra till sju procent av patienterna som bär på en BRCA1- eller BRCA2-mutation svarar bra på platinumbaserad behandling och på behandling med PARP-hämmare. Av POLO-studiens 3 315 patienter bar 247 patienter på någon av dessa mutationer. Efter sexton veckors kemoterapi uppnådde 151 av dessa stabil sjukdom eller regress. De randomiserades då till antingen Olaparib eller placebo. Den progressionsfria överlevnaden var 7,4 månader i gruppen som behandlats med Olaparib och 3,8 månader i placebogruppen (p=0,0038).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ändrade i februari sina rekommendationer. Nu ska BRAC-testning av genomet övervägas för alla pankreascancerpatienter.

Färre biverkningar med Pembrolizumab jämfört med kemoterapi

År 2018 presenterades KEYNOTE 059, vilken visade att Pembrolizumab hade god effekt som tredje linjens behandling vid metastaserande adenokarcinom i matstrupen och övergången mellan matstrupen och magsäcken. Pembrolizumab är nu FDA-godkänd som tredje linjens preparat hos patienter som fått progress efter behandling med 5-FU och platinumpreparat.

JIMMY EKSTRAND

På ASCO redovisade resultat från KEYNOTE 062 över effekten av Pembrolizumab som första linjens preparat med eller utan cytostatika. Patienterna hade avancerad eller metastaserande ventrikel-, esofagus- eller cardiacancer, och var HER-2-negativa och PD-L1 positiva. De 763 patienterna randomiserades till en av tre grupper. De fick antingen Pembrolizumab, kemoterapi (Cisplatin plus 5-FU) eller en kombination av de båda behandlingarna. Överlevnaden är likartad i grupperna som fått enbart Pembrolizumab eller kemoterapi. Kombinationsbehandlingen var inte bättre, oavsett CPS-nivå. Biverkningar av grad 3–4 var fördelaktigare med Pembrolizumab (17 %) än med kemoterapi (69 %) eller kombinationsbehandlingen (73 %).

NEDRE GI - KOLOREKTALCANCER

Presentatör: *Jimmy Ekstrand, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping*

Press-release från BEACON-studien

En press-release om BEACON-studien: Mellan fem och åtta procent av patienterna med koloncancer bär på BRAF V600E-mutationen, vilken orsakar försämrad DNA-reparation. Ofta är tumörerna högersidiga med sämre prognos och oftare CNS-metastaser. I BEACON-studien jämförs behandling med FOLFIRI och Cetuximab (EGFR-hämmare) med Encorafenib (RAF-kinas-hämmare), Binimetinib (MEK-hämmare) och Cetuximab. Inkluderade patienter har tidigare haft progress på en till två tidigare linjers behandlingar. Överlevnaden var 5,4 månader i FOLFIRI och Cetuximab-gruppen jämfört med 9,0 månader i gruppen som fick Encorafinib, Binimetinib och Cetuximab.

Tre månaders behandling med CAPOX eller sex månaders behandling med FOLFOX

Oxaliplatin ger en viss fördel för patienter med kolorektalcancer, men orsakar ibland bestående neuropatier. En analys gjordes av sammanslagna data från studierna SCOOT, TOSCA, ACHIEVE2 och HORG. Patienterna fick antingen 3 eller 6 månaders behandling med FOLFOX eller CAPOX (valdes av behandlande läkare). För CAPOX syns ingen skillnad mellan tre eller sex månaders behandling, bägge ger 82 % DFS efter fem år. Med FOLFOX verkar det vara fördelaktigare med 6 månaders behandling än med 3 månader; DFS efter fem år är 79,2 respektive 86,5 %.

Fördelaktig trend med neoadjuvant FOLFOX

Den brittiska FOXTROT-studien jämförde kirurgi i kombination med neoadjuvant och adjuvant kemoterapi (FOLFOX), som behandling av 1 052 patienter med primärt operabel koloncancer. Patienterna hade T3-T4-tumörer, n0-n2, och var utan metastaser eller tarmobstruktion, och de randomiserades till antingen kirurgi följt av 24 veckors kemoterapi, eller 6 veckors neoadjuvant behandling följt av kirurgi och sedan 18 veckors adjuvant kemoterapi. Resultaten visade en trend med färre postoperativa komplikationer hos patienter med neoadjuvant behandling, fler kompletta resektioner (R0), signifikant lägre tumörstadium. Färre patienter i gruppen som fått neoadjuvant behandling fick återfall inom två år (13 vs 17 % p=0,08).

Jimmy Ekstrand, Linköping, lyssnade intensivt i väntan på att själv få berätta om intressanta nyheter från det gastrointestinala området.

CNS-TUMÖRER

Presentatör: *Hanna Fornwall, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro*

Fluorescerande 5-ALA guidar kirurg

En fluorescerande färg gör det lättare att skilja tumörceller från normala celler vid glioblastom-operationer. Patienterna får preoperativt dricka kontrastvätska innehållande aminosyran 5-ALA (5-aminolevulinsyra); Gliolan. Till skillnad från normala celler klarar inte tumörceller att bryta ner substansen helt, och istället ansamlas i tumörcellerna metaboliten porfyrin. Vid belysning med blått ljus, avger porfyrin ett rosa fluorescerande ljus, vilket underlättar för kirurgen att se eventuella kvarvarande tumörceller. Sensitivitet och specificitet är cirka 70 procent och produkten är godkänd av FDA.

Ingen skillnad i mPFS mellan sex eller tolv cyklers Temozolamid-behandling för patienter med glioblastom

Den spanska GEINO 14010-studien jämförde om sex eller tolv behandlingsomgångar med Temozolamide var fördelaktigast som första linjens behandling av patienter med glioblastom. De 156 patienterna behandlades vid tjugo olika kliniker, och studien tog fyra år att genomföra. Resultaten visade ingen statistisk signifikant skillnad i mediantid till PFS mellan sex eller tolv behandlingsomgångar.

Temozolamid ökar överlevnaden hos patienter med IDH-mutation

I EORTC/CATNON-studien undersöktes om strålbehandling med eller utan Temozolamid; samtidig och/eller adjuvant administrerad, var effektivast behandling för patienter med nydiagnostiserade anaplastiska gliom, utan 1p19q-deletion. Resultaten visade att patienternas IDH-status avgjorde om Temozolamid var fördelaktigt eller inte gav någon effekt alls. Patienter med muterat IDH drog signifikant nytta av tillägg av Temozolamid, både samtidig ($p=0,012$) och adjuvant ($p \leq 0,001$) medan det inte påverkade treårsöverlevnaden för patienter med wtIDH.

PCV ökar överlevnaden hos patienter med IDH-mutation eller 1p19q-deletion

En post-hoc-analys gjordes av RTOG 9802-studien. Högriskpatienter med låggradiga gliom, som genomgått kriurgisk resektion eller biopsi, randomiserades till antingen strålbehandling eller till strålbehandling plus PCV. Av samtliga 251 patienter visade det sig att endast de som bar på IDH-mutationer hade nytta av tilläggsbehandling med PCV. Tilläggsbehandling med PCV ökade även livslängden för patienter med en eller två deletioner i 1p19q, regionen.

Idel nöjda presentatörer och mentorer tillsammans med de två rutinerade experter som modererade mötet, överläkare Magnus Lagerlund, Kalmar, och professor Roger Henriksson, Umeå.

Godkännande i Europa för Larotrectinib

Larotrectinib, en TRK-hämmare (Tropomyosin-Receptor-Kinase) är FDA-godkänd och har nyligen fått godkännande i Europa. I en pågående studie behandlas patienter med solida CNS-tumörer som bär på NTRK-fusionsgenen med Larotrectinib.

Hippocampusbevarande strålning bevarar patienternas kognitiva funktioner

Metastaser i CNS av andra primära tumörer behandlas med helhjärnsbestrålning plus Memantin, en NMDA-receptorantagonist. I den ena behandlingsarmen gavs hippocampusbevarande strålning, medan i den andra behandlingsarmen utfördes konventionell helhjärnsstrålning. Patienterna i båda behandlingsarmarna erhöll även Memantin. Undersökningen visade att de kognitiva förmågorna bevarades signifikant bättre med hippocampusbevarande strålning, vilket var studiens endpoint. Sådan strålning borde enligt gruppen bli standardbehandling för metastaser i CNS.

Alternerande elektriska fält som behandling till patienter med glioblastom

Diskussioner handlade också om tidsramen för införandet av Optune; hjälmen med plattor som skapar snabbt skiftande elektriska fält som hämmar celldelningen, och som rekommenderas som underhållsbehandling till patienter med supratentoriellt glioblastom. Optune i kombination med temozolomid förlänger överlevnaden med närmare 5 månader jämfört med enbart temozolomid, men måste bäras minst 18 timmar per dygn.

UTBLICK

Moderatorerna Roger Henriksson och Magnus Lagerlund reflekterade över några ytterligare aspekter av vad som krävs för framgångsrika behandlingar.

En studie från Yale Cancer Center om utfallet av införandet av ObamaCare. I de 34 stater som har infört reformen har man sett att patienterna fick snabbare behandling och hade en ökad överlevnad. Socioekonomiska förhållanden och sjukvårdsystemets organisation har betydelse för hur många som överlever en cancerdiagnos.

Här i Sverige har en arbetsmiljöenkät nyligen genomförts, eftersom det har visats att det är viktigt att personalen mår bra för att patienterna ska få en god vård. Enkäten visar att mycket tid ägnas åt dåliga IT-lösningar, brist på specialistläkare och brist på mottagningsrum. Onkologi är en snabbt växande specialitet och verksamheten behöver ta väl hand om existerande medarbetare och samtidigt välkomna nya.

Fotnot: Nästa ASCO hålls från den 29 maj till 2 juni nästa år i Chicago. Intresseanmälan för att åka som ST-läkare eller som mentor tas emot av Monica Sandström, Cancerakademin.

YLVA TRYSELIUS, PHD
FOTO: BOSSE JOHANSSON

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*,[1,2]

Nu godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos[1,3]

*Cabometyx vs everolimus:
Progressionsfri överlevnad (PFS). 7,4 vs 3,9 m. P=0,0001.
Total överlevnad (OS). 21,4 vs 16,5 m. P=0,0003.
Objektiv responsfrekvens (ORR). 24 vs 4%. P=0,0001.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27. **3.** 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. Avvikelser 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 tumörinfiltration 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 viktminskning. 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. Sårkomplikationer 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 krampanfall, 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 iakttas 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

IPSEN
Innovation for patient care

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

CBZ-SE-000108 2019-08

Serier av samarbeten

– så ska kunskapen öka om mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom

För att få till stånd tillräckligt stora studier krävs ofta internationella samarbeten för forskare som söker ny kunskap kring den heterogena tumörgruppen lymfom. Här beskriver docent **Ingrid Glimelius**, Uppsala universitet, hur hon i samarbete med andra driver forskningen framåt när det gäller främst mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom.

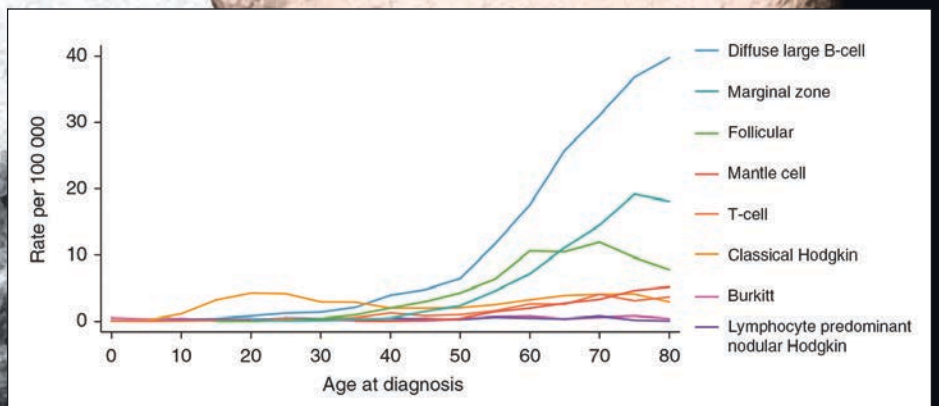
Ett lymfom, skönt att det inte var en solid cancer tänker man när PAD-svaret kommer, här kan något göras för patienten! Men, trots allt är lymfom fortfarande en diagnos med allvarliga konsekvenser. Återfallen är svåra att bota och för de äldre patienterna kan behandlingen vara svår att tolerera. Hur är det med välbefinnandet år efter avslutad behandling?

Medelåldern vid insjuknande i lymfom är strax under 70 år[1] och de flesta är över 50 år vid diagnosen (även om undantag finns för främst Hodgkins lymfom och Burkitt lymfom som dominerar hos dem under 40 år). Även om lymfom är en av de tio vanligaste maligniteterna i västvärlden, är det en väldigt heterogen grupp och de 80-tal olika varianterna som nu särskiljs gör att samarbeten i Sverige, Norden och även internationellt ofta är nödvändigt för att få ihop tillräckligt stora studier som kan ge tillförlitliga resultat.

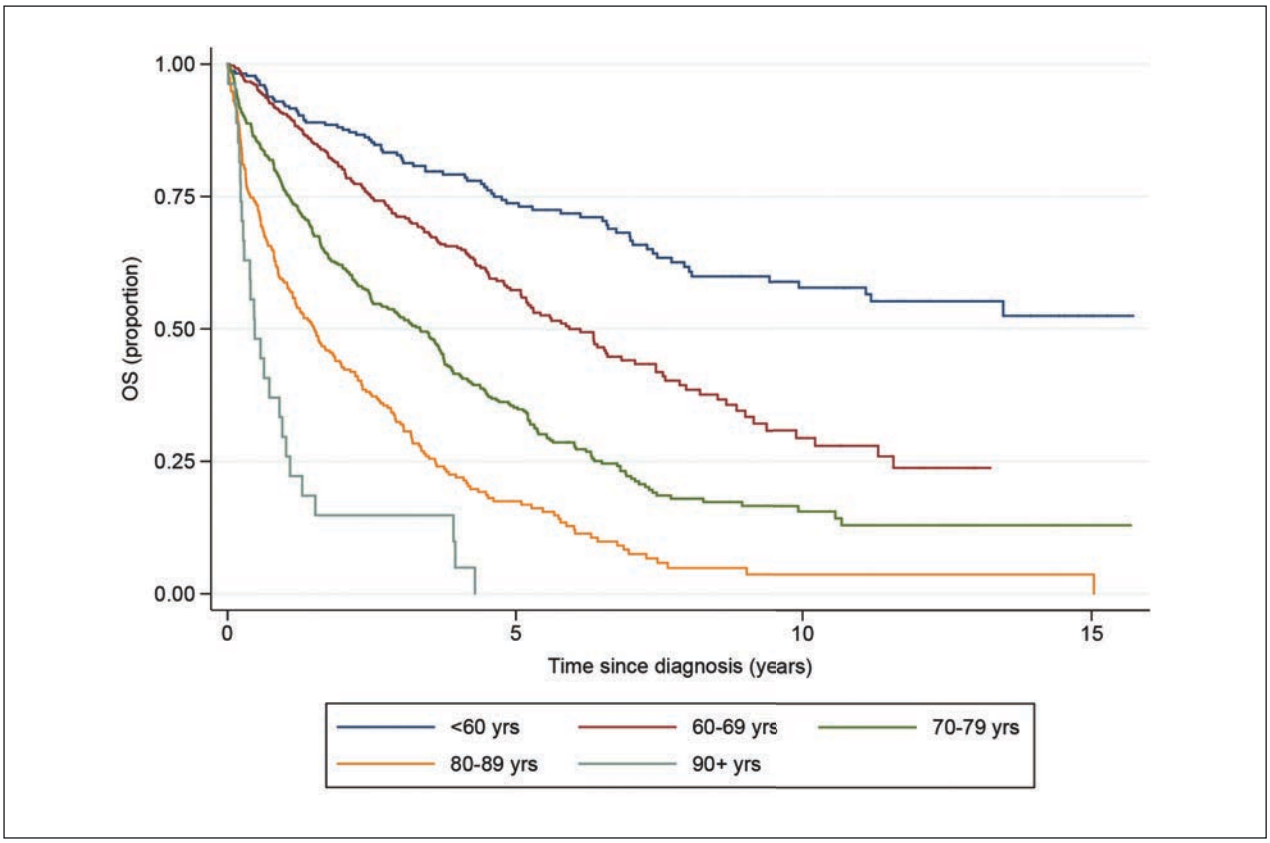
I och med detta bedriver jag mycket av min forskning tillsammans med många fantastiska personer, vilket gör arbetet både stimulerande och spännande. Jag fokuserar främst på mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom.

MANTELCELLSLYMFOM

Mantelcellslymfom är en speciell undergrupp som drabbar cirka 140 personer/år i Sverige. På många sätt ter den sig som en snällare variant av lymfom, men förloppet är ofta mer aggressivt än man primärt borde förvänta. Vid symtom krävs väldigt intensiv behandling och att bota sjukdomen utan en allogen stamcellstransplantation är svårt, i princip omöjligt i dagsläget. Undantag med långsamväxande varianter av mantelcellslymfom finns också. Det är ofta svårt utifrån de kriterier vi känner till att förutsäga vilka som kommer att få ett aggressivt sjukdomsförlopp och vilka som har ett mer stillsamt sjukdomsförlopp. Här behövs ytterligare forskning som kartlägger sjukdomens biologi i förhållande till behandling och prognos.



Figur 1. Incidensen av lymfom utifrån subtyp och ålder vid diagnos (från Smith et al Br J Cancer 2015)



Figur 2. Överlevnaden vid mantelcellslymfom utifrån ålder vid diagnos. (Glimelius I, Weibull C med data från svenska lymfomregistret, patienter diagnostiserade från 2000 och framåt).

STANDARDBEHANDLING

I flera fall kan man initialt vid diagnosen, i frånvaro av symtom, ”vänta och se” innan man inleder terapi, för att sedan börja när symtom tillstöter. Standardbehandlingen för yngre patienter är sex kurer (rituximab (R)-CHOP alternerande med R-cytarabin) och därefter konsolidering med högdos-cytostatika och autolog stamcellstransplantation. Nyligen började man också med tillägg av underhåll med rituximab. För äldre ges rituximab och cytostatika (R-CHOP) eller R-Bendamustin.

Den varierande prognosen kan bero av olika tumörbiologi, men sannolikt även av patientkaraktäristika såsom ålder, kön och associerad sjuklighet. Denna heterogenitet leder till utmaningar när man ska välja behandling, och många patienter klarar tyvärr inte den konventionella oftast intensiva cytostatika-behandlingen.

NYA MÅLSTYRDA LÄKEMEDEL

Glädjande nog har det under senare år kommit ett antal nya målstyrda läkemedel för mantelcellslymfom, som i studier har visat god effekt. Speciellt tyrosinkinashämmaren ibrutinib, har sedan några år tillbaka funnits tillgänglig och är effektiv vid återfall av mantelcellslymfom. Nästa generations tyrosinkinashämmare, så som acalabrutinib testas också. Nyligen har även läkemedlet venetoklax, som är en Bcl-2-hämmare visat effekt i studier. Således har verktygen för behandling utökats.

På grund av svårighet att tolerera intensiva cytostatika och framförallt en stamcellstransplantation för äldre så testar vi nu inom Nordiska Mantelcellslymfomgruppen om dessa målstyrda läkemedel är effektivare och mer tolerabla än cytostatika även i primärbehandlingen. Det är viktigt att det testas inom ramen för kliniska prövningar då även de nya drogerna har en del allvarliga biverkningar, så som den ökade risken för förmaksflimmer men även andra hjärtarytmier av ibrutinib. För sena biverkningar finns det ännu ofullständig kunskap.

Immunterapi med till exempel checkpoint-inhibitorer har hittills inte fått något stort genomslag vid mantelcellslymfom. CAR-T-cellsterapi har dock givits med påvisade responser och testas nu i studier. Mikromiljön i tumörerna förefaller ha betydelse för tumörutveckling och prognos. Birgitta Sander på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge med kollegor har studerat biologin vid mantelcellslymfom i många år[2], såsom även gruppen i Lund och Köpenhamn[3], där bland annat p53-uttryck och TP53-mutationer i tumörerna är förenade med sämre prognos. Här tror jag att om man ökar kunskapen om tumörbiologin ytterligare så kan det leda till att nya terapeutiska möjligheter kan introduceras inom en snar framtid. Det handlar sannolikt både om nya kombinationsbehandlingar, eventuellt CAR-T-cellsterapi för utvalda individer, och optimering av redan existerande terapier.

EPIDEMIOLOGISKA REGISTERSTUDIER

Associerad sjuklighet

Via cancerepidemiologigruppen, vid enheten för klinisk epidemiologi vid Karolinska Institutet och i samarbete med

Verzenios®
abemaciklib

- En CDK4 & 6 hämmare med kontinuerlig dosering utan uppehåll i behandling[1]
- Indicerat för behandling av kvinnor med HR$^+$, HER2$^-$ MBC[1]
  - i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant

Indikation

Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

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

Verzenios® (abemaciklib) ingår nu i högkostnadsskyddet

Minimiinformation Sverige HCP

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

Verzenios (abemaciklib) L01XE50, Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg

Indikationer: Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

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

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: De vanligaste biverkningarna är diarré, infektioner, neutropeni, anemi, trötthet, illamående, kräkningar och nedsatt aptit. Venös tromboembolism har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt.

Datum för översyn av produktresumén: 2018-11-02

För ytterligare information och priser se www.fass.se

Rx (F)

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

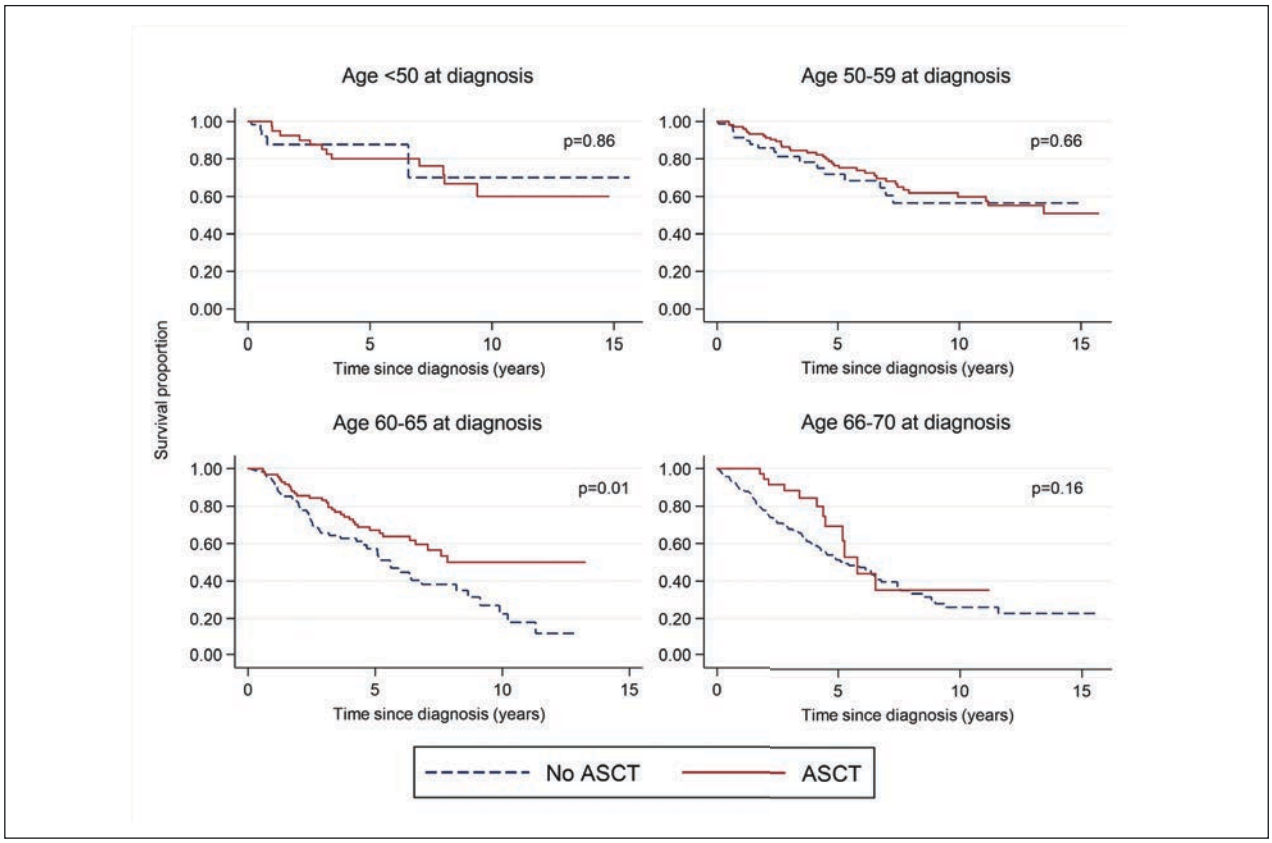
Referens:

1. Verzenios (abemaciklib) SPC.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0022 08/19

Lilly



Figur 3. Överlevnad för transplanterade jämfört med icke transplanterade mantelcellslymfompatienter i olika åldersgrupper, ASCT = autolog stamcellstransplantation.

Lunds universitet och Uppsala universitet gör vi populationsbaserade studier på mantelcellslymfompatienter. Vi har nyligen visat att nära hälften (44 procent) av de som diagnostiseras med mantelcellslymfom i Sverige redan har en annan sjukdom och för 28 procent av alla fanns redan allvarlig komorbiditet vid diagnosen (manus inskickat). Detta understryker det kliniska intrycket att cytostatika onekligen kan vara svårt att ge. I samma studie ser vi att majoriteten av de som insjuknade i mantelcellslymfom (76 procent) dog senare av sitt lymfom (och inte av komorbiditeten) vilket talar för att den lymfomspecifika behandlingen behöver ges (trots komorbiditet). Risken att dö av lymfom snarare än komorbiditet var mest uttalad för män. Bland kvinnor med komorbiditet såg vi att sannolikheten att dö i lymfom var lägre, vilket vid en till synes långsamt progredierande sjukdom och frånvaro av symtom eventuellt talar för att man kan vara mer frikostig med ”vänta och se”-strategi för kvinnor med komorbiditet.

Selektion till transplantation

Vi har även undersökt kliniska och sociodemografiska karakteristika hos de individer som selekteras till en autolog stamcellstransplantation i primärbehandlingen (idag den gängse rekommenderade terapin).

Bland 670 mantelcellslymfompatienter mellan 22 och 70 års ålder var det drygt hälften som inte genomgått en transplantation och 38 procent av de som var yngre än 65 år. För yngre (<60 år) sågs ingen försämrad överlevnad för de som inte transplanterades. Gruppen som inte transplanterades hade en mer stillsam sjukdomsbild (med lägre stadium och färre riskfaktorer). Däremot bland de som var mellan 60 och 65 år var överlevnaden sämre för de som inte transplanterades (Figur 3). Personer som var ogifta till skillnad från gifta personer hade lägre sannolikhet att bli transplanterade. Även för de med andra associerade sjukdomar sågs en lägre chans att selekteras till en transplantation (abstract inskickat till ASH 2019).

Vi vill nu vidare kartlägga gruppen mantelcellslymfompatienter diagnostiserade i Sverige och undersöka vilken primärbehandling som givits, dess effekt samt effekterna av recidivbehandling. Detta görs som en nationell genomgång och förhoppningen är att komma till insikt om till exempel i vilken ordning behandlingen är bäst att ge och vilka mekanismer som styr behandlingsval.

KLINISKA STUDIER INOM NORDISKA MANTELCELLSLYMFOMGRUPPEN

ENRICH-studien, en randomiserad fas III-studie för mantelcellslymfom patienter >60 år

Parallellt med registerstudierna, är jag svensk koordinator för en internationell randomiserad fas III-studie, där effekten av tyrosininashämmaren ibrutinib i kombination med antikroppen rituximab, det vill säga ett cytostatikafritt alternativ (A), jämförs med standardbehandling (B). I Nor-

den har vi hittills inkluderat 56, varav 39 i Sverige (augusti 2019). Denna studie drivs som ett samarbete mellan England och Nordiska Mantelcellslymfomgruppen (där professor Mats Jerkeman i Lund är ordförande). Hypotesen är att den kontinuerliga behandlingen med ibrutinib och rituximab ska ge längre sjukdomsfri överlevnad. Studien som är öppen för inklusion drivs på flera orter i Sverige (Luleå, Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg, Halmstad, och Lund).

ENRICH-studien

(A) Behandlingsarm: ibrutinib med rituximab (IR)
(B) Kontrollarm: cytostatika med rituximab (R-Bendamustin/R-CHOP)

TRIANGEL-studien – primärbehandling för patienter <65 år

Inom den nordiska mantelcellsgruppen drivs även TRIANGEL-studien som är för yngre patienter, där också effekten av ibrutinib i kombination med standardbehandling testas som alternativ till dagens standardbehandling. Detta är en mycket stor europeisk samarbetsstudie där det planeras att inkludera upp till 870 patienter. Frågor man vill besvara är om det nya läkemedlet ibrutinib är så effektivt att autolog stamcellstransplantation inte behövs, om standardterapi är lika effektiv, eller om det är en kombination av standardterapi och ibrutinib som ger mest nytta.

VALERIA-studien – recidivbehandling alla åldrar

Inom den nordiska mantelcellsgruppen drivs även VALERIA-studien som är för patienter med återfall av sjukdomen, där kombinationer av nya målstyrda läkemedel testas. Ansvarig huvudprövare är Mats Jerkeman, Lund. Här undersöks om läkemedlet, venetoklax (en Bcl-2-hämmare) givet i kombination med revlemid (ett immunmodulerande läkemedel) i en stop-and-go-studie är effektivt. Det vill säga vi behandlar patienterna kontinuerligt fram tills vi visar att sjukdomen inte längre är mätbar i blod och benmärg och för att hitta minimal residual disease tar vi kontinuerliga prover. Då ingen sjukdom längre är mätbar görs paus med läkemedlen och patienterna följs var tredje månad för att vid behov kunna återstarta samma terapi igen om sjukdomen kommer tillbaka.

Jag ser mycket fram emot resultaten av alla dessa tre kliniska behandlingsstudier och hoppas att de olika nya målstyrda läkemedlen kan komma att förbättra prognosen.

Biologiska studier

Jag har i många år studerat tumörmikromiljön tillsammans med lymfomgruppen vid Uppsala universitet. Vi har sett att tumörmikromiljön kraftigt bidrar till tumörutveckling och prognos i en serie studier[4]. Nu vill jag även kartlägga tumörmikromiljön vid mantelcellslymfom för att utöka kunskapen om målceller för framtida terapier, inklusive immunterapi. Med bättre insikter i heterogenitet vid mantelcellslymfom förväntar jag underlättat terapival i framtiden, och kanske kan målstyrda terapier mot även mikromiljön bli verklighet vid mantelcellslymfom, vilket det redan är vid Hodgkins lymfom.

HODGKINS LYMFOM

Även sjukdomen Hodgkins lymfom har jag studerat i många år tillsammans med lymfomgruppen i Uppsala, svenska Hodgkinlymfomgruppen och cancerepidemiologigruppen på Karolinska Institutet. Vid Hodgkins lymfom är idag överlevnaden för en patient under 50 väldigt god, med en relativ överlevnad på över 95 procent, det vill säga avsevärt bättre än för mantelcellslymfom och majoriteten andra maligna sjukdomar. Det finns dock kvarstående utmaningar även vid Hodgkins lymfom:

1. De äldre patienterna[5] (som egentligen inte är så gamla) för redan över 50 sjunker överlevnaden, framförallt beroende på svårigheter att tolerera de intensiva cytostatika som krävs för bot.

2. De som får återfall[6] De 85 procent som aldrig återfaller har en relativ överlevnad i stort sett identiskt med normalbefolkningen, men de 15 procent som får återfall har fortfarande en kraftigt ökad risk att dö.

3. De som drabbas av sen-effekter av behandlingen[7]. Eftersom Hodgkins lymfom-patienterna ofta är unga vid diagnos, kommer de leva länge med konsekvenserna av den botande cytostatikan och strålbehandlingen som ges.

För dessa grupper har vi under många år försökt belysa var de största problemen finns för att föra kunskapen framåt. Trender i samhället kommer av och till upp där enstaka individer tycker att Hodgkins lymfom är en så stillsam sjukdom att man i och med det till och med vill undvika behandling (eftersom man är rädd för biverkningar). Detta är dock en dödlig sjukdom om den inte behandlas och detta är således fel väg att gå. Recidiven är utmaningen prognostiskt men även här har framgångar skett under senare år. Checkpoint-inhibitorer (nivolumab och pembrolizumab) och brentuximab-vedotin, det vill säga en CD30-antikropp med ett cytostatikakonjugat (MMAE) bundet till sig, har haft stort genomslag vid behandling av återfall[8], och används idag i klinisk rutin.

Primärbehandlingen, med konventionella cytostatika (ABVD) eller (BEACOPP) och strålbehandling botar de flesta och även om biverkningar föreligger så är det återfallsbehandlingen som är den allvarligaste risken för att utveckla sena biverkningar enligt flera av de genomgångar vi publicerat. Hela syftet är alltså att behandla så mycket att återfall förhindras, men inte mer, för att den tidigare sjuke ska må så bra som möjligt i framtiden.

I samarbete med Danmark har vi nyligen visat att en liten andel av barn och unga vuxna som haft Hodgkins lymfom är de som driver översjukligheten många år efter terapi men för den stora majoriteten, sågs inga extra inläggningar för allvarliga komplikationer, och väldigt få läkarbesök för andra diagnoser[7] även många år efter en Hodgkin-behandling. Även om vissa drabbas väldigt hårt av ett brett panorama av sena effekter, som inte bara utgörs av de traditionellt väl-

kända sekundära malignitetera och hjärtsjuklighet, utan även infektioner, endokrina sjukdomar, genitourinära problem, skador etc. så förefaller det som att de allra flesta överlevarna mår bra.

BARNAFÖDANDE OCH CANCER

I ett samarbete med Caroline Weibull och kollegor vid Karolinska Institutet har vi studerat en annan specifik situation vid Hodgkins lymfom, då Hodgkins lymfom debuterar i barnafödande ålder. Tidigare givna cytostatikakombinationer (främst MOPP) har varit besvärliga ur ett fertilitetshänseende, och kvinnor har haft svårt att bli gravida efter genomgången behandling, medan modern terapi har visat sig tolereras bättre. I en studie visade vi att barnafödandet för de kvinnor som var återfallsfria initialt var nedsatt de första tre åren efter behandlingen, men därefter återhämtade sig och barnafödandet hamnade helt i nivå med normalbefolkningen[9]. Vi har även visat att risken för återfall inte ökade om kvinnorna genomgick en graviditet[10].

Inom fältet graviditet och cancer, bedriver jag tillsammans med Camilla Sköld och kollegor vid Uppsala universitet idag även studier som syftar till att belysa en graviditets påverkan på framtida cancer-risk för modern (till exempel har vi nyligen visat att hos kvinnor som fött barn sågs en bättre skyddande effekt för äggstockscancer ju längre graviditetslängd man hade haft vid sin/sina graviditeter, upp till fullgångna graviditeter)[11].

Sammanfattningsvis är alltså möjligheterna för att få barn efter en genomgången behandling vid just Hodgkins lymfom mycket god, och en graviditet är inte av ondo för risken för återfall.

Vi befinner oss i en tid med snabb medicinsk utveckling. Det är en ynnest att få vara med och studera dessa ovanliga sjukdomar där nya behandlingar samt förfining av äldre metoder kan implementeras och studeras. Alla fantastiska forskningssamarbeten gör arbetet än mer stimulerande och jag kan inte nog tacka mina kollegor och även de patienter som bidrar. Jag ser fram emot att under de år som Cancerfonden finansierar min lön som forskare fortsätta med dessa projekt och förhoppningsvis bidra till en bättre behandling och prognos för lymfompatienter.

NÅGRA AV DE NYA LÄKEMEDEL SOM IDAG ANVÄNDS VID MANTELCELLSLYMFOM OCH HODGKINS LYMFOM

Ibrutinib – en tyrosinkinashämmare som hämmar Brutons tyrosinkinas och som är effektiv vid återfall av mantelcellslymfom. Testas i studier i primärbehandlingen. Även godkänt för kronisk lymfatisk leukemi.

Venetoklax – en Bcl-2 receptor inhibitor som testas vid återfall av mantelcellslymfom. Även godkänt för kronisk lymfatisk leukemi.

Revlemid – ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) som känts till längre och används vid återfall av mantelcellslymfom som nu testas i kombination med andra målstyrda läkemedel.

Nivolumab/Pembrolizumab – PD-1-hämmare som är effektiva vid återfall av Hodgkins lymfom.

Brentuximab vedotin – en CD30-antikropp med en "cytostatika bomb" (MMAE) påkopplad till sig som även den är effektiv vid återfall av Hodgkins lymfom. Även godkänt för T-cellslymfom.

REFERENSER

1. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. British journal of cancer. 2015;112(9):1575-84.

2. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al. Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2015.

3. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903-10.

4. Hollander P, Amini RM, Ginman B, Molin D, Enblad G, Glimelius I. Expression of PD-1 and PD-L1 increase in consecutive biopsies in patients with classical Hodgkin lymphoma. PloS one. 2018;13(9):e0204870.

5. Bjorkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. European journal of haematology. 2018;101(1):106-14.

6. Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, Chang ET, Bjorkholm M, Andersson TM, 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. 2015;90(12):1128-34.

7. Glimelius I, Englund A, Rostgaard K, Smedby KE, Eloranta S, de Nully Brown P, et al. Distribution of hospital care among pediatric and young adult Hodgkin lymphoma survivors-A population-based cohort study from Sweden and Denmark. Cancer Med. 2019.

8. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. Journal of internal medicine. 2017;281(3):247-60.

9. Weibull CE, Johansson ALV, Eloranta S, Smedby KE, Bjorkholm M, Lambert PC, et al. Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(26):2718-25.

10. Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Johansson AL, et al. Pregnancy and the Risk of Relapse in Patients Diagnosed With Hodgkin Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015.

11. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, Engeland A, Gissler M, Grotmol T, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. International journal of cancer Journal international du cancer. 2018;143(8):1858-67.

INGRID GLIMELIUS, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, INGRID.GLIMELIUS@IGP.UU.SE

PAMORELIN®

för patienter med spridd prostatacancer genom hela behandlingsresan

FINNS I
1, 3 & 6
MÅNADERS BEREDNING

- Pamorelin® är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer
- Pamorelin® ger bibehållen sänkt testosteronnivå under 20 ng/dl hos **>90%** av patienterna oavsett beredning.

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Indikation: 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 är indicerat för adjuvant behandling i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare vid hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, hos kvinnor med hög risk för återfall som är konstaterat premenopausala efter avslutad kemoterapi. Pamorelin 3,75 mg är också indicerat för behandling av central pubertas praecox för flickor före 8 års ålder och för pojkar före 10 års ålder samt vid 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. Varningar: 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 enstaka 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 medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iakttas 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. Bröstcancer: För att uppnå adekvat ovariell funktionshämning hos premenopausala kvinnor, bör behandling med triptorelin ges under minst 6-8 veckor före insättandet av en aromatashämmare. Patienter som avbrutit sin triptorelinbehandling bör också avbryta sin behandling med aromatashämmare inom en månad efter den sista triptorelininjektionen. Hyperglykemi och diabetes rapporterades som vanliga biverkningar för både triptorelin i kombination med exemestan och i kombination med tamoxifen. Det finns risk för muskuloskeletal påverkan (inklusive ledsmärta eller muskuloskeletal smärta) när triptorelin används i kombination med aromatashämmare eller tamoxifen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2018-09-21 (3,75 mg) och 2018-07-10 (11,25 mg och 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Tel. +46 8 451 60 00
Färögatan 33, S-164 51 Kista, SWEDEN

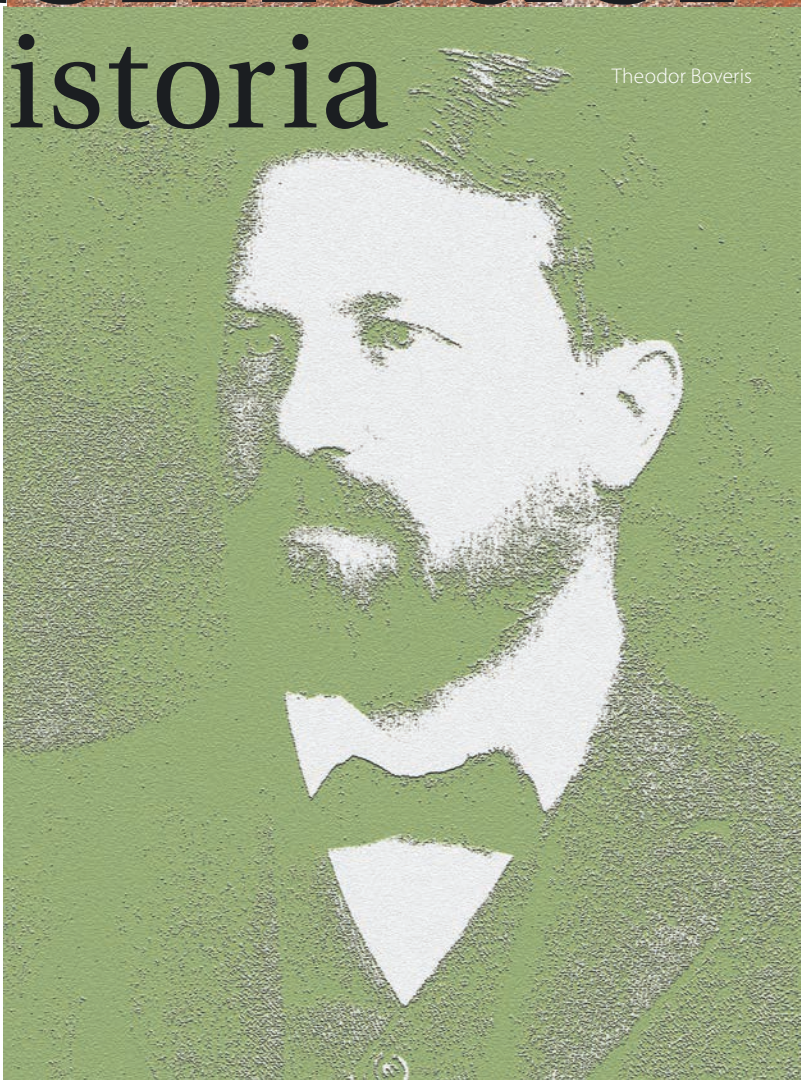
TRI-SE-000075

IPSEN
Innovation for patient care

Pamorelin®
triptorelin

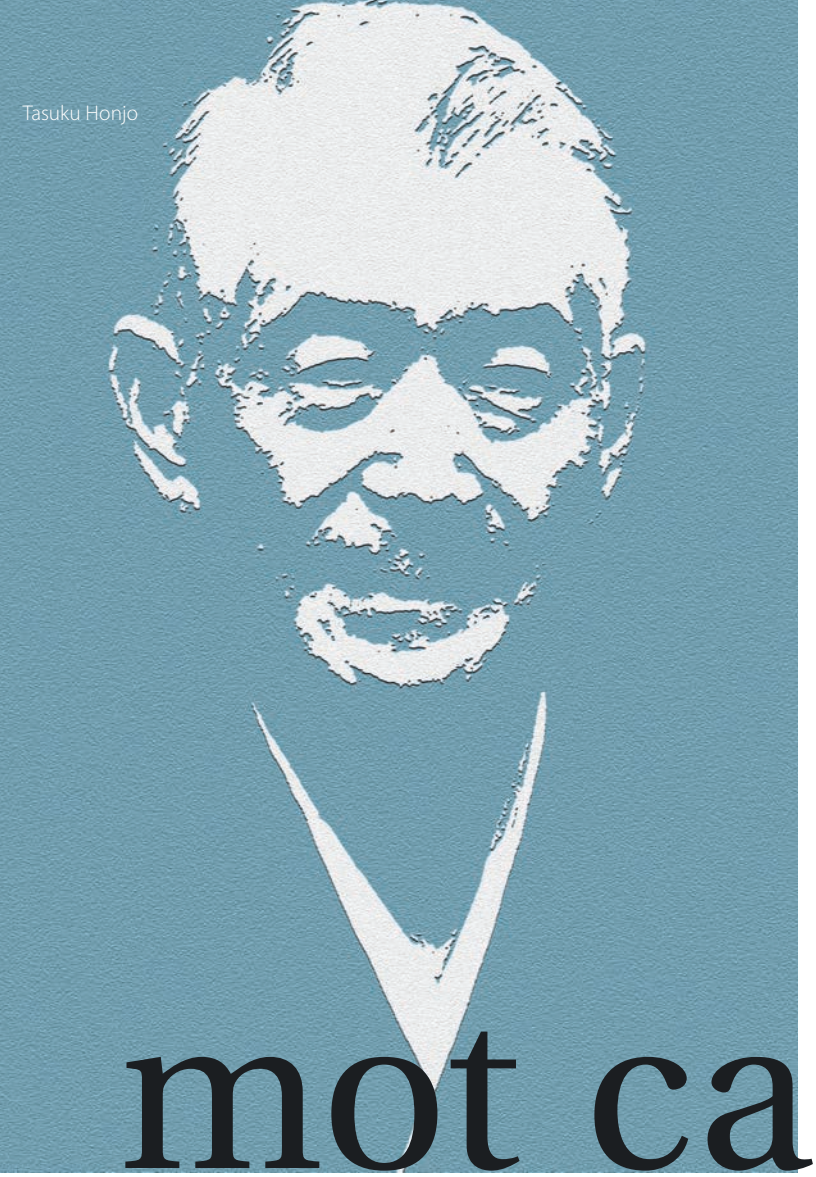
Marie Curie

Läkemedel – en kort historia

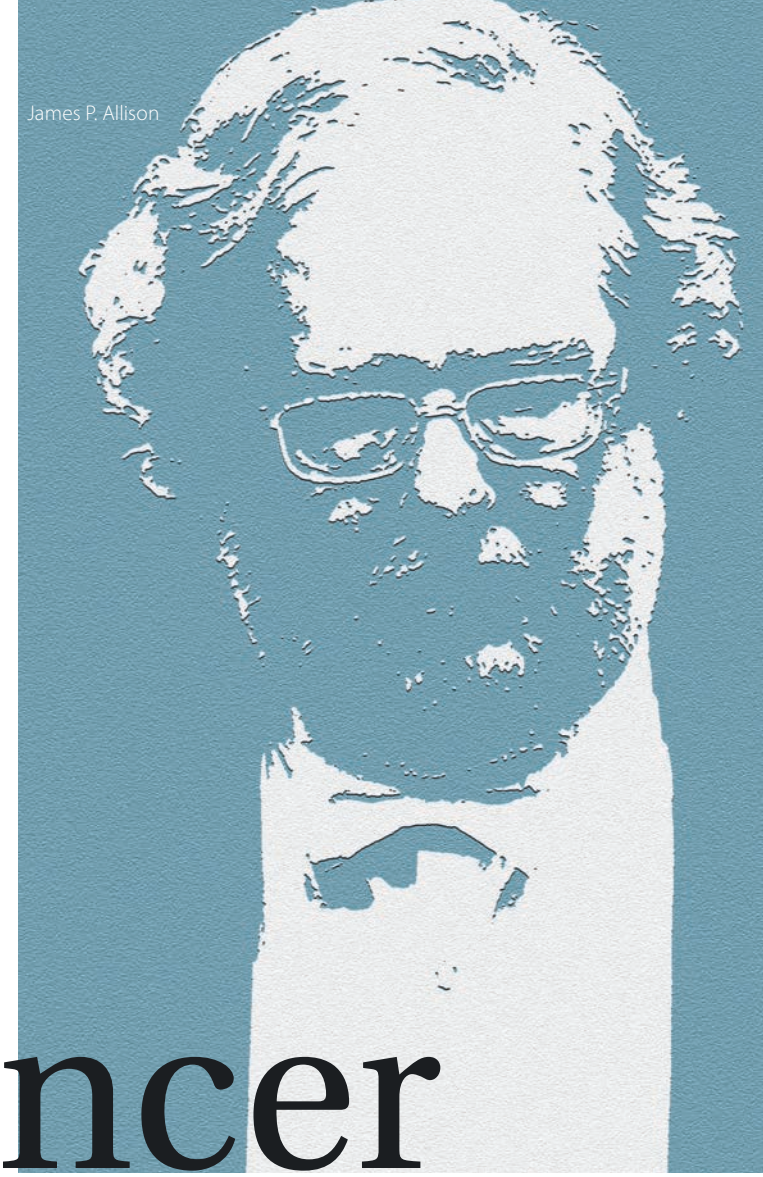


Theodor Boveris

Begreppet cytostatika förekommer som samlingsnamn för alla läkemedel mot cancer i FASS farmakologiska register från 1982, tidigare var rubriken Medel vid leukemi och andra maligna neoplasmer. Läkemedel mot cancer har funnits sedan andra världskriget; i denna artikel av farmacie doktor **Anders Cronlund** beskrivs dessa grupperade utifrån respektive verkningsmekanism.



Tasuku Honjo



James P. Allison

mot cancer

> ***Ytterligare en milstolpe är den tyske zoologen Theodor Boveris upptäckt 1914 att cancer orsakas av förändringar i kromosomernas utseende, det vill säga något genetiskt.***

Svulstsjukdomar är kända sedan antiken och utgjorde troligen en del av den diffusa gruppen obotliga sjukdomar. Var knölarna åtkomliga kunde de skäras bort. In till mitten av 1900-talet var den allmänna benämningen i Sverige kräfta, den medicinska var tumörer/maligna neoplasmer och senare cancer.

Strålbehandling är det äldsta alternativet till kirurgi vid cancer och är knutet till upptäckten av röntgenstrålningen (1895) och makarna Curies isolering av radium (1898). En pionjär inom svensk radiologi, som behandlingsmetoden benämndes fram till 1970-talet, var läkaren Thor Stenbeck vid Karolinska Sjukhuset, som 1899 behandlade en hudcancer med röntgenstrålning. Ytterligare en pionjär var läkaren Lars Edling, verksam vid dåvarande Lunds lasarett och Malmö allmänna sjukhus. På eget bevåg upphandlade han 1909 några radiumpreparat i Paris, även de för behandling av hudcancer. Edling skapade ett röntgeninstitut vid lasarettet och vid samma tid grundade Stenbeckseleven Gösta Forsell ett motsvarande institut vid Serafimerlasarettet i Stockholm. Radiologin omfattade både röntgendiagnostik och radioterapi och kom först på 1930-talet att åtskiljas som specialiteter. Under 1900-talet skedde en genomgripande utveckling av strålningsterapin genom kraftigare och mer fokuserade strålkällor samt möjligheter till mer exakt strålplanering.

Avgörande bidrag för förståelsen av cancer gav den tyske patologen Rudolf Virchow, som i mitten på 1800-talet beskrev cellernas uppkomst genom delning och bland annat namngav blodsjukdomen leukemi. Ett annat bidrag kom från amerikanen, sedermera Nobelpristagaren (1966) F. Peyton Rous, vid Rockefeller Center, som visade att sarkom hos råttor, det vill säga cancer i ben, brosk och muskler, kan orsakas av vissa virus. Ytterligare en milstolpe är den tyske zoologen Theodor Boveris upptäckt 1914 att cancer orsakas

av förändringar i kromosomernas utseende, det vill säga något genetiskt. Han fick Nobelpris 1966 – fyra år före sin död.

ALKYLERARE

Under andra världskriget upptäckte dr Stewart F. Alexander vid den amerikanska armén att personer som utsatts för senapsgas (SCl_2) fick svåra infektioner och att detta berodde på utslagning av vita blodkroppar. Tanken att nyttja en liknande förening, klormetin, oftast känd som mustin ($NHCl_2$), för att behandla lymfom som är ett malignt tumörbestånd av vita blodkroppar, föddes vid Yale School of Medicine av Louis S. Goldman och Alfred Gilman. Den första behandlingen genomfördes 1944 av thoraxkirurgen Gustaf E. Lindskog vid samma universitet. Under 1950-talet tillkom analoger till mustin, bland andra cyklofosfamid (Sendoxan), som utvecklats av Norbert Broch vid företaget ASTA (nuvarande Baxter Oncology). Läkemedlet, som används mycket än i dag, blev 1959 det nionde cytostatikum som FDA godkände. En annan samtida alkylerare var busulfan (Myleran). Därefter följde en rad liknande substanser, till exempel klorambucil (Leukeran), melfalan (Alkeran), tiotepa och lomustin.

ANTIMETABOLITER

Sedan 1930-talet var det känt att folsyra stimulerar tillväxten av lymfocyter och i ett av de första exemplen på rationell drug-design provade patologen Sidney Farber vid Harvard Medical School olika folsyraantagonister mot lymfatisk leukemi. Ametopterin, senare benämnt metotrexat, syntetiserades 1947 av Harriet Kiltie och Yellapragada Subbarow vid Lederles laboratorier. FDA godkände nio år senare metotrexat som det första läkemedlet mot metastaserande cancer. En annan medlem av gruppen är 6-merkaptopurin, som också syntetiserades på 1940-talet av Gertrude B. Elion och George H. Hitchings vid Burroughs Wellcome. Elion och Hitchings framställde även bland annat trimetoprim och acyclovir och fick tillsammans Nobelpriset 1988 (tillsammans med James W. Black vid ICI för dennes upptäckt av propanolol och cimetidin).

MITOSHÄMMARE

1952 fick amerikanen Robert Noble vid University of Western Ontario ett paket från sin bror, som innehöll blad från en växt från Madagaskar och som påstods ha använts mot diabetes. Någon effekt på blodsockret kunde Noble och hans kollega Charles Beer inte finna, men ett av extrakten förstörde benmärgen hos möss. Det visade sig att bladen härrörde från växten Catharanthus roseus. Sex år senare lyckades Beer isolera den aktiva alkaloiden vinblastin. Ytterligare försök visade en minskning av vita blodkroppar, därav det tidigare namnet vincoleukoblastin. Tillsammans med Eli Lilly utvecklades vinblastin till läkemedel. Sedan dess har cirka 60 alkaloider isolerats varav fyra används för tumörbehandling, nu framställda genom syntes.

Ett senare växtextraherat läkemedel ur samma grupp är taxol. National Cancer Institute i USA, grundat 1955, lät från 1960 samla in omkring 1 000 växter per år i jakten på nya cytostatika. 1962 fick man träff på prover från en idegran Taxus brevifolia. Fem år senare isolerade och strukturbestämde Monroe Wall och Mansukh C. Wani vid Research Triangle Institute i North Carolina några gram ur ett ton bark. Kliniska prövningar gjordes av BMS, som registrerade produkten på 1980-talet mot äggstockscancer under namnet Taxol, nu Paclitaxel. Wall och Wani isolerade även den tumörhämmande polycykliska substansen camtotecin från det kinesiska trädet Camtotheca acuminata. Optimerade analoger, som till exempel topotekan (Hycamtin), blev på 1990-talet läkemedel. De hindrar DNA-spiralen att öppnas.

ANTRACYKLINER

1963 rapporterade A. Grelin vid Milanobaserade Farmitalia om en antitumöreffekt av daunorubicin. Substansen hade något år tidigare isolerats från jordbakterien Streptomyces pencelius som en del av ett forskningssamarbete med Rhone-Poulenc. Ytterligare viktiga forskare i projektet var A. Di Marco och F. Arcamone. Namnet dauno kommer från namnet på ett folk, som bodde vid fyndplatsen och rubicin från det röda färgämne bakterien avger. Genom små strukturella förändringar kunde en potentare analog, doxorubicin registreras i USA 1971. Antracykliner är cytostatiska antibiotika och i dag finns ett stort antal analoger till doxorubicin.

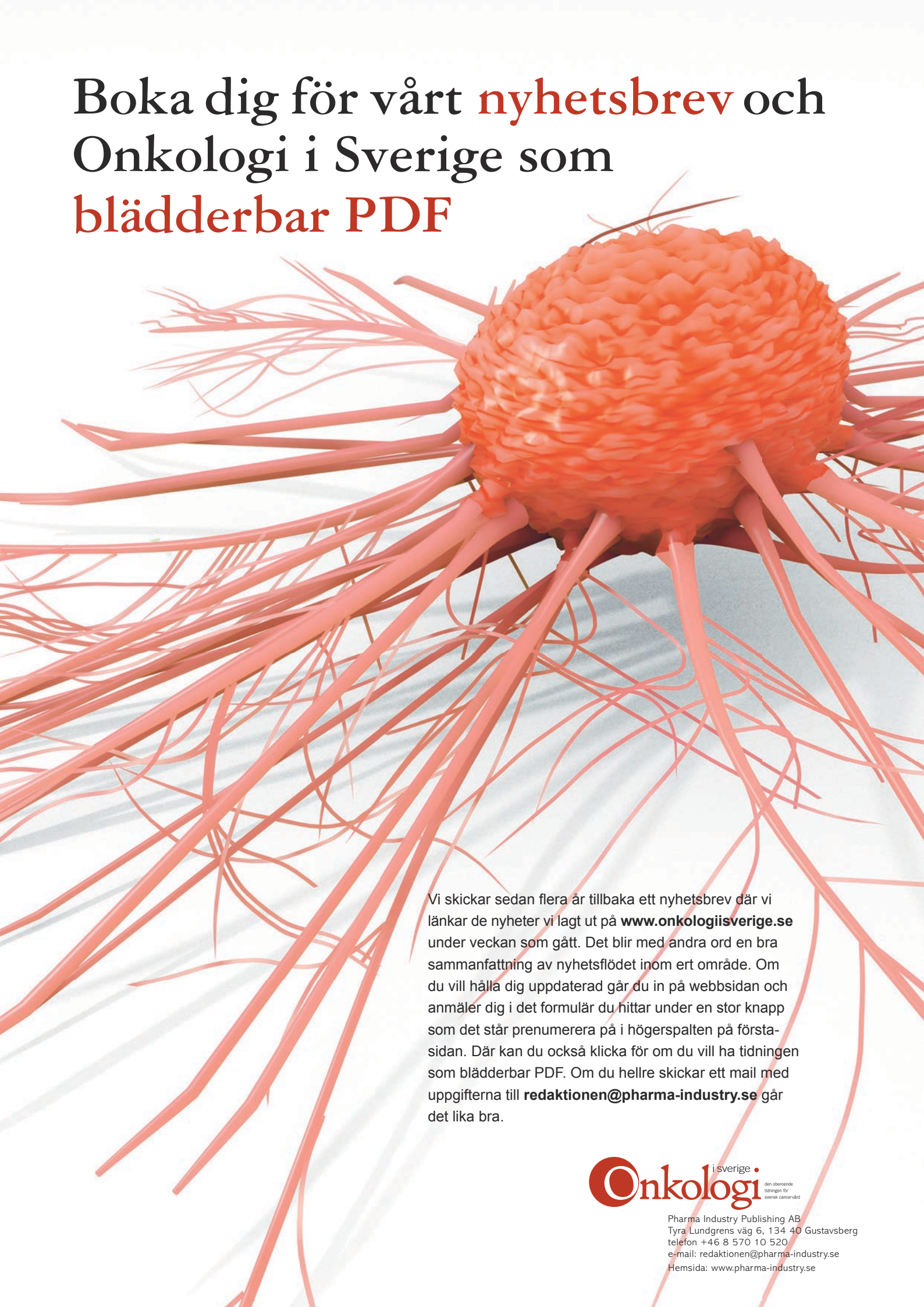
HORMONER

Redan 1896 observerade den brittiske läkaren George Beatson att en kvinna med bröstcancer, som opererat bort äggstockarna, fick tumören att krympa. Under första halvan av 1900-talet tillämpades kirurgi och strålningsterapi för att minska hormonflödet från äggstockarna. Därefter provades testosteron och östrogen på kvinnor respektive män med prostatacancer. 1938 syntetiserades dietylstilbestrol av Leon Goldberg vid University of Oxford, Storbritannien, som den första syntetiska östrogenantagonisten. Läkemedlet användes mot bröst- och prostatacancer in på 1960-talet men drogs in sedan det 1971 visats orsaka en ovanlig typ av vaginalcancer hos gravida kvinnor.

Läkemedelsföretaget ICI bedrev sedan 1950-talet forskning kring cancer och antikonceptionella medel. I försök att få fram ett p-piller syntetiserade företagets kemist Dora Rickardson 1962 en substans som senare fick namnet tamoxifen. Den uppvisade ingen effekt på ägglossningen men väl på tumörer i bröst. ICI:s ledning ville upprepade gånger lägga ner projektet, men det räddades av dess endokrinolog Arthur L. Walpole. Substansen godkändes under varumärket Nolvadex av FDA 1977. Den är en prodrog vars metabolit uppvisar en antiöstrogeneffekt och binder till östrogenreceptorn, en ny verkningsmekanism. Dess stora genombrott blev som tilläggsbehandling, adjuvant terapi, för att förhindra återfall efter bröstcancerkirurgi. Terapin introducerades ursprungligen av onkologen Emil Frei, verksam vid flera cancercentra i USA och avsåg behandling med metotrexat vid skelettcancer efter att tumören kirurgiskt avlägsnats.

Ett tidigt svenskt läkemedel var Estradurin (polyöstradiolfosfat) från Leo, som syntetiserades 1953 och registre-

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Onkologi i Sverige som bläddrerbar 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 första-sidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som bläddrerbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.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: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

rades i Sverige 1958 mot prostatacancer. Leos hormonforskning var omfattande och 1973 registrerades uppföljaren Estracyt. Den aktiva substansen estramustin syntetiserades på 1960-talet och består av senapsgasanalogen normustin och östradiol, vars effekt på cancerceller är mångsidig.

PLATINAFÖRENINGAR

Den cytostatiska effekten av platinaklorid upptäcktes av B. Rosenberg, L. van Camp och T. Krigas vid Michigan State University. I ett försök med platinaelektroder noterade de att den aktuella lösningen hämmade celldelning av E. coli. Den uppkomna föreningen i lösningen visade sig vara $PtCl_2(NH_3)_2$, en förening känd sedan mitten av 1800-talet. Substansen godkändes av FDA 1978 under varunamnet Cisplatin. Läkemedlet tvärbinder DNA, vilket resulterar i att cancerceller begår apotos.

ENZYMINHIBITORER

Den första enzymhämmaren vid cancerterapi var etoposid, ett podofyllotoxinderivat som syntetiserades av schweizaren Albert von Wartburg 1966. Dess effekt upptäcktes av hans landsman Hartmann F. Stähelin. Etoposid registrerades av FDA 1983 och verkar genom att blockera topoisomeras II, ett enzym som är nödvändigt för att öppna DNA-helixen. Ciba-Geigy, numera Novartis, bedrev sedan 1970-talet forskning kring så kallade aromatashämmare. Enzymet aromatas katalyserar slutsteget i syntesen av östrogen. Några år in på 1980-talet inkom från företagets dotterföretag i USA en aromatashämmare, letrozol, som syntetiserats av Robert Bowman. Dansken Henning T. Mauridsen vid Rigshospitalet i Köpenhamn anses vara den i forskningsteamet som först insåg dess potential som cytostatikum vid bröstcancer. 2006 registrerades läkemedlet under namnet Femar och anses i dag effektivare än tamoxifen vid bröstcancer. Imatinib (Glivec) är en lågmolekylär förening som hämmar enzymet tyrosinkinas. Substansen syntetiserades i början av 1990-talet tillsammans med ett antal analoger av Nicholas Lydon, vid dåvarande Ciba-Geigy. Den första kliniska prövningen genomfördes 1998 under ledning av onkologen Brian Druker vid Oregon Health and Science University. Tre år senare godkändes läkemedlet av FDA för en viss typ av mag-tarmcancer.

ANTIKROPPAR

Den första antikroppen, rituximab, mot cancer (non-Hodgkins lymfom) framställdes 1991 av IDEC Pharmaceuticals. Den binds till ett antigen på B-celler och utövar en mångsidig cancerhämmande effekt. Efter ett samarbete med bland annat Genentech godkändes läkemedlet (Mabthera) av FDA 1997 och EMA 1998. Sedan dess har ett stort antal antikroppar mot cancer utvecklats. 2018 års Nobelpris i fysiologi eller medicin gick till amerikanen James P. Allison och japanen Tasuku Honjo för deras utveckling av antikroppar som ökar immunförsvaret genom T-cellsaktiverande antikroppar (nivolumab, Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda). De första försöken på möss gjordes i början av 1990-talet och på människa i början av 2000-talet och godkändes av EMA 2015.

YTTERLIGARE LÄKEMEDEL

Länge gavs cancerläkemedel solitärt. Utifrån erfarenheter från kombinationsbehandling av tuberkulos etablerades i början av 1970-talet kombinationsterapier för att öka effekten, till exempel MOPP (mustin, oncovin, procarbazin och prednison/prednisolon) mot Hodgkins lymfom. Ett stort antal kombinationsterapier har senare utvecklats och går under olika akronymer. Andra läkemedel som kommit att förbättra resultatet av cytostatikabehandlingar är immunstimulerande medel, till exempel interferon, respektive immunsuppressiva medel, såsom TNF-alfahämmare. Filgristin (Neupogen) är ett läkemedel som ökar antalet vita blodkroppar, vilket minskar risken för infektioner och därmed möjliggör tätare behandlingar. Mot förorsakat illamående finns sedan början av 1990-talet flera antiemetika att tillgå.

ALTERNATIVBEHANDLINGAR

Iscador är ett vattenextrakt från den europeiska misteln Viscum album L. Preparatet har använts inom den antroposofiska medicinen sedan 1920-talet mot cancer. Det har aldrig visat någon effekt i seriösa kliniska studier, men omhuldas av grupper av patienter med obotlig cancer. Sedan några år är det godkänt som läkemedel i Sverige, en anpassning till EU. THX var ett svenskt injektionspreparat mot cancer, som fick stor spridning, men aldrig godkändes som läkemedel. Det framställdes ur kalvbräss av Elis Sandberg i Aneby, doktor i veterinärmedicin. Redan 1952 hade Expressen ”Nytt medel mot kräfta” på sin löpsedel. Socialstyrelsen kritiserade upprepade gånger tillverkningen och bevisen för dess effekt, som dock försvarades av en stark patientförening. Efter Sandbergs död 1989 drevs kliniken vidare tills konkursen år 2000. Då hade cirka 150 000 patienter hunnit bli behandlade.

EN SNABB UTVECKLING

Sedan slutet av 1940-talet har läkemedel mot cancer ständigt tillkommit. De tidigaste svenskregistrerade läkemedlen mot cancer upptas i Apotekens specialitetsregister 1955 och utgörs av Colcemid, Myleran samt Tretamin. Året därpå tillkommer 6-mercaptopurin från Burroughs Wellcome, 1958 Estradurin från Leo och 1959 Sendoxan från Pharmacia. I förstautgåvan av FASS 1966 har antalet verksamma substanser ökat till 11 (plus några hormoner med diverse indikationer), 1975 till 14, 1985 till 34, 1995 till 50, 2005 till 72 och 2015 till 92. I maj 2018 fanns bara i USA mer än 1 000 cancerläkemedel i kliniska studier eller under bedömning av FDA. En fantastisk historia om läkemedel, som förlängt livet för miljontals patienter!

KÄLLOR:

Wikipedia
Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapets årsskrift 2018
Professor Eva Cavallin-Ståhl, som kommenterat manus

ANDERS CRONLUND, FARMACIE DOKTOR,
TIDIGARE VICE VD APOTEKARSOCIETETEN

WWF
Hjälp oss rädda lunchmackan
Tonfisken i din sandwich behöver hjälp. Den och många andra arter är överfiskade och drivs mot utrotningens rand. Vi på WWF har varit med och grundat Marine Stewardship Council som certifierar hållbart fiske. Så titta efter MSC-märket när du köper fisk och skaldjur och ta hjälp av vår Fiskguide som du kan ladda ner på **wwf.se**
90 KONTO SVENSK INSAMLINGS KONTROLL
Yellowfin Tuna, Mexico © Brian J. Skerry / National Geographic Stock / WWF

PANKREASCANCERPATIENTEN – **aspekter** på patienten inför

Pankreascancer drabbade i Sverige år 2017 719 män och 723 kvinnor. Före 55 års ålder är risken att drabbas av sjukdomen ungefär 1 promille och före 75 år 7–8 promille. För en 70–75-årig person är risken ungefär 1 på 1 000 att drabbas av malign pankreascancer det närmsta året – vilket innebär att det är en av den gamla människans sjukdomar. Detta skall hållas i minnet när man diskuterar behandling, må den vara kirurgisk eller farmakologisk.

Antalet nya pankreascancerfall i Sverige är relativt konstant de senare åren. Den svenska cancerincidensen kan betecknas som ”medelhög” ur internationell synvinkel. Enligt American Institute for Cancer Research fann man de högsta åldersstandardiserade incidenssiffrorna 2018 i Ungern och Uruguay för män, och Lettland och Moldavien för kvinnor.

EPIDEMIOLOGISKA SKILLNADER I SVERIGE

Ur epidemiologisk synvinkel kan det vara intressant att man bland män finner den högsta incidensen i Stockholms län (18,2 fall per 100 000 invånare) och lägst i Norrbottens län (4,6 fall per 100 000 män). Bland kvinnor är skillnaderna betydligt mindre, men med ett likartat mönster förutom att Kalmar län sticker ut med en hög incidens (19,3 fall per 100 000 kvinnor). Ur behandlingssynpunkt är naturligtvis dessa skillnader irrelevanta.

UTÖKADE BEHANDLINGSINDIKATIONER

I runda tal kommer 20–25 procent av patienter med nyupptäckt pankreascancer att genomgå en radikalt syftande operation (lite olika för olika universitetssjukhus) – en siffra som gradvis ökats genom att man diagnostiserar cancer i corpus och cauda oftare i resektionsmöjligt skede, att man gör fler operationer av cancer med överväxt på de retropankreatiska kärlen med efterföljande kärlrekonstruktioner samt att man är djärvare med att operera äldre och skörare patienter. Möjligen kan det också spela en roll att man under senare år också försöker med ”down-sizing” av tumörer genom neoadjuvant terapi. Huruvida denna terapi är av värde kan diskuteras, men om man väl påbörjat neoadjuvant är det rimligt att man fullföljer genom att åtminstone göra ett försök till resektion[1, 2].

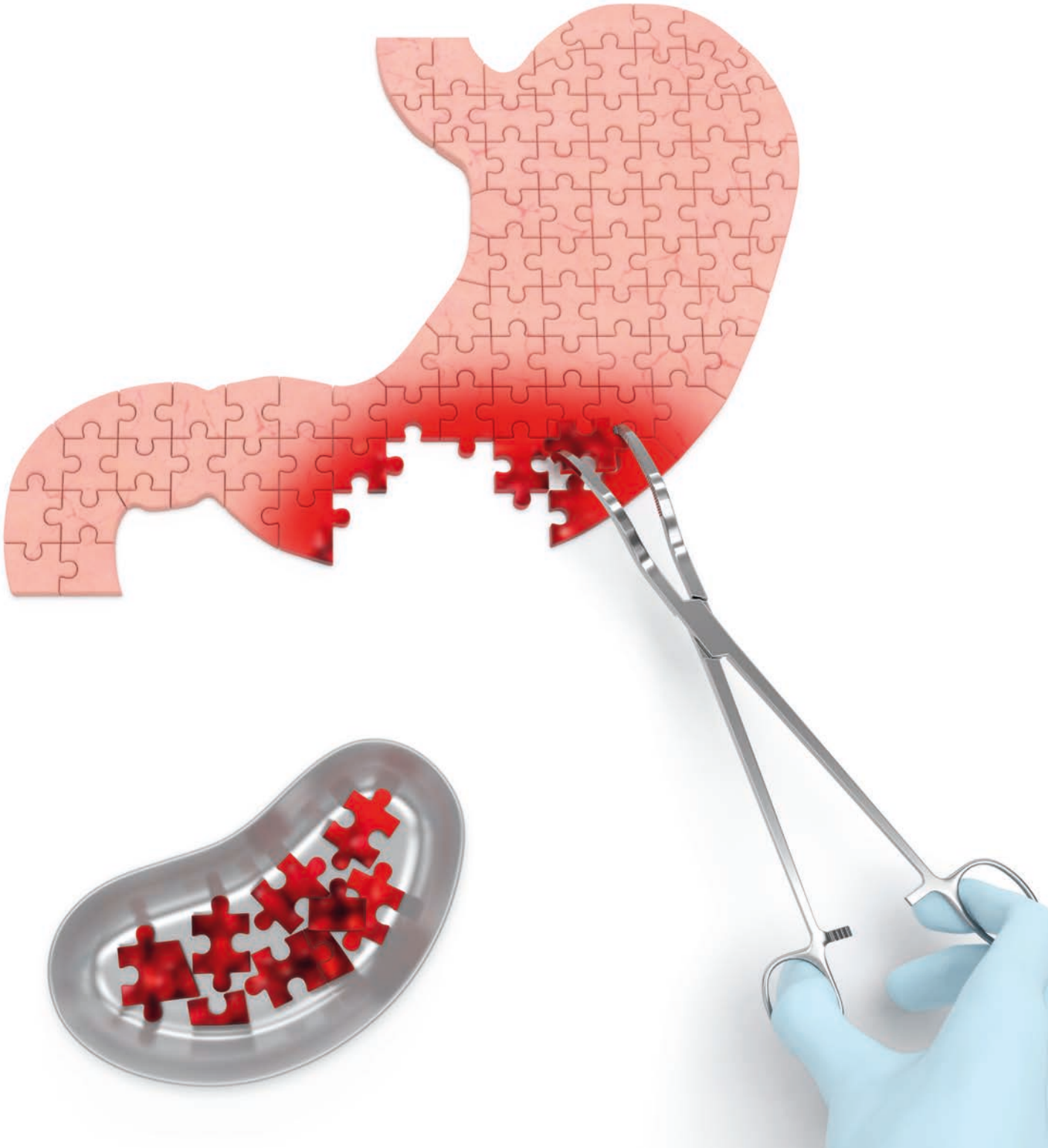
Cirka hälften av pankreascancerpatienterna som diagnostiseras idag har spridd cancer (oftast levermetastaser) vid diagnostiktillfället och är då per (nuvarande) definition obotliga, men cytostatika kan ges för att de ska må bättre och kanske leva längre – indikationen är inte självklar men rimlig om livet i sig kan ges rimlig kvalitet. Indikationerna för cellgiftsbehandlingen är dåligt standardiserade i Sverige idag, och betydande skillnader finns mellan olika sjukhus. Eftersom resultaten minskade symtom och/eller förlängd överlevnad respektive acceptabla biverkningar – sällan är så goda som patienten tror och hoppas är det viktigt att informera patienten på ett korrekt sätt (inkluderande att inte ta ifrån patienten hopp)[3-5].

Den sista fjärdedelen av patienterna får inte cytostatikabehandling eftersom de är för sköra eller har för massiv sjukdom för att terapin ska kunna ge någon positiv effekt. Naturligtvis ska de få all den övriga palliativa behandling som de behöver [6, 7]. En liten andel av patienterna som erbjuds cytostatika avstår dessutom av rädsla för att biverkningar ska ge dem för låg livskvalitet i deras återstående begränsade liv.

Ett av de största framstegen avseende kurativ syftande behandling vid pankreascancer är kombinationen av radikal kirurgi efterföljd av cytostatika (adjuvantbehandling). I främst de europeiska, randomiserade ESPAC-studierna – där den första publicerades 2001 och ESPAC-4 år 2017[8-10] – har effekten

EFTER OPERATIONEN

adjuvantbehandlingen



av adjuvantbehandling visats så klart att det idag rekommenderas till alla radikalopererade patienter.

PRAKTISKA PROBLEM INFÖR ADJUVANTBEHANDLINGEN

Adjuvant behandling vid pankreascancer är annorlunda än adjuvantbehandling vid andra cancersjukdomar av två skäl: dels att sjukdomen påverkar allmäntillståndet så dramatiskt, dels att den kirurgiska behandlingen är så krävande för patienten.

Preoperativ diabetes

Diabetes kan var ett första symtom på pankreascancer, och i de randomiserade ESPAC-studierna har cirka en fjärdedel av patienterna diabetes inför operation, ungefär hälften av dessa insulinbehandlade[10]. Större delen av patienterna har nyligen fått sin diabetes diagnostiserad och alla har typ 2-diabetes (diabetes typ 1 tycks skydda mot pankreascancer).

Preoperativ viktnedgång

Det är direkt ovanligt att patienter med nydiagnostiserad pankreascancer inte har gått ner i vikt – men det är sällan som viktnedgång leder till att patienten söker läkare (70 procent söker på grund av gulsot och 30 procent med huvudsymtomet smärta). I en studie uppgavs 72 procent av patienterna ha en ”substantial” viktsförlust[11] och i en annan med 510 patienter hade 21 procent förlorat minst 15 procent av sin kroppsvikt[12]. Somliga patienter är gravt undernutrierade, men de flesta patienter som radikalopereras har en relativt måttlig viktnedgång.

Postoperativa komplikationer

Det största problemet inför önskad adjuvantbehandling är den höga komplikationsfrekvensen efter pankreasresektioner – ofta cirka 30 procent (enligt Dindo-Claviens skala där grad III representerar en väsentlig komplikation)[13-15]. Detta innebär att nästan en tredjedel av patienterna inte kan få adjuvantterapi eftersom de inom de cirka 8 postoperativa veckorna har en allvarlig pågående komplikation eller inte har hämtat sig från en som har hävts.

Viktnedgång på grund av operationen

Pankreascanceroperationer är krävande för patienterna – med respektive utan komplikationer – och innan viktkurvan vänder har patienterna genomsnittligt förlorat 8-10 procent av vikten omedelbart preoperativt[16, 17], vilket således ska läggas till den preoperativa viktnedgången. Vid ingången till adjuvantbehandlingen är patienterna som regel malnutrierade.

Postoperativ diabetes

Inte bara vid total pankreatectomi – 5–10 procent av alla pankreasresektioner för cancer – utan också vid radikalt syftande kranial respektive distal pankreasresektion tillkommer diabetes i cirka 20 respektive 15 procent av fallen[18, 19]. Ur patofysiologisk synvinkel är det intressant (men inte i praktisk sjukvård) att enstaka patienter med diabetes preoperativt blir av med sin hyperglycemi postoperativt[20]. Vid diabetesbehandling efter pankreasectomi är det viktigt att komma ihåg att inkretin-baserad behandling inte fungerar efter Whipple-liknande operationer.

Postoperativa nutritionssvårigheter

Inte bara hormonbalansen blir rubbad av pankreatectomi utan också – kanske till och med främst – matsmältningen. Alla patienter som saknar duodenum och första delen av jejunum saknar det hormon, cholecystokinin (CCK) som får pankreas att utsöndra digestiva enzymer till tarmen. I tarmen finns tillräckligt med kolhydrat- och proteinspjälknade enzymer för att klara detta, medan det fettspjälknade lipaset saknas. Detta gör att patienterna får symtom av att allt intaget fett försvinner ut med tarmen, vilket inom några månader ger en grav undernäring om inte digestiva enzymer tillförs (Creon)[21, 22]. Detta är emellertid inte så lätt eftersom det ska balanseras mot eventuell restsaltsyra i magsäcken som vid för stor mängd ger magsår då pankreas-bikarbonat inte längre neutraliserar, men å andra sidan behövs i liten mängd för att lösa ut pankreasenzymerna.

SLUTORD

Adjuvantbehandling efter pankreatectomi är krävande för både patient och läkare, men den senare gruppen måste utöver sitt onkologiska kunnande också förstå patofysiologin efter pankreasresektioner. Om patienterna ska klara adjuvantbehandlingen måste malnutritionen och hormonsomsättningen behärskas – tillika med psykologiska-sociologiska faktorer.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI

REFERENSER

1. Heinrich S, Lang H. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: definitions and benefits. Int J Mol Sci 2017; 18: E1622.

2. Shrestha B, Sun Y, Faisal F, Kim V, Soares K, Blair A, Herman JM, Narang A, Dholakia AS, Rosati L, Hacker-Prietz A, Chen L, Laheru DA, De Jesus-Acosta A, Le DT, Donehower R, Azad N, Diaz LA, Murphy A, Lee V, Fishman EK, Hruban RH, Liang T, Cameron JL, Makary M, Weiss MJ, Ahuja N, He J, Wolfgang CL, Huang CY, Zheng L. Long-term survival benefit of upfront chemotherapy in patients with newly diagnosed borderline resectable pancreatic cancer. Cancer Med 2017; 6: 1552-62.
3. Ellenrieder V, König A, Seufferlein T. Current standard and future perspectives in first- and second-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma. Digestion 2016; 94: 44-9.

4. Le N, Vinci A, Schober M, Krug S, Javed MA, Kohlmann T, Sund M, Neesse A, Beyer G. Real-world clinical practice of intensified chemotherapies for metastatic pancreatic cancer: results from a pan-european questionnaire study. Digestion 2016; 94: 222-9.

5. Portal A, Pernot S, Siauve N, Landi B, Lepère C, Colussi O, Rougier P, Zaanan A, Verrière B, Taieb J. Sustained response with gemcitabine plus Nab-paclitaxel after folfirinox failure in metastatic pancreatic cancer: report of an effective new strategy. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38: e23-6

6. Perone JA, Riall TS, Olino K. Palliative care for pancreatic and periampullary cancer. Surg Clin North Am 2016; 96: 1415-30.

7. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, Uronis HE, Ramanathan RK, Crane CH, Engebretson A, Ruggiero JT, Copur MS, Lau M, Urba S, Laheru D. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2016; 34: 2784-96.

8. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358: 1576-85.

9. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 304(10):1073-81.

10. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthoney A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 1011-4.

11. Nemer L, Krishna SG, Shah ZK, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Dillhoff M, Guttridge DC, Hinton A, Manilchuk A, Pawlik TM, Schmidt CR, Talbert EE, Bekaii-Saab T, Hart PA. Predictors of pancreatic cancer-associated weight loss and nutritional interventions. Pancreas 2017; 46: 1152-7.

12. Olson SH, Xu Y, Herzog K, Saldia A, DeFilippis EM, Li P, Allen PJ, O'Reilly EM, Kurtz RC. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. Pancreas 2016; 45: 986-91.

13. Rodriguez-Lopez M, Tejero-Pintor FJ, Perez-Saborido B, Barrera-Rebollo A, Bailon-Cuadrado M, Pacheco-Sanchez D. Severe morbidity after pancreatectomy is accurately predicted by preoperative pancreatic resection score (PREPARE): A prospective validation analysis from a medium-volume center. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2018; 17: 559-65.

14. van Rijssen LB, Koerkamp BG, Zwart MJ, Bonsing BA, Bosscha K, van Dam RM, van Eijck CH, Gerhards MF, van der Harst E, de Hingh IH, de Jong KP, Kazemier G, Klaase J, van Laarhoven CJ, Molenaar IQ, Patijn GA, Rupert CG, van Santvoort HC, Scheepers JJ, van der Schelling GP, Busch OR, Besselink MG; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit. HPB (Oxford) 2017; 19: 919-26.

15. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002; 346: 1128-37.
16. Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, Abe S, Nakagawa S, Beppu T, Takamori H, Hirota M, Baba H. Impact of postoperative weight loss on survival after resection for pancreatic cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2015; 39: 598-603.

17. Hoffman L, Knehans A, Postier R. Predictive factors for weight loss following pancreatic resection. J Allied Health 2018; 47: e41-4.

18. Kwon JH, Kim SC, Shim IK, Song KB, Lee JH, Hwang DW, Park KM, Lee YJ. Factors affecting the development of diabetes mellitus after pancreatic resection. Pancreas 2015; 44: 1296-303.

19. De Bruijn KM, van Eijck CH. New-onset diabetes after distal pancreatectomy: a systematic review. Ann Surg 2015; 261: 854-61.

20. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 1993; 80: 1047-50.

21. Márquez Mesa E, Baz Figueroa C, Suárez Llanos JP, Sanz Pereda P, Barrera Gómez MÁ. Nutrition management in enhanced recovery after abdominal pancreatic surgery. Cir Esp 2017; 95: 361-8.

22. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, Silberfein EJ, Choi EA, Hsu C, McElhany AL, Barakat O, Fisher W, Van Buren G. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. Nutrients. 2017; 9: E243.

Livskraft

PERSPEKTIV KUNSKAP VÄGLEDNING

Genetik och livsstilsrelaterad cancer

Flera målstyrda behandlingar används idag inom modern cancervård och vi blir allt effektivare i att behandla sjukdomen. För att veta vilken behandling patienten skall ha kan man idag undersöka upp till 500 gener i tumören. Vi vet även att yttre faktorer påverkar våra celler och orsakar cellförändringar.

Med denna föreläsning vill vi ge dig en överblick och förståelse för cancercellens genetik. Vad kan vi påverka och vad kan vi inte påverka? Hur kan vi förklara för patienten?

En webbsänd kostnadsfri föreläsning av Fredrik Enlund, Docent Molekylär Patologi, Diagnostiskt Centrum, Länssjukhuset i Kalmar.

NÄR: Måndag den 21 oktober, kl. 12.10 - 12.50
VAR: På webben
ANMÄLAN:* Via länk https://bit.ly/2ShYOsr eller scanna QR-koden

Frågor om föreläsningen melja: kristina.welinder@pfizer.com

När du anmält dig får du först en bekräftelse på din anmälan via mail. Dagen innan själva webbföreläsningen får du en länk som du använder för att se föreläsningen. Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav

*Enligt överenskommelse mellan SKL och LIF ska anmälan vara godkänd av huvudman.
Observera att du själv är ansvarig för att inhämta huvudmannens godkännande för deltagande.

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se
Personuppgiftsfrågor: info.sweden@pfizer.com

PP-ONC-SWE-0427, okt 2019

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

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

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

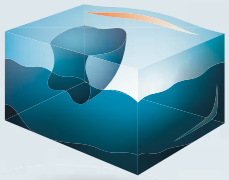
Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se

NY INDIKATION

NT-RÅDET REKOMMENDERAR

adjuvant behandling av malignt melanom



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

Bedömning av plats i terapin av Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)

- *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 resekterat 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 brentuximabvedotin
- 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 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 graft-versushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen 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 produkt-resumé: 27 maj 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se MAJ 2019 1506SE1903486

OPDIVO® (nivolumab)