Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

PARADIGMSKIFTE
inom prostatacancer

Gensaxens upptäckare struntar i avundsjuka

Så kan litium lindra strålskador

CTOS i Tokyo
– fyllig rapport

TEMA PANKREASCANCER:
Samarbeten i fokus på
JUBILEUM

NOBELPRISET SATT I CANCERPERSPEKTIV

nr 1-20

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR VÅR STYRKA

Indikation:[1]

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).

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

- Två stora pivotala kliniska studier[1-10]
- Supporterande Real World Data från >225 000 patienter[11, 12]
- Endast ett monitoreringskrav[1]
- Dosering en kapsel, en gång dagligen[1]

Referenser: 1. IBRANCE SmPC. **2.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Accessed Mar 2018. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Rugo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm. Accessed Aug 2018. **12.** Ibrance data on file

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 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 sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. 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 2019-11**.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-IBR-SWE-0306, Jan-2020

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

Pfizer Oncology

redaktörens rader

Gensaxen och ett paradigmskifte

Välkommen till ett nytt år med Onkologi i Sverige!

Vi börjar 2020 med en presentation av stjärnforskaren Emmanuelle Charpentier som nyligen besökte Stockholm för att ta emot det prestigefyllda Scheelepriset som delas ut av Apotekarsocieteten. På sidan 56 möter du gensaxens upptäckare som berättar om hur hon som barn var en riktig plugghäst som på fritiden helst ville läsa detektivböcker. Hon har alltid älskat att analysera, lösa problem och få en förklaring till allt. Hon karaktäriserar inte sig själv som modig, men vid 51 års ålder har hon hunnit med att bo och forska i fyra olika länder, däribland Sverige där den avgörande upptäckten gjordes.

På sidorna 24–37 hittar du fyra artiklar på temat pankreascancer. Det är städse flitige Åke Andrén Sandberg som refererar intressanta nyheter från ett vetenskapligt möte med American Pancreatic Association som firade 50-årsjubileum i höstas. En av texterna fokuserar på neoadvuvant behandling, en annan på IPMN och Åke bidrar i detta tema också med en klok och tänkvärd krönika om livets krympande slut.

Paradigmskifte för prostatacancerdiagnostik är ämnet för en gedigen genomgång av kunskapsläget på området. Det är Ola Bratt som, med början på sidan 64 redogör för övergången till MR-baserad diagnostik, något som både kommer att vara av stort värde för patienterna och även spara resurser för sjukvården.

I den här välmatade utgåvan finner du också omfattande material från två vetenskapliga möten. Det gäller Precision medicine breast cancer symposium som refereras på sidorna 38–55, och intressanta forskningsnyheter från CTOS i Tokyo som sammanfattas på sidorna 82–85.

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 kunskapsspäckad och intressant läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd

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

Anna Dimberg
Docent och 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

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.

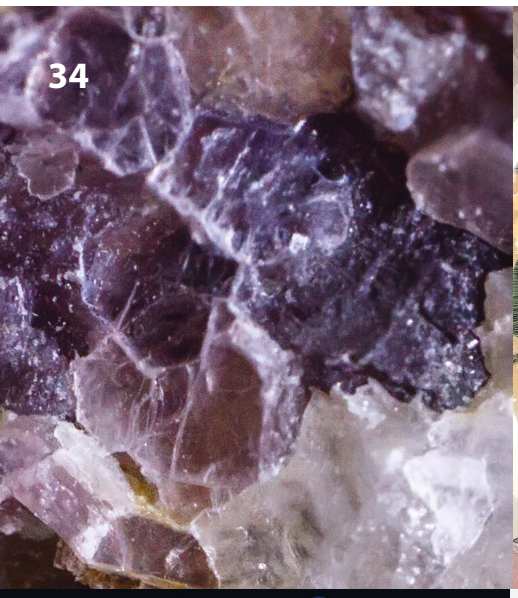
Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis.
Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1218, SE-164 28 Kista, Sweden.

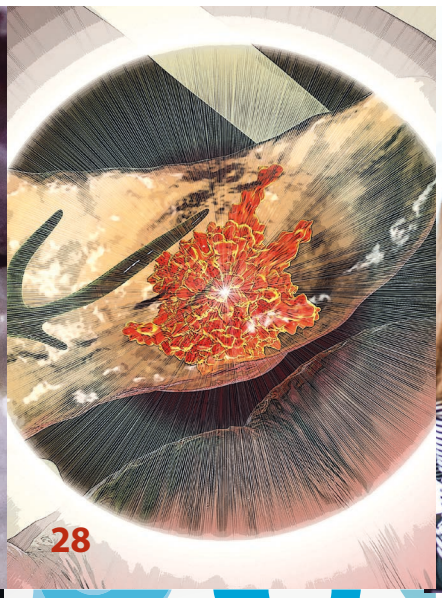
Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista, tel 08-732 32 00, www.novartis.se

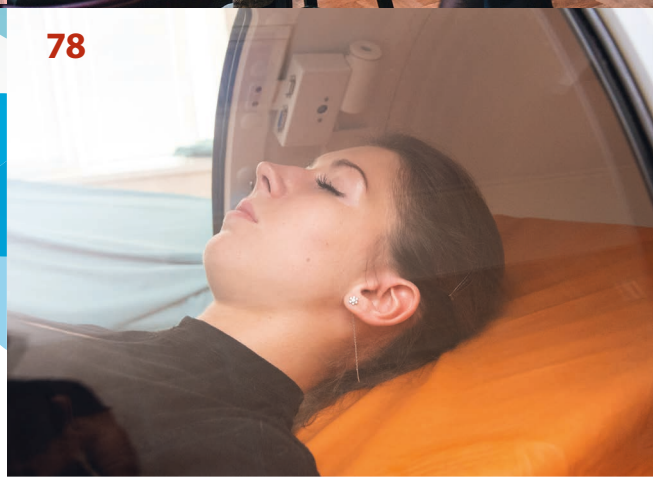
NOVARTIS

SE1903974652

innehåll







Sena komplikationer

Så kan litium lindra skador 14
Gustaf Hellspong

Behandling

HIFU – ny möjlighet mot prostatacancer 20
Michael Häggman

Pankreascancer

50-årsjubileum med fokus på samarbeten 24
Åke Andrén Sandberg

Precision medicine

Fyllig rapport från bröstcancermöte 38
Anders Nystrand, Jan Torbjörnsson

Forskarporträtt

Möt mottagaren av Scheelepriset 56
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Prostatacancer

Paradigmskifte inom diagnostik 64
Ola Bratt

Neuroblastom

Nobelpriset satt i cancerperspektiv 72
Sven Påhlman

Sarkom

Forskningsnyheter från CTOS i Tokyo 82
Andri Papakonstantinou m fl

Biverkningar

Syrgas lindring efter strålning 78
Nicklas Oscarsson

Utbildning

Tumörimmunologi 86
HER2 SoTA 87
Micromiljöns påverkan på den maligna fenotypen 88
Lymfatiska maligniteter 89
Molekylär onkologi i klinisk vardag 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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

KEYTRUDA rekommenderas
av NT-rådet[1]

» KEYTRUDA i kombination med kemoterapi
REKOMMENDERAS **OAVSETT PD-L1-UTTRYCK**[1]

Referenser: 1. 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 11/2019

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

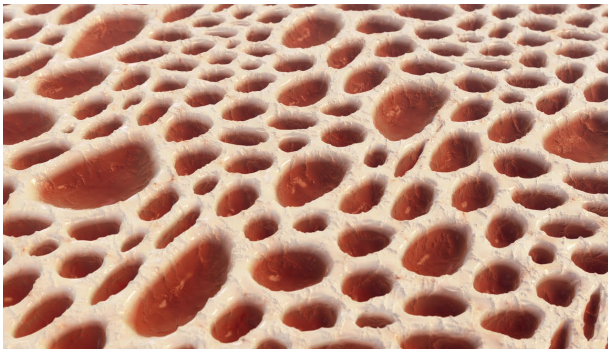
*Median OS vid icke-skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi med pemetrexed: ej uppnådd vs 11,3 månader; P<0,00001. Median OS vid skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med karboplatin och nab-/plaklitaxel 15,9 månader vs 11.3 månader; p=0,0008

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00049 01/2020

MSD ONKOLOGI



”Hittills oöverträffad grad av MRD-negativitet vid behandling av nydiagnostiserat myelom”

Kyprolis en gång i veckan i kombination med lenalidomid, dexametason och den monoklonala antikroppen daratumumab – utan högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation– gav djupa behandlingssvar och 77 procent av patienterna uppnådde MRD-negativitet. Det visar en studie på patienter med nydiagnostiserat myelom som presenterades vid världens största hematologikongress, ASH som arrangerades i Orlando i december.

– Resultaten vi presenterade på ASH 2019 ser väldigt lovande ut. Vi har redan tagit fram ett nytt studieprotokoll där vi kommer att utvärdera Kyprolis en gång i veckan i kombination med lenalidomid, dexametason och daratumumab, säger internationellt erkände hematologen Ola Landgren, chef för myelomprogrammet och koordinerande prövare för studien vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York.

I stora delar av världen är kombinationen ”VRd” standardbehandling för patienter med nydiagnostiserat myelom (i Sverige används kombinationen för patienter som kan bli aktuella för högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation). Studier visar att omkring en fjärdedel av patienterna som behandlats med 8 cykler VRd uppnår minimal kvarvarande sjukdom (MRD = minimal residual disease definierat som en myelomcell per 100 000 analyerade benmärgsceller, 10^-5), och nyligen rapporterades att 42 procent uppnått stringent komplett respons (sCR = stringent complete response) när VRd kombinerades med den monoklonala antikroppen daratumumab (VRd-D).

I tidigare studier har 8 cykler carfilzomib 36 mg/m^2 två gånger i veckan i kombination med lenalidomid och dexametason (bKRd) vid nydiagnostiserat myelom visats ge en omkring 40-procentig MRD-negativitet.

Det var mot denna bakgrund som forskare vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York under ledning av professor Ola Landgren ville utvärdera dosering en gång i veckan med carfilzomib 56 mg/m2+ lenalidomid och dexametason (wKRd) i kombination med daratumumab (wKRd-D).

Och resultaten hittills är lovande: bland de 18 patienter som behandlats med wKRd-D och som var utvärderbara för det primära effektmåttet i denna analys var hela 15 MRD-negativa.

– Vi har inte hört talas om en högre grad av MRD-negativitet vid nydiagnostiserat myelom med mindre än att man genomfört autolog benmärgstransplantation, säger Ola Landgren. Vi lever i en tid där vi ser genombrott i behandlingen av myelom. Vår forskningsgrupp är fokuserad på att driva fältet snabbt framåt och vi har siktet inställt på att finna en bot for sjukdomen. Vi är inte där ännu, men vi ser redan fantastiska framsteg som resulterat i signifikant längre livslängd och bättre quality-of-life. Vi arbetar hårt varje dag.

Källa: Amgen

Immunterapi med Blincyto överlägset cellgifter hos barn som fått återfall i ALL

Ett late-breaking abstract vid världens största blodcancerkongress ASH visar att immunterapi med Blincyto påtagligt ökar överlevnaden hos barn och unga vuxna som fått återfall i ALL jämfört med kemoterapi.

– De barn som behandlats med Blincyto i den här studien kunde i avsevärt större utsträckning gå vidare till potentiellt botande stamcellstransplantation, säger Anna Nilsson, överläkare vid den barnonkologiska kliniken på Astrid Lindgrens barnsjukhus i Solna, som själv var på plats i Orlando när resultaten presenterades.

Förbättrad överlevnad och färre biverkningar vid behandling av barn och unga vuxna som fått aggressivt återfall i B-ALL – så kan man sammanfatta resultaten av en klinisk studie som väckte stor uppmärksamhet på ASH-kongressens sista dag. Det handlar om data från Children’s Oncology Group Study AALL1331 som jämför BiTE-molekylen Blincyto (blinatumomab) med standardbehandling (kemoterapi) vid första återfall av B-lymfoblastisk leukemi (B-ALL) hos barn och unga vuxna.

När barn får återfall i B-ALL efter sin första behandling ges de vanligtvis kemoterapi. De första fyra till sex veckorna av kemoterapi, så kallad reinduktion, följs som regel av ännu en omgång med intensiv kemoterapi, konsolidering, för att ytterligare minska nivån av sjukdom. Därefter anses hematopoetisk stamcellstransplantation vara den bästa behandlingen för ungefär hälften av patienterna, beroende på faktorer såsom huruvida återfall inträffade under den inledande behandlingen eller kort efter att denna slutförts.

Kemoterapi kan emellertid ge allvarliga biverkningar och är ibland inte tillräckligt effektiv för att få bort de sista tumörcellerna och uppnå så kallad MRD-negativitet vilket vanligen krävs för att patienten ska kunna genomgå transplantation. Detta kan förhindra eller fördröja transplantationen vilket i sin tur ökar risken för att leukemin kommer tillbaka.

Efter en medianuppföljning på 1,4 år uppvisade patienter som fått Blincyto istället för de två sista blocken kemoterapi en signifikant högre frekvens av sjukdomsfri överlevnad, 59 procent jämfört med 41 procent i kontrollgruppen. Även den totala överlevnaden var signifikant bättre i Blincyto-gruppen, 79 procent mot 59 procent i kontrollgruppen, liksom andelen som uppnådde icke detekterbar kvarvarande sjukdom, 79 procent mot 21 procent. Av dem som behandlats med cellgifter kunde inte ens hälften, 45 procent, gå vidare till transplantation medan motsvarande andel bland Blincyto-behandlade var 73 procent.

Källa: Amgen

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

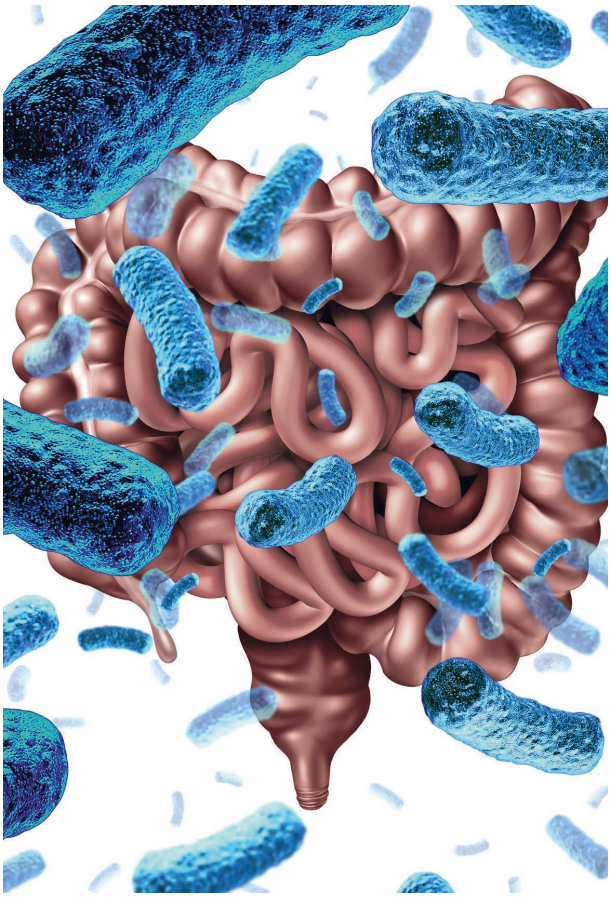
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras

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

SERVIER TAIHO 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



Masspektrometer stärker studier

Tarmbakteriernas betydelse för människors hälsa påtalas allt oftare. På Chalmers undersöks nu om det är möjligt att via blodprov identifiera vilka bakterier som finns i en persons tarm och om vissa bakterier kan kopplas till risken för att utveckla tjocktarmscancer. I dagarna installeras en ny masspektrometer som köpts för anslag från Lundbergs forskningsstiftelse. Den kommer både att förbättra analyserna och öka kapaciteten.

Blodprov är mycket enklare att både ta och hantera än de avföringsprover som oftast används i arbetet med att upptäcka riskmarkörer för tjocktarmscancer. Själva bakterierna syns inte i blodprov. Forskarnas tes är att det går att se spår efter dem. Genom att identifiera vissa molekyler i blodet tror man sig kunna komma fram till vilka bakterier som finns i tarmen, åtminstone en stor del av dem. I projektet på Chalmers används både blodprover och avföringsprover.

– Vi hoppas kunna få en ordentlig genomlysning av vilka molekyler som härrör från olika bakterier. Vi ska också ta reda på vilka av dem som kan mätas i blod och om någon kan kopplas till risk för tjocktarmscancer, säger Rikard Landberg, professor i livsmedelskunskap på Chalmers tekniska högskola.

Forskningen sker i nära samarbete med cancerforskare från Cancerinstitutet i Köpenhamn och vid Institutionen för Folkhälsa och Klinisk Medicin vid Umeå universitet, där Landberg också har en anknytning.

Forskarna vill dessutom se om det går att korrelera analyserna från proverna till en viss typ av kost. Det är belagt att vad man äter spelar roll när det gäller tjocktarmscancer; kostfiber minskar risken och processat kött ökar densamma. Men det är inte känt om det är bakterier som förmedlar effekterna av kosten.

Källa: Lundbergs Forskningsstiftelse

RCC: Registrering av cancerläkemedel behöver stärkas även i fortsättningen

Registrerad användning av cancerläkemedel som följs upp nationellt var under första halvåret 2019 ungefär densamma som halvåret tidigare. Det ackumulerade antalet rapporterade behandlingar är nu så pass högt att det börjar gå att dra begränsade men viktiga slutsatser.

RCCs senaste läkemedelsuppföljning omfattar ett urval cancerläkemedel med registrerad användning under perioden 1 januari – 30 juni 2019. Redovisningen bygger på mer än 4 700 inrapporterade behandlingar.

Den rapporterade användningen under första halvåret 2019 låg på ungefär samma nivå som under andra halvåret 2018. Det totala antalet inrapporterade behandlingar är dock så pass stort att det nu börjar gå att dra en del slutsatser. Det finns exempelvis ett högre antal inrapporterade behandlingar för män än för kvinnor, sannolikt beroende på skillnader i incidens för de aktuella indikationerna.

Registerdata visar även att behandling med immunterapi fått ett gott genomslag i landet och att behandlingsresultaten vid malignt melanom verkar vara i nivå med vad som kan förväntas utifrån de långtidsuppföljningar av kliniska prövningar som har presenterats. Vissa off-label-behandlingar förekommer, men volymerna är relativt små.

– Det är mycket positivt att hela landet är igång med inrapporteringen, men den stora regionala variationen begränsar möjligheterna att dra säkra slutsatser, säger Hans Hägglund, cancersamordnare SKR och ordförande i RCC i samverkan. Ska vi kunna se om patienterna får en jämlik tillgång till cancerläkemedel är det viktigt att det sker en förbättring i de verksamheter som fortfarande har en låg inrapportering,

Källa: RCC i Samverkan

Ansökan om godkännande för pemigatinib nu till EMA

Incyte tillkännagav den 7 januari valideringen av företagets ansökan om godkännande för försäljning av pemigatinib för behandling av vuxna personer med lokalt avancerad eller metastatisk cholangiocarcinom med en fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) fusion eller rearrangemang, som fått återfall eller är refraktär efter minst en linje av systemisk behandling.

– EMA:s validering av Incytes ansökan om godkännande för försäljning startar granskningsprocessen vilket är en del i vår strävan att ge Europa den första målriktade behandlingen för patienter med cholangiocarcinom, säger Peter Langmuir, M.D., Group Vice President, Targeted Therapeutics, Incyte. Behovet av nya terapier för cholangiocarcinom bekräftades också nyligen då det amerikanska läkemedelsverkets (FDA) accepterade en prioriterad granskning av vår ansökan om nytt läkemedel (New Drug Application) för pemigatinib i november.

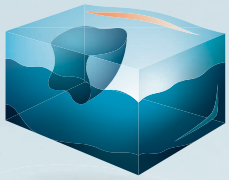
Cholangiocarcinom är en sällsynt cancer som uppstår i gallgångarna. Den är klassificerad enligt dess ursprung: intrahepatisk cholangiocarcinom (iCCA) uppstår i gallgångar inuti levern och extrahepatisk cholangiocarcinom uppstår i gallgångar utanför levern. Patienter med cholangiocarcinom får ofta sin diagnos i ett sent eller avancerat stadium när prognosen är dålig. Incidensen av cholangiocarcinom varierar regionalt, men ligger i intervallet 0,4 till 1,8 per 100 000 i Europa. FGFR2 med fusioner eller rearrangemang uppstår nästan bara i iCCA där de observeras hos 10 till 16 procent av patienter.

Källa: Incyte

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 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: 21 Okt 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se MAJ 2019 1506SE1903486

OPDIVO® (nivolumab)

Smart algoritm hittade möjlig behandling mot neuroblastom

Forskare vid Uppsala universitet har med hjälp av en datoralgoritm identifierat en ny lovande behandling mot sjukdomen neuroblastom, en nervcancer hos barn som kan vara livshotande. Upptäckten som beskrivs i det senaste numret av vetenskapstidskriften Nature Communications kan på längre sikt leda till en ny form av behandling för barn med svår eller framskriden sjukdom.

Den nya behandlingen bygger på att stimulera ett receptorprotein i nervsystemet som heter CNR2. Att just detta protein skulle kunna användas för behandling gjordes med en mycket ovanlig metod. Istället för att använda traditionella metoder för läkemedelsutveckling har forskargruppen utvecklat en ny datoralgoritm som kan väga samman stora mängder genetisk och farmakologisk information från europeiska och amerikanska sjukhus och universitet. Algoritmen föreslog sedan nya behandlingar som skulle kunna påverka sjukdomens grundmekanismer.

– Vi blev väldigt förvånade då algoritmen föreslog helt nya behandlingsidéer som ingen har diskuterat i detta sammanhang, som CNR2. Därför bestämde vi oss för att undersöka detta vidare på labbet, säger Sven Nelander, universitetslektor vid institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet och ansvarig för studien.

De nya behandlingarna undersöktes med hjälp av cellprover från patienter och i djurmodeller där de visade sig effektiva. Till exempel försämrades cancercellernas överlevnad och tumörtillväxten i zebrafiskar minskade när de behandlades med en substans som stimulerar CNR2.

Forskarna har också utvecklat datoralgoritmen så att den kan användas för andra cancerformer.

– Smarta algoritmer kommer att bli allt viktigare inom cancerforskningen de kommande åren eftersom de kan hjälpa oss forskare hitta oväntade vinklar. Vi har redan startat ett större projekt här i Uppsala där flera typer av cancer i barn och vuxna ska undersökas på detta sätt. Vi hoppas att det kan leda till fler oväntade behandlingsmöjligheter, säger Sven Nelander.

Källa: Uppsala universitet

Sophia Zackrisson utses till Årets cancerforskare 2020

Forskaren och överläkaren Sophia Zackrisson använder bland annat 3D-mammografi och artificiell intelligens för att utveckla nya bilddiagnostiska metoder för cancersjukdomar och screening av bröstcancer. För sitt framgångsrika forskningsarbete utses hon av Cancerfonden till ”Årets cancerforskare 2020” och fick motta den prestigefyllda utmärkelsen vid den direktsända TV4-galan ”Tillsammans mot cancer”.

Sophia Zackrisson, ”Årets cancerforskare 2020”.

Sophia Zackrisson, docent i diagnostisk radiologi vid Lunds universitet och överläkare på Skånes universitetssjukhus, har under många år forskat för att utveckla nya metoder för bättre bröstcancerscreening och avancerad teknik för att upptäcka tumörer och få en mer exakt diagnostik.

Det handlar om att ersätta den traditionella mammografin med 3D-mammografi för att hitta fler tumörer i ett tidigt stadium. Vävnaders styvhet och syremättnad mäts med olika tekniker för att få viktig information om förändringar i ett bröst. Med hjälp av artificiell intelligens, AI, granskas mammografibilderna genom datoralgoritmer för en ännu mer träffsäker screening.

– Det känns helt fantastiskt att Cancerfonden, bland all cancerforskning, både preklinisk och klinisk forskning, valt ut mig och min forskargrupps arbete. Det är verkligen ett kvitto på att man tycker att vår forskning är viktig och att den tillför någonting. Det tycker vi själva så klart, annars hade vi inte gjort det vi gör. Jag uppskattar verkligen att vårt arbete synliggörs, det är forskning som sker mitt i hälso- och sjukvården vilket ger goda möjligheter till att få ut resultaten i verkligheten, säger Sophia Zackrisson och fortsätter:

– Jag är väldigt glad och hedrad över utmärkelsen och det uppmuntrar mig och min forskargrupp att fortsätta jobba med det vi tror på – avancerad teknik för att upptäcka bröstcancer i tid. Varmt tack till alla Cancerfondens bidragsgivare som gör vår forskning möjlig.

Det är femte gången som utmärkelsen ”Årets cancerforskare” delas ut av Cancerfondens forskningsnämnd. Motiveringen till Sophia Zackrissons utmärkelse lyder:

”För enastående forskning om avancerad bilddiagnostik för cancersjukdomar. Sophia Zackrissons vetenskapliga insatser och systematiska utvecklingsarbete pekar mot en framtid där människa och datorer lär av varandra för ännu bättre diagnostik av bland annat bröstcancer.”

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER[1–3*]

NYA DATA
(SEKUNDÄRT EFFEKTMÅTT)

- Överlevnaden i patientgruppen som lottades till att få kombinationsbehandlingen var vid 42 månader 70,2 % jämfört med 46,0 % för gruppen som fick enbart hormonhämmande behandling.[1,3**]
- Utökade analyser av studien visade också att kombinationsbehandling med ribociklib och aromatashämmare minskade risken att dö med 30,0 % jämfört med enbart aromatashämmare.[1,3***]

*** För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**
HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.
**** (median-OS ej uppnått vs. 40,9 månader [95 % CI: 37,8-NE]; HR=0,712 [0,535-0,948]; p=0,00973).**
***** (median-OS ej uppnått vs. 40,7 månader [37,4-NE]; HR=0,699 [0,501-0,976]).**

Referenser: 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. **3.** Kisqali produktresumé, daterad 2019-09-19.

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. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 19 september 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

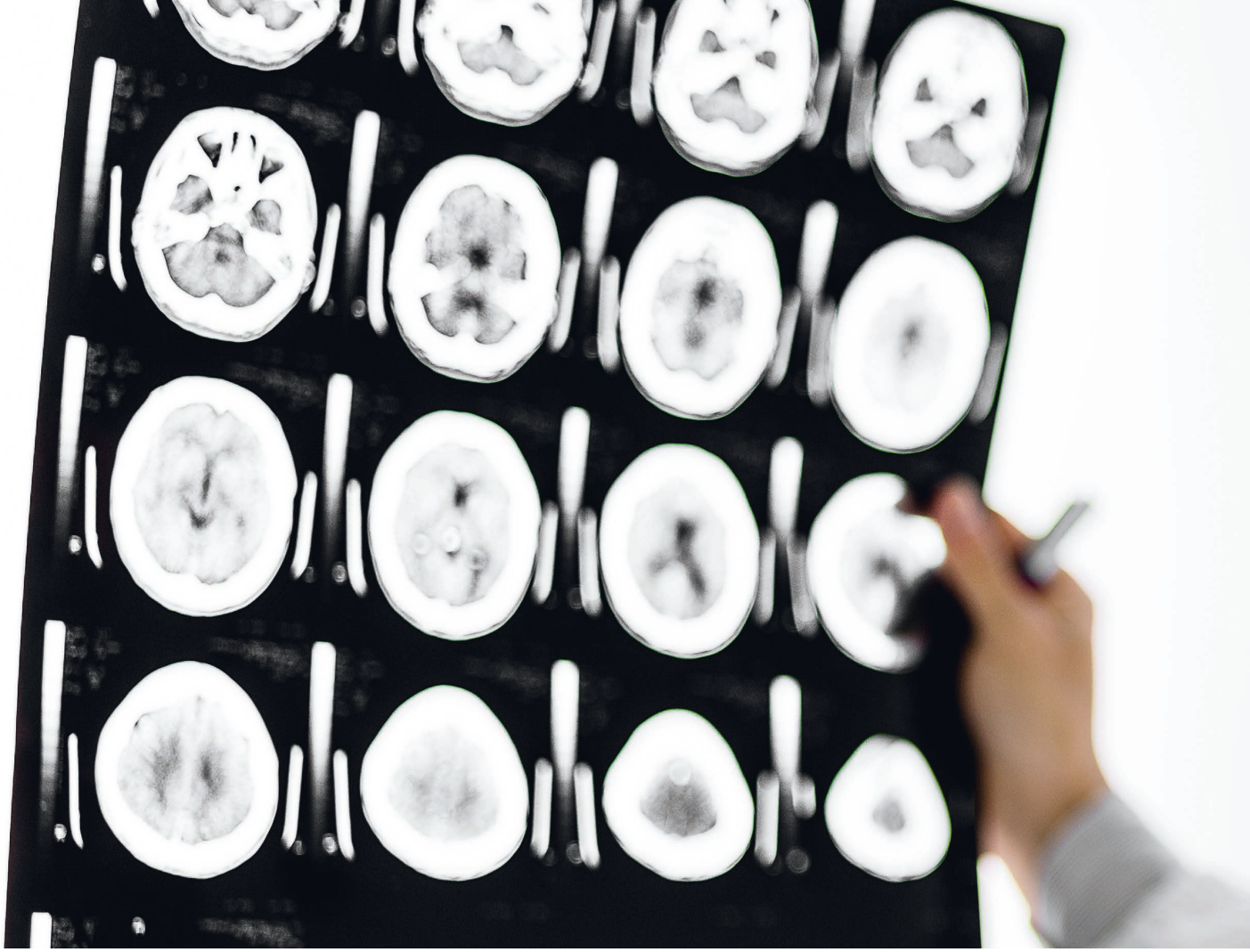
SE1912783631

LITIUM

Barn som fått strålning mot hjärnan för att behandla tumörer kan få kognitiva problem senare i livet. Nu har forskare vid Karolinska Institutet i studier på möss visat att läkemedlet litium kan bidra till läkningen av dessa skador, långt efter att de uppkommit. Studien publiceras i tidskriften *Molecular Psychiatry* och forskarna planerar nu att testa behandlingen i kliniska prövningar. Här beskriver ST-läkaren i pediatrik, **Gustaf Hellspong**, hur de fortsatta forskningsplanerna ska läggas upp.

kan lindra strålskador efter att barn behandlats för hjärntumör

Varje år diagnostiseras knappt 100 barn med hjärntumör i Sverige, och av dem kommer en del att strålbehandlas mot hjärnan. Det är sedan länge känt att joniserande strålning har potential att orsaka skada i både sjuk och frisk vävnad, och hjärnan är inget undantag. Tvärtom är ett barns växande hjärna, och dess intrikata och mångfacetterade utveckling som pågår under hela uppväxten, mycket känslig för strålningens skadliga effekter. En av de mest påtagliga konsekvenserna av detta inträffar inte omedelbart efter behandlingen, utan visar sig månader till år efter avslutad strålterapi: kognitiv nedsättning[1]. Ju yngre barnen är vid strålbehandlingen, och ju högre stråldosen är, desto värre blir de kognitiva biverkningarna. Detta tar sig uttryck på flera sätt – inte bara i specifika kognitiva tester, utan även i en försvårad skolgång med sämre utgångsbetyg, lägre behörigheter till högre utbildning, sämre karriärmöjligheter, och inte minst subjektiv intellektuell tröghet och uttröttbarhet, ibland kallad hjärntrötthet. Inte sällan leder detta till lägre grad av självständighet, lägre självskattad livskvalitet och nedstämdhet.



Nuförtiden strålbehandlas de flesta barn i Sverige med protonstrålning, vilket kanske orsakar mindre skador på frisk hjärnvävnad jämfört med fotonstrålning. Ännu finns endast begränsat med uppföljningsdata hos protonstrålade barn, men även denna stråltyp orsakar kognitiva seneffekter[2].

> **Vissa kognitiva domäner tycks känsligare än andra för strålningens skadliga effekt. En av dessa domäner är processhastighet, vilken är en grundläggande komponent i kognitiv funktion.**

BILDAR FRIA RADIKALER

Den joniserande strålningen orsakar bildning av fria radikaler i exponerad vävnad och utsätter celler för oxidativ stress, aktiverar mikrogliaceller, utlöser frisättning av proinflammatoriska cytokiner och orsakar en direkt DNA-skada – vilket i slutändan leder till apoptotiska processer i hjärncellerna. Exakt i vilka, och i hur många, hjärnceller detta sker är avhängigt strålfältet och stråldosen. I många fall ges dels en högre stråldos riktad enbart till tumörbädden (efter kirurgiskt avlägsnande), dels ges en lägre dos till hela hjärnan.

Kognition är ett begrepp nästan lika komplext som hjärnan själv, och många olika kognitiva domäner – såsom verbalt och visuospatialt minne, uppmärksamhetsförmåga och processhastighet – utgör delar av det som inom vetenskapen definieras som intelligens, oftast bedömt via IQ-testning, och sammansatt till ett fullskale-IQ.

Vissa kognitiva domäner tycks känsligare än andra för strålningens skadliga effekt. En av dessa domäner är processhastighet, vilken är en grundläggande komponent i kognitiv funktion. Den är ett mått på hur snabbt en individ kan behandla information och agera korrekt utifrån den – till exempel hur snabbt en person kan identifiera och namnge specifika föremål på en bild. Flera studier har visat att strålbehandlade barn uppvisar signifikanta nedsättningar just i processhastighet, och att detta också i sin tur kan förklara försämringar även i andra kognitiva domäner som är beroende av normal processförmåga. En förutsättning för en bevarad processhastighet är förekomst av välfungerande myeliniserade bansystem. Detta avspeglas i att påverkan på dessa bansystem har identifierats radiologiskt efter strålbehandling och korrelerats med samtidiga processhastighetsbegränsningar[3].

FÅR MINNESSVÅRIGHETER

Ett annat välkänt problem efter hjärnbestrålning är minnessvårigheter. Hippocampus är ett område i hjärnan kopplat just till minnesfunktion, och är en av få platser där proliferation och differentiering av neurala stamceller äger rum – det vill säga, en nytillväxt av funktionella neuron – hu-

vudsakligen i barndomen, men sannolikt även i vuxen ålder. Hippocampus är också ett område där man kunnat konstatera negativ påverkan efter strålbehandling, både i form av minskad substansvolym, men också minskad delning och tillväxt av neurala stamceller[4].

I princip all farmakologisk och radiologisk cancerbehandling utgör en balans mellan att döda maligna celler och bevara friska celler. Det vore ytterst värdefullt att hitta ett sätt att skydda friska nervceller från strålskador utan att minska behandlingens antineoplastiska effekt, för att på så sätt minska de kognitiva seneffekterna utan att öka återfallsrisken. Olika strategier för detta har utprovats inom ramen för forskningsstudier. En av de mest lovande tycks vara litiumbehandling.

Grundämnet litium är ett gammalt och beprövat preparat i modern sjukvård, främst känt för sin oöverträffade antimaniska och suicidförebyggande effekt vid bipolär sjukdom. Det har använts i kliniskt psykiatriskt bruk i över 100 år, initialt sporadiskt men sedan 50-talet regelbundet, och det finns också mångårig erfarenhet av att framgångsrikt litiumbehandla bipolära barn och ungdomar. Läkemedlet är billigt, enkelt att dosera och justera och de flesta – även barn - tolererar preparatet väl även om en del välkända, dosberoende biverkningar förekommer.

Denna enkla jon förekommer naturligt endast i spårmängder i kroppen men kan i terapeutiska koncentrationer uppvisa fundamentala neurofysiologiska effekter via många olika cellulära signaleringssystem. Dess psykiatriska effekter ligger utanför denna artikels ramar, men litium har intressant nog länge ansetts ha även en distinkt neuroprotektiv effekt, vilket har studerats i olika hjärnskademodeller, främst på djur[5].

Forskare vid Karolinska Institutet har i flera studier kunnat påvisa att möss som litiumbehandlas under strålexponering mot hjärnan både uppvisar cellulära och beteendemässiga förändringar talande för neuroprotektiv litiumeffekt. Neurala stamceller i hippocampus hos dessa möss ses både dela sig och normalutvecklas i signifikant högre utsträckning än hos bestrålade möss som inte fått litium, och mössen presterar också bättre i minnestester[6-8]. Liknande effekter ses även när man ger litium efter avslutad strålbehandling[4]. I en pilotstudie gavs barn med intellektuell funktionsnedsättning litium, och såg då en förbättrad kognitiv och psykosocial förmåga[9].

KLINISKA PRÖVNINGAR

Nästa steg i utforskande av litiums potentiellt skyddande effekt vid strålbehandling är kliniska läkemedelsprövningar på människor. På Karolinska Universitetssjukhuset i Solna planerar vi nu därför för just sådana studier, där barn med hjärntumörer ska behandlas med litiumtabletter kort före, under och en tid efter strålbehandlingen – totalt cirka 3–4 månader. De ska sedan följas upp med kognitiv testning över flera år, och vi ska även studera eventuella radiologiska förändringar i hjärnan med MRT, samt undersöka hur väl barnen tolererar litiumbehandlingen. Parallellt med denna studie planeras en liknande studie, där litiumbehandlingen ska ges först efter strålbehandlingen, men innan de kogni-

tiva biverkningarna ännu hunnit framträda. Fördelen med detta upplägg är att det är logistiskt enklare att litiumbehandla barnen när de inte längre är föremål för lika intensiv onkologisk behandling i form av kirurgi, daglig strålning och i förekommande fall cytostatika.

Förhoppningen är förstås att litiumbehandlade barn försämras kognitivt i mindre utsträckning jämfört med en placebokontrollerad kontrollgrupp. Så vitt vi känner till finns ingen liknande typ av prospektiv, farmakologisk interventionsstudie gjord på denna patientgrupp. Med tanke på pediatriska hjärntumörers relativa ovanlighet behöver denna typ av studier, i likhet med många cancerstudier, bedrivas i multicenterform med många barnonkologiska centra involverade. Glädjande nog finns ett stort intresse både nationellt och internationellt för att medverka i denna planerade studie.

Litiums potentiella roll vid cancersjukdom är intressant och förhållandevis välstuderad. Det har funnits teorier om att litium både skulle kunna orsaka, och skydda mot, cancer. Nyliga studier (på vuxna) pekar snarast mot det sistnämnda[10,11].

> **”Förhoppningen är förstås att litiumbehandlade barn försämras kognitivt i mindre utsträckning jämfört med en placebokontrollerad kontrollgrupp.**

Litiumbehandling specifikt vid hjärntumör hos barn har också studerats. Intressanta fynd har gjorts vid cellstudier, där man in vitro bestrålat medulloblastomceller med mutation i TP53-genen, vilket gör dem okänsliga för strålning. De celler där litium tillsattes i odlingsmediet blev däremot strålkänsliga, vilket antyder att litium kan öka strålbehandlingseffekten vid denna tumörform[12]. I en ännu icke publicerad studie från Kanada har man sedan dess behandlat barn med TP53-muterade medulloblastom med litium i samband med strålbehandling, med lovande behandlingsresultat och där litium tolererades väl av patienterna. Detta illustrerar förhoppningsvis att litiumbehandling i denna patientgrupp sannolikt både är genomförbar och inte skyddar tumörceller mot strålning – snarare tvärtom.

Sammanfattningsvis kan sägas att strålbehandling mot hjärnan, en ofta oundgänglig och livräddande hjärntumörbehandling, ofta leder till påtagliga kognitiva försämringar som kan pågå flera år efter avslutad behandling. Även om strålbehandlingen ständigt utvecklas och förfinas kommer vi sannolikt aldrig helt ifrån detta. Behovet av en effektiv, säker, tolerabel, lättadministrerad och billig hjärnskyddande behandling är stort. Vår förhoppning är att, tillsammans med flera andra barnonkologiska centra nationellt och internationellt, kunna visa att litium är just denna behandling.

REFERENSER:

1. Padovani, L., Andre, N., Constine, L.S. & Muracciole, X. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. Nature reviews. Neurology 8, 578-588 (2012).

2. Pulsifer, M.B., et al. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. International journal of radiation oncology, biology, physics 93, 400-407 (2015).

3. Scantlebury, N., et al. White matter and information processing speed following treatment with cranial-spinal radiation for pediatric brain tumor. Neuropsychology 30, 425-438 (2016).

4. Zanni, G., et al. Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. Molecular psychiatry (2019).

5. Li, H., et al. Lithium-mediated long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxia-ischemia is associated with antiinflammatory effects and enhanced proliferation and survival of neural stem/progenitor cells. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism 31, 2106-2115 (2011).

6. Zanni, G., et al. Lithium increases proliferation of hippocampal neural stem/progenitor cells and rescues irradiation-induced cell cycle arrest in vitro. Oncotarget 6, 37083-37097 (2015).

7. Zhou, K., et al. Lithium protects hippocampal progenitors, cognitive performance and hypothalamus-pituitary function after irradiation to the juvenile rat brain. Oncotarget (2017).

8. Huo, K., et al. Lithium reduced neural progenitor apoptosis in the hippocampus and ameliorated functional deficits after irradiation to the immature mouse brain. Molecular and cellular neurosciences 51, 32-42 (2012).

9. Yuan, J., et al. Lithium Treatment Is Safe in Children With Intellectual Disability. Frontiers in molecular neuroscience 11, 425 (2018).

10. Huang, R.Y., Hsieh, K.P., Huang, W.W. & Yang, Y.H. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 209, 393-399 (2016).

11. Martinsson, L., Westman, J., Hallgren, J., Osby, U. & Backlund, L. Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. Bipolar disorders 18, 33-40 (2016).

12. Zhukova, N., et al. WNT activation by lithium abrogates TP53 mutation associated radiation resistance in medulloblastoma. Acta neuropathologica communications 2, 174 (2014).

GUSTAF HELLSPONG, DOKTORAND, ST-LÄKARE I PEDIATRIK,
ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
GUSTAF.HELLSPONG@KI.SE

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

Högintensivt fokuserat ultraljud

Akademiska blir första sjukhuset i Sverige med att införa högintensivt fokuserat ultraljud, HIFU, som potentiellt botande behandling mot prostatacancer. Metoden innebär att tumörvävnad bränns bort med ultraljud riktat enbart mot själva tumörområdet inne i prostata. Behandlingen startar efter årsskiftet inom ramen för en klinisk studie. Här beskriver docent **Michael Häggman** fördelarna med den nya behandlingen.

ny möjlighet mot prostatacancer

Vid många tumörformer i parenkymatösa organ har en central behandlingsprincip varit att behandla hela det tumörbärande organet, till exempel vid bröst-, njur-, urinblåse- och prostatacancer. Vid flera av dessa tumörformer har dock en mer konservativ, organbevarande kirurgisk behandlingsstrategi vunnit insteg, med andra ord sektorsresektion vid bröstcancer, partiell nefrektomi eller värmeablation vid njurcancer, öppen urinblåseresesektion i tillämpliga fall. Prostatacancer har hitintills kurativt behandlats med helorganbehandling (radikal prostatektomi eller strålbehandling). Prostatacancer är till yttermera visso mannens vanligaste tumörsjukdom med omkring 10 000 nya fall per år och med 2 500 dödsfall/år också den vanligaste orsaken till manlig cancerdöd.

Helorganbehandling av prostatacancer – med radikal prostatektomi eller fulldos strålbehandling – är dock belastat med livskvalitetspåverkande bieffekter (impotens, inkontinens, rektala biverkningar av strålning och sena strålningsrelaterade bieffekter med fistlar etc). Robotassisterad prostatektomi har inte kunnat visas ha lägre incidens av impotens eller inkontinens jämfört med öppen operation. Behovet av en mindre biverkningsbelastad kurativ behandling för prostatacancer står klart.

Det främsta argumentet mot en organbevarande (fokal) behandling av prostatacancer har varit att tumören i de flesta fall är multifokal. Tidigare bilddiagnostik med transrektalt ultraljud, CT, har inte kunnat påvisa enskilda tumörer, med transrektalt ultraljud ses mindre än 50 procent av tumörerna som en iakttagbar förändring.

MR prostata har under de sista 5–10 åren förfinats och standardiserats med det så kallade PIRADS-systemet, där enstaka lesioner karaktäriseras standardiserat. Detta har gett möjlighet till korrelation med operationspreparat, tumörgradering, staging etc och öppnat nya möjligheter både för riktad biopsidiagnostik och i förlängningen riktad, fokal behandling.

Fusion av MR och ultraljud i realtid har gett möjlighet att rikta biopsier och med stor säkerhet diagnostisera enskilda tumörlesioner i prostata ned till storleksordning 5 mm. Detta öppnar

Utrustning för HIFU, HögIntensivt Fokuserat Ultraljud. Under generell anestesi införs en behandlingssond transanalt.

Här ses rektalkylaren. Utrustningen genererar en dyr initialkostnad, men lägre kostnad för engångsmaterial (rektalkylsystem).

för möjligheten att med fusionsledning rikta en fokal behandling.

MINIMALINVASIV BEHANDLING AV PC: BEHANDLINGSMODALITETER

IRE: Irreversibel ElektroPoration. Under generell anestesi och ultraljudskontroll, eventuellt fusionerat med MR, införes 4-6 behandlingsnålar transperinealt, omgivande avsedd behandlingsarea (tumören). Ett elektromagnetiskt fält destruerar tumören genom hetta. Låg initialkostnad för maskinen, högre kostnad för engångsmaterial (behandlingsnålar).

Kryo: På liknande sätt som vid IRE införes behandlingsnålar som kyler tumören under fryspunkten, så att lys av förfrysta tumörceller uppnås. Låg initialkostnad för maskinen, mycket högre kostnad för engångsmaterial (behandlingsnålar).

HIFU: HögIntensivt Fokuserat Ultraljud. Under generell anestesi införs en behandlingssond transanalt. Ultraljudsvågorna från ett flertal kristaller fokuseras genom en stor yta av rektalväggen till risgrynsstora behandlingspunkter, där cirka 80 graders temperatur uppnås, ledande till vävnadsdöd. Förfarandet sker under ultraljudskontroll, i realtid fusionerat med MR-bilder. Dyr initialkostnad för maskinen, lägre kostnad för engångsmaterial (rektalkylsystem). Ingen penetration av hud eller slemhinnor vid förfarandet.

”Patienterna är numera väl pålästa via internet och blir mindre benägna att acceptera att gå under aktiv monitorering med en obehandlad tumörsjukdom.

HIFU är alltså den minst invasiva tekniken.

INDIKATIONER OCH SELEKTION FÖR HIFU

Män med intermediärrisk lokaliserad prostatacancer i ålder där behandling är indicerad. Ett, högst 2 tumörfoci identifierade i delar av prostata inom HIFU-apparatens penetrationsdjup, i e dorsalt/lateralt om urethra belägna tumörer med säkerhetsavstånd mot urethrasfinktern.

Eventuellt komorbida och äldre män, mindre lämpade för kirurgi eller fulldos strålbehandling, med små högrisktumörer. Dessa kan eventuellt behandlas med större ablationsvolym i e hemiablation eller mer, då de inte kommer ifråga för sekundär operation vid eventuellt recidiv.

UTREDNING

PSA, rektalpalpation, eventuellt Standard, 10-kolvar transrektal ultraljudsstyrd biopsi. I tillämpliga fall (enligt vårdprogrammets kriterier) metastasutredning.

Multiparametrisk MR: Fusionsledd biopsi från MR-identifierade lesioner, om ej standardbiopsi gjorts tidigare; 10–12 kolvar standardbiopsi i samma seans.

PSMA-PET-MR: Denna metod kan ge selektion av indextumören, som kan anses ha högst metabolism och alltså leda HIFU-behandlingen till denna lesion.

BEHANDLING

Sker i fullnarkos, då patienten måste ligga helt stilla under behandlingen, som beräknas ta cirka en timme. Fokal- (helst) med marginal eller hemiablation utföres. Bör gå att göra i dagkirurgi med hemgång samma dag, om ej resklar, 1–2 dygn postoperativ slutenvård. KaD i 7–14 dagar efteråt.

UPPFÖLJNING

Samma protokoll som vid aktiv monitorering. PSA halvårsvis, MR först en månad postop, sedan 1 år och därefter vartannat år. Rebiopsi fusionslett rutinmässigt efter 1 år, samt om recidivmisstanke.

Behandlingssonden i närbild. Förfarandet sker under ultraljudskontroll, i realtid fusionerat med MR-bilder.

Här visas behandlingspunkterna på datorskärmen.

Uppföljning av livskvalitetsrelaterade faktorer, kontinens, potens, allmänt välbefinnade postoperativt under flera år.

Om progress: Radikal prostatektomi i fall som är i kurativt åldersspann med utvärdering av storsnittade operationspreparat för att se vilka lesioner som progredierade eller företedde bristande behandlingseffekt alternativt ofullständig behandlingsvolym.

BETYDELSE

Fokal behandling av lokaliserad prostatacancer är i linje med den trend mot minimalinvasiva, organbevarande behandlingar som finns vid många andra tumörformer. Stora patientgrupper kan tänkas visa intresse och vara lämpliga för metoden, som med minimala biverkningar erbjuder en kurationsmöjlighet för mannens vanligaste tumörsjukdom.

Prostatacancerns multifokala natur har anförts som argument mot en fokal behandling. De framsteg som gjorts inom bilddiagnostik under de senaste åren ger möjlighet till att klargöra denna riskfaktor, och PSMA-PET-MR, som vi planerar studera särskilt, kan ge möjlighet att identifiera och behandla den aggressivaste tumören och rikta behandlingen mot denna.

Patienterna är numera väl pålästa via internet och blir mindre benägna att acceptera att gå under aktiv monitorering med en obehandlad tumörsjukdom. Gängse helorganbehandlingar har, som nämnts, betydande bieffekter och när det nu kommer en ny, kurativt syftande behandling med avsevärt mindre biverkningar, blir intresset stort.

Apparatur har upphandlats och kommer att levereras i januari 2020. Efter utbildning och installation kommer behandlingsstart att kunna ske i februari. Vi kommer då att ha erfarna läkare/användare från Schweiz och England för att skola in oss i tekniken under behandlingar av de första 5–10 fallen.

REFERENSER:

S. Guillaumier at al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer, Eur Urology, Oct 2018.

A. Stabile et al. Medium term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemiablation using HIFU for primary localized prostate cancer, BJU, Feb 2019.

A. Kanthabalan et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer, BJUI, Aug 2017

L. Marconi at al. Robot-assisted Radical Prostatectomy After Focal Therapy: Oncological, Functional Outcomes and Predictors of Recurrence, Eur Urology, July 2019.

MICHAEL HÄGGMAN, DOCENT, ÖVERLÄKARE,
UROLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
MICHAEL.HAGGMAN@AKADEMISKA.SE

American Pancreatic Association

50-ÅRSJUBILUM MED FOKUS PÅ

Mötet var denna gång – som de tidiga gångerna man genomfört mötet på Hawaii – hållet tillsammans med Japan Pancreatic Society, vilket var en av grunderna till det stora antalet deltagare – fler än tusen betalande.

Det låter exklusivt att lägga ett vetenskapligt möte på Hawaii, men vulkanön Maui med cirka 150 000 invånare erbjuder i övrigt inte mycket utöver vackra vyer, mild värme, badande, god mat och golfspel (och en vingård) – vilket sannolikt var en orsak till att en stor del av deltagarna faktiskt var på två och ett halvt-dagarsmötet större delen av tiden. Medelåldern på deltagarna var sannolik sådan att vetenskapliga diskussioner var väl så intressanta som solande vid poolerna.

Jämfört med exempelvis European Pancreatic Club är det amerikanska mötet mycket mer inriktat på basal vetenskap; även de sessioner som kategoriseras som *clinical* är ofta att betraktas som basala, inklusive tämligen avancerad statistik (och powerpoints överlastade med kurvor, statistik och obegripliga bilder). Alla sammanfattningar (abstracts) från mötet (cirka 800) finns redovisade i Pancreas 2019; 48: 1401–1563. Redovisningen ska ses endast som vissa nedslag bland allt det presenterade, och enbart rörande cancer, även om man redovisade nyheter om fysiologi, farmakologi, akut och kronisk pankreatit som var minst lika intressanta.

Som ”bifynd” kan påpekas att de unga amerikanska föredragshållarna nästan alltid är enormt mycket mera övertygande/självcentrerade än vad man är van vid avseende europeiska och asiatiska föreläsare – amerikanarna är inlärda att det de talar om är bland det viktigaste som hänt inom den vetenskapliga världen och att deras resultat är värda mycket stor uppmärksamhet. Det var en rad amerikanska och europiska ”stor-pankreatologer”, vilka dock hellre talar om det som varit än det som kan förväntas komma.

På den kliniska sidan kan också understrykas att allt fler resultat kommer från samarbeten mellan olika kliniker och olika länder, vilket är uppmuntrande. Nedan följer några

UPPMUNTRANDE SAMARBETEN

nedslag i kavalkaden av nya rön – ibland sedda i ljuset av de gamla.

EN FRAMGÅNGSHISTORIA

Det kan tyckas som om behandlingen av pankreascancer fortfarande är ett blekt kapitel, men APAs president Margarete Tempero (director of Cancer Center, University of California, San Francisco) beskrev de påtagliga farmakologiska framgångarna:

- 1994 gemcitabine
- 2002 S-1
- 2004 Erlotinib
- 2010 FOLFORINOX
- 2012 Nab-paclitaxel

Till detta skall också läggas de väsentliga framgångarna med adjuvantbehandling, främst på basen av ESPAC-studierna. ESPAC gav en medianöverlevnad på 28 månader medan FOLFORINOX kan förväntas ge en median överlevnad på mer än 40 månader.

Tempero gav siffrorna dubbel överlevnadsförlängning med gemcitabin + capcitabin, 3 gånger med gemcitabin + nab-paclitaxel och fem gånger förlängd överlevnad med FOLFIRINX. Det finns också tre substanser som är i slutstadiet för godkännande i USA: Pembrolizumab (riktat mot MSI tumörer), Larotrecinib (TRK fusion) och Entrectinib (TRK fusion). Utöver detta förväntas inom kort mediciner riktade mot BRACA1 och 2-positiva cancerceller och PLAB2-positiva.

Med avseende på neoadjuvant behandling kan man förvänta sig en *Switching sequence*, vilket innebär att i princip alla blir behandlade med neoadjuvant följt av operation om det finns några belägg för att cancern svarat på behandlingen. Detta kommer att öka möjligheten för R0-resektion och sannolikt att några överförs från R2 till R1. Det kan förväntas att cirka 20 procent av patienterna med lokalt avancerad sjukdom kommer att kunna opereras med en R0-resektion efter neoadjuvant behandling. Man måste dock inse att några kommer att behandlas utan att det vid laparotomi och biopsy kan påvisas någon tumör – den preneoadjuvanta bedömningen var fel.

Föreläsaren ansåg att det idag finns flera alternativ till behandling av pankreascancer och man kan välja med avseende på:

- patientens övriga morbiditet
- behandlingens mål
- vilken grad av toxicitet patienten var beredd att acceptera
- predictive biomarkörer
- förväntade resultat av olika behandlingar

På den negativa sidan skall läggas att dödsfallen i USA idag är flera än dödsfallen i bröstcancer, vilket till största delen beror på att 80 procent av pankreaspatienterna presenterar sig i ett stadium då sjukdomen är avancerad. I detta skede är överlevnaden mediant bara 3 månader – det vill säga som vid icke resekabel esofaguscancer respektive gallblåsecancer. Det har ofta hävdats att detta beror på att cancern är särskilt aggressiv, men detta måste betvivlas. Huvudorsaken är att cancern ger symtom så sent. Huruvida den ger metastaser och är tidigt invasiv – mer än andra gastrointestinala cancerformer – är alltså inte säkerställt. Däremot är det tydligt att pankreascancercellerna svarar sämre på cellgiftsbehandling, vilket har givit upphov till uttrycket chemoresistent fristad (*sanctuary*). Ett ytterligare – inte sällan avgörande – faktum är att patientens ämnesomsättning skadas i grunden vilket gör att patienterna ofta har förlorat mycket i vikt – en del är utmärglade. Denna marasm svarar dessutom inte på intravenös näringstillförsel, vilket beror på att detta är ett cytokinmedierat fenomen. Det finns däremot studier som visar att NSAID kan motverka cytokinstörningen.

TARMFLORA VID PANKREASCANCER

Vikas Dudeja, kirurg från University of Miami, diskuterade immunterapi vid pankreascancer med utgångspunkt att melanom och vissa lungcancrar idag faktiskt framgångsrikt kan behandlas på detta sätt – närmast revolutionerande. Bakgrunden är spännande; studier på möss har visat att ”germ-free” möss med hypoplastiska organ, respektive möss som behandlas med tarmantibiotika kommer att få färre och mindre levermetastaser vid inducerad pankreascancer. Man har antagit att detta berott på att levern ständigt får ett tillflöde av bakterier och bakterierester via portablodet, och att detta på något sätt gör det lättare för blodburna metastaser att fästa i levern. Man visade nu att genom att slå ut tarmfloran med antibiotika minskade tillväxten av lever- och subcutana metastaser från pankreascancer. Flödescytometristudier visade att antibiotika ökade interferon-gamma-producerande T-celler samtidigt som interleukin-producerande T-celler minskade. Det finns också indikationer på att specifika bakteriestammar ökar tumörbördan. Den immunterapikunskap detta har lett till – framgångsrikt på försöksdjur – är en kombination av interferon-gamma och anti-cancer Th-celler[1].

FRAMTIDA BEHANDLING

Hana Algül från München berättade om sin syn på vilka möjligheter som finns för utvecklingen av behandlingen av pankreascancer. Han såg *precision medicine* som den utvecklingslinjen, det vill säga att man inte bara individualiserar terapin patient för patient utan att den dessutom i än högre grad baseras på patofysiologin relaterat till den enskilda patienten. Initialt kommer detta kanske endast att kunna erbjudas ett fåtal patienter, men på sikt kan det stora flertalet få denna behandling.

I den patofysiologiskt baserade behandlingsstrategin inkluderade Algül också möjligheterna att beakta de mutationer man nu med relativt stor säkerhet kan påvisa. Cirka 10 procent av patienterna har en ärftligt definierbar pankreascancer. Visserligen finns det svårigheter att bestämma exempelvis vilken vikt man skall lägga vid RAS-mutationer[2], men å andra sidan finns det idag dramatiska exempel på hur man med olaparib (egentligen riktat mot ovarialcancer) kunnat hålla en BRCA2-positiv pankreascancer stången länge[3].

Algül tog också upp frågan om screening för pankreascancer där metaanalyser av 13 studier med 1 317 personer[4] hade givit ett utfall mellan 0 och 75 per 1 000 undersökta med ökad risk för pankreascancer. Man hade då använt EUS, MR och/eller CT. Sammanlagt hade man funnit 18 fall bland 1 156 av personer med hög risk men ingen av 161 personer utan ökad risk. I detta sammanhang bör man också diskutera de eventuella psykosociala – och kirurgiska – skador som kan bli fallet av screeningen.

Slutligen diskuterades artificiell intelligens för diagnostik av pankreascancer[5], där man dock hittills endast använt bilddiagnostik och tumörmarkörer. I framtiden kan man dock förvänta sig att ytterligare parametrar kan tas in i diagnostiken och att då mindre tumörer – med bättre prognos – kan diagnostiseras. Om detta då kan kombineras med miniinvasiv behandling kan framtiden ha kommit närmare!

REFERENSER

1. Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, Miller G, Dudeja V. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. Gastroenterology 2019; 156: 2097-115.

2. Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? Nat Rev Drug Discov 2014; 13: 828-51.

3. Wang H, Mao C, Li N, Sun L, Zheng Y, Xu N. A case report of a dramatic response to olaparib in a patient with metastatic pancreatic cancer harboring a germline BRCA2 mutation. Medicine 2019; 98: e17443.

4. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VG, Lin JS. Screening for pancreatic cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2019; 322: 445-54.

5. Liu SL, Li S, Guo YT, Zhou YP, Zhang ZD, Li S, Lu Y. Establishment and application of an artificial intelligence diagnosis system for pancreatic cancer with a faster region-based convolutional neural network. Chin Med J (Eng) 2019 Nov 22 [Epub ahead of print].

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

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.

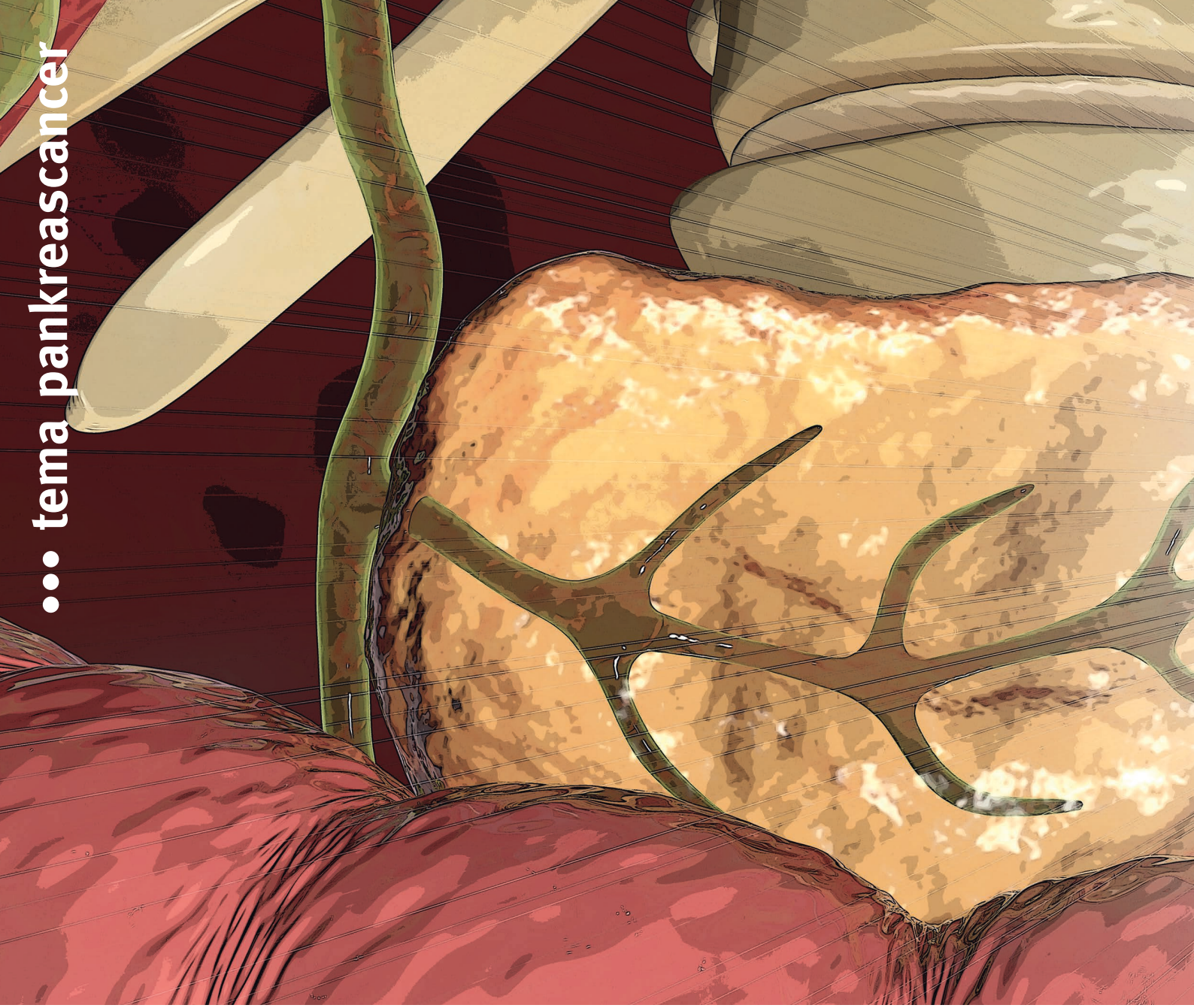
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

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



APA 2019: STORT FOKUS PÅ NEOADJUVANT BEHANDLING

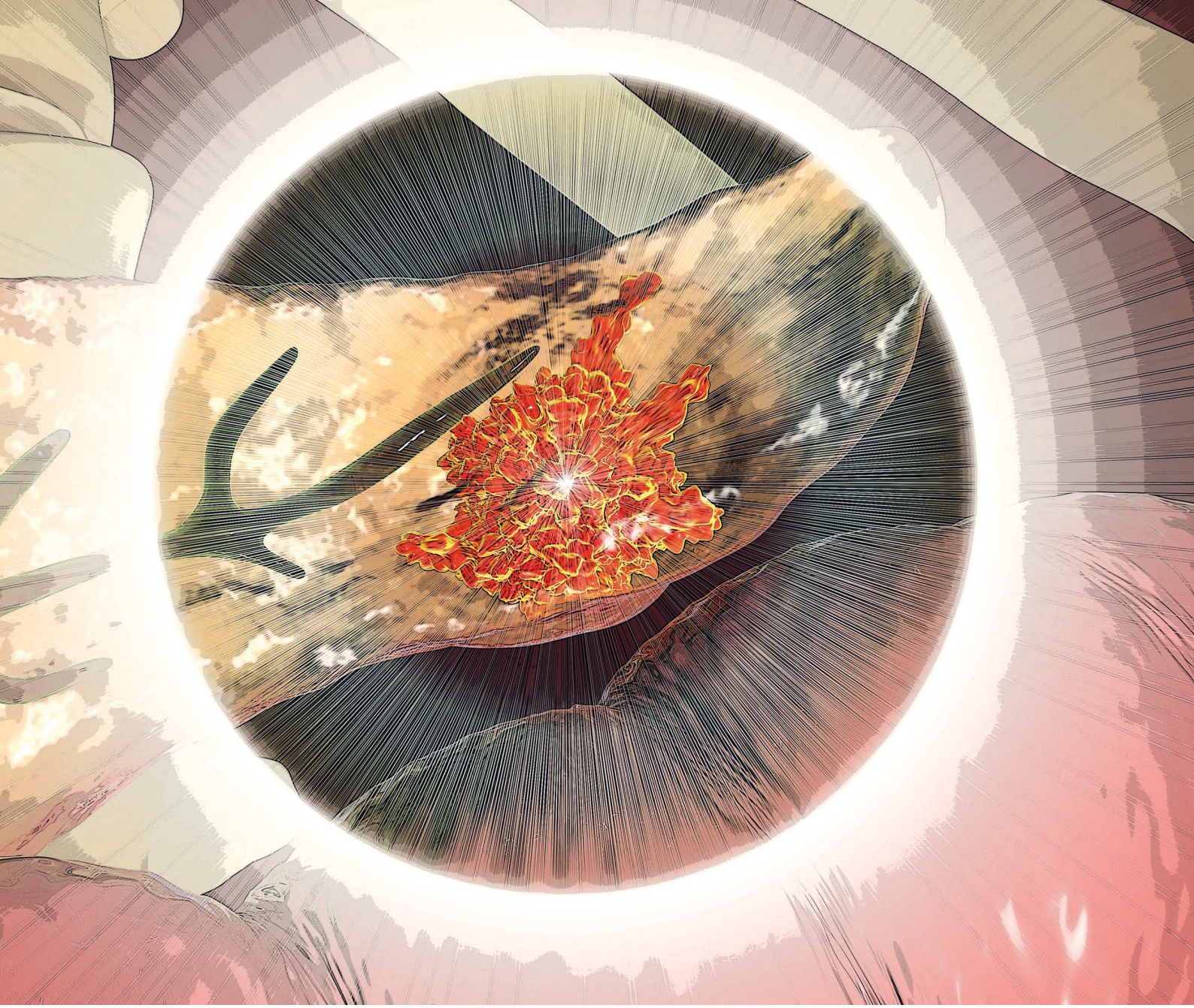
Det är idag väl visat att adjuvant behandling efter resektion av pankreascancer nästan fördubblar överlevnadstiden och dessutom ökar möjligheten till definitiv bot.

Det är då lockande att tro att behandling före radikalt syftande operation – neoadjuvantterapi – skulle vara möjlig och då kanske med extrabonusen att tveksamt resektabla tumörer kan opereras bort. Hittills har dock få kontrollerade studier av neoadjuvantterapi presenterats, vilket delvis beror på att patienterna är relativt få och studierna blir komplicerade att genomföra. På årets American Pancretic Associations möte – nummer 50 i ordningen – var neoadjuvantbehandling vid pankreascancer dock ett av huvudämnena. Här redovisas en bråkdel av det sagda från talarstolen.

USA

Radioterapi

Från Massachusetts General Hospital (MGM) redovisades resultaten av ”downstaging” av 216 pankreascancrar som opererats 2007–2017 efter radioterapi. Det är känt att sådan neoadjuvantterapi ger ett minskat antal positiva lymfkörtlar



och fler R0-resektioner. Man hade nu jämfört med ett lika stort material från Heidelberg. Stadieindelning gjordes enligt AJCC men före operation och upprepade då tidigare resultat. Man kunde då visa att AJCC-stadiesystemet – i princip lika med TNM – inte längre är optimalt efter neoadjuvant-behandling om prognosen ska ställas. Detta skulle kunna innebära att neoadjuvant är effektivt avseende histologiska data, men att man trots det inte påverkat slutresultatet lika mycket som man önskat. Det kan också önskas att man kunde jämföra preneoadjuvant, postneoadjuvant/peropertivt och postoperativ staging med slutresultatet (exempelvis 2- eller 5-årsöverlevnad) för att utröna när prognostiserande är mest värdefullt – inte minst för att bestämma vilka patienter som bör erbjudas adjuvantterapi. Dessutom måste man nog ta med de neoadjuvantbehandlade som inte blev laparotomerade för att kunna dra kloka synpunkter, eller i vart fall redovisa denna grupp separat[1].

Skillnader i behandling

Man studerade 510 patienter, 147 som fått chemoneoadjuvantterapi och 363 som fått adjuvantbehandling med antingen chemo- eller chemoradioterapi på tre amerikanska hög-volymcentra. Nittio procent av patienterna fick FOLFIRINOX eller gemcitabin plus nab-paclitaxel. När man klassificerat sjukdomsgraden (”stadier”) var medianöverlevnaden för chemoterapigruppen 54, 39 och 21 månader mot 38, 25 och 18 månader för chemoradioterapigruppen. Ytterligare resultat förväntas komma från denna studie[2].

JAPAN

S-1

Från Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group redovisades en stadium II-studie av neoadjuvantterapi med 51 (av 80 möjliga) patienter med pankreascancer med S-1; en mycket studerad medicin – egentligen en blandning av flera extrakt – i Japan. Efter neodajuvant och adjuvantbehandling återstod 43 patienter. Tvåårsöverlevnad (*disease free*) var 41 procent och fyraårsöverlevnaden (*overall survival*) var 51 procent. Detta är naturligtvis mycket lovande resultat, men det finns en betydande misstanke att grundmaterialet är selekterat så att det är svårt att dra generella slutsatser, men resultaten är ändå väl så bra som de bästa i övriga världen[3].

Gemcitabin + S-1
I en retrospektiv serie av patienter med resektabla eller borderline pankreascancrar opererade 2006–2018 gavs två cykler gemcitabin och S-1 från och med 2014. Sammanlagt fick 73 patienter neoadjuvantbehandling (32 med ”resektabel” och 41 med ”borderline” tumörer) medan 145 opererades utan förbehandling. Neoadjuvantbehanling gav en genomsnittlig 17 procents minskning av tumörvolymen och 36 procents minskning av CA 19–9. Resultaten var lika i båda grupperna. Förbehandlingen gav signifikant ökad R0-resektioner, bättre livskvalitet under efterföljande adjuvantbehandling och i borderline-gruppen var överlevnaden förlängd tillsammans med adjuvantbehandlingen. Trots gynnsamma data ansåg författarna att det behövdes starkare neoajuvants.[4]

Gemcitabin + S1 + leucovorin
I ett första steg undersöktes resultaten av kombinationen på 49 patienter med avancerad pankreascancer (19 lokalt avancerade och 30 metastaserande). Den mediana överlevnaden (*overall survival*) var 21 månader och överlevnad utan ytterligare symtom (*progession free survival*) var 11 månader. Grad 3 och 4 toxicitet uppträdde hos 22 procent avseende neutropeni och 14 procent stomatit.[5]

På basen av ovanstående gavs 23 patienter med borderline pankreascancer neoadjuvantbehandling med kombinationen. Resultaten bakades ihop med 14 neoadjuvantbehandlingar med gemictabin + nab.pavlitaxel. Resektion utfördes slutligen i 23 patienter varvid R0-resktion uppnåddes i alla utom 3. Fjorton av de rececerade patienterna fick dessutom adjuvantbehandling med gemcitabin eller S-1. Efter 15 månader hade 61 procent av patienterna fått recidiv; den recidivfria överlevanden var 9 månader[6].

Radiotherapy + S-1
Mellan 2008 och 2018 gavs 50,4 Gy plus S-1 till 28 patienter av 118 möjliga som receserades för pankreascancer. Det skedde ingen randomisering, men i efterhand tycks stagingen med exempelvis borderline-fall vara lika i båda grupperna. I neoadjuvantgruppen var 3-årsöverlevnaden 77 procent mot 54 procent för övriga, vilket var en signifikant skillnad[7].

Gemcitabine + Nab-paclitaxel
Av 69 patienter med borderline pankreascancer 2010–2017 fick 31, inte randomiserat, gemcitabin och Nab-paclitaxel preoperativt, medan de övriga 26 opererades utan förbehandling. Grupperna var i stort jämförbara. Av de 31 resecerades 27 slutligen och i alla fall som R0, mot 77 procent i den inte förbehandlade gruppen. Den mediana överlevnaden var 838 gentemot 373 dagar och symtomfri överlevnad 633 mot 170 dagar[8].

KOREA

Gemcitabin + radioterapi
I en av de första randomiserade studierna av neoadjuvantterapi vid *borderline resectable pancreatic cancer (BRPC)*, randomiserades 110 patienter till antingen kirurgi utan förbehandling eller gemcitabin plus 54 Gy extern strålning följt av kirurgi. Vid den första utvärderingen av tvåårsresultat 23 respektive 27 patienter randomiserade. Gruppen som fått neoadjuvantbehandling hade en medianöverlenad på 21 månader mot 12 månader i gruppen som enbart fått kirurgi. Tvåårsöverlevnaden var 41 procent gentemot 26 procent och R0-resektionsfrekvensen 52 visavi 26 procent. Vid denna interimsamanlys avslutades den fortsatta rekryteringen till studien[9].

Gemcitabin gentemot FOLFIRINOX
110 patienter fick neoadjuvant terapi vid borderline pankreascancer 2010–2018. Trettiofem patienter fick 35 gemcitabin och 65 FOLFIRINOX, inte randomiserat. Tvåårsöverlevnaden var 70 procent med en medianöverlevnad på 35 månader. FOLFIRINOX-behandling gav 81 procents tvåårsöverlevnad mot 56 procent för gemcitabin, trots att frekvensen R0 var lika i grupperna. Gemcitabin och mikroskopisk venös invasion var negativa prognostiska faktorer för tvåårsöverlevnad[10].

KINA

Roboticerad CT-avläsning efter neoadjuvantbehandling
Sextioen patienter med pankreascancer genomgick CT före och efter neoadjuvantterapi. Man kunde där med avancerade avläsningsprogram med CT få goda korrelationer till histopatologiskt respons respektive storleksminskning och prognos efter operation[11].

SAMMANFATTNING

Teoretiskt är neoadjuvantbehandling vid pankreascancer, särskilt vid lokalt tveksamt resekabla fall, mycket tilltalande. Hittills finns bara en randomiserad studie redovisad[9] och då endast som delredovisning. Den visar en fördubbling av överlevnaden jämfört med gruppen utan neoadjuvant terapi. Detta är överlevnadstid i samma storleksordning som vid adjuvantterapi i stora och upprepade studier – men adjuvantbehandlingen har fördelen av att vara etablerad. Dessutom kan det diskuteras vilket cytostatika och om radioterapi skall användas och om neoadjuvant terapi skall följas av adjuvantbehandling.

Fortfarande finns således inte underlag för att rekommendera neoadjuvant terapi vid sannolikt resektabel exokrin pankreascancer utanför kontrollerade studier, men det finns tillräckligt mycket data för en försiktig optimism och nästan en skyldighet att ställa upp med de patienter som finns för att ingå i studier.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

REFERENSER

1. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, Mino-Kenudson M, Quadan M, Klaiber U, Weniger M, Hintz U, Warshaw AL, Hackert T, Lillemoe KD, Strobel O, Fernández-Del Castillo C. Better prediction of post-resection survival after neoadjuvant treatment (NAT) in pancreatic cancer: the PANAMA (PAncreatic cancer NeoAdjuvant Massachusetts)-score. Pancreas 2019; 48: 1438.

2. Maeda S, Chawla A, Yin L, Burkhart RA, Burns WR, He J, Cameron JL, Park EJ, Girgis MD, Wianberg ZA, Hines OJ, Fernández-Del Castillo C, Qadan M, Lillemoe KD, Ferrone CR, Wolfgang CL, Yu J, Donahue TR. The impact of treatment effect on survival is different in patients with pancreatic cancer who recive neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy. Pancreas 2019; 48: 1484.
3. Nakamura T, Kawakami H, Takahasi K, Kimura Y, Hayashi T, Ishiwatari H, Kotoya M, Goto T, Yamakita K, Sakuhara Y, Magushi H, Hirano S. A phase II trial of neoadjuvant S-1 therapy in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: HOPS-R01. Pancreas 2019; 48: 1496.

4. Aoki T, Mori S, Sakuraoka Y, Suzuki T, Nishi Y, Arakawa T, Shimizu T, Tago K, Park KH, Harada N, Shiraki T, Iso Y, Kubota K. Efficay of neoadjuvanty chemotherapy using gemcitabine and S-1 for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. Pancreas 2019; 48: 1404.

5. Saito K, Isayama H, Nakai Y, Takahara N, Ishigaki K, Takeda T, Hakuta R, Saito T, Uchino R, Kishikawa T, Hamada T, Mizuno S, Sasaki T, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) therapy in patients with advanced pancreatic cancer. Invest New Drugs 2019; 37: 338-44.

6. Saito K, Nakai Y, Arita J, Kazunaga I, Takahara N, Hasegawa K, Koike K. Pathological response and adjuvant chemotherapy are prognostic factors for relapse free survival after neoadjuvant chemotherapy in borderline resectable pancreatic cancer with arterial involvement. Pancreas 2019; 48: 1513-4.

7. Miki A, Sakuma Y, Yoshida A, Sasanuma H, Endo K, Morishima K, Lefor AK, Kitayama J, Sata N. Clinical impact of preoperative chemo-raditotherapy for carcinoma of the pancreas. Pancreas 2019; 48: 1490.

8. Miyasaki Y, Ohtsuka T, Kimura R, Moi Y, Nakata K, Nakamura M. Impact of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus Nab-paclitaxel on the treatment for borderline resectable pancreatic cancer. Pancreas 2019; 48: 1492.

9. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, Oh DY, Chie EK, Lee JM, Heo JS, Park JO, Lim DH, Kim SH, Park SJ, Lee WJ, Koh YH, Park JS, Yoon DS, Lee IJ, Choi SH. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. Ann Surg 2018; 268: 215-22.

10. Choi YJ, Kang JS, Byun Y, Kim HS, Han Y, Kim H, Kwon W, Jang JY. Clinival outcomes of the borderline resectable pancreatic cancer according to the neoadjuvant chemo.regimens: gemcitabine versus FOLFIRINOX. Pancreas 2019; 48: 1414.

11. Li X, Tang T, Liang T, Bai X. Pancreatic cancer: assessment of neoadjuvant chemotherapy outcome based on radiomics of pretreatment computed tomgraphy. Pancreas 2019; 48: 1476.

Instruktionsfilmer
inom **ONKOLOGI**

– för dig och dina patienter

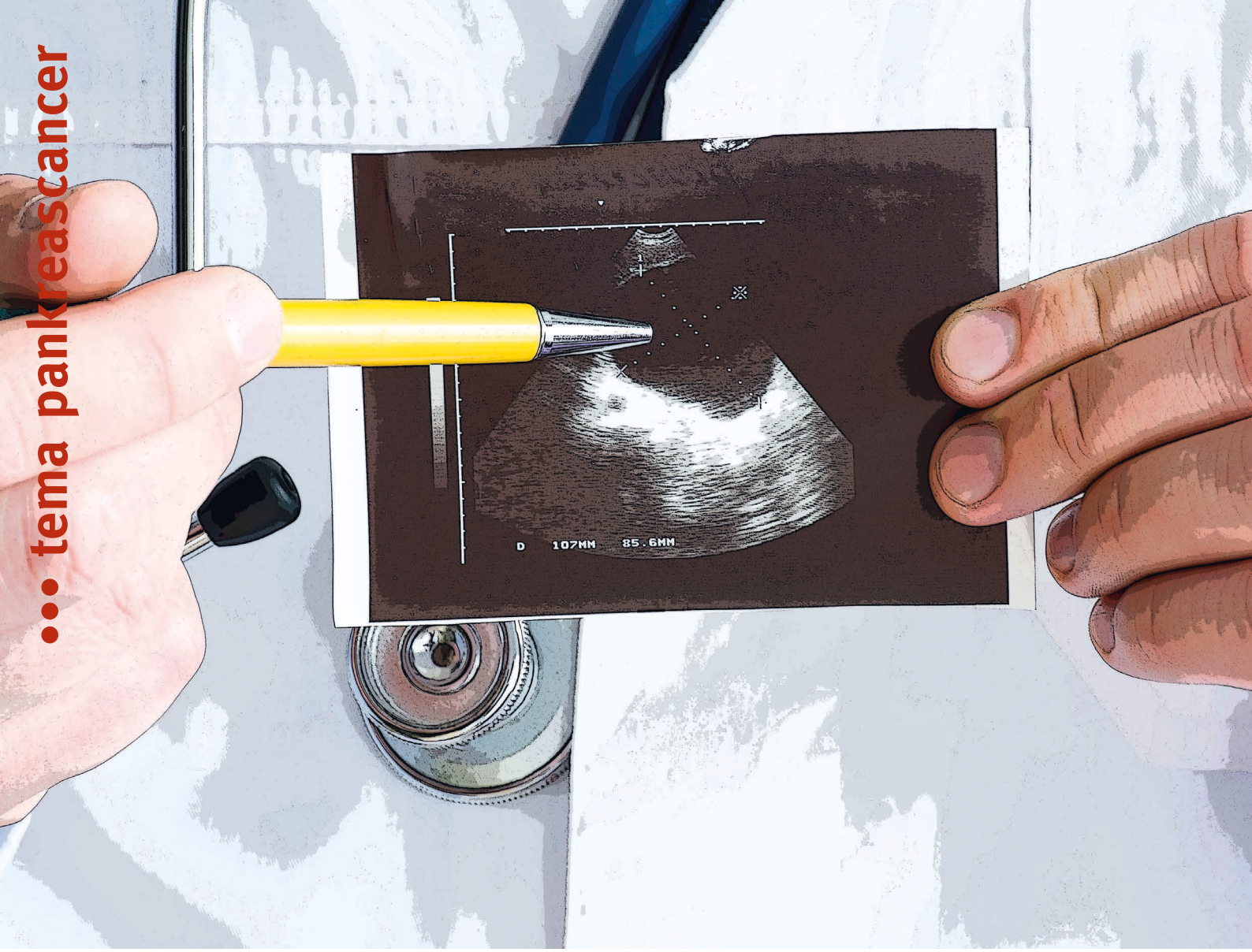
Även som APP

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

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se



Forskning kring **IPMN** har lett till mycket ny kunskap

Cystor i pankreas var vid tiden före CT och ultraljud liktydigt med pseudocystor, det vill säga cystor i samband med akut eller kronisk pankreatit. Ju mer CT, ultraljud och MR utvecklats desto fler cystiska förändringar har påvisats och desto mer har de under senare år utfyllt de multidisciplinära tumörkonferenserna för pankreas – ibland i så hög grad att tid inte finns i tillräcklig grad för diskussion av de ”verkliga” pankreascancrarna. Å andra sidan har forskningen kring de ”nytillkomna” mucinösa cystorna, huvudsakligen intraduktala papillära mucinösa neoplasier (IPMN) lett till mycket ny kunskap om exempelvis tumörgenes och tumörprogession.

I ett oselekterat material på Irland av patienter som genomgick CT med tunna snitt av buken utan att ha anamnes på eller symtom talande för pankreassjukdom visades vid eftergranskning 73 av 2 832 konsekutiva patienter – det vill säga 2,6 procent – ha cystiska pankreastumörer[01]. Med en likartad metod undersöktes 2 803 holländska patienter (utan symtom på pankreassjukdom) med MR[02] varvid man fann cystiska pankreastumörer hos 66 (2,4 procent). Sammantaget finns det alltså data som talar för att en av 40 asymptomatiska vuxna har mucinösa pankreascystor – of-

tare och fler ju äldre personer man undersöker – varav huvudparten är IPMN. Även om endast en liten andel av dessa personer har eller kommer att få cancer utgående från en IPMN är det viktigt att alla som behandlar pankreascancer känner till tumörformen.

Trots att IPMN är så helt dominerande i pankreatologens vardag idag är den första vetenskapliga rapporten – vid bortseende från fallbeskrivningar – daterad så sent som 1992[03]. Det var japaner från Sendai som skrev om 12 fall av tumörer som utgick från pankreas huvudgång eller större sidogångar resulterande i dilaterade gångar fulla med slem och epitel som kunde gå över i cancer i ett dysplasi-cancermönster.

Samma grupp beskrev två år senare[04] med immunohistokemisk teknik den gradvisa övergången från normalt epitel via mild dysplasi till grav dysplasi talande för att de mucinösa cystorna kunde vara förstadier till cancer.

Det är naturligtvis inte sannolikt att IPMN är en helt ny sjukdom, utan snarare representerar en diagnos man tidigare inte kunnat särskilja från andra pankreassjukdomar. På Mayokliniken återundersöktes därför alla pankreascancerpreparat från 1960–1980. Man fann då 21 IPMN bland cirka 4 000 histologiska pankreasundersökningar: 4 adenom, 4 borderline-tumörer och 21 IPMN-cancrar[05].

DEFINITION OCH KLINIK VID IPMN

År 2004 redovisades den första större kliniska IPMN-studien[06] – inte oväntat från Japan. Samlingsmaterialet bestod av 1 379 patienter. Man fann att hög ålder, pankreassymtom, riklig slemsekretion, stor storlek på cystorna, lokalt förtjockade cystväggar, kraftig dilatation av pankreasgångar och cystor utgående från pankreas huvudgång gav indikation om malignitet. Femårsöverlevnaden var 100 procent vid adenom och minimala cancrar men bara 38 procent vid invasiva cancrar.

Samma år publicerades resultaten av en konsensuskonferens[7] med deltagande av alla de mest namnkunniga aktörerna om IPMN från USA, Europa och Japan. Där poängterades att IPMN kan vara ett viktigt förstadium till pankreascancer, och presenterades den första internationellt accepterade klassifikationen, fastslogs kriterier för diagnosen och rätades ut en rad tvetydigheter.

PROGNOS OCH PATOGENES

Nästa dokumenterade steg framåt kom 2011 då man relaterade den histopatologiska bilden till prognosen[08]. Man klassificerade 101 IPMN till intestinal typ, 139 till gastrisk, 24 till onkocytisk och 19 till pancreatobiliär typ. Typerna med bäst prognos var den gastriska (95 procents överlevnad vid 5 år efter resektion), intestinal typ (89 procent femårsöverlevnad) och oncocytisk (84 procent) medan den intestinala typen hade signifikant kortare postoperativ överlevnad (52 procent). Stadium hade fortfarande högst prognostiskt värde, men därnäst kom morfologisk typ.

Samma år sekvenserades hela IPMN-exom[09] och visades att mutationer för GNAS var typiskt för IPMN: 41 procent av IPMN-tumörerna hade mutationen mot 0 procent hos ”vanlig” pankreascancer. De G-proteiner som kodades av de muterade proteinerna påverkade de fosforylerade substraten till protenkinaser ledande till förändring av cAMP. Senare kunde man finna att GNAS-mutationer kompletterades med tre andra, vilka var och en kunde relateras till tumörtyp och prognos.

Kunskapen om GNAS-mutationerna har lett till en djurmodell där kombinationen av muterat GNAS och muterat KRAS givit IPMN-lika tumörer[10]. Det finns därför anledning att tro att även KRAS-mutationer är viktiga för IPMN-carcinogenesen.

Det är idag väl accepterat att IPMN har grunden i en systemsjukdom som åtminstone engagerar hela pankreas huvudgång. Det innebär att om en IPM-cancer receseras genom en pankreatoduodenektomi måste man i princip vara beredd att följa upp patienten för all framtid eftersom det finns en signifikant risk för recidiv i den kvarvarande pankreasresten. Det kräver också kvalificerade kirurger eftersom reoperationer är än mer riskfyllda än primäroperationen, vilket innebär att indikationen måste vara stark för kirurgi[11].

”Trots att IPMN är så helt dominerande i pankreatologens vardag idag är den första vetenskapliga rapporten – vid bortseende från fallbeskrivningar – daterad så sent som 1992.

ÖVERSIKT VID SENASTE APA-MÖTET

Carlos Fernández-Del Castillo, den idag ledande pankreaskirurgen vid Massachussets General Hospital, redovisade att under de senaste åren har publicerats cirka 200 vetenskapliga artiklar om IPMN per år. Han beskrev att idag är var tionde pankreasoperation vid hans sjukhus riktad mot en IPMN. Av de senaste 629 resektionerna utfördes 60 procent enligt Whipple, vilket lett till fistlar i 21 procent av fallen och med en postoperativ mortalitet på 1,9 procent. Detta får betecknas som en hög siffra med tanke på att endast 56 procent av de opererade hade invasiv cancer. Han pekade på de frågeställningar som var mest angelägna att få besvarade:

- Hur är naturalhistorien vid branch duct IPMN?
- Vilken andel av ”vanlig” pankreascancer uppstår från början i en IPMN?
- Hur vanligt är det att patienter med IPMN samtidigt har pankreascancer?
- Vilka genetiska förändringar är avgörande för cancerutvecklingen i IPMN?
- Måste man följa alla patienter med påvisade IPMN?
- Måste *alla* IPMN med hög risk för cancer opereras?

- Vilken roll spelar ålder och cyststorlek för uppföljningsbesluten?

En av de mest intressanta nyheterna Fernández-Del Castillo presenterade var att av IPMN <15 mm så minskade malignitetsrisken för vart ytterligare år – även om naturligtvis den kumulativa risken ökade. Sammantaget var den dock bara 0,2 procent efter 5 år, vilket innebär att man måste värdera kostnaderna för regelbunden uppföljning för dessa små IPMN.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

I ett material om 223 IPMN diagnostiserade 2004–2014 med initial storlek 13 + 6 mm (ingen större än 30 mm) med en median uppföljningstid på 104 månader (knappt 9 år) var den kumulerade risken för malignifiering 0,9 procent. Ingen av de cystiska förändringarna ökade mätbart (på CT) det första året. I de fall cystan var 20 mm eller mindre vid diagnosställandet tillkom inga indikationer för operation.

Det finns idag således mycket data talande för att man kan vara återhållsam med uppföljning av små IPMN utan malignitetstecken vid diagnostillfället, i synnerhet de första åren. Rent matematiskt måste man göra minst 2 500 CT-undersökningar för att hitta en IPMN med övergång i cancer, vilket motsvarar en kostnad på mellan 10 och 15 miljoner kronor i röntgenkostnader. Huruvida detta är dyrt eller inte kan diskuteras.

ÅTERFALL EFTER OPERATION AV IPMN

Från Japan (Hirono S, Wakayama) redovisades en multicenterstudie (11 kliniker) som opererat 1 074 patienter för IPMN 1996–2014 varav 155 (14 procent) hade fått återfall, antingen i den kvarvarande körteln eller extrapankreatiskt. Det rörde sig i grundmaterialet om branch-type i 47 procent av fallen och mixed type i 36 procent. De viktigaste riskfaktorerna för återfall var lokalisation av IPMN i svans eller kropp av pankreas, pankreasgång > 10 mm samt om PAD av den resecerade delen visat invasiv cancer eller höggradig dysplasia. En tredjedel (34 procent) av de 70 med höggradig dysplasia fick sitt återfall i cancer minst 5 år efter primäroperationen. Intressant var att av de fall där man påvisade ett återfall i cancer opererades endast hälften, men medianöverlevnaden för den obehandlade gruppen var trots det flera år.

REFERENSER

01. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. Am J Roentgenol 2008; 191: 802-7.

02. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, van Heel E, Klass G, Fockens P, Bruno MJ. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 806-11.

03. Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. Cancer 1992; 70: 1505-13.

04. Furukawa T, Chiba R, Kobari M, Matsuno S, Nagura H, Takahashi T. Varying grades of epithelial atypia in the pancreatic ducts of humans. Classification based on morphometry and multivariate analysis and correlated with positive reactions of carcinoembryonic antigen. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 227-34.

05. Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, Chari ST, DiMagno EP, Urrutia R, Smyrk TC. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? Pancreas 2003; 26: e55-8.

06. Suzuki Y Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, Sunamura M, Furukawa T, Yanagisawa A, Ariyama J, Takada T, Watanabe H, Suda K. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 2004; 28: 241-6

07. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004; 28: 977-87.

08. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, Morohoshi T, Egawa S, Unno M, Takao S, Osako M, Yonezawa S, Mino-Kenudson M, Lauwers GY, Yamaguchi H, Ban S, Shimizu M. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Gut 2011; 60: 509-16.

09. Furukawa T, Kuboki Y, Tanji E, Yoshida S, Hatori T, Yamamoto M, Shibata N, Shimizu K, Kamatani N, Shiratori K. Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Sci Rep 2011; 1: 161.

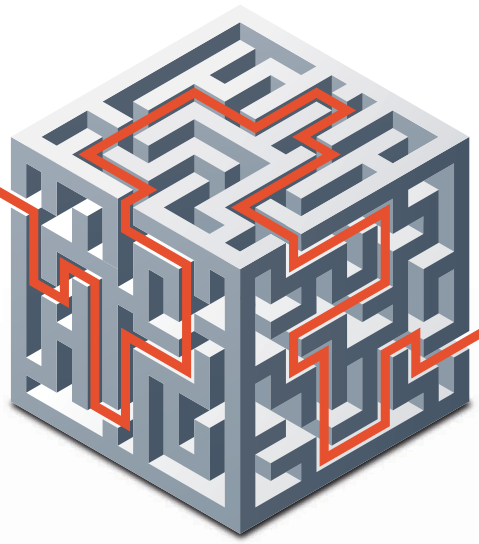
10. Taki K, Ohmuraya M, Tanji E, Komatsu H, Hashimoto D, Semba K, Araki K, Kawaguchi Y, Baba H, Furukawa T. GNAS(R201H) and Kras(G12D) cooperate to promote murine pancreatic tumorigenesis recapitulating human intraductal papillary mucinous neoplasm. Oncogene 2016; 35: 2407-12.

11. Lim J, Allen PJ. The diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: has progress been made? Updates Surg 2019; 71: 209-16.

12. Ahn DW, Lee SH, Paik WH, Jeong JB, Ryu Kin YT. Optimal follow-up of incidental pancreatic cystic lesions: clinical outome after long-term follow-up. Pancreas 2019; 48: 1401.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

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

LIVETS KRYMPANDE

På film och TV är livets slut oftast dramatiskt och spektakulärt, och för många människor förefaller detta vara en verklighet: snabba dödsfall på akutmottagningar respektive efter en skottväxling eller ”vackra” där de sorgsna anhöriga står kring sängen och den döende säger några tänkvärda ord innan han eller hon vänder sig om och tar sitt sista andetag.

Om det vore som ovanstående kanske många lättare skulle förlika sig med att det egna livet kommer att ta slut en gång, men eftersom det inte är så för exempelvis flertalet cancerpatienter kan det vara viktigt att visa fram en motbild. Den behöver inte vara mer skrämmande men den ger ett annat perspektiv och den ger en annan möjlighet för den obotligt sjuke att förbereda sig. Låt oss kalla denna bild för det ”krympande livet” och se det ur den döendes synvinkel och med utgångspunkt från en cancersjukdom.

För en stor del av dem som drabbas av en cancersjukdom kommer beskedet efter någon tid av dåligt mående som föranlett läkarbesök och utredningar. De flesta har då haft en misstanke om att det kan ha varit något allvarligt fel och oroat sig för det. Trots det har livet gått vidare och den sjuke intalar sig på något sätt att detta tillstånd är en parentes i livet – det vill säga något med en början och något med ett slut. Ofta finns det visserligen en betydande rädsla för att det kan ”vara något farligt” men en ännu större förhoppning om att ”det kommer att ordna sig.”

När cancerbeskedet slutligen kommer reagerar de drabbade olika; intellektuellt betraktande, förnekande, ifrågasättande, passivt, hyperaktivt, undergivet, uppgivet, eller på annat sätt – men alla kommer vidare efter beskedet eftersom livet är så beskaffat. Och … livet fortsätter i huvudsak så som det brukat förlöpa på något märkligt sätt. De flesta kommer faktiskt att leva som om sjukdomen vore som en parentes i livet, och att sjukdom och behandling bara är något tillfälligt.

Därför kommer nästa ”hårda” informationstillfälle att snarast bli ännu hårdare: ”Vi har uttömt behandlingsmöjligheterna vid denna form av cancer. Det finns inte mer botande terapier, men vi ska se till att hålla symtomen borta …” Detta är ett värre besked än det första, för nu ser de cancersjuke så tydligt att livet bara har en kort sträcka kvar (även om också den tidens längd oftast överskattas). Beskedet har vanligen den sjuke anat redan innan det slutligen kom, men från att ha kunnat karaktäriseras som ett om blir det nu i stället frågan om ett *när*.

I denna fas skalas mycket av omgivningen bort. En del personer går aldrig mer till arbetet, hobbyn eller föreningslivet, några – färre – går dit för att säga adjö. Istället kommer livet att fokuseras på maken eller makan, syskonen, barnen och de närmsta vännerna. De ytliga vännerna – och nästan all annan ytlighet – blir ointressant, medan de små vardagligheterna i hemmet, kanske trädgården, sommarstugan eller liknande, ägnas den tid och kraft som finns.

SLUT

Inte sällan upptäcker den cancerdrabbade små nära detaljer som kan ge glädje eller missnöje på ett sätt som tidigare varit ganska olikt personen ifråga.

I tiden som kommer därefter kommer de kroppsliga förhållandena att spela allt större roll. Även ”karlakarlar” och ”bestämda matronor” kommer att bekymra sig över viktnedgång, hosta, sömnsvårigheter, förstoppning och utseendeförändringar på ett sätt som vederbörande aldrig velat tala med andra om tidigare. Små symtomförändringar noteras och meddelas, och symtomlindrande mediciner blir viktiga – vare sig symtomen egentligen är svåra eller inte. Aptit, vikt och magtarmkanalens funktion visas mer intresse än någonsin förr. Vid denna tidpunkt försvinner oftast intresset för de människor som inte kommer till de sjuke; det finns föga intresse från patienten att själv söka upp någon. Kvar blir de allra närmaste, inkluderande de barn och barnbarn som kommer på besök.

I detta skede ser man också en annan aspekt av det krympande livet. Det borde ju finnas mycket tid för att läsa, se på TV och höra på radio – men intresset blir allt mindre. Först försvinner favoritlitteraturen, vare sig det rör sig om deckare, klassiska verk eller facklitteratur. Dagstidningen – i den mån den funnits i livet tidigare – blir oftast det sista som läses mer regelbundet. Nyheterna, även de i radio och TV, förlorar allt mer sin aktualitet, och inte ens favoritlagets resultat för den idrottsintresserade väcker så småningom några påtagliga känslor. Intresset för vad som händer andra försvinner.

Gradvis förloras initiativförmågan, och promenader runt bostaden och ut i trädgården är något som görs bara när vederbörande blir tillsagd. Visserligen kan du sjuke någon gång säga ”Det var skönt att komma ut” men i de flesta fall förefaller det kvitta. Utomstående kanske tänker sig att den cancersjuke ägnar mycket tid åt att tänka på sin förestående bortgång och kanske känner sig rädd för detta, men så tycks inte vara fallet. Det finns nästan ett ointresse för det också. För de som står närmast märks också ett påtagligt ointresse för dem – även den vanligen så närstående maken eller makan, barn och barnbarn ägnas bara uppmärksamhet och intresse under korta stunder. Den sjuke kanske lyssnar på dem när de säger något eller berättar något längre, men motfrågorna blir allt färre.

Det som tar längre tid är livets basala delar som att klä på sig, tvätta sig, äta, dricka och att röra sig även korta sträckor. Ätandet blir ointressant eftersom den sjuke har slutat vara hungrig, och aldrig så läckra och tidigare älskade maträtter kan inte längre uppamma någon glädje. Trots vikt- och kraftförlust blir ätandet nästan en plåga för patienterna när de anhöriga vill truga dem att äta. Intresset för alkohol är sedan länge försvunnet, och inte ens extra goda viner och favoritwhiskyn lättar upp livet. Avföring och vattenkastning tillmäts däremot intresse – kanske för att de är besvärligare nu än tidigare. De palliativa medicinerna efterfrågas som en del av den normala vardagen, men endast de som har svåra smärtor är riktigt nöjd med vad de får. Mest påtagligt är emellertid trötttheten och oviljan att företa sig någonting. Det slutar ofta med allt mer sängliggande med öppna eller slutna ögon. Frågar man vad den sjuke tänker på får man sällan något svar – kanske därför att det inte tänks ”aktivt” utan att tankarna får gå sin egen gång. Både kropp och själ är mer apatiska än oroliga och ledsna.

De anhöriga tillfrågas alltmer sällan hur de mår, och deras närvaro tycks efterfrågas mycket för att de behövs runt patienten rent fysiskt. Många har ju i detta skede hemsjukvårdare och det kan tyckas märkligt hur viktiga dessa blir för den sjuke – ibland efterfrågas de (vid förnamn) nästan mer än de anhöriga. Detta kan möjligen bero på att de anhöriga vill sin sjuke så väl och så mycket medan hemsjukvården mest gör det som måste göras men inte har tid med mera – den sjuke vill ha det lugnt och vara utan krav.

I tidningens dödsrunor står det ibland att den sjuke ”stilla somnade in”, vilket kan vara en bra beskrivning. Ännu riktigare är det vanligen att förklara att patienten gradvis försvann från livet – världen blev mindre och mindre, till slut blev den betydelselös och det som varit en människa upphörde att vara. Oftast lugnt och utan åthävor – medan vi andra blev kvar …

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

PRECISION
MEDICINE
BREAST CANCER
SYMPOSIUM 2019
October 25, 2019
Scandic Continental, Stockholm
PROGRAM
RSTMW030053

HER2-positiv bröstcancer:

Ny skonsammare neoadjuvant terapi

Lika effektiv men skonsammare neoadjuvant terapi mot HER2-positiv bröstcancer, förlängd överlevnad med checkpoint-blockad mot trippelnegativ bröstcancer samt betydelsen av fysisk aktivitet även under cytostatikaterapi. Det var några teman för 2019 års symposium om precisionsmedicin vid bröstcancer, som hölls i Stockholm den 25 oktober under ledning av Ana Bosch, onkolog och forskare vid L unds universitet och Jonas Bergh, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Thomas Hatschek presenterade den svenska studien PREDIX HER2 som visade att trastuzumab emtasin gav likvärdig effekt men mindre biverkningar än nuvarande neoadjuvant standardterapi mot HER2-positiv bröstcancer i stadium II och III.

Thomas Hatschek, docent och överläkare, Bröstcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset och institutionen för onkologi och patologi, Karolinska Institutet, Stockholm, redogjorde för data från den svenska studien PREDIX HER2[1], som presenterades vid 2019 års ASCO (American Society of Clinical Oncology). För närvarande rekommenderas neoadjuvant terapi vid HER2-positiv bröstcancer i stadium II och III. Nuvarande standardbehandling är kemoterapi plus trastuzumab och pertuzumab (DTB), som visat sig resultera i hög frekvens av patologisk komplett respons (45–80 procent beroende på subtyp av tumör och på vilka cytostatika som använts).

I fas II-studien PREDIX HER2 ingick 202 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer med en tumör större än 20 millimeter eller verifierade lymfkörtelmetastaser. Patienterna randomiserades till antingen neoadjuvant standardbehandling med sex kurer av docetaxel, trastuzumab och pertuzumab, (DTP) eller till behandling med trastuzumab emtansin (T-DM1). Behandlingarna gavs var tredje vecka. Vid utebliven respons eller svår läkemedelsrelaterad toxicitet under pågående behandling tillät protokollet byte till den andra behandlingen.

Båda grupperna fick postoperativ behandling med epirubicin och cyklofosfamid och därefter ytterligare 11 behandlingar med trastuzumab samt endokrin behandling i 5–10 år för patienter med hormonreceptor-positiv (HR-positiv) bröstcancer. Sammanlagt 190 kvinnor kunde utvärderas med avseende på patologisk komplett respons, pCR. Medianåldern var 52 år (26–74 år), och båda grupperna var likvärdiga när det gällde exempelvis tumörernas histologiska typ och grad. Knappt två tredjedelar av tumörerna var HR-positiva.

LIKVÄRDIG EFFEKT MEN BÄTTRE LIVSKVALITET

Totalt uppnåddes patologisk komplett respons (pCR) hos 45,3 procent av patienterna, 46,4 procent av de som fick standardbehandlingen DTP och 44,1 procent av de som fick T-DM1. Av de kvinnor vars tumörer var HR-positiva uppnåddes pCR hos 35,3 procent, 35,9 procent i DTP-gruppen och 34,6 procent i T-DM1-gruppen. Bland kvinnor med HR-negativa tumörer uppnåddes pCR hos totalt 62,0 procent, 66,7 procent i DTP-gruppen och 57,9 procent i T-DM1-gruppen.

Svåra biverkningar (grad 3–4) relaterade till behandlingen var betydligt vanligare i DTP-gruppen, 68 tillfällen jämfört med 16 tillfällen i T-DM1-gruppen. Febril neutropeni var också

XTD_2020_0001_SE 01.2020

PROSPER-studien visar att behandling med XTANDI:

- ger en signifikant längre metastasfri median-överlevnad på 21,9 månader jämfört med placebo (p<0.001)[2]
- signifikant fördröjer stigande PSA-värde med >33 månader jämfört med placebo (p<0.001)[2]
- signifikant fördröjer tiden till antineoplastisk behandling med 21,9 månader vid nmCRPC, jämfört med placebo (p<0.001)[2]

XTANDI är godkänt för behandling av vuxna män med:

- högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC).[1]
- metastaserad CRPC som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.[1]
- metastaserad CRPC vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.[1]

Referenser: 1. XTANDI SPC 10.2018. **2.** Hussain M et al. NEJM. 2018;378:2465–74.

Xtandi™ enzalutamid

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

betydligt vanligare hos de som fick DTP (28) än hos de som fick T-DM1. Forskarna konstaterade att neoadjuvant behandling med TDM-1 gav likartad effekt men mindre toxicitet än DTP, oavsett hormonreceptorstatus, och att T-DM1 har potential att bli en ny standard för neoadjuvant terapi.

I en separat livskvalitetsstudie[2] användes EORTC QLQ-C30 och EORTC-BR23 för att utvärdera de 190 kvinnornas upplevda livskvalitet efter de sex cyklerna av neoadjuvant terapi. För sju av de femton variablerna i EORTC QLQ-C30 och fem av sju subskalor i EORTC-BR23 visade resultaten statistiskt signifikanta fördelar för T-DM1-gruppen jämfört med DTP-gruppen. Alla statistiska skillnader var av moderat eller stor klinisk signifikans (10 eller fler skalpoäng). Forskarnas slutsats är att trastuzumab emtansin kan vara ett användbart behandlingsalternativ på grund av att terapin ger lägre toxicitet och förbättrad livskvalitet jämfört med DTP.

Sammanfattningsvis konstaterade Thomas Hatschek att resultaten från PREDIX HER2 inte visat några statistiskt signifikanta skillnader i pCR-frekvensen mellan den grupp av kvinnor som fått neoadjuvant behandling med docetaxel, trastuzumab och pertuzumab och den grupp som istället fått trastuzumab emtansin. I båda grupperna uppnådde kvinnor med HER2-postitiv och hormonreceptornegativ bröstcancer högre pCR-frekvens än de som både var HER2-positiva och ER- och/eller PR-positiva. Effekten var likartad oavsett tumörens storlek.

Däremot var antalet biverkningar färre och livskvaliteten betydligt bättre hos de kvinnor som fick behandling med T-DM1. Thomas Hatschek hoppades därför att resultaten från PREDIX HER2 kan bidra till en skonsammare, ”nedtrappad”, standard för neoadjuvant terapi vid HER2-positiv bröstcancer. Han framhöll dock att dessa data behöver verifieras genom liknande studier, och det behövs kompletterande analyser för att närmare identifiera de subgrupper av patienter som är lämpliga för behandlingsalternativet trastuzumab emtasin.

FYSISK TRÄNING UNDER CYTOSTATIKABEHANDLING

Det är inte så många år sedan som kvinnor med bröstcancer avråddes från intensiv fysisk träning under cytostatikaterapin, men resultat från inte minst svenska studier under senare år har gjort att denna inställning har ändrats. Det har bland annat visat sig att träning under cytostatikabehandlingen kan motverka en del av kemoterapins negativa effekter, exempelvis svår trötthet (fatigue) och nedsatt muskelstyrka.

Yvonne Wengström, sjuksköterska och professor vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle redogjorde för den randomiserade och prospektiva studien OptiTrain[3], där man utvärderat effekterna av två olika typer av träning under cytostatikabehandlingen och även undersökt om de positiva effekterna av träning kan bibehållas under en längre tid. I studien randomiserades 240 kvinnor med tidiga stadier av bröstcancer till tre olika grupper. Den ena gruppen genomgick moderat till intensiv aerobisk träning kombinerad med högintensiv intervallträning, AT-HIIT. Den andra gruppen utförde styrketräning (resistance training) kombinerad med högintensiv intervallträning, RT-HIIT. Båda gruppernas träning pågick i 16 veckor, två tillfällen per vecka som leddes av professionella instruktörer. Den tredje gruppen, kontrollgruppen, fick under denna period av cytostatikaterapin det sedvanliga omhändertagandet i vården och råd om att fysisk aktivitet är bra under pågående behandling, UC (usual care).

Med hjälp av frågeformulär som Piper Fatigue Scale, EORTC-QLQ-C30 och Memorial Symptom Assessment Scale utvärderades patienternas cancerrelaterade trötthet (fatigue), andra symtom och hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) före studiens start och efter 16 veckor[4]. Resultaten visade klara fördelar för såväl RT-HIIT-gruppen som AT-HIIT-gruppen, jämfört med UC-gruppen. De kvinnor som ingick i träningsgrupperna hade exempelvis efter 16 veckor signifikant mindre uttalad fatigue och mindre symtombörda än den grupp som fick sedvanligt omhändertagande.

Även en rad fysiologiska parametrar förbättrades hos de kvinnor som tränat i 16 veckor[5]. Särskilt i RT-HIIT-gruppen förbättrades muskelstyrkan signifikant, och smärtkänsligheten minskade. Båda träningsprogrammen var effektivare än ”usual care” när det gällde att förebygga viktuppgång och försämrad hjärt- och lungfunktion.

Med hjälp av biopsier från skelettmuskel hos sammanlagt 23 kvinnor från de tre studiegrupperna kunde man mer i detalj visa hur träningen motverkar de negativa effekterna av cytostatikaterapin[6]. Hos de kvinnor som fick sedvanligt omhändertagande försämrades en rad markörer för muskelcellers funktion, medan biopsierna från kvinnorna i träningsgrupperna visade på exempelvis bevarad muskelfiberarea, mitokondriefunktion och kapillärbildning.

POSITIVA EFFEKTER ÄVEN EFTER TVÅ ÅR

Nyligen publicerades en tvåårsuppföljning[7] av de kvinnor som deltog i OptiTrain-studien. Forskarna undersökte bland annat cancerrelaterad trötthet (fatigue), livskvalitet, symtom, muskelstyrka, hjärt- och lungfunktion samt kroppsvikt. Flera av de fördelar som påvisats för kvinnorna i träningsgrupperna efter 16 veckor kvarstod även efter två år. Jämfört med kontrollgruppen som fått sedvanlig vård hade RT-HIIT-gruppen exempelvis bättre muskelstyrka och lägre grad av fatigue, och AT-HIIT-gruppen hade lägre symtombörda och lägre kroppsvikt.

Enligt forskarna visar resultaten att det även kan ha långsiktiga fördelar för kvinnor med bröstcancer att ingå i ett träningsprogram under cytostatikaterapin. Jämfört med innan studien hade kvinnorna efter två år inte minskat sina fysiska aktivitetsnivåer. Men det var bara ett fåtal av kvinnorna som efter två år följde rekommendationerna om minst 150 minuters måttlig till intensiv fysisk aktivitet per vecka.

Yvonne Wengström nämnde även att nya forskningsdata tyder på att RT-HIIT-träning under cytostatikaterapi kan motverka den ökade inflammation som kemoterapin orsakar, och att detta kan vara en mekanism som förklarar träningens positiva effekter på cancerrelaterad fatigue. Det finns också teck-

Subventioneras endast för:

1) **behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.**
2) **behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.**

XTANDI™ 40 mg filmdragerade tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresumén). **Varningar och försiktighet**: Risk för krampanfall: Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom: Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnavbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. Samtidig behandling med andra läkemedel: Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresumén). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresumén) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om XTANDI administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresumén). Nedsatt njurfunktion: Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. Kraftigt nedsatt leverfunktion: En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresumén) kan öka. Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom: Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥ 45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet: För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresumén), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. Användning med kemoterapi: Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresumén); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. Överkänslighetsreaktioner: Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresumén). **Biverkningar:** Sammanfattning av säkerhetsprofilen: De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,4 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén). Lista över biverkningar i tabellform: Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni
	ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest
	mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben-syndrom
	mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall¥
	ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom†
	ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén)
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda
	ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mycket vanliga: frakturer‡
	ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

¥ Utvärderade avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med ”konvulsioner”, inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade avgränsade SMQs med ”hjärtinfarkt” och ”andra ischemiska hjärtsjukdomar”, inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlssyndrom, instabilt angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet ”fraktur” av skelettet.

Beskrivning av utvalda biverkningar: *Krampanfall:* I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 13 av 3 179 patienter (0,4 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Ischemisk hjärtsjukdom:* I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 2,5 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2018-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Yvonne Wengström redovisade resultat från sin forskningsgrupp som visat att intensiv fysisk träning under pågående cytostatikabehandling har en lång rad positiva effekter och förbättrar livskvaliteten hos kvinnor med bröstcancer.

en som tyder på att intensiv träning påverkar vissa biomarkörer gynnsamt så att risken för kardiotoxicitet orsakad av cytostatikabehandlingen minskar.

Yvonne Wengström betonade att det är viktigt att inte förlora muskelmassa under kemoterapin, och hon ansåg att intensiv fysisk aktivitet bör skrivas ut på recept (på samma sätt som för läkemedel) till så gott som alla som får adjuvant cytostatikabehandling. Effekterna av träning är extremt goda, och alla har fördelar av att träna två till tre gånger i veckan. Det finns dock vissa restriktioner, exempelvis ska man efter en cytostatikainfusion vänta i minst 48 timmar innan man tränar.

NEOADJUVANT BEHANDLING VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Professor Michael Untch, överläkare vid Helios Hospital Berlin-Buch, Tyskland, föreläste om modern neoadjuvant och adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Han betonade vikten av att tidigt uppnå patologisk komplett respons, pCR, och hänvisade bland annat till en studie som han själv ledde och som publicerades år 2011.[8] I denna fick 217 kvinnor med HER-2-positiv bröstcancer (≥ 2 cm eller inflammatorisk) neoadjuvant behandling med epirubicin och cyklofosfamid (fyra 3-veckorscykler) följt av paklitaxel (fyra 3-veckorscykler) och trastuzumab före operationen. Efter kirurgin fortsatte trastazumab-behandlingen i ett år.

Resultaten visade stora fördelar för de 39 procent kvinnor som uppnådde pCR (ingen kvarvarande tumör i bröst eller lymfkörtlar). Den treåriga sjukdomsfria överlevnaden (DFS) var 88 procent för dessa patienter, jämfört med 73 procent för de kvinnor som inte uppnådde pCR. Den totala treåriga överlevnaden (OS) var 96 procent respektive 86 procent. Multivariabel-analys visade att pCR var den enda signifikanta prognostiska faktorn för DFS.

Ett år senare publicerades den randomiserade fas II-studien NeoSphere[9], som bland annat visade att neoadjuvant behandling med både pertuzumab och trastazumab plus docetaxel ledde till att betydligt fler kvinnor uppnådde pCR (45,8 procent) jämfört med enbart trastuzumab plus docetaxel (29,0 procent). År 2014 publicerades en analys[10] av 12 internationella studier omfattande 11 955 kvinnor med bröstcancer. Man kunde där visa att associationen mellan uppnådd pCR och långtidsöverlevnad var starkast för de kvinnor som drabbats av aggressiva tumörtyper, förutom hormonreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer även trippelnegativ bröstcancer.

Michael Untch betonade att prognosen vid HER2-positiv bröstcancer är betydligt bättre för de kvinnor där den neoadjuvanta behandlingen resulterar i patologisk komplett respons.

TRASTUZUMAB EMTANSIN VID KVARVARANDE SJUKDOM

Michael Untch refererade också en nyligen publicerad fas III-studie[11] där trastuzumab emtansin (T-DM1) jämfördes med trastuzumab som adjuvant behandling till kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer som hade kvarvarande sjukdom efter neoadjuvant behandling med en taxan (med eller utan antracyklin) plus trastuzumab. Hälften av de 1 486 kvinnorna randomiserades till 14 cykler med T-DM1 och hälften till 14 cykler med trastuzumab.

Uppföljningen efter tre år visade att 12,2 procent i T-DM1-gruppen men nästan dubbelt så många, 22,2 procent, i trastuzumab-gruppen hade drabbats av invasiv sjukdom eller avlidit. Den invasiv-sjukdomsfria överlevnaden (iDFS) efter tre år var 88,3 procent för de kvinnor som fått T-DM1 jämfört med 77,0 procent för de som fått trastuzumab.

Michael Untch nämnde även studien APHINITY[12], där pertuzumab eller placebo gavs som tillägg till adjuvant standardbehandling (kemoterapi plus ett års behandling med trastuzumab) till kvinnor med lymfkörtelpositiv eller högrisk lymfkörtelnegativ HER2-positiv bröstcancer. Studien omfattade sammanlagt 4 805 kvinnor, 63 procent av dessa hade spridning till lymfkörtlarna och 36 procent hade hormonreceptornegativ sjukdom.

Vid treårsuppföljningen hade 171 kvinnor (7,1 procent) i pertuzumabgruppen fått återfall jämfört med 210 kvinnor (8,7 procent) i placebogruppen. Den invasiv-sjukdomsfria överlevnaden (iDFS) efter tre år var 94,1 procent för de kvinnor som fått tillägg med pertuzumab och 93,2 procent för de som istället fått placebo. I den subgrupp (63 procent) av patienterna som hade lymfkörtelpositiv sjukdom var motsvarande siffror för iDFS 92,0 procent jämfört med 90,2 procent. Bland biverkningar grad 3 eller högre var det framför allt diarré som var vanligare i pertuzumab-gruppen (9,8 procent) än i placebogruppen (3,7 procent).

Nyligen, vid bröstcancersymposiet i San Antonio i december 2019, presenterades en sexårsuppföljning[13] av APHINITY-studien (medianuppföljningstid 74,1 månader). Resultaten av denna uppdatering visade att iDFS efter sex år var 90,6 procent i pertuzumab-gruppen och 87,8 procent i placebogruppen. Den totala överlevnaden (OS) var 94,8 procent respektive 93,9 procent.

Skillnaderna mellan grupperna var störst bland de lymfkörtelpositiva kvinnorna. För dessa kvinnor som fått pertuzumab var iDFS 87,9 procent

Mitch Dowsett påpekade att nivåerna av Ki67 efter två veckors neoadjuvant endokrin terapi har stor prognostisk betydelse för kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

men 4,5 procent lägre, 83,4 procent, för de kvinnor som fått placebo. Bland de lymfkörtelnegativa kvinnorna skilde sig dock inte iDFS mellan pertuzumab-gruppen och placebogruppen, 95 procent respektive 94,9 procent. Forskarna konkluderade att tillägg med pertuzumab tycks ge kliniskt meningsfull förbättring för lymfkörtelpositiva kvinnor med HER2-positiv bröstcancer men att inga fördelar kan ses för patienter med lymfkörtelnegativ sjukdom.

INTERMEDIÄRA BIOPSIER VID NEOADJUVANT TERAPI

Professor Mitch Dowsett, chef för the Ralph Lauren Centre for Breast Cancer Research, Royal Marsden Hospital, Sutton, England, gick igenom olika former av neoadjuvant terapi. Förutom att minska tumörens storlek och därmed öka chanserna för bröstbevarande kirurgi ger preoperativ behandling möjlighet till dynamiska studier av bröstcancerns biologi och till att mäta tumörens svar på olika behandlingar.

Operationen brukar göras inom tio veckor efter påbörjad neoadjuvant terapi. En biopsi/excision efter cirka två veckor ger en uppfattning om terapieffekten och möjlighet att modifiera behandlingen. En senare intermediär biopsi kan ge svar på hur effektiv den förändrade terapin är, och även verkningsmekanismerna kan studeras.

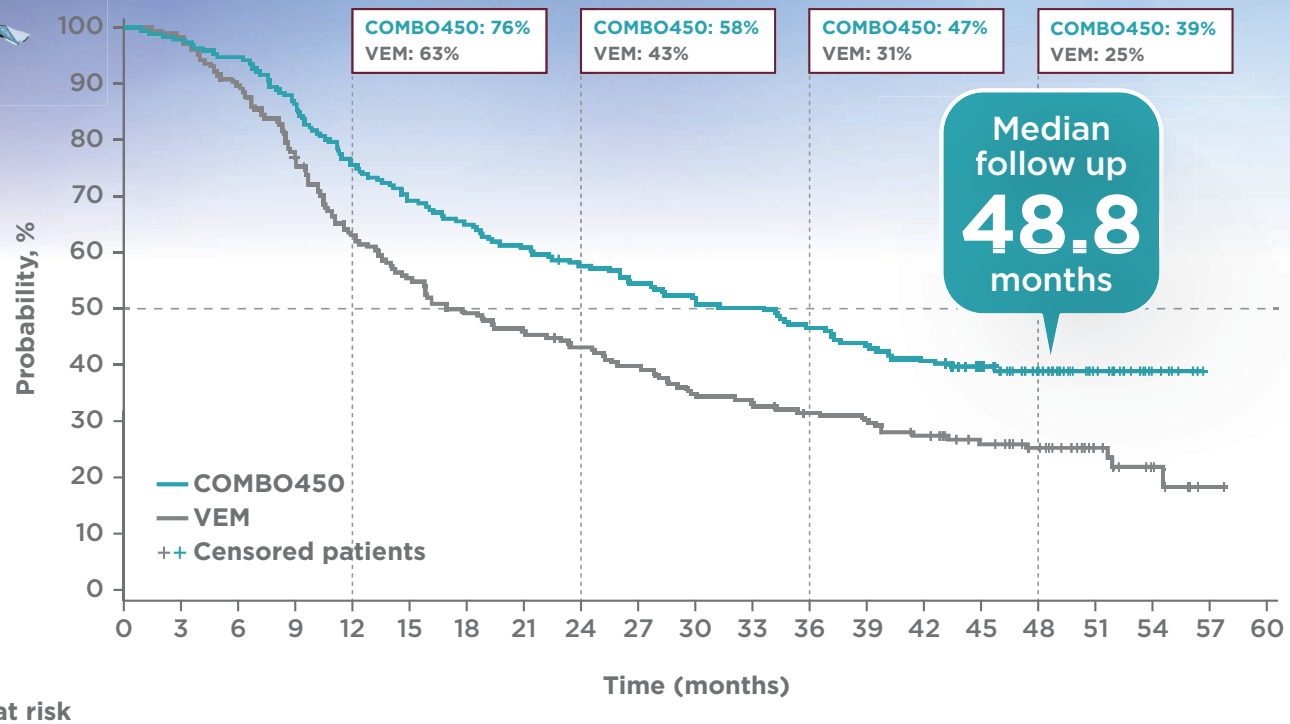
Mitch Dowsett påpekade att suppression av Ki67 vid neoadjuvant endokrin terapi till kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer är en validerad intermediär markör för nyttan av den senare adjuvanta hormonbehandlingen. Minskat uttryck av Ki67 efter två veckors neoadjuvant behandling är också förenat med lägre risk för återfall under endokrin terapi[14].

Betydelsen av Ki67-uttryck bekräftades även i den brittiska randomiserade fas III-studien POETIC (Peri-Operative Endocrine Therapy – Individualising Care)[15]. I studien randomiserades 2 976 postmenopausala kvinnor med östrogenpositiv bröstcancer till perioperativ endokrin terapi (med letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg dagligen) i 14 dagar före kirurgin och 14 dagar efter operationen. Till kontrollgruppen, som inte fick någon perioperativ endokrin terapi, randomiserades 1 504 kvinnor. Medianåldern var 67 år och 18 procent hade grad 3-tumörer, 39 procent var lymfkörtelpositiva och 61 procent hade tumörer mindre än två centimeter. Samtliga kvinnor fick sedvanlig adjuvant endokrin terapi.

Medianuppföljningstiden var 60,7 månader. Efter fem år var 90,9 procent i behandlingsgruppen och 90,3 procent

Ingår i läkemedels-förmånen

OS Landmark Data: COMBO450 vs VEM



Patients at risk

COMBO450	192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

COMBO450=encorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival.

- **Across arms, median follow-up for OS was 48.8 months (mo), with median OS of 33.6 mo (95% CI, 24.4–39.2) for COMBO450, 23.5 mo (95% CI, 19.6–33.6) for ENCO300, and 16.9 mo (95% CI, 14.0–24.5) for VEM**
- **Compared to VEM, COMBO450 decreased the risk of death by 39% (HR=0.61 [95% CI, 0.48–0.79])**
- **A landmark analysis showed a higher rate of OS for COMBO450 at year 1, 2, 3 and 4**

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.
För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se.

BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/10/19/0004

Per-Eystein Loenning konstaterade bland annat att CDK4/6-hämmare har visat sig förlänga överlevnaden hos kvinnor med metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer.

i kontrollgruppen återfallsfria. Den totala överlevnaden (OS) var 89,0 respektive 89,5 procent. Fjärrmetastaser observerades hos 7,3 procent i behandlingsgruppen och 8,2 procent i kontrollgruppen. Forskarna konkluderade att det inte fanns några statistiska belägg för att fyra veckors perioperativ endokrin behandling innebär några fördelar jämfört med ingen sådan behandling.

Däremot visade studien att nivåerna av Ki67 före och efter två veckors neoadjuvant endokrin terapi har stor prognostisk betydelse. Risken för återfall inom fem år var 4,5 procent för de kvinnor som hade lågt Ki67-uttryck både före och efter två veckors neoadjuvant behandling. Motsvarande risk var 8,9 procent för de som hade högt Ki67-uttryck före terapin men lågt efter två veckors behandling. Högst risk för återfall inom fem år, 19,6 procent, hade de kvinnor vars Ki67-uttryck var högt både före behandlingen och efter två veckors terapi. Forskarna drog slutsatsen att kvinnor som tillhör den sistnämnda gruppen bör komma i fråga för tillägg med kemoterapi och/eller för kliniska prövningar med nya läkemedel.

HÄMMARE AV SIGNALVÄG

Per-Eystein Loenning, professor vid Bergens universitet och överläkare vid Haukeland University Hospital, redogjorde för några av det senaste årets forskningsnyheter gällande östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Han konstaterade att det inte var lätt att göra ett urval, eftersom det varje vecka publiceras mellan 600 och 700 studier om bröstcancer. Han fokuserade på behandlingsstudier med läkemedel som påverkar signalvägen PI3K/Akt/mTOR samt på CDK-inhibitorer.

Aktivering av signalvägen PI3K/Akt/mTOR förekommer ofta i bröstcancer som är resistent mot endokrin terapi. Hämmare av mTOR, exempelvis everolimus, motverkar effektivt celltillväxt och proliferation men framkallar via en feedback-mekanism fosforylering av Akt, vilket kan leda till resistens mot mTOR-hämmare. I den randomiserade fas III-studien BELLE-3[16] gavs pan-PI3K-hämmaren buparlisib plus fulvestrant till 289 kvinnor med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som hade progredierat trots behandling med mTOR-hämmare. Kontrollgruppen, 143 kvinnor, fick placebo plus fulvestrant.

Resultaten visade betydligt längre progressionsfri överlevnad (median-PFS) i buparlisibgruppen, 3,9 månader jämfört med 1,8 månader i placebogruppen. Störst nytta av behandlingen hade patienterna med mutationer i

PIK3CA. Allvarliga biverkningar, exempelvis ASAT- och ALAT-förhöjning samt hyperglykemi, var dock betydligt vanligare bland de kvinnor som fick buparlisib och fulvestrant än bland de som fick placebo och fulvestrant.

I en annan randomiserad fas III-studie[17] jämfördes den selektiva PI3Kalfa-hämmaren alpelisib plus fulvestrant med placebo plus fulvestrant till kvinnor med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som tidigare fått endokrin terapi. Sammanlagt 573 kvinnor randomiserades, därav 341 som hade *PIK3CA*-mutationer. Bland dessa blev median-PFS 11 månader för alpelisib-fulvestrant-gruppen, jämfört med 5,7 månader i placebo-fulvestrant-gruppen. Men även i denna studie var biverkningar som hyperglykemi och diarré betydligt vanligare hos de kvinnor som fick alpelisib.

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD MED CDK-INHIBITORER

Per-Eystein Loenning nämnde en rad studier med CDK4/6-hämmarna palbociklib, ribociklib och abemaciklib, som är godkända för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonreceptorpositiv (och HER2-negativ) bröstcancer. CDK4/6-hämmarna har visat sig förlänga den progressionsfria överlevnaden, och nyligen presenterades också resultat gällande total överlevnad (OS).

I den randomiserade fas III-studien MONALEESA-3 gavs ribociklib plus fulvestrant respektive placebo plus fulvestrant till kvinnor med avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer som tidigare fått ingen eller en linjes behandling mot sin avancerade sjukdom. En uppdaterad analys[18] presenterades efter en medianuppföljningstid på 39,4 månader. Total överlevnad, median-OS, var betydligt bättre bland de kvinnor som fått ribociklib plus fulvestrant (median-OS ej nådd) än för de som fått placebo plus fulvestrant (40,0 månader). Fördelarna med ribociklib gällde alla subgrupper; bland de kvinnor som fått tidigt återfall och fick andra linjens behandling var median-OS 40,2 månader i behandlingsgruppen jämfört med 32,5 månader i kontrollgruppen.

Liknande överlevnadsfördelar rapporterades från den randomiserade fas III-studien MONARCH 2[19], där abemaciklib plus fulvestrant respektive placebo plus fulvestrant gavs till kvinnor med avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer som hade progredierat under tidigare endokrin terapi. Median-OS blev 46,7 månader för de kvinnor som fått abemaciklib och fulvestrant jämfört med 37,3 månader för de kvinnor som fått placebo och fulvestrant.

Per-Eystein Loenning summerade att behandling med CDK4/6-hämmare klart visat sig förlänga överlevnaden för kvinnor med metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer. Beträffande PI3K-inhibitorer återstår att se om kommande selektiva läkemedel kan förbättra effekten och/eller säkerhetsprofilen jämfört med oselektiva PI3K-hämmare.

TRIPPELNEGATIV BRÖSTCANCER

Alexios Matikas, forskare vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet, talade om sjukdomsdrivande biomarkörer vid trippelnegativ bröstcancer (TNBC) och hur denna svåra cancerform kan behandlas. Han inledde med att hänvisa till en översiktsartikel[20] som belyser heterogeniteten och komplexiteten hos trippelnegativ bröstcancer. En rad subgrupper av TNBC har identifierats på grundval av ett stort antal molekylära avvikelser, bland annat proteinuttryck, mRNA-signaturer och genetiska förändringar. Det har lett till nya potentiella angreppspunkter för läkemedel, och flera nya substanser testas för närvarande i kliniska fas I-III-studier.

Även Alexios Matikas betonade att pCR (patologisk komplett respons) efter neoadjuvant behandling är en mycket viktig prognostisk faktor. I en metaanalys[21] av 52 kliniska studier omfattande sammanlagt 27 895 kvinnor med bröstcancer hade de som uppnått pCR 69 procent lägre risk att få återfall jämfört med de som inte nått pCR.

Anmärkningsvärt var att tillägg med adjuvant kemoterapi enligt denna studie inte ytterligare förbättrade prognosen för de kvinnor som uppnått pCR. Den händelsefria femårsöverlevnaden (EFS) för de som uppnått pCR och som därefter fick adjuvant kemoterapi var 86 procent, och för de som uppnått pCR och därefter inte fick någon adjuvant kemoterapi var EFS 88 procent.

ADJUVANT BEHANDLING MED KAPECITABIN

I den randomiserade fas III-studien CREATE-X[22] gavs adjuvant standardterapi plus kapecitabin eller enbart adjuvant standardbehandling till kvinnor med bröstcancer som trots neoadjuvant behandling ej uppnått pCR. Den femåriga sjukdomsfria överlevnaden (DFS) för de kvinnor med trippelnegativ bröstcancer som ingick i studien blev 69,8 procent för de som fått tillägg med kapecitabin jämfört med 56,1 procent för kontrollgruppen. Motsvarande siffror för total överlevnad (OS) var 78,8 procent respektive 70,3 procent.

Dessa resultat skiljer sig från den randomiserade fas III-studien GEICAM/CIBOMA[23], omfattande 876 kvinnor med tidig trippelnegativ bröstcancer som genomgått kirurgi och standardkemoterapi. (Till skillnad från studien CREATE-X, där samtliga patienter fått neoadjuvant terapi men inte uppnått pCR, var det endast 20 procent av kvinnorna som fått neoadjuvant terapi, varav 25 procent uppnått pCR.) Hälften av kvinnorna fick som adjuvant terapi åtta cykler av kapecitabin och hälften ingen adjuvant behandling. Medianuppföljningstiden var 7,34 år.

För gruppen som helhet noterades inga statistiskt signifikanta skillnader; DFS efter fem år var 79,6 procent för de kvinnor som fick kapecitabin jämfört med 76,8 procent för kontrollgruppen. Motsvarande siffror för OS var 86,2 procent respektive 85,9 procent. Däremot var överlevnadsfördelarna med kapecitabin statistiskt signifikanta i den subgrupp av kvinnor som hade non-basal-like-TNBC. Bland dessa var DFS 82,6 procent för de som fått kapecitabin jämfört med 72,9 procent för kontrollgruppen, och OS var 89,5 procent respektive 79,6 procent.

IMMUNTERAPI MED PD1- OCH PD-L1-HÄMMARE

Immunologiska faktorer i själva tumören och den omgivande mikromiljön har stor betydelse vid trippelnegativ bröstcancer, och exempelvis tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs) är en be-

Alexios Matikas efterlyste nya biomarkörer vid trippelnegativ bröstcancer och även bättre validering av de markörer som nu används.

tydelsefull prognostisk och prediktiv markör. Det finns därför stora förhoppningar om att olika former av immunterapi, exempelvis så kallad checkpoint-blockad som Nobelprisbelönades år 2018, ska kunna förbättra behandlingen av TNBC. Under år 2019 godkändes också PD-L1-hämmaren atezolizumab för behandling av metastaserande PD-L1-positiv trippelnegativ bröstcancer (mer om detta nedan).

Alexios Matikas redogjorde för den randomiserade fas III-studien KEYNOTE-522[24] där tillägg med PD1-hämmaren pembrolizumab gavs som både neoadjuvant och adjuvant behandling till kvinnor med tidigare obehandlad, icke-metastaserad, TNBC. I studien fick 784 kvinnor neoadjuvant behandling först med karboplatin plus paklitaxel (fyra cykler under 12 veckor) och sedan med doxorubicin eller epirubicin plus cyklofosfamid (fyra cykler under 12 veckor), samt under dessa 24 veckor även pembrolizumab 200 mg var tredje vecka. Dessutom fick de efter operationen, som adjuvant behandling under 27 veckor, 200 mg pembrolizumab var tredje vecka. Kontrollgruppen, 390 kvinnor, fick tillägg med placebo istället för pembrolizumab både under den neoadjuvanta och adjuvanta fasen.

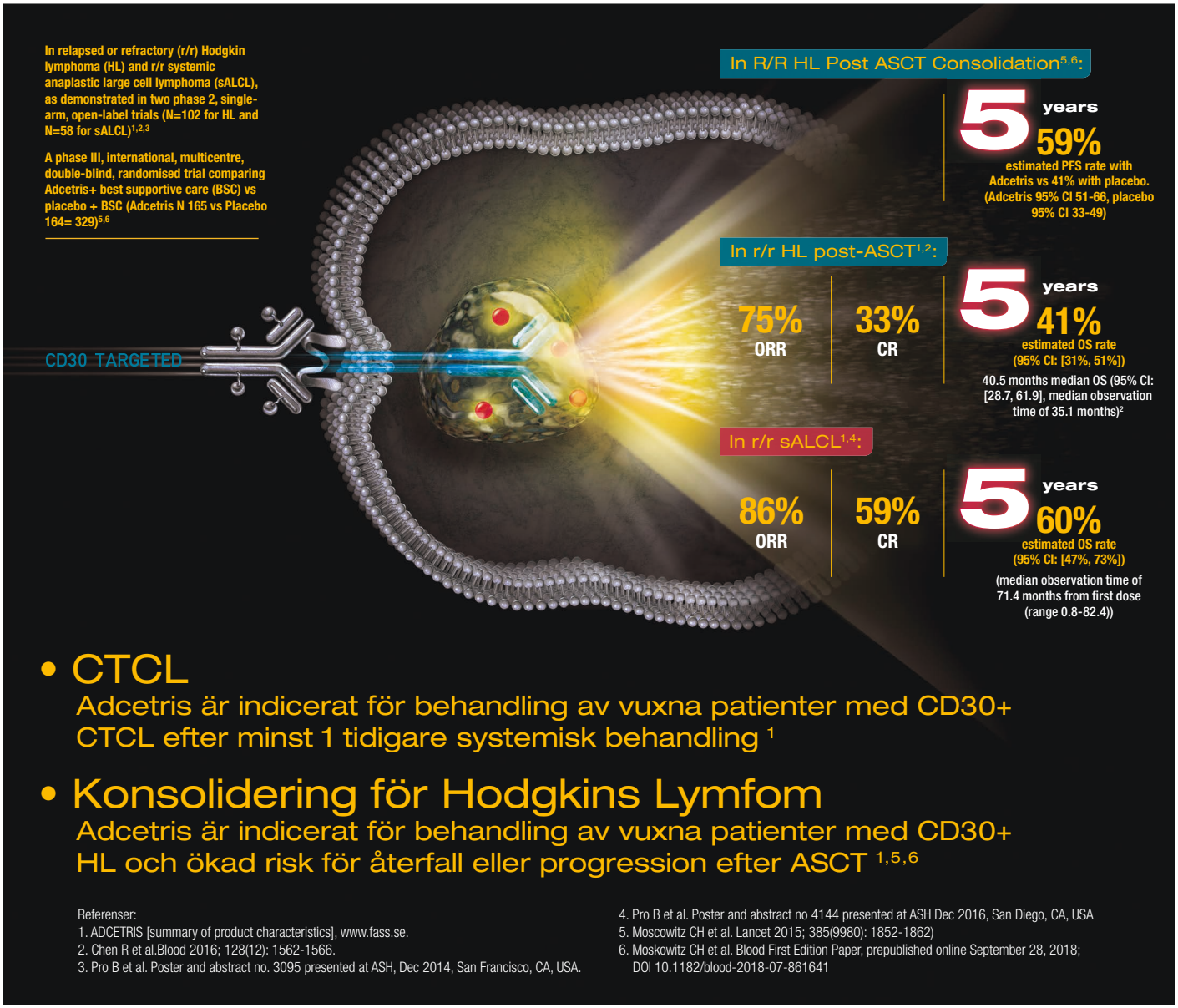
Efter en medianuppföljningstid på 15,5 månader, då definitiv analys gällande patologisk komplett respons kunde göras för 602 patienter, konstaterades statistiskt signifikanta fördelar för behandlingsgruppen. Av de kvinnor som fått tillägg med pembrolizumab uppnådde 64,8 procent pCR, jämfört med 51,2 procent bland de som istället fått placebo. För den subgrupp av kvinnor som var PD-L1-positiva var motsvarande siffror 68,9 procent respektive 54,9 procent, och för de som var PD-L1-negativa uppnådde 45,3 procent i behandlingsgruppen pCR jämfört med 30,3 procent i placebogruppen. Interimanalys av händelsefri överlevnad (EFS) visade också på en positiv, men inte statistiskt signifikant, trend för behandlingsgruppen.

Alexios Matikas nämnde även en rad andra läkemedelsstudier, bland annat med PARP-inhibitorer som olaparib, talozaparib och veliparib samt nya läkemedel som Akt-hämmare och MEK-inhibitorer. Han betonade att det finns stort behov både av nya biomarkörer och av förbättrad validering av de biomarkörer som nu används vid diagnostik och behandling av trippelnegativ bröstcancer.

MOLEKYLÄR TESTNING VID CHECKPOINT-BLOCKAD MOT TNBC

Johan Hartman, docent och forskare vid institutionen för onkologi-patologi,

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



- **CTCL**
  Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling [1]

- **Konsolidering för Hodgkins Lymfom**
  Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT [1,5,6]

Referenser:
1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al.Blood 2016; 128(12): 1562-1566.
3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.
4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA
5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862)
6. Moskowitz CH et al. Blood First Edition Paper, prepublished online September 28, 2018; DOI 10.1182/blood-2018-07-861641

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikroppskonjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för vuxna patienter med tidigare obehandlat CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i stadium IV i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):
1. efter ASCT eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD] administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.
För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikation, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 6 februari 2019

SE/ADC/0619/0016 juni 2019

Takeda ONCOLOGY
Takeda Pharma AB, Björnstigen 87, P.O Box 3131, 169 03 Solna, tel 08-731 28 00, fax 08-765 98 96, www.takeda.com

ADCETRIS®
brentuximab vedotin

Johan Hartman berättade om immunterapi mot trippelnegativ bröstcancer och om olika tekniker för att förutsäga effekten av behandlingen.

Karolinska Institutet, redogjorde för nya möjligheter till molekylär diagnostik i samband med den nya behandlingen med checkpoint-blockad, exempelvis PD1-hämmare och PD-L1-hämmare. Han betonade att bröstcancrar är mycket heterogena, såväl intertumoralt som intratumoralt. Samma tumör kan innehålla flera olika subkloner, och under metastasering ökar antalet mutationer och subkloner[25]. Heterogeniteten är mest utpräglad i trippelnegativa bröstcancrar.

Under senare år har det genomförts ett stort antal studier med immunterapi mot trippelnegativ bröstcancer. Johan Hartman beskrev den komplexa immunologiska balansen i tumörernas mikromiljö; om de antitumorala faktorerna överväger kan tumörväxten hämmas, men om den intratumorala immunosuppressionen dominerar kan tumören växa. Regleringen av de viktiga T-cellerna sker genom en mängd aktiverande och hämmande signaler. En viktig inhiberande faktor är liganden PD-L1 som uttrycks på tumörceller och immunceller i tumörens mikromiljö och som underlättar för tumörcellerna att smita undan immunförsvarets attack.

De nya PD1-hämmarna och PD-L1-hämmarna (exempelvis atezolizumab, durvalumab, nivolumab och pembrolizumab) blockerar interaktionen mellan liganden PD-L1 och receptorn PD1. Resultatet blir att en viktig ”broms” för immunförsvaret upphävs. Därmed ökar T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion så att T-cellerna mer effektivt kan angripa tumörcellerna.

PD-L1-HÄMMARE FÖRLÄNGDE ÖVERLEVNAD VID SPRIDD TNBC

Johan Hartman refererade den randomiserade fas III-studien IMpassion 130[26], där man för första gången lyckades visa att immunterapi har positiva effekter mot avancerad trippelnegativ bröstcancer. I studien randomiserades sammanlagt 902 kvinnor med tidigare obehandlad metastaserad trippelnegativ bröstcancer till att få antingen PD-L1-hämmaren atezolizumab plus nab-paklitaxel eller placebo plus nab-paklitaxel (nab står för nanoparticle albumin-bound, en speciell beredningsform av paklitaxel).

Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) blev 7,2 månader i den grupp av kvinnor som fått atezolizumab plus nab-paklitaxel jämfört med 5,5 månader för de som fått placebo plus nab-paklitaxel. Motsvarande siffror för total överlevnad (median-OS) var 21,3 månader respektive 17,6 månader. Läkemedlet hade bäst effekt hos den subgrupp av kvinnor som hade PD-L1-positiva tu-

mörer. Bland dessa var median-PFS för gruppen som fick atezolizumab plus nab-paklitaxel 7,5 månader (jämfört med 5,0 månader för de som fick placebo plus nab-paklitaxel) och median-OS 25,0 månader (jämfört med 15,5 månader).

I en senare publicerad uppföljning[27] konstaterades att dessa fördelar för de som fick atezolizumab plus nab-paklitaxel kvarstod även på längre sikt. Tvåårsöverlevnaden var då 42 procent respektive 39 procent för de båda grupperna som helhet. För kvinnorna med PD-L1-positiva tumörer var tvåårsöverlevnaden 51 procent för de som fått atezolizumab plus nab-paklitaxel jämfört med 37 procent för de som fått placebo plus nab-paklitaxel. Forskarna konkluderade att kombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel ger kliniskt meningsfulla överlevnadsfördelar för kvinnor med tidigare obehandlad PD-L1-positiv metastaserad trippelnegativ bröstcancer.

USA:s läkemedelsmyndighet FDA och europeiska EMA godkände år 2019 kombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel som behandling mot trippelnegativ bröstcancer. Enligt FASS-texten är atezolizumab ”i kombination med nab-paklitaxel indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom”.

I november 2019 publicerade Tandvårds- och läkeförmånsverket en hälsoekonomisk analys av behandlingskombinationen, och NT-rådet har avgivit sitt yttrande. Man bedömer att effekterna av nab-paklitaxel (i form av albuminburna nanopartiklar) och vanligt paklitaxel är likvärdiga, och eftersom det förstnämnda är dyrare rekommenderar man regionerna att istället använda kombinationen atezolizumab och paklitaxel vid återfall i trippelnegativ bröstcancer med ett positivt PD-L1-uttryck i tumören.

Ana Bosch och Jonas Bergh utformade det vetenskapliga programmet och ledde seminariet.

TEKNIKER FÖR ATT FÖRUTSÄGA EFFEKT

Johan Hartman berättade att man i IMpassion130-studien har använt en speciell teknik, VENTANA PD-L1 SP142 IHC assay, för att mäta tumörernas PD-L1-utttyck. Denna teknik har validerats kliniskt och godkänts av FDA för att identifiera de patienter med metastaserande trippelnegativ bröstcancer som kan ha nytta av behandlingskombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel.

Det finns andra PD-L1 IHC-assays (till exempel Dako 22C3 och VENTANA SP263) som är godkända för användning vid andra indikationer än trippelnegativ bröstcancer. Jämförande studier[28] har visat att att det finns bristande överensstämmelse mellan de olika testerna; exempelvis detekterar vissa tekniker fler patienter som PD-L1-positiva än andra tekniker. Om tumörer testas som falskt PD-L1-positiva kan det bland annat leda till överbehandling och till att den aktuella terapikombinationen får sämre effekt än förväntat.

TMB, tumour mutational burden, är enligt Johan Hartman en av de mest lovande nya metoderna för att förutsäga effekten av immunterapi. Med denna teknik mäts antalet mutationer per miljon DNA-baser (DNA Mb) i tumörerna. I en studie[29] analyserades kliniska och genetiska data hos 1 662 patienter med avancerade cancersjukdomar som behandlades med immunologisk checkpoint-inhibition. Ju högre TMB, desto bättre var den totala överlevnaden. Oavsett vilken tumörtyp patienten hade fanns en association mellan högre TMB och förbättrad överlevnad av behandling med checkpoint-blockad, men TMB-variationen var stor mellan de olika cancerformerna.

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för ”Precision medicine breast cancer symposium 2019” utformades av Ana Bosch och Jonas Bergh, och seminariet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.

REFERENSER:

1. Bergh JCS et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): suppl 501

2. Brandberg Y et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): suppl 583

3. Wengström Y et al. BMC Cancer 2017; 17: 100

4. Mijwel S et al. Breast Cancer Res Treat 2018; 168(1): 79-93

5. Mijwel S et al. Breast Cancer Res Treat 2018; 169(1): 93-103

6. Mijwel S et al. FASEB 2018 Oct; 32(10): 5495-5505

7. Bolam KA et al. Breast Cancer Res Treat 2019; 175: 637-648.

8. Untch M et al. Journal of Clinical Oncology 2011; 29(25): 3351-7

9. Gianni L et al. Lancet Oncology 2012; 13(1): 25-32

10. Cortazar P et al. Lancet 2014; 384(9938): 164-72

11. von Minckwitz G et al. N Engl J Med 2019; 380(7): 617-628

12. von Minckwitz G et al. N Engl J Med 2017; 377(2): 122-131

13. Piccart M et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2019; abstr GS1-04

14. Dowsett M et al. J Natl Cancer Inst 2007; 99(2): 167-70

15. Robertson JFR et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2017; abstr GS1-03

16. Angelo DL et al. Lancet Oncol 2018; 19(1): 87-100

17. André F et al. N Engl J Med 2019; 380(20): 1929-1940

18. Slamon DJ et al. ESMO Congress 2019, abstr LBA7_PR

19. Sledge GW Jr et al. JAMA Oncol 2019; 10.1001/4782

20. Denkert C et al. Lancet 2017; 389: 2430-2442

21. Spring L et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2018; abstr GS2-03

22. Masuda N et al. N Engl J Med 2017; 376: 2147-2159

23. Martin M et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2018; abstr GS2-04

24. Schmid P et al. ESMO Congress 2019, abstr LBA8

25. Kjällquist U et al. BMC Cancer, 2018; 18(1): 174

26. Schmid P et al. N Engl J Med 2018; 379(22): 2108-2121

27. Schmid P et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): 1003

28. Rugo HS et al. ESMO Congress 2019, abstr LBA20

29. Samstein RM et al. Nature genetics 2019; 51(2): 202-206

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

”Det stora intresset en
– men gensaxens upptäckare bryr

Apotekarsocietetens ordförande Märit Johansson delar ut 2019 års Scheelepris till professor Emmanuelle Charpentier.

slags opportunism”
sig inte om avundsjuka

Som barn var hon en riktig plugghäst. På fritiden ville hon mest läsa detektivböcker och bara vara i fred på sitt rum. Men en klok och klarsynt faster förutspådde tidigt att hon skulle få ett både framgångsrikt och äventyrligt liv. Idag nämns professor Emmanuelle Charpentiers namn allt oftare i Nobelprissammanhang i samband med hennes pionjärarbete inom genteknologi – framförallt hur CRISPR-Cas9, den så kallade gensaxen – fungerar.

Det första man kan slå fast när man möter denna 51-åriga fransyska är att hon inte på något vis ser ut som Nobelpristagare av tradition tenderar att göra. Emmanuelle Charpentier ser faktiskt mer ut som en ung rockstjärna med sitt ostyriga lockiga hår och sin ovanligt ungdomliga utstrålning. Inget av detta hade man förstås påpekat om hon hade varit en man, men det första intrycket när vi träffas i samband med årets Scheelepris är minst sagt frapperande.

– Voilá, nu blir det tydligt hur gammal jag faktiskt är, säger hon med ett vänligt skratt när hon tar fram sina läsglasögon för att kolla ett textstycke om CRISPR-Cas9 i ett internationellt magasin.

Emmanuelle Charpentier har fått många utmärkelser för sina banbrytande insatser inom genteknologi.

Att denna professor råkar vara född i Frankrike under revolutionsåret 1968 kanske har gett henne ett permanent skydd mot att bli gammal, vem vet.

– Ja, jag är definitivt a ”Child of the Revolution”. Min mamma var ute och demonstrerade med mig i magen under studentupproret i maj 1968, säger Emmanuelle som föddes och växte upp i en förort 25 kilometer söder om Paris.

Hennes mamma har arbetat som sjuksköterska inom psykiatrin och hennes pappa som trädgårdsmästare och botaniker.

– Min mammas yrke är min enda koppling till vården och under en period hade jag faktiskt planer på att utbilda mig inom psykiatrin. Min pappa som är som ett levande uppslagsverk inom botanik gav mig en förkärlek för biologi och det vetenskapliga kunnandet. Båda är väldigt aktiva och energiska personer, raka motsatsen till soffpotatisar. De var också väldigt tidigt ute med att vara jämställda i praktiken. Min husliga pappa passade mina syskon redan på 50-talet, min mamma hatade Barbie-dockor och jag lekte ofta med pojkar.

– Faktum är att jag aldrig har sett mig själv som en kvinna utan i första hand ”bara” som en person. Det är kanske därför jag egentligen aldrig har sett några könsbundna begränsningar.

Hon växte upp med betydligt äldre syskon och visade tidigt en stark självständig ådra.

– Jag behövde nästan ingen tillsyn, jag gjorde aldrig något busigt utan var mest en allvarlig liten plugghäst som älskade skolan och skötte mig exemplariskt med högsta betyg i nästan alla ämnen. För att vara född under ett revolutionsår var jag allt annat än ett rebelliskt barn, jag hade faktiskt inte ens någon tonårskris.

– Det enda jag ville var att vara ifred, göra mina läxor och läsa detektivböcker. Jag har alltid älskat att analysera, lösa problem och få en förklaring till allt. Länge drömde jag om att bli en kvinnlig detektiv, tillägger hon.

Och det är väl inte helt fel att konstatera att en stor del av den drömmen skulle komma att gå i uppfyllelse. Att vara forskare har ju många likheter med att vara detektiv, det är bara arten av upptäckter som är annorlunda.

> ***”För att vara född under ett revolutionsår var jag allt annat än ett rebelliskt barn, jag hade faktiskt inte ens någon tonårskris.***

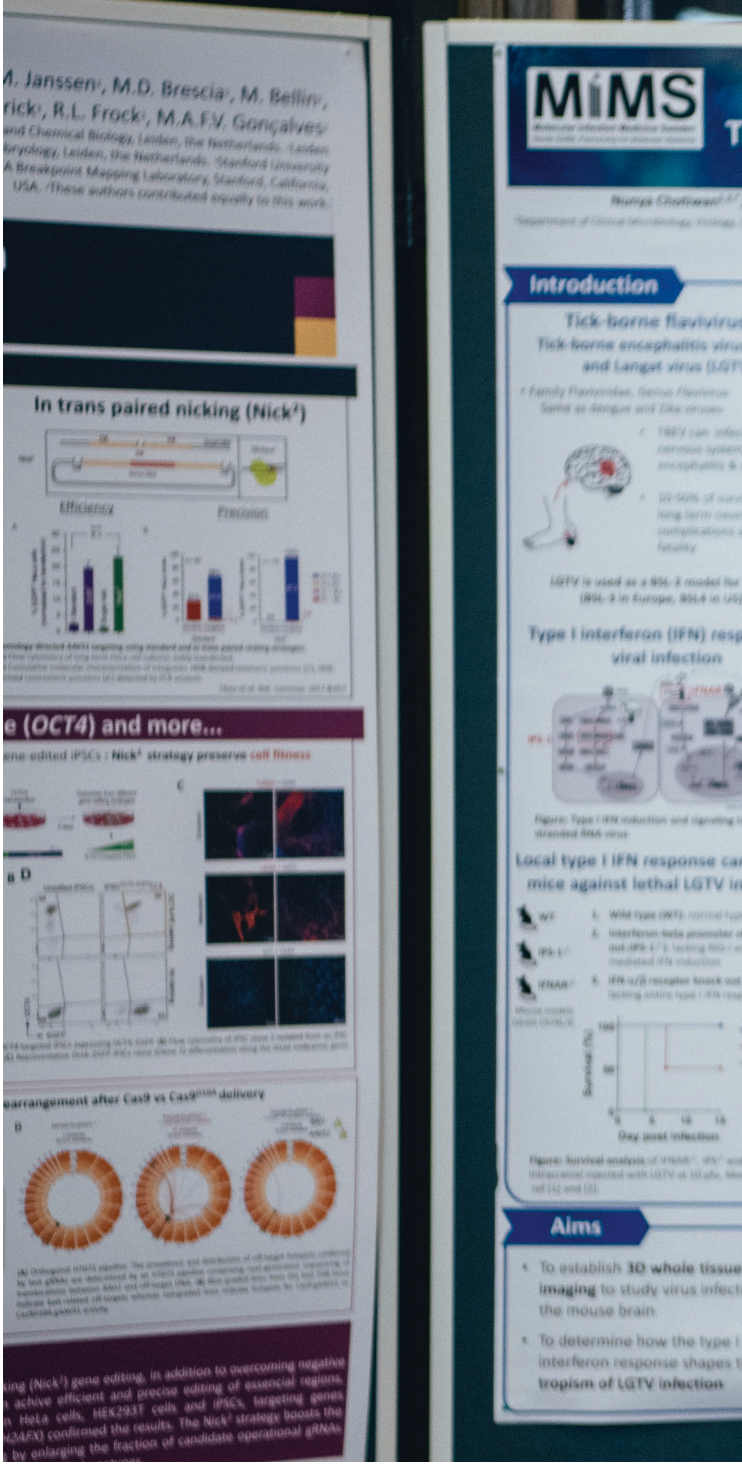


Foto: Margareta Bloom Sandebäck.

Att Emmanuelle, som ju älskade att studera, skulle fortsätta till universitetet var självklart. Och att hon skulle stanna i Frankrike var från början också en självklarhet.

– Jag valde bort att läsa medicin eftersom jag helt saknar Florence Nightingale-genen, jag tog omvägen dit via biologin. Det som intresserade mig i medicin var det vetenskapliga, inte det kliniska. Men eftersom jag tyckte att allt var spännande och helst också ville studera nästan allt hade jag faktiskt problem med att välja ämne för min PhD, men det blev inom mikrobiologi.

Som ung kunde hon aldrig föreställa sig att hon en dag skulle bo och arbeta utanför Frankrike.

– På den tiden hade jag knappt en tanke på att lämna mina kvarter. Så när min faster, som jag inte träffade så ofta, sade till mig när jag var 10 år att jag skulle komma att få ett äventyrligt liv skrattade jag högt. Det var så fullständigt otänkbart. Ordet äventyr passade verkligen inte ihop med min personlighet.

FORSKAT I FYRA LÄNDER

Men nu, vid 51 års ålder, kan Emmanuelle konstatera att fastern, som själv var missionär i Afrika, fick rätt. Med besked. Professor Charpentier har idag bott och forskat i fyra olika länder utanför Frankrike – USA, Österrike, Sverige och Tyskland.

– Jag upplevde mig aldrig som en särskilt modig person, men jag åkte ändå till USA för mina Mastersstudier trots att jag knappt kunde prata engelska. Jag var en typisk fransk student, rädd för att misslyckas, men jag vågade ta språnget, konstaterar hon och berättar att hon studerade biokemi, mikrobiolog och genetik vid Pierre och Marie Curie-universitetet i Paris innan hon fortsatte sin forskning på Pasteurinstitutet där hon disputerade 1995.

Hon stannade i USA i 5,5 år, främst i New York. Hon arbetade på tre olika labb och älskade atmosfären både i landet och på jobbet.

– Det gav mig en otroligt härlig känsla av frihet att jag klarade alla situationer, både i USA och sedan i Wien där jag arbetade i sju år. Fördelen där var att jag redan kunde lite tyska och att det var en mycket internationell miljö.

Sandra Wimberger, doktorand vid Göteborgs universitet och AstraZeneca, Mölndal, vann pris för bästa poster under Young Scientist Day, dagen före Scheelesymposiet där unga forskare fick möjlighet att diskutera sin forskning med årets Scheelepristagare Emmanuelle Charpentier.

Hon beskriver sig som en mycket systematisk, rastlös person som måste känna sig fri för att må bra.

– Jag är ju onekligen lite besatt av mitt jobb och behöver komma ut från labbet då och då. Därför är jag ganska fysiskt aktiv, jag simmar, cyklar, springer, yogar och boxas. Ja, jag är faktiskt mycket starkare än jag ser ut, understryker hon med ett leende.

Från Wien åkte hon till Umeå och det var under perioden där som hon gjorde sin banbrytande genteknologiska upptäckt.

– Vägen fram dit var redan utstakad under min tid i USA. Det fanns en röd tråd från 2006, då jag blev docent i mikrobiologi, när det gäller mitt arbete med CRISPR-Cas 9. Jag letade efter en molekylärbiologisk mekanism som kunde leda till en applikation och under min forskningstid i Sverige hittade jag den bit som fattades.

”BRYR MIG INTE OM AVUNDSJUKA”

Hon påpekar att det stora intresset för CRISPR idag är en slags opportunism.

– Alla vill hänga på nu. De som inte såg potentialen tidigare låtsas nu att de har vetat hela tiden, säger hon och rycker lite på axlarna på franskt manér.

– Jag har aldrig brytt mig om avundsjuka. Min mamma brukade påpeka att mina skolkamrater ofta var avundsjuka på mig men jag insåg aldrig det. Jag levde i min egen lilla bubbla och har aldrig gillat konflikter.

Det sistnämnda är möjligen ett klart ofranskt drag och kanske har professor Charpentier, som sedan 2018 är föreståndare för sitt eget institut – The Max Planck Unit for the Science of Pathogens (MPUSP) – på Max Planck Institutet i Berlin, vid det här laget blivit en uttalat internationell person.

Och för att återvända till den inledande liknelsen med en rockstjärna så har hon under flera år blivit hyllad på ett liknande sätt i forskarvärlden. Hon har belönats med en rad olika priser, bland annat en hedersmedalj av Amerikanska Cancersällskapet. Senaste tillskottet på den långa listan av utmärkelser är det prestigefyllda Scheelepriset som delas ut av Apotekarsocieteten vartannat år. Den 28 november 2019 blev Emmanuelle Charpentier den andra (!) kvinnan som fått detta pris sedan starten 1961.

Motiveringen lyder:

”För hennes bidrag till förståelsen och betydelsen av den molekylära mekanismen av CRISPR-Cas9-systemet – ett genetiskt verktyg med många applikationer inom läkemedelsforskning och utveckling.”

– Det gläder mig särskilt att priskommittén uppmärksammat den roll som vår grundforskning har spelat för förståelsen av genreglering i mikroorganismer. Detta har lagt grunden för utvecklingen av CRISPR-Cas9-tekniken och dess tillämpningar, säger en stolt Emmanuelle som på sitt instituts hemsida citerar Aristoteles:

”Excellence is never an accident. It is always the result of high intention, sincere effort and intelligent execution; it represents the wise choice of many alternatives, choice not chance, and determines your destiny”. Aristotle (384-322 BC)

Professor Birgitta Henriques Normark, överläkare och professor vid Institutionen för mikrobiologi, tumör-och cellbiologi vid Karolinska Institutet, som ledde två av Scheele-symposiets sessioner och har arbetat tillsammans med Emmanuelle Charpentier med ett forskningsprojekt som rörde pneumokocker, kommenterar årets pristagare så här:

– Hon är en värdig mottagare av Scheele-priset. Jag ser fram emot att få veta mer om hur geneditering kan användas för läkemedelsutveckling och i olika behandlingsmodeller, något som öppnar för oerhört intressanta tillämpningar.

EVELYN PESIKAN
FOTO: BOSSE JOHANSSON

DETTA ÄR EMMANUELLE CHARPENTIER

Född: Strax utanför Paris 1968.

Karriär: Studerade biokemi, mikrobiologi och genetik vid Pierre och Marie Curie-universitetet i Paris. Doktorerade 1995 vid Pasteurinstitutet. Efter disputationen har hon varit verksam vid flera universitet och sjukhus i USA.

2002 blev hon docent i mikrobiologi i Wien och startade sin egen forskargrupp.

Från 2008 ledde hon en forskargrupp vid The Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden (MIMS) i Umeå.

År 2014 utsågs hon till Alexander von Humboldt-professor vid Hannover Medical School i Tyskland.

Sedan 2015 är hon föreståndare för ett eget forskningsinstitut: *Max Planck Institute for Infection Biology* i Berlin.

Hon är en ledande forskare inom området reglering av mekanismer som styr infektionsprocesser och immunitet av sjukdomsframkallande bakterier. Upptäckten av ”gensaxen” skedde under hennes tid i Umeå.

Fritidsintressen: Ständigt arbete i labbet men också en rad olika sporter, bland annat boxning i lättviktsklass.

SÅ FUNGERAR GENSAXEN

CRISPR, som idag är högintressant i forskarvärlden är en förkortning för ***Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats***. En enkel förklaring är att CRISPR fungerar som en slags databas av DNA-arbetskopior av delar av virus-DNA, som bakteriecellen använder för att bygga upp ledsagare i form av korta RNA-molekyler som hjälper enzymet Cas9 att hitta virusets DNA för att klippa sönder det. Därför kallas detta verktyg populärt för gensaxen.

Emmanuelle Charpentier är en av pionjärerna när det gäller genreglering i sjukdomsframkallande bakterier och de mekanismer som inbegriper korta sekvenser av ribonukleinsyra (small RNA).

När hon studerade CRISPR-Cas9 i bakterier utvecklade hon nya gentekniska verktyg som kan ligga till grund för nya medicinska behandlingar. Det finns stora förhoppningar om att CRISPR-Cas9-terapimetoder ska kunna bota en rad olika, svåra genetiska sjukdomar, vissa former av cancer, cystisk fibros och blödarsjuka.

Charpentier och hennes medarbetare kunde visa att det behövs tre aktörer för att CRISPR-Cas9 ska kunna fungera: Cas9-enzymet, tracrRNA (trans-activating crRNA) och CRISPR-RNA. Deras centrala upptäckter publicerades i tidskrifterna Nature (2011) och Science (2012) och ledde till en mängd tillämpningar i molekylärbiologisk och biomedicinsk grundforskning då det visade sig att teknologin inte bara fungerar i bakterieceller, utan kan tillämpas i alla typer av celler.

Verktyget ”gensaxen” har öppnat helt nya vägar för utvecklingen av läkemedel och fortsatt grundforskning om orsaker och mekanismer vid genetiska sjukdomar. Verktyget används idag över hela världen för att studera genernas funktion.

Källa: Apotekarsocieteten

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)

PARADIGMSKIFTE
för prostatacancerdiagnostik

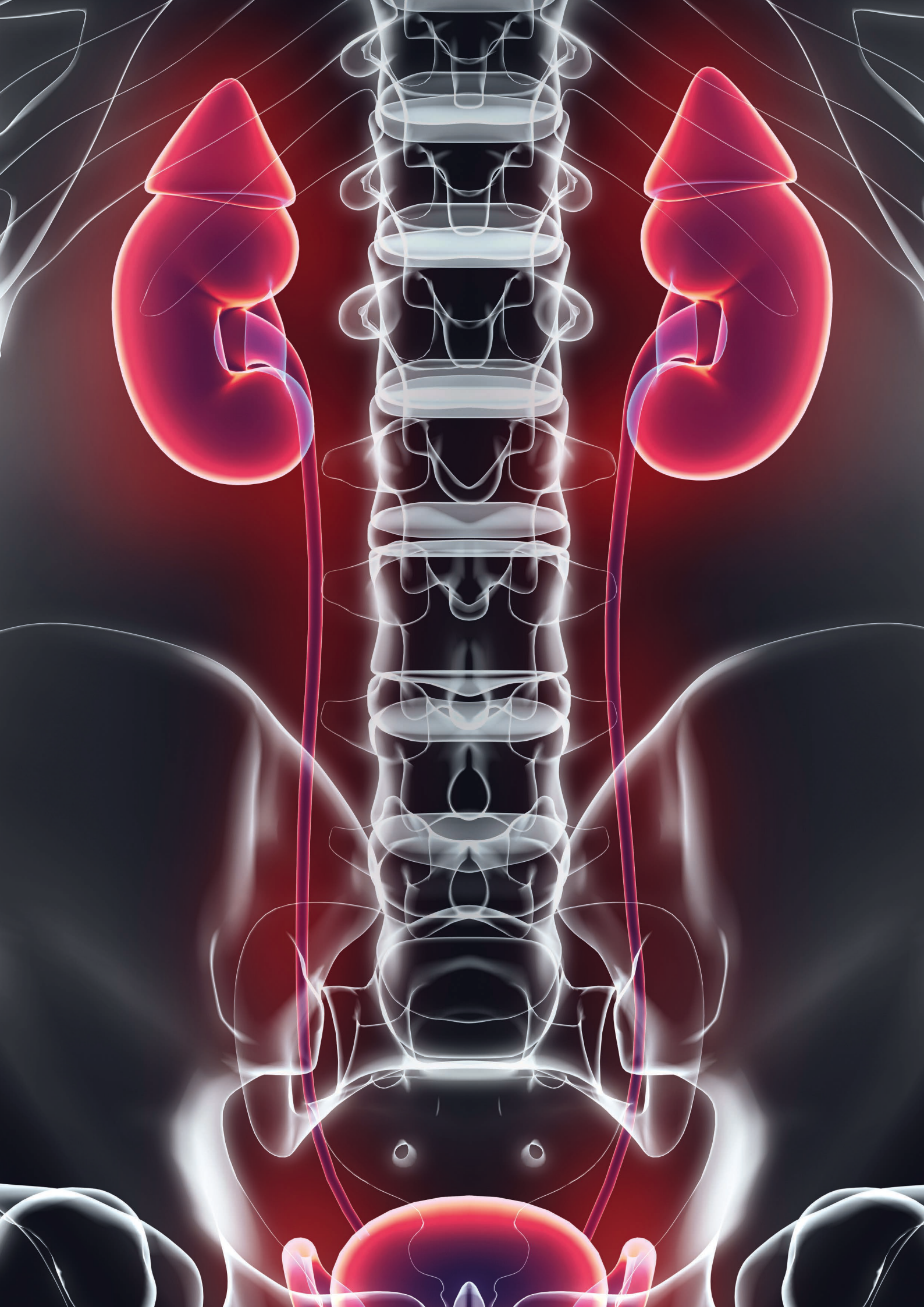
Prostatacancerdiagnostik har de senaste 25 åren baserats på det ospecifika PSA-provet och systematiska, transrektala biopsier. Detta har lett till betydande överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelselös cancer. Nu finns god evidens för att utreda män med höga PSA-värden med MR för att sedan selektivt rikta biopsier mot eventuella tumörmisstänkta områden. I 2020 års nationella vårdprogram rekommenderas en närmast total övergång till MR-baserad diagnostik. Detta kommer att vara av stort värde för patienterna och spara resurser för sjukvården, men det finns många kunskapsluckor som behöver fyllas innan det nya paradigmet är optimerat.

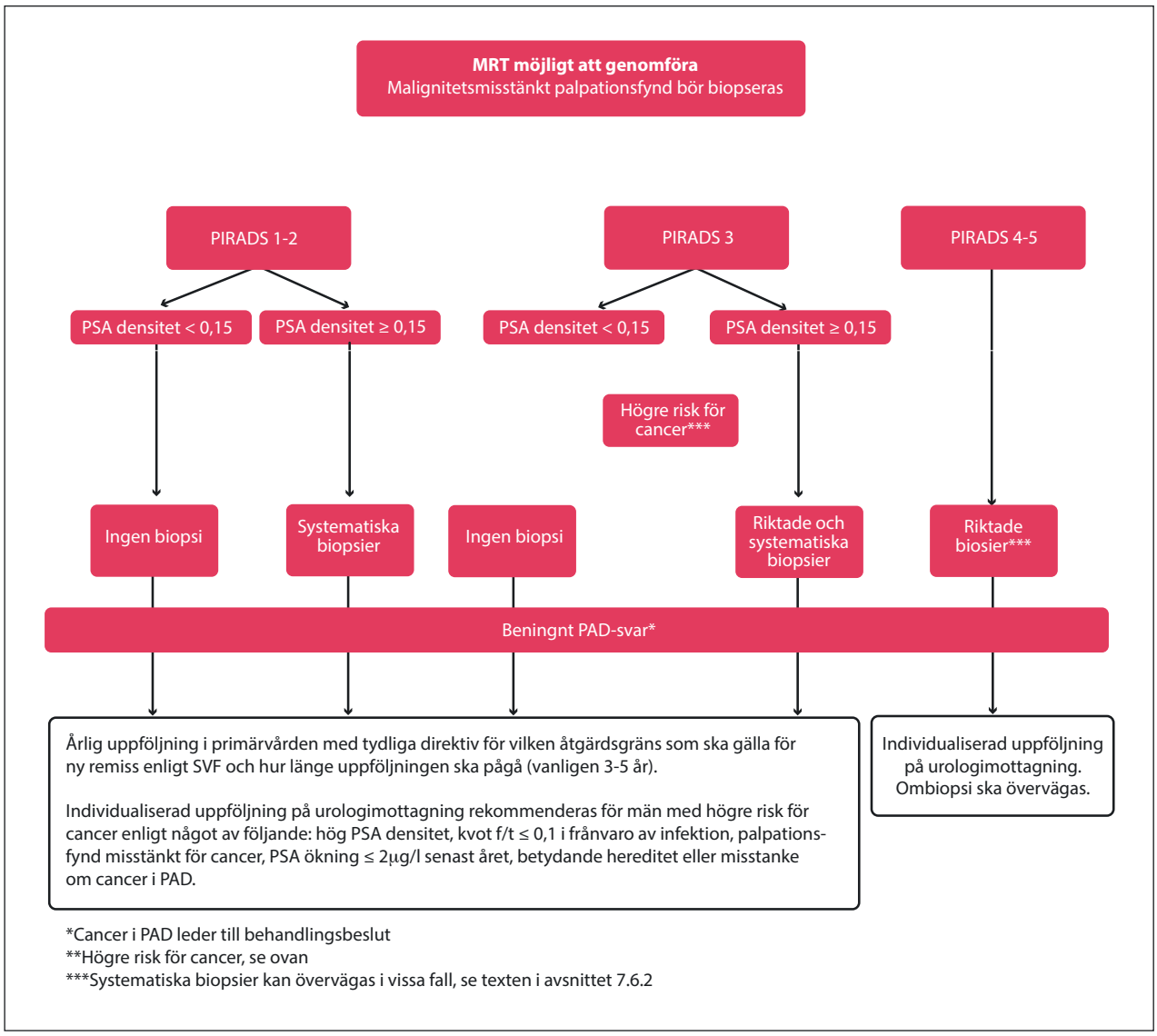
Prostatan är sannolikt det organ i kroppen som oftast drabbas av cancer. De flesta av dessa cancrar är små och tillväxer mycket långsamt – eller inte alls. Att med dessa förutsättningar basera tidig diagnostik av prostatacancer på ett ospecifikt blodprov och spridda, systematiska, biopsier ter sig synnerligen oförnuftigt. Icke desto mindre har detta varit standard sedan mitten av 1990-talet. Systematiska biopsier från palpatoriskt benigna prostatakörtlar har lett till att miljontals män har fått diagnosbesked och behandling för en prostatacancer som inte skulle ha gjort dem sjuka. I Sverige har mer än 50 000 män överdiagnostiserats efter PSA-prov och systematiska biopsier. Paradigmskiftet från systematiska till MR-ledda, riktade biopsier, kommer att minska överdiagnostiken betydligt och på sikt även dödligheten i prostatacancer. På befolkningsnivå är detta en av de mest betydelsefulla förändringarna någonsin inom cancersjukvården.

> **”Paradigmskiftet från systematiska till MR-ledda, riktade biopsier, kommer att minska överdiagnostiken betydligt och på sikt även dödligheten i prostatacancer. På befolkningsnivå är detta en av de mest betydelsefulla förändringarna någonsin inom cancersjukvården.**

STARK EVIDENS FÖR MR OCH RIKTADE BIOPSIER

År 2019 publicerade Cochrane-institutet en systematisk översikt och meta-analys av 18 studier av värdet av MR och riktade biopsier för diagnostik av prostatacancer[1]. Den visade att MR och enbart riktade biopsier mot synliga misstänkta tumörer påvisar färre högt differentierade cancrar (Gleasonsumma 6 = dem vi helst inte vill diagnostisera) och fler lägre differentierade can-





Figur 1: Flödesschema från det nya (mars 2020) nationella vårdprogrammet för prostatacancer.

crar (Gleasonsumma 7–10) hos män med måttligt höga PSA-värden. Den största vinsten är att mellan en fjärdedel och hälften av männen med ett måttligt högt PSA-värde inte behöver genomgå någon prostatabiopsi. De slipper därmed såväl obehag och komplikationer av biopsier, som risken att få en cancerdiagnos och kanske även behandling för en kliniskt betydelselös cancer. En annan betydande vinst är att betydligt färre biopsikolvar tas, vilket sparar resurser för histopatologisk undersökning. En grov uppskattning talar för att den nya algoritmen (Figur 1), kommer att minska överdiagnostiken med omkring 1 000 fall per år. Patologerna kommer att behöva bedöma omkring 80 000 färre prostatabiopsikolvar per år. Till detta kommer sparade resurser för sjukhusvård av infektiösa komplikationer och för aktiv monitorering av män med högt till medelhögt differentierad prostatacancer.

MÅNGA HINDER PÅ VÄGEN

Jämfört med hur prostatacancerdiagnostik har bedrivits det senaste kvartsseklet känns det nu som att stå på en bergstopp i solsken och blicka ut över kullar och dalar, ned mot ett svalkande dopp i ett glittrande hav vid horisonten (Figur 2). Men vägen ner till havet är lång och krokig. Resten av denna artikel kommer att diskutera de svårigheter som kvarstår att övervinna, innan vi är framme vid målet: ett effektivt, evidensbaserat screeningprogram som kraftigt minskar dödligheten i prostatacancer utan omfattande överdiagnostik.

Svag evidens för det diagnostiska förloppet som helhet

Det finns nu mycket god evidens för att det initiala utfallet av prostatacancerdiagnostik som baseras på MRT och riktade biopsier är bättre än dagens rutin med systematiska biopsier. Däremot saknas evidens för hur hela det diagnostiska förloppet bör planeras. I vilka situationer bör män genomgå systematiska biopsier? Hur ofta och hur länge bör män med en normal MR följas med PSA-prover? Vilken ökning av PSA-värdet bör föranleda förnyad utredning? Bör denna innebära systematiska biopsier, eller bör först en ny MR utföras?

Och hur ska män med benigna riktade biopsier följas upp? Med nya biopsier, med en ny MR efter ett antal månader, eller bara med PSA-prov? Och vilket är bästa sättet att ta riktade biopsier, visuellt eller med teknik som överlagrar MR-bilderna med ultraljudsbilderna?

Trots dessa kunskapsluckor måste det nationella vårdprogrammet ge rekommendationer som omfattar hela det diagnostiska förloppet. Detta lämnar betydande utrymme för att individualisera handläggningen, men ställer också krav på hög kompetens hos de urologer som utreder män med höga PSA-värden. Förhoppningsvis kommer resultat från prospektiva, väl genomförda studier att fylla dessa kunskapsluckor inom de närmaste åren.

När är systematiska biopsier indicerade?

Diskussioner på kongresser och i vetenskapliga tidskrifter delar debattörerna i två läger: De som anser att MR ska användas för att maximera detektionen av histologiskt ”signifikant” cancer (cancer med inslag av Gleasonmönster 4 och/eller 5, det vill säga Gleasonsumma 7–10), och de som anser att MR främst ska användas för att minimera överdiagnostiken av cancer som inte kommer att leda till någon allvarlig sjukdom.

Många studier har utvärderat MR och riktade biopsier genom att samtliga patienter fick genomgå både riktade och systematiska biopsier. Med en sådan studiedesign är det ofrånkomligt att kombinationen leder till att fler cancrar diagnostiseras. De allra flesta ”extra cancrar” som de systematiska biopsierna påvisar är emellertid små och är huvudsakligen högt differentierade (Gleasonsumma 3+3=6 eller 3+4=7). Vi vet att prognosen för denna typ av prostatacancer är synnerligen god, även på lång sikt, och att de svarar för den största delen av överdiagnostiken. Det är alltså uppenbart att tillägget av systematiska biopsier i de flesta situationer gör mer skada än nytta. Även de flesta på sikt allvarliga prostatacancrarna tillväxer endast långsamt, från år till år. De flesta som ”missas” vid primär diagnostik med enbart riktade biopsier kommer därför troligen att diagnostiseras under uppföljningen, medan de fortfarande går att bota.

En systematisk översikt och metaanalys talar för att kompletterande systematiska biopsier oftast gör mer skada (genom att leda till överdiagnostik) än nytta (genom att påvisa en på sikt allvarlig cancer som skulle bli obotlig innan den diagnostiseras under uppföljningen)[2]. Slutsatsen blir därför att systematiska biopsier endast bör utföras i specifika situationer – till exempel hos män med hög PSA-densitet och en MR som antingen är normal eller bara visar ett litet avvikande område.

PSA-DENSITETENS BETYDELSE

PSA-nivån hos män utan en palpabel prostatacancer är starkt beroende på prostatavolymen, det vill säga på graden av benign prostatahyperplasi. De allra flesta män med måttligt höga PSA-värden (upp till omkring 10 µg/l) har en godartad prostataförstoring och inte någon allvarlig cancer. Systematiska prostatabiopsier i denna grupp av män leder därför mycket oftare till överdiagnostik än till att en på sikt allvarlig cancer diagnostiseras.

De senaste åren har ett stort antal studier visat ett starkt samband mellan PSA-densiteten (PSA-värdet dividerat med prostatavolymen) och sannolikheten att påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7. MR prostata omfattar alltid en beräkning av prostatavolymen, vilket gör att den fortsatta diagnostiken kan vägledas av PSA-densiteten. Detta ger betydligt bättre information om mannens risk för att ha en cancer med Gleasonsumma ≥ 7, än det absoluta PSA-värdet. Män med låg PSA-densitet och en MR som inte visar någon misstänkt cancer (PI-RADS 1–3), har minimal risk att ha en allvarlig cancer och kan därför besparas biopsier[3].

Det är värt att notera att de flesta avgörande studierna av MR-baserad prostatacancerdiagnostik inte analyserade värdet av PSA-densiteten[1,2]. Om informationen från MR kombineras med PSA-densiteten ökar den diagnostiska precisionen[3]. De flesta män med en cancer med Gleasonsumma ≥ 7 som ”missas” av enbart riktade biopsier har hög PSA-densitet[3]. Den algoritm som nu rekommenderas i vårt svenska vårdprogram anger därför att män med hög PSA-densitet bör genomgå systematiska biopsier om MR inte visar någon misstänkt cancer (det vill säga bedöms som PI-RADS 1–3, figur 1).

Frågan som kvarstår att besvara är vad som är ”låg PSA-densitet” i detta

Figur 2: Efter ett kvarts sekel av uppförsbacke har prostatacancerdiagnostiken nått krönet och kan blicka ut mot öppna vidder, men det är oklart vilken som är den bästa vägen dit (Foto: författaren, Snowdonia National Park i Wales).

sammanhang. I det nationella vårdprogrammet används gränsen 0,15 µg/l/cm^3, men i själva verket ökar risken naturligtvis kontinuerligt med ökande PSA-densitet. Sannolikheten att påvisa en cancer med Gleasonsumma ≥ 7 är i praktiken densamma hos en man med PSA-densitet 0,14 µg/l/cm3 som hos en man med PSA-densitet 0,16 µg/l/cm^3. Rekommendationen om att ta eller att avstå från systematiska biopsier bör påverkas även av till exempel ärftlighet, ålder, samsjuklighet, utvecklingen av PSA över tid, absolut PSA-värde och PSA-kvot. Detta talar för att vi borde använda multivariabel riskberäkning, istället för absoluta gränsvärden (se vidare under rubriken Mycket forskning pågår).

BEHÖVER ETT OKLART FYND PÅ MR BIOPSERAS?

Bedömningen av MR prostata görs enligt Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), på en skala från 1 till 5. PI-RADS 1–2 innebär att det inte finns något som ser ut som en cancer och PI-RADS 4–5 innebär stark misstanke på cancer med Gleasonsumma ≥ 7. PI-RADS 3 är en mellangrupp med oklara fynd som inte är direkt cancermisstänkta, men som inte heller ser typiska ut för någon benign process. Riktade biopsier mot förändringar som klassificeras som PI-RADS 3 påvisar cancer med Gleasonsumma ≥ 7 endast hos en liten andel av männen.

Dessbättre är PSA-densiteten av värde även vid PI-RADS 3. Det nya svenska vårdprogrammet är sannolikt det första i världen som väger in PSA-densiteten och rekommenderar att man avstår från att biopsera män med PI-RADS 3 om PSA-densiteten är låg (< 0,15 µg/l/cm^3), under förutsättning att det inte finns några andra riskfaktorer, som ärftlighet eller ökande PSA-värden. Denna rekommendation kan emellertid kritiseras med tanke på att PI-RADS-bedömningen varierar betydligt mellan olika radiologer. För att parafrasera Gustaf Fröding: ”Det som är PI-RADS 4 i Berlin och Jena, är bara PI-RADS 3 i Heidelberg”.

BEHOV AV KOMPETENSUTVECKLING

Samtliga studier av hur olika bedömare klassificerar MR-undersökningar av prostatan enligt PI-RADS visar på en betydande variation, särskilt för PI-RADS 3 (oklart fynd). Inte förvånande har longitudinella studier visat en positiv utveckling över tid för sambandet mellan PI-RADS-gradering och fynd av cancer med Gleasonsumma ≥ 7. När nu MR prostata införs på bred front, är utbildning och uppföljning av resultat helt avgörande för att de högt ställda

förväntningarna ska kunna uppnås. Tack vare starkt personligt engagemang hos några av våra ledande ”MRologer” finns det sedan hösten 2019 en tredagarskurs om utförande och bedömning av MR prostata. Men för att ”MRologerna” ska kunna utveckla sin förmåga att klassificera MR-fynden är återkoppling viktig: de behöver få veta om fyndet på MR var en cancer eller inte. Även här kommer träget arbete från en handfull engagerade personer att bära frukt: under 2020 kommer en plattform på INCA för prostatacancerdiagnostik, som medger direkt återkoppling av biopsifynden till den som bedömde MR-bilderna.

Inte bara ”MRologerna”, utan även urologerna behöver kompetensutveckling. Att ta systematiska biopsier har betraktats som något som alla urologer ska kunna göra. Men för att ta bra riktade biopsier krävs mer ingående kunskaper om prostatans anatomi, förmåga att tolka MR-bilder, och färdighet i att rikta biopsier mot områden i den främre delen av stora prostatakörtlar. Dessutom behöver man kontinuerligt handlägga många män med förhöjda PSA för att kunna navigera rimligt rätt i den bristande evidensen efter benigna riktade biopsier. Om man lägger till förtrogenhet med utrustning för bildfusionsteknik för att ta riktade biopsier på listan över önskvärd kompetens, blir det uppenbart att prostatacancerdiagnostik nu har blivit något som bara några få urologer ska syssla med vid en medelstor urologienhet.

Det är värt att notera att det saknas evidens för att bildfusionsteknik ger bättre riktade biopsier än visuell jämförelse av MR-bilderna och ultraljudsbilden. Min personliga uppfattning, som grundar sig på erfarenheter från båda metoderna, är att erfarenhet och engagemang är viktigare än typen av teknik. I rätt händer ger dock bildfusion klara fördelar när en liten eller måttligt stor tumör i främre delen av en stor prostata ska biopseras. Det bör därför finnas åtminstone ett prostatacancerdiagnostiskt centrum med tillgång till bildfusion i varje län.

Vinsterna med MR-baserad diagnostik för de tiotusentals svenska männen med höga PSA-värden och för den svenska sjukvården i stort (särskilt för urologin och patologin) är emellertid så stora, att resurser för MR prostata måste prioriteras högre än för en del andra tillstånd som nu utreds med MR.

RESURSER MÅSTE PRIORITERAS

Det nya nationella vårdprogrammet ökar behovet av MR prostata med flera tusen per år i Sverige. Dessa resurser kan naturligtvis inte trollas fram över en natt. Det är dessutom allt fler andra sjukdomstillstånd som med fördel utreds och följs upp med MR. Vinsterna med MR-baserad diagnostik för de tiotusentals svenska männen med höga PSA-värden och för den svenska sjukvården i stort (särskilt för urologin och patologin) är emellertid så stora, att resurser för MR prostata måste prioriteras högre än för en del andra tillstånd som nu utreds med MR.

Idag görs de flesta MR prostata med kontrast, men nya studier visar att det i de flesta fall går lika bra utan kontrast. Detta gör att mer än dubbelt så många män kommer att kunna göra MR prostata på samma maskin. Resursbristen kommer därför på många håll inte främst att handla om möjligheten att göra själva undersökningarna; det stora problemet är istället bristen på kompetenta bilddiagnostiker som ska tolka bilderna. Dessbättre är intresset för MR prostata stort vid de flesta svenska bilddiagnostiska enheterna, så med den nyligen uppstartade tredagarsutbildningen torde kompetensgapet kunna överbryggas inom några år. Problemet med numerär brist på bilddiagnostiker kommer förhoppningsvis att minska i en tämligen snar framtid, när mjukvara för datorbaserad bildanalys (artificiell intelligens) av MR prostata kommer ut på marknaden.

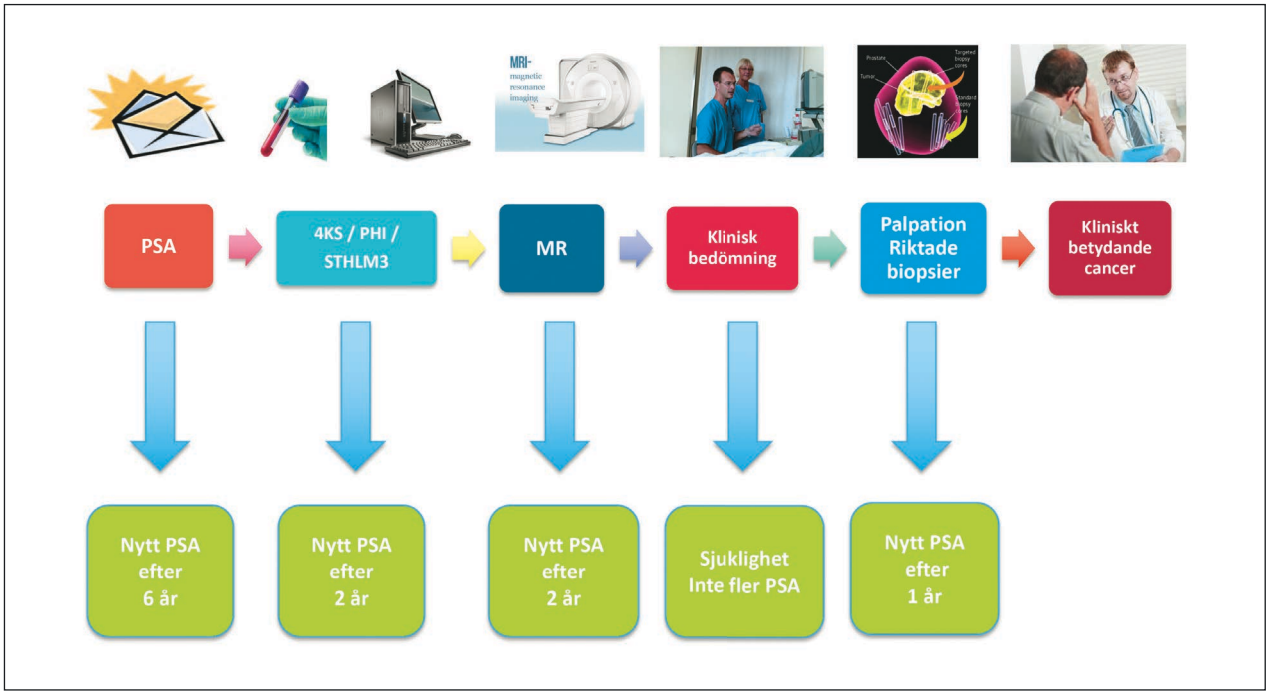
MYCKET FORSKNING PÅGÅR

Mycket forskning pågår om värdet av kompletterande blodprov och datorbaserade riskalgoritmer för att definiera vilka män som trots måttligt höga PSA-värden har så låg risk för på sikt allvarlig prostatacancer att de inte behöver genomgå biopsi. Exempel på sådana test och modeller är PHI, 4KScore och Stockholm3-modellen. I Stockholm pågår en stor populationsbaserad studie av en diagnostisk algoritm som omfattar både Stockholm3-modellen och MR; resultat förväntas redan nästa år. Denna diagnostiska algoritm används redan som klinisk rutin vid S:t Görans sjukhus, med lovande resultat[4]. I Göteborg pågår en stor randomiserad screeningstudie som utvärderar MR som en del av en riskstratifierad screeningalgoritm. De första resultaten för de diagnostiska effektmåtten kommer nästa år.

Under våren 2020 påbörjas regionala projekt med organiserad prostatacancertestning i Västra Götalandsregionen och i Skåne. Dessa och efterföljande projekt kommer att ge värdefulla kunskaper om populationsbaserad prostatacancerdiagnostik med MR och riktade biopsier, samt om organisatoriska aspekter av värde för ett framtida nationellt screeningprogram[5].

FRAMTIDEN: RISKSTRATIFIERAD, SEKVENTIELL OCH RIKTAD PROSTATACANCERSCREENING

Den ideala modellen för prostatacancerdiagnostik illustreras i figur 3. Första steget blir att samtliga män i en definierad åldersgrupp aktivt får information om fördelar och nackdelar med att testa sig för prostatacancer. De som därefter önskar testa sig, lämnar först ett PSA-prov, som inte bara identifierar dem som behöver fortsatt utredning utan även avgör hur långt intervallet bör vara till nästa provtagning för dem som har ett lågt värde. Omkring en



Figur 3: Inom en snar framtid kommer prostatacancerdiagnostiken att huvudsakligen ske genom screening med riskbaserade intervall, sekventiell testning och riktade biopsier.

tredjedel av den manliga populationen kan screenas med endast 3 eller 4 PSA-prov under sin livstid.

För män med ett PSA-värde över en viss nivå (lägre än dagens brytpunkt 3 µg/l, troligen omkring 2 µg/l) blir nästa steg reflextestning med kompletterande analyser av samma blodprov och en datoriserad, multivariabel riskanalys. I riskanalysen ingår det absoluta PSA-värdet, ökningen av PSA över tid, PSA-densitet (om mannen tidigare har genomgått MR), ålder, ärftlighet och tidigare resultat av biopsier. Om mannen inte tidigare har genomgått någon MR med storleksbedömning av prostatan, anger riskanalysen även under vilken prostatavolym (det vill säga över vilken PSA-densitet) som systematiska biopsier bör tas.

De män som i steg 2 visar sig ha hög risk för på sikt allvarlig prostatacancer genomgår en MR, som sorterar bort ytterligare en andel män som inte behöver genomgå biopsi. De män som har misstänkt cancer på MR får träffa en diagnostiker (läkare eller sjuksköterska), som tar riktade biopsier under förutsättning att mannen inte har svår samsjuklighet. Systematiska biopsier tas enbart om den datoriserade riskanalysen anger behov av detta.

Denna modell för organiserad, informerad, riskstratifierad, sekventiell, riktad diagnostik kommer att sålla fram en mycket hög andel män med på sikt allvarlig prostatacancer. Den kommer därmed att kraftigt minska de negativa effekter som nu förhindrar införandet av ett screeningprogram för prostatacancer.

Faktum är att vi redan idag har de verktyg som behövs för att konstruera den diagnostiska modell som skisseras ovan; vad som saknas är ”bara” kunskap om hur de olika verktygen ska utnyttjas på bästa sätt. Mycket talar för att dessa kunskapsluckor fylls inom några få år och att vi i början av 2030-talet har ett heltäckande nationellt screeningprogram för denna vår vanligaste cancersjukdom.

REFERENSER

Drost FH, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; 4:Cd012663.

Goldberg H, et al. Comparison of MRI- and TRUS-Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2019; e-publ 14 oktober

Boesen L, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. Eur Urol Oncol 2019; 2:311-9

Bergman M, et al. Strukturerat omhändertagande för män som önskar prostatacancertestning – Erfarenheter från Prostatacancercentrum Capio S:t Göran. Läkartidningen 2018; 115:FCDT

Screening för prostatacancer - rekommendation och bedömningsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018.

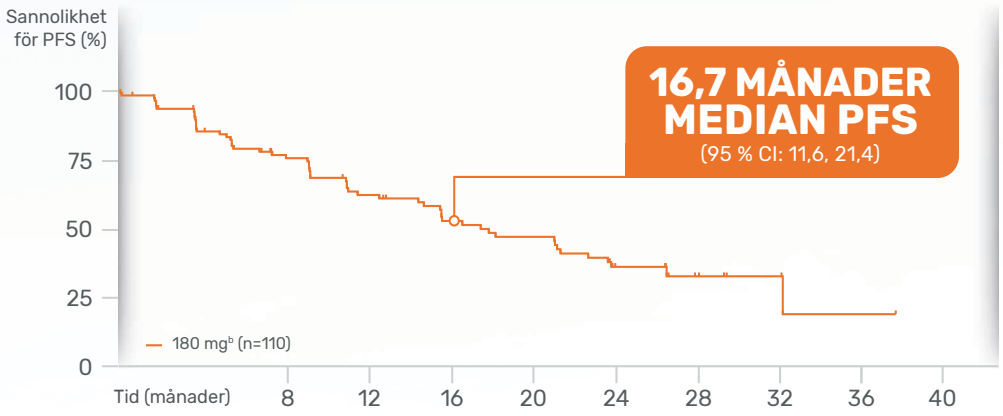
OLA BRATT, ORDFÖRANDE FÖR DEN NATIONELLA VÅRDPROGRAMSGRUPPEN FÖR PROSTATACANCER, PROFESSOR OCH ÖVERLÄKARE, VERKSAMHET UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, OLA.BRATT@VGREGION.SE

INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN

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/1119/0025 NOV -19

Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00.

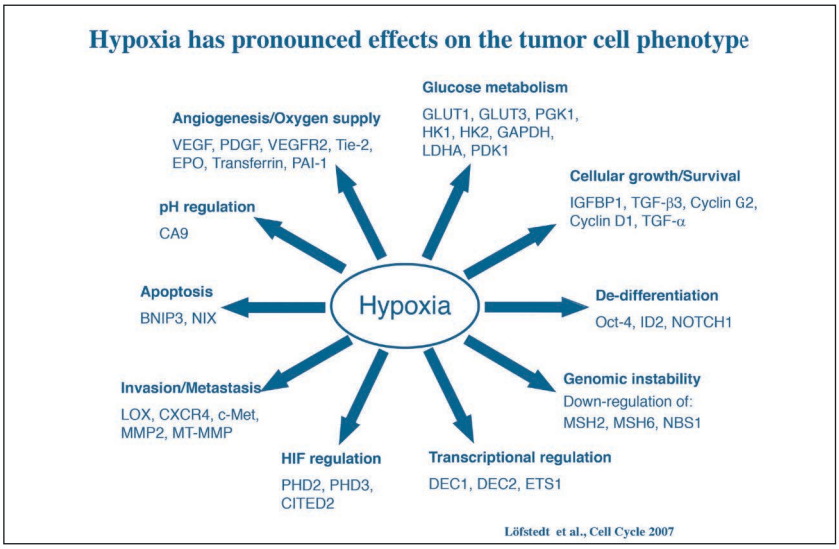
ALUNBRIG®
BRIGATINIB

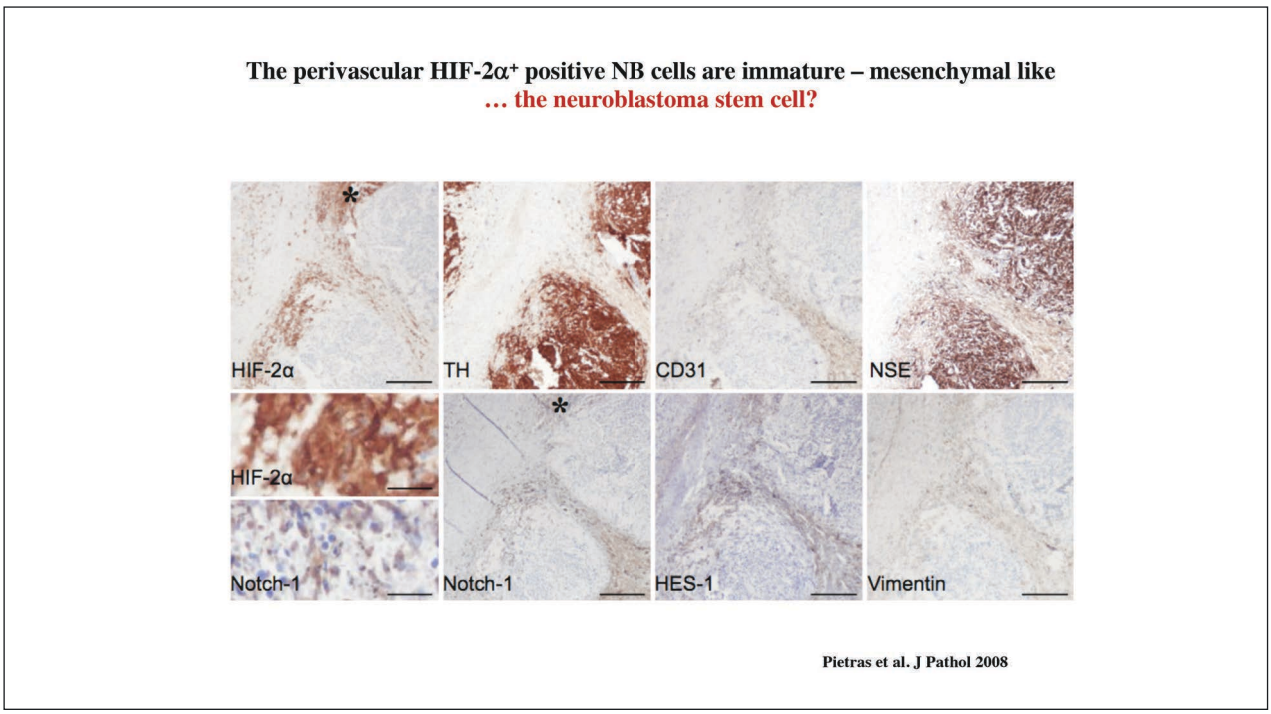
Neuroblastom som modell för att förstå effekt av **syrebrist i tumörer**

Nobelpriset i medicin och fysiologi för 2019 tilldelades professorerna Gregg Semenza, Peter Ratcliffe och William Kaelin som alla tre har utrett olika molekylära steg i mekanismerna bakom cellers förmåga att känna av och anpassa sig till låga syretryck, hypoxi. Från att ha varit en fråga för främst fysiologer, har insikter om cellers anpassningsmekanismer till lågt syre också kommit att bli centrala i förståelsen av cancercellers och enskilda tumörers beteenden. Här beskriver professor **Sven Påhlman** hur upptäckterna bakom Nobelpriset kan bana väg för ny behandling av neuroblastom.

Centrala i dessa mekanismer är några syrekänsliga proteiner, ”Hypoxia Inducible Factor” (HIF) alfa, som förekommer i tre former, HIF-1α, HIF-2α samt HIF-3α. HIF-α subenheterna stabiliseras vid låga syrenivåer och bildar då, var för sig, komplex med proteinet ARNT. Dessa proteinkomplex binder till utvalda sekvenser i DNA, sekvenser som finns i de gener som börjar uttryckas vid låga syretryck för att dels anpassa cellen och organismen till det låga syretrycket, dels motverka att det låga syretrycket i vävnader består. En av de grundläggande frågeställningarna som ledde till mekanismernas upptäckt var frågan om hur mängden röda blodkroppar kunde öka hos till exempel individer som vistades på hög höjd. Förklaring, som Semenza var först att publicera (Semenza och Wang, 1992), är att syntesen av erytropoietin, hormonet som stimulerar bildningen av röda blodkroppar, ökar på grund av att uttrycket av erytropoietin-genen vid låga syrenivåer aktiveras av HIF-komplexet, som alltså verkar som en transkriptionsfaktor. Ett annat tidigt fynd som visade sig centralt för förståelsen av normal fysiologi, var upptäckten att nybildning av blodkärl triggas av lokal vävnadshypoxi och att flera pro-angiogena faktorers gener aktiveras av HIF vid låga syrenivåer.

Solida tumörer är hypoxiska. Det stora intresset bland tumörforskare och onkologer för dessa fynd berodde initialt på att man tidigt hade funnit att solida tumörer över lag var hypoxiska (dåligt syresatta) och att det i flera tumörformer föreligger en stark korrelation mellan dålig tumörsyresättning och aggressiv tumörsjukdom (Höckel et al., 1996). Lågt syretryck aktiverar en mängd gener och cellulära mekanismer, många kopplade till tumörväxt (Bild 1). Exempelvis är nybildningen av blodkärl centralt för solida tumörers möjligheter att växa sig större än några mm i diameter, en process som är starkt kopplad till hypoxi och aktive-





ringen av HIF-komplexen, som kortfattat beskrivits ovan. Lite senare har man funnit att de gener som är involverade i nedbrytningen av HIF-α subenheterna fungerar som suppressorgener i vissa cancerformer, till exempel von Hippel-Lindau (*VHL*)-genen, som kodar för VHL-proteinet, vilket krävs för att HIF-α proteiner skall degraderas vid normala syretryck. Avsaknad av *VHL* i till exempel klarcellig njurcancer leder till att HIF aktiveras även vid normala syretryck, vilket i sin tur kan kopplas till okontrollerad tumörcellsväxt (Cho et al., 2016). Det föreligger därför ett stort medicinskt intresse att med farmakologiska medel både stimulera (blodbrist) och undertrycka (cancer) HIF-aktivitet, ansträngningar som vad gäller cancerbehandling sammanfattats i Wigerup et al. (2017).

HIF-2 och utvecklingen av det sympatiska nervsystemet. Min forskargrupps ingång i detta forskningsfält var observationer i vävnadssnitt från barntumören neuroblastom (som utgår från omogna sympatiska nervceller) att tumörceller som låg nära nekroser (det vill säga centralt liggande död tumörvävnad) ändrade utseende och genuttryck, resultat som vi publicerade under samma period som mekanismerna bakom cellers förmåga att känna av syretrycket nystades upp av årets nobelpristagare. Något år senare publicerade Steve McKnights grupp förekomsten av en andra HIF-α-kodande gen, *EPAS1* som kodar för proteinet HIF-2α. Denna gen var speciellt intressant för oss som studerar neuroblastom, eftersom utslagning av *EPAS1* i möss visade sig resultera i ett ofullständigt utvecklat sympatiskt nervsystem (Tian et al., 1998). Kopplingen mellan ett hypoxiaktiverat protein, HIF-2α, och normal utveckling av det sympatiska nervsystemet (SNS), samt att neuroblastomceller ändrar sitt utseende och utmognadsgrad i anslutning till tumörnekroser, fick oss att undersöka hur odlade neuroblastomceller uppförde sig vid låga syretryck. Lite till vår förvåning fann vi att de hypoxiska neuroblastomcellerna blev stamcellslika (Jögi et al., 2002). Idag vet vi, baserat på en mängd efterföljande studier av andra grupper, att hypoxi håller stamceller omogna och att syre driver differentiering (utmognad) av stamceller, observationer vars implikationer nyligen diskuterats och sammanfattats i Hammarlund et al. (2018).

HIF-2 och neuroblastom. Den koppling mellan normal SNS-utveckling och HIF-2 som utslagningen av EPAS1 påvisade, var naturligtvis speciellt intressant för oss eftersom neuroblastomceller beter sig som omogna SNS-neuroblaster och att odlade neuroblastomceller kan förmås att differentiera mot en cell med mogna sympatiska nervcellsfunktioner, ett forskningsspår som pågått i min grupp sedan snart 40 år. Vi analyserade därför neuroblastomvävnad för förekomst av HIF-2α-proteinet och fann som förväntat förhöjda nivåer i tumörceller som låg i anslutning till nekroser. Betydligt mera oväntat, och svårförklarligt, var fyndet att vissa tumörceller som låg i anslutning till blodkärl hade kraftigt HIF-2α-uttryck och att förekomst av dessa HIF-2α-positiva celler korrelerade till dålig prognos (Holmquist-Mengelbier et al., 2006), observationer som också gjordes i gliomvävnad. Kopplingen mellan aggressiv sjukdom och förekomsten av dessa celler i neuroblastom fick en tänkbar förklaring då vi vid närmare analys av dessa peri-vaskulära, HIF-2α-positiva celler, fann att dessa celler hade en mesenkymal stamcellsliknande fenotyp (Pietras et al., 2008) (Bild 2). Vi har allt sedan dess försökt isolera dessa celler från neuroblastomvävnad, ett svårt projekt med tanke på hur ovanliga dessa barntumörer är. För att överhuvudtaget gå i land med projektet, men också för att ta fram kli-

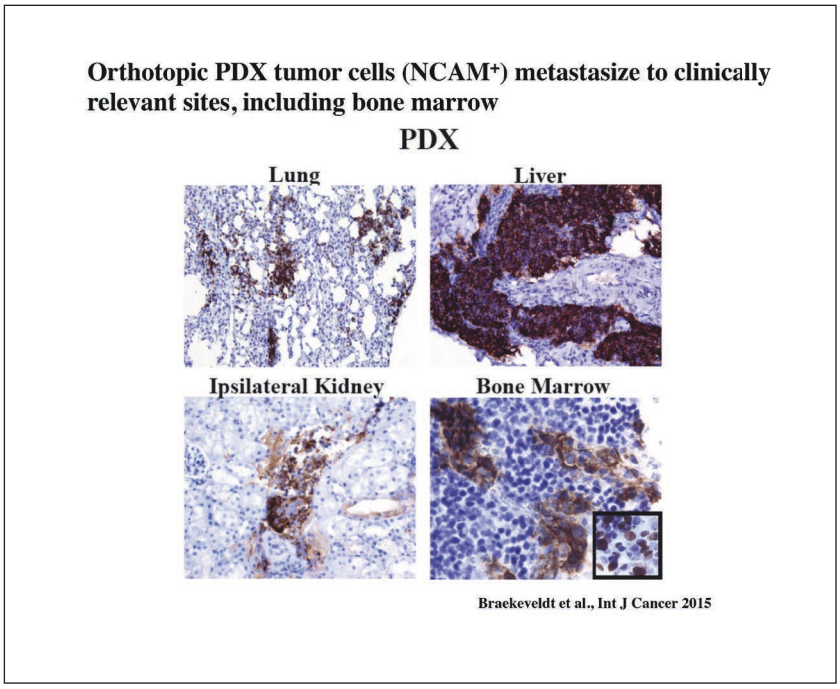
niskt relevanta djurmodeller för neuroblastom, har vi etablerat human neuroblastomvävnad som så kallad ”patient-derived orthotopic xenografts” (PDOX) i möss (Braekeveldt et al., 2015) för att därigenom få kontinuerlig tillgång till human neuroblastomvävnad. Därtill har det visat sig att dessa PDOX-tumörer bibehåller sina feno- och genotyper vid passage i djur respektive vid odling i stamcellsunderstödjande medium. Och kanske viktigast av allt, dessa PDOX-tumörer har förmåga att metastasera till relevanta organ, inklusive benmärgen, vilket gör dem till extra relevanta tumörmodeller för neuroblastom (Bild 3). För att avsluta detta sidospår, har vi i delvis opublicerade försök visa att dessa tumörer har en liten population mesenkymala tumörceller, som är HIF-2α positiva vid fysiologiska och till och med höga syretryck. Därtill, dessa celler kan spontant övergå i en neuroblast-lik, ”bulk” fenotyp, en förväntad egenskap hos en neuroblastomstamcell.

Förekomsten av höga HIF-2α proteinnivåer i till synes väl syresatta celler (Bild 2) som låg i anslutning till blodkärl var vid tiden för upptäckten både ett kontroversiellt och svårförklarat fynd. Vi kunde dock visa att HIF-2α stabiliserades vid betydligt högre syretryck än HIF-1α och att stabilisering av HIF-1α skedde momentant och klingade av successivt vid akut hypoxi, medan HIF-2α förblev stabiliserat vid kronisk hypoxi (Holmquist-Mengelbier et al., 2006). Dessa observationer antyder olika roller för HIF-1 och HIF-2-komplexen vid cellers anpassning till förändringar i omgivningens syresättning. Det visar sig också att HIF-2-transkriptionsfaktorn kan vara aktiv vid icke-hypoxiska syrenivåer. Detta till skillnad mot HIF-1-aktiviteten som regleras på fler sätt än bara via proteinstabilisering, vilket gör att HIF-1-transkriptionsfaktorn inte är aktiv vid höga syretryck, även i situationer där HIF-1α-proteinet är stabilt.

Pseudohypoxi. Baserat på dessa fynd har vi och andra introducerat ett nytt begrepp vad gäller HIF-signalering för att namnge ett cellulärt tillstånd, ”pseudohypoxi”, som vi först upptäckte i tumörer, nämligen att tumörceller i vissa fall är syresatta men ändå beter sig som om de vore hypoxiska. Detta tillstånd verkar främst bero på en aktivering av HIF-2α via molekylära mekanismer som vi idag inte fullt ut känner till vilka de är. En viktig pusselbit för att förstå betydelsen av det pseudohypoxiska tillståndet för tumöruppkomst och malignitet är de tumörformer som förlorat VHL-genen och därmed har ett högt uttryck av framförallt HIF-2α även i närvaro av syre. Klarcellig njurcancer är den VHL-deleterade tumörform där HIF-2 och den pseudohypoxiska fenotypens betydelse för tumörväxt, och möjligen även uppkomst, är mest uppenbar och studerad. Eftersom det nyligen framtagits en grupp strukturellt relaterade HIF-2-inhibitorer som specifikt binder och hämmar den transkriptionella aktiviteten hos HIF-2, men som inte inhiberar HIF-1, har betydelsen av aktiverat HIF-2 för tumörväxt testats experimentellt med positivt resultat. Därmed har kliniska prövningar startats vars resultat hela forskarvärlden nu väntar på.

Hypoxi, pseudohypoxi och stamcellighet. Som nämnts ovan verkar syrebrist bidra till att stamceller bibehåller sin ”stamcellighet” och att stamceller ofta ligger i vävnadsnischer som är hypoxiska. Dock gäller detta inte alla stamcellsnischer och vi har ställt oss frågan hur till exempel stamceller i vävnad (adulta stamceller) som regenereras livet ut bibehåller sin stamcellighet om stamcellerna inte ligger i en hypoxisk nisch (Hammarlund et al., 2017). Vi har då lanserat hypotesen att stamceller via pseudohypoxi kan förbli stamceller även i närvaro av syre och att det vi ser i tumörer kan avspegla ett normalt skede i utvecklingen. Igen med utgångspunkt i våra neuroblastomstudier där vi ser stamcellslika celler som både är syresatta och har höga nivåer av HIF-2 (Pietras et al., 2008), så finner vi att mycket tidiga, omogna, sympatiska neuroblaster detekterade i human fostervävnad faktiskt har höga HIF-2α-nivåer trots att vävnaden är väl syresatt. Dessa fynd, tillsammans med det faktum att EPAS1/HIF-2α verkar som en onkgen i flera olika tumörformer genom att konstitutivt vara aktiverad, dels genom förlust av *VHL* (exempelvis klarcellig njurcancer och paragangliom) eller genom aktiverande mutation i *EPAS1* (HIF-2-kodande genen i paragangliom och feokromocytom) antyder att pseudohypoxi både kan driva stamcellighet och tumörinitiering och/eller tumörprogression.

Ett tack riktas till alla mina medarbetare som genomfört de studier som beskrivits ovan, ingen nämnd – ingen glömd. Några projekt är fortfarande



pågående och leds nu av docent Sofie Mohlin, docent Daniel Bexell och fil dr Emma Hammarlund. Min forskning har under ett stort antal år stötts av Cancerfonden, Barncancerfonden, VR samt ett stort antal privata fonder respektive statsfinansierade riktade satsningar. Detaljerade tack finns i ”Acknowledgements” i mina publicerade arbeten, som även redovisar de forskare som deltagit i de specifika studierna.

REFERENSER:

Semenza GL, Wang GL.
A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation.
Mol Cell Biol. 1992 Dec;12(12):5447-54.

Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P.
Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix.
Cancer Res. 1996 Oct 1;56(19):4509-15.

Josey JA, Wallace EM, Kaelin WG.
On-target efficacy of a HIF-2α antagonist in preclinical kidney cancer models.
Cho H, Du X, Rizzi JP, Liberzon E, Chakraborty AA, Gao W, Carvo I, Signoretti S, Bruick RK, Nature. 2016 Nov 3;539(7627):107-111. doi: 10.1038/nature19795. Epub 2016 Sep 5.

Tian H, Hammer RE, Matsumoto AM, Russell DW, McKnight SL.
The hypoxia-responsive transcription factor EPAS1 is essential for catecholamine homeostasis and protection against heart failure during embryonic development.
Genes Dev. 1998 Nov 1;12(21):3320-4.
PMID:9808618

Wigerup C, Påhlman S and Bexell D: Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. Pharmacol Ther (2016) Apr 29. pii: S0163-7258(16)30055-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.009. [Epub ahead of print] Review.

Jögi A, Øra I, Nilsson H, Lindeheim Å, Makino Y, Poellinger L, Axelson H, and Påhlman S: Hypoxia alters gene expression in human neuroblastoma cells toward an immature and neural crest-like phenotype. Proc Natl Acad Sci USA 99 (2002) 7021-7026.
Holmquist-Mengelbier L*, Fredlund E*, Löfstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, Pietras A, Vallon-Christersson J, Borg Å, Gradin K, Poellinger L and Påhlman S: Recruitment of HIF-1α and HIF-2α to common target genes is differentially regulated by time and oxygen conditions in neuroblastoma HIF-2α promotes an aggressive neuroblastoma phenotype. Cancer Cell 10 (2006) 413-423. *Equal contribution.

Hammarlund EU, von Stedingk K, and Påhlman S: Refined control of cell stemness allowed animals to evolve in the oxic realm. Nature Ecol Evol (2018) 2:220-228.
Holmquist-Mengelbier

Pietras A, Gisselsson D, Øra I, Noguera R, Beckman S, Navarro S and Påhlman S: High levels of HIF-2alpha highlight an immature neural crest-like neuroblastoma cell cohort located in a perivascular niche. J Pathol 214 (2008) 482-488.

Braekeveldt N, Wigerup C, Gisselsson D, Mohlin S, Merselius M, Beckman S, Jonson T, Börjesson A, Backman T, Tadeo I, Berbegall AP, Öra I, Navarro S, Noguera R, Påhlman S and Bexell D. Neuroblastoma patient-derived orthotopic xenografts retain metastatic patterns and geno- and phenotypes of patient tumours. Int J Cancer (2015) Mar 1;136(5):E252-61. doi: 10.1002/ijc.29217. Epub 2014 Oct 7.

SVEN PÅHLMAN, SENIORPROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, TRANSLATIONELL CANCERFORSKNING, LUNDS UNIVERSITET, SVEN.PAHLMAN@MED.LU.SE

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

Hyperbar syrgasbehandling efter strålning mot buken

Syrgasbehandling i tryckkammare kan lindra självskattade symtom och biverkningar efter strålbehandling mot cancer i bäckenregionen, visar en studie. Efter 30–40 pass i kammaren upplevde många att både blödningar, läckage och smärtor dämpats.

Nicklas Oscarsson, försteförfattare till artikeln, är doktorand inom anestesiologi och intensivvård vid Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, samt överläkare på Angereds Närsjukhus. Han beskriver här varför metoden visat sig effektiv för många patienter som fått oönskade bieffekter efter strålning i nedre delen av buken.

kan lindra sena skador

Allt fler drabbas av cancer under sin livslängd och överlevnaden efter den första cancerdiagnosen blir allt längre. Strålbehandling är en vanlig och effektiv behandlingsform av flera typer av tumörer. Strålbehandling ger dock upphov till såväl akuta som sena bieffekter hos vissa patienter. Vid behandling av cancer i bäckenregionen, såsom prostata-, cervix- och ändtarmscancer, kan sena bieffekter från urinblåsan och ändtarmen uppstå. I vissa fall kommer dessa bieffekter direkt efter behandlingen, men de kan även uppstå flera år efter avslutad behandling. Symtomen inkluderar täta trängningar, läckage, smärta, stopp och blödningar som kan ha stor inverkan på den generella hälsan för drabbade patienter.

Andelen patienter som drabbas av dessa biverkningar varierar bland annat med stråldos, behandlingsteknik och modalitet, cancertyp och individuella faktorer. En del har relativt milda besvär, medan andra kan drabbas av så allvarliga blödningar att urinblåsan eller ändtarmen måste avlägsnas kirurgiskt. Exakta siffror är svåra att få fram, men cirka 50 procent drabbas av sena biverkningar på något sätt och cirka 5–15 procent av patienterna drabbas av mer allvarliga biverkningar.

Strålbehandlingen orsakar en kraftigt ökad oxidativ stress i den strålade vävnaden, vilket leder till att cancerceller dödas. Celler i omkringliggande vävnad drabbas också av den ökade oxidativa stressen som kan ge upphov till minskad förmåga till celldelning. De celler som finns på insidan av kapillärer, endotelceller, är speciellt känsliga för strålbehandling. Vissa endotelceller förlorar förmågan att dela sig och detta ger upphov till minskat antal kapillärer i vävnaden, vilket leder till sämre blod- och syreförsörjning. Strålbehandlingen initierar även inflammation, dels genom den celldöd som genereras av strålbehandlingen, dels genom ökad oxidativ stress. Minskat antal organspecifika celler och blodkärl samt lägre syrgasnivåer leder till att inflammationen kvarstår och riskerar att bli kronisk. Samtidigt medför den ökade oxidativa stressen och inflammationen ökad fibros, vilket ytterligare försämrar organfunktionen.

BEHANDLAS I TRYCKKAMMARE

Hyperbar syrgasbehandling är syre givet under tryck som är högre än det normala omgivande trycket. Denna behandling ges i en tryckkammare där man andas ren syrgas. Vanligen ges 30–40 behandlingar med 100 procent syrgas vid ett omgivande tryck på 240 kPa under 90 minuter. Höga nivåer av syrgas innebär bland annat en generell och kraftigt ökad oxidativ stress. Detta leder till en motreaktion med bildandet av antioxidanter, substanser som neutraliserar de fria syreradikalerna. I den tidigare strålade vävnaden ses en kraftig minskning av den oxidativa stressen efter upprepad behandling med hyperbar syrgas. Detta leder till en nedreglering av den kroniska inflammationen och minskar läkning med fibros. Dessutom leder behandlingen till att nya blodkärl växer in i tidigare strålad vävnad och motverkar syrebristen på längre sikt.

Sahlgrenska Universitetssjukhuset tog initiativ till en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie och bjöd in alla tryckkammarcentra i Norden att delta – RICH-ART. Samtliga patienter genomgick en omfattande screening som inkluderade cystoskopi och biopsitagning av urinblåsan. Patienterna skattade sina symtom och omfattningen av dessa i två validerade formulär (EPIC och SF-36). EPIC och SF-36 använder sig av en skala från 0 till 100, där 0 är värsta tänkbara symtom eller inskränkning och 100 är avsaknad av symtom eller inskränkning. En grupp (behandlingsgruppen) fick 40 behandlingar i tryckkammare och den andra gruppen (kontrollgruppen) fick ingen studiespecifik behandling, utan fortsatte med tidigare mediciner. Bägge grupperna utvärderades, på samma sätt som under screeningen, 6–8 månader efter randomiseringen.

SÄKERSTÄLLD FÖRBÄTTRING

Båda grupperna var fullt jämförbara och innehöll en blandning av manliga och kvinnliga patienter med en övervikt av män med tidigare behandlad prostatacancer. Dock att andra cancerdiagnoser så som cervix- och rektumcancer också var representerade. De patienter som hade kateter kunde inte besvara frågorna på EPIC och inkluderades därför inte i studien. Även patienter med allvarliga blödningar exkluderades då hyperbar syrgasbehandling av denna patientgrupp ansågs vara allt för etablerad för att undanhållas denna utsatta patientgrupp.

Den behandlade gruppen hade en statistiskt säkerställd förbättring jämfört med den icke behandlade gruppen både vad gäller symtom från urinvägarna och ändtarmen. Skillnaden i EPIC mellan screening och 6–8 månader senare var 17,8 poäng (SD 18,4) i behandlingsgruppen och 7,7 (SD 15,5) i kontrollgruppen. Den behandlade gruppen hade dessutom en förbättrad generell hälsa jämfört med kontrollgruppen. Individuella resultat visar att 29 (73 procent) av 40 i behandlingsgruppen förbättrades och att 16 (40 procent) hade en EPIC-poäng över 80, vilket definieras som mycket milda eller inga besvär. Det var 3 (9 procent) av 35 i kontrollgruppen som hade EPIC-poäng över 80 vid den uppföljande kontrollen. På den generella hälsoenkäten SF-36 förbättrades samtliga domäner efter behandling med hyperbar syrgas, en skillnad som syntes tydligast på generell hälsa där skillnaden mellan grupperna var stor vid den uppföljande kontrollen ($p<0,001$).

Den objektiva undersökningen av urinblåsan omvandlades till en poäng från 0–5, där noll är avsaknad av fynd och fem är död relaterat till strålningen. Vid den uppföljande kontrollen hade 25 (64 procent) av 39 patienter i behandlingsgruppen förbättrats. Motsvarande siffra för kontrollgruppen var sex (18 procent) av 34 patienter, vilket innebar en tydlig statistisk skillnad mellan grupperna ($p=0,001$).

UNIK STUDIE INOM OMRÅDET

Studien var randomiserad och kontrollerad, undersökte flera olika symtom och jämförde hyperbar syrgasbehandling med dagens behandling enligt rådande vårdprogram. Det gör studien unik och den första som rapporterar utfall för besvär från urinblåsan med denna studiedesign. Studien var inte blindad, vilket kan ses som en svaghet. Dock skedde utvärderingen av effekt flera månader efter avslutad behandling, vilket torde minska eventuell placeboeffekt. Blindning av studier som innefattar hyperbar syrgasbehandling är både svårt och resurskrävande. Detta kompenseras i studiedesignen av såväl objektiva fynd som sent skattade patientupplevda besvär. En långtidsuppföljning av resultaten kommer att ske där patienterna ombeds fylla i EPIC och SF-26 årligen under fem års tid. Resultaten från biopsierna kommer också att analyseras separat.

Inklusionskriterierna för RICH-ART var relativt vida, men vissa grupper av patienter kunde inte inkluderas av studietekniska skäl. Det finns dock inget som motsäger att effekten av behandlingen skulle vara god även för grupper som till exempel har kateter. Det finns data som pekar på att den oxidativa stress som strålbehandlingen initierar kan reverseras med hyperbar syrgasbehandling även innan symtom uppstår. I RICH-ART inkluderades och behandlades patienter som haft symtom under kortare och längre tid (medeltid 4,4 SD 5,1 år). Det finns studier som pekar på att tidigare behandling ger bättre resultat. Det finns även studier som har utvärderat långtidseffekterna och som visar på positiva resultat även flera år efter behandling med hyperbar syrgas.

Slutsatsen av RICH-ART är att hyperbar syrgas kan ge en markant symtomlindring och i vissa fall helt bota tillstånd som uppkommit efter strålbehandling av cancer. Detta leder till klart förbättrad livskvalitet för de drabbade patienterna. Behandlingen bör övervägas i ett tidigt skede då behandlingseffekten troligen är bättre vid tidig snarare än sen behandling.

NICKLAS OSCARSSON, DOKTORAND INOM ANESTESIOLOGI OCH INTENSIVVÅRD VID SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, SAMT ÖVERLÄKARE PÅ ANGEREDS NÄRSJUKHUS,
NICKLAS.OSCARSSON@VGREGION.SE

IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion
in combination with axitinib

BAVENCIO® (avelumab) in combination with axitinib is a new first-line immunotherapy (IO) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment for adult patients with advanced RCC[1,2]*

In the JAVELIN Renal 101 Trial

5.3 month improvement in mPFS[1,3]

- 13.3 months (95% CI: 11.1, 15.3) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 8.0 months (95% CI: 6.7, 9.8) with sunitinib in the overall population (HR: 0.69; 95% CI: 0.57, 0.83); *P*<0.0001

52.5% ORR rate[1,3]

- 52.5% ORR (95 % CI: 47.7, 57.2) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 27.3% (95% CI: 23.2, 31.6) with sunitinib in the overall population

* The overall study population in the JAVELIN Renal 101 Trial (N=886) included all patients, regardless of PD-L1 expression.[1]
mPFS=median progression-free survival; ORR=objective response rate.

Ref: 1. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Europe B.V. SmPc Update October 2019. **2.** Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1484-1494. **3.** Motzer et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med March 2019; 380:1103-1115.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. 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), bukspottskörtelinflammation (pankreatit), hjärtmuskelinflammation (myokardit), hormonsjukdomar (endokrinopatier), sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, och andra organ inklusive myosit, 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. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. 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: oktober 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.

SE/AVEKI/1019/0004 PP-BAV-SWE-0054, Nov-2019

Merck AB
Box 3033, 169 03 Solna
Tel. 08-562 445 00 www.merck.se

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

CTOS I TOKYO:

Inspirerande möte banar

väg för fortsatt utveckling

Varje år i november arrangerar Connective Tissue Oncology Society (CTOS), den internationella föreningen för sarkom-onkologi, sitt årliga möte. Arrangemanget har hittills växlat mellan USA och Europa, men senast ägde mötet för första gången rum i Asien och mer specifikt i Japans huvudstad Tokyo. Här redogör biträdande överläkare **Andri Papakonstantinou**, överläkare **Christina Linder-Stragliotto** och **Lilian Smedberg**, onkologisjuksköterska, för den viktigaste nya kunskapen som presenterades på sarkomområdet.

Deltagare ges en fantastisk möjlighet att träffa sarkomintresserade och experter från olika discipliner: onkologer, kirurger, ortopeder, radiologer, patologer, forskare, sjuksköterskor, fysioterapeuter, patient-representanter, och listan kan göras ännu längre. Som vanligt var mötet mycket intressant och innehöll lovande forskningsresultat, men egentligen saknas fortfarande de riktigt stora framgångarna som kan leda till en längre överlevnad för sarkompatienter.

Första dagen ägnades först åt uppdateringen av WHO:s (Världshälsoorganisationen) klassificering där större vikt läggs på molekylära förändringar. Årets fokus var på ”små rundcelliga tumörer” och en intressant föreläsning handlade om sarkom med CIC-DUX4-fusion, som är den vanligaste genetiska avvikelsen hos EWSR-1-negativa små rundcellstumörer. CIC-DUX4-fusion uppstår från t(4;19)(q35;q13) eller t(10;19)(q26;q13). Denna genetiska avvikelse förekommer framförallt i mjukdelstumörer och är förknippad med ett aggressivt kliniskt förlopp samt betydligt sämre överlevnad än hos patienter med klassiskt Ewing sarkom.

KRÄVS INTERNATIONELLT SAMARBETE

En annan typ av förändring är sarkom med BCOR-CCNB3-fusion. Fusionen är vanligast vid små rundcellstumörer i ben, hos patienter av manligt kön, och dessa patienter har betydligt bättre överlevnad än patienter med tumörer med CIC-DUX4-fusion; de så kallade 3 Bs (boys, bone, better). BCOR-CCNB3-positiva tumörer svarar också betydligt bättre på kemoterapi och har hittills inkluderats i olika Ewing-studier, tidigare feldiagnostiserade som Ewing. Värt att nämna är att ”små rundcelliga tumörer” är en mycket sällsynt tumörform totalt sett, och internationellt samarbete krävs för att få tillräckligt med tumörmaterial.

En annan föreläsning ägnades åt Next Generation Sequencing (NGS) där man konstaterar att vi kan få ut väldigt mycket information om genetiska förändringar som kan förbättra diagnostiken i omkring 11 procent av fallen, men det är trots allt få förändringar som vi i nuläget har något läkemedel att rikta mot. Exempelvis utgör tumörer med förändringar i kinasuttryck som idag kan behandlas med läkemedel endast cirka 4–5 procent. Vid sarkom fann man också att TMB (tumor mutational burden) ofta är låg men kan skilja mycket mellan enskilda tumörer, samt att MSI (microsatellitinstabilitet) är anmärkningsvärt låg vid denna tumörform. Immunterapi har heller inte varit särskilt framgångsrikt vid sarkom där MSI kan vara en viktig markör för chans till respons vid immunterapi vid andra tumörformer.

Vidare diskuterades klonal heterogeneitet vid sarkom. Hur förändras kloner under utveckling av primärtumören? Är speciella kloner ansvariga för återfall/metastasering? Kan behandling riktas mot specifika kloner för att undvika metastasering? Sammanfattningsvis tros progression av primärtumören först drivas av förlust av olika kloner och sedan leds utvecklingen av en enskild klon. Lokalt återfall är polyklonalt i större utsträckning och metastasering drivs slutligen av en klon som selekteras fram. Viktigt är att göra ny biopsi på metastaserna för att få bättre kunskap om hur kloner med metastaserande egenskaper selekteras!

PREDIKTIVA MARKÖRER VIKTIGA

Flera presentationer avhandlade mjukdelssarkom. En multicenterstudie, singel arm, fas II, från Spanien, Frankrike

och Italien undersökte effekten av pazopanib vid solitary fibrous tumour (SFT) och visade bättre effekt av pazopanib vid typisk versus malignant SFT med längre progressionsfri överlevnad (PFS, 9.8 vs 5.6 månader) och färre patienter med progress (3 procent vs 26 procent). Samma studie hade initialt inkluderat även patienter med dedifferentierad SFT men inklusion av dessa patienter avbröts i förtid på grund av snabb progress (Martin-Broto et al, Lancet Oncology 2019). Utveckling av prediktiva markörer är nödvändig för att bättre skräddarsy onkologisk behandling, särskild vid sarkom, en så heterogen tumörgrupp. I denna riktning presenterades av dr Huang vid Royal Marsden i London en studie som visar tidiga tecken att en 225-gen expressions risk-klassificering kallad PARSARC kunde peka ut en subgrupp av patienter med mjukdelssarkom som har störst sannolikhet att ha långvarig effekt av pazopanib. Glädjande nog är en bekräftande, randomiserad fas II-studie på gång.

En av de viktigaste föreläsningarna handlade om N-TRK-mutationer. N-TRK står för neurotrophic receptor tyrosine kinase och är en mutation som leder till ett fusionsprotein som stimulerar cell proliferation, metastasering och tumörinducerad angiogenes via signalvägarna PI3K, RAS och PLC gamma. Den förekommer i många olika tumörformer, bland annat sarkom. Larotrectinib är en liten molekyl som inhiberar receptorn (tropomyosin receptor kinase) och således hämmar celltillväxt hos celler med aktivering av TRK-protein. Larotrectinib har nyligen godkänts av myndigheter i USA och Europa (FDA och EMA) för tumörer med N-TRK-genfusion. Tre studier visades (fas I–II) där totalt 71 patienter med sarkom hade TRK-fusioner. Overall responsfrekvens var 87 procent och 16 patienter visade komplett respons. Ytterligare en NTRK-inhibitor har testats i kliniska prövningar, Entrectinib där overall respons frekvens var 46 procent. Unikt för Entrectinib är att den också penetrerar hjärnblodbarriären. Biverkningarna var mestadels milda; förändrad smak, förhöjda leverenzymer och gastrointestinala biverkningar med förstoppning eller diarréer samt fatigue var vanligast. En ny viktig behandling för sarkompatienter med påvisad N-TRK-mutation således!

INSPIRERANDE RESULTAT

I samma anda av ovanliga sarkom presenterades resultat av en fas II-registreringsstudie om nab-sirolimus för den ovanliga sarkomtypen PECom (perivascular epithelioid cell tumour); en diagnos utan godkända läkemedel för sin behandling. Studien visade hoppfulla resultat med sjukdomskontroll (partiell respons eller stabil sjukdom i 12 veckor eller längre) i 71 procent av totalt 31 patienter. Bland patienter med uterus PECom var responsfrekvensen upp till 43 procent. Det faktum att man lyckades samarbeta och inkludera patienter med en sådan ovanlig tumörsjukdom och tecken på effekt av denna behandling är inspirerande. Frågan kvarstår dock huruvida nab-sirolimus är bättre än sirolimus.

Det viktiga och omdiskuterade ämnet om handläggning av isolerade skelettmetastaser vid sarkom togs upp av dr Mattei från Toronto. Genomgång av en prospektiv databas visade tydlig överlevnadsvinst vid operation av isolerade skelettmetastaser (total överlevnad 74 månader vs 9.5 vid icke-operation) både vid ben- och mjukdelssarkom. Data utgår från icke randomiserad kohort, men kan likväl tillföra värdefull information som bör tas hänsyn till vid diskussion av dessa fall på multidisciplinära konferenser.

Tyvärr presenterades inte många nya behandlingsmöjligheter vid bensarkom. Lång-tidsuppföljning av EURAMOS-1-studien visade inte någon tilläggseffekt av ifosfamid/etoposid tillägg till MAP-regim (metotrexat, doxorubicin, cisplatin), däremot ökad risk för sekundära maligniteter. Data från en fas 1-studie vid Ewing sarkom med en substans, TK216, som hämmar EWS-FLI 1, redovisades och visade acceptabla biverkningar där vissa patienter hade svarat med partiell respons. Förhoppningsvis kommer vi att höra mer om TK216 i framtiden. Resultat från EuroEwing 2012 redovisades och resultaten visar att VDC/IE (vincristin, doxorubicin, cyclofosfamid, ifosfamid, etoposid) har en signifikant bättre event-fri överlevnad (hazard ratio [HR] EFS 0.68, 95% CI 0.48 – 0.97) och total överlevnad (HR OS 0.65, 95% CI 0.41 – 1.02) än VIDE (vincristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid). VCD/IE innebär dessutom kortare behandlingslängd och VCD/IE orsakade färre febrila neutropenier än VIDE (53 procent vs 68 procent) utan ökning av annan toxicitet. Den korta uppföljningstiden är dock ett observandum. Resultatet diskuterades faktiskt på Skandinaviska sarkomgruppens (SSG) möte i Malmö i december 2019 och kollegor i Norge och Danmark planerar i fortsättningen att erbjuda Ewing-patienter VCD/IE vid primär behandling, om inte någon klinisk studie finns tillgänglig.

NYA BEHANDLINGAR PÅ GÅNG

Re-bestrålning vid progress av kordom kommer ibland upp till diskussion och en retrospektiv studie rapporterades med re-bestrålning mellan 24 och 40 Gy. Rapporterade biverkningar var som värst grad 3 i upp till 19 procent och då inkluderade symtomen neuropati, fraktur- och rektosigmoid ulceration. Patienter med lågdifferentierad (n=2) eller dedifferentierad (n=1) kordom löpte stor risk för metastasering och överlevnaden översteg inte 2 år. Re-bestrålning kan således bli aktuellt vid progress och av största vikt är utveckling av behandlingsstrategier för att minska risk för metastasering för patienter med högrisk kordom-histologi.

Gastrointestinala stromacells-tumörer (GIST) är en annan mycket intressant tumörgrupp där flera nya behandlingar kommer. En intressant föreläsning handlade om samband mellan lokalisation och mutationsprofil. Ventrikel-GIST uppvisar oftare KIT exon 11-mutation samt PDGFRA-mutationer medan det i duodenum är vanligare med KIT exon 9-mutation. Längre ner i tunntarmen är RAF-mutation vanligare samt i colon och rektum KIT-mutationer. I sin tur är olika mutationer kopplade till speciella genetiska förändringar som kromosomal instabilitet, mikrosatellit instabilitet och till exempel virusförekomst. Behandlingen vid GIST kommer nog inom en snar framtid att bli ytterligare individualiserad.

Den fas III, placebokontrollerade studien INVICTUS visade god effekt av ripretinib, en ny tyrosinkinashämmare,

som ≥ 4e linje med en hazard ratio som vi inte ofta ser i sarkom (HR PFS 0.15; 95% CI 0.09 – 0.25) och median överlevnad (OS) 15.1 månader jämfört med 6.6 månader för patienter som behandlades med placebo. En pågående internationell randomiserad fas III-studie jämför ripretinib och sunitinib som andra linjens behandling och i Sverige inkluderar denna studie patienter i Stockholm. Ett liknande preparat, avapritinib, testades för samma indikation i NAVIGATOR-studien och visade likaledes goda resultat med overall respons frekvens 86 procent (central radiology review) och median överlevnad (OS) 12.3 månader. Fas III-studien VOYAGER (avapritinib vs regorafenib) avslutade nyligen inklusion av patienter och i Sverige pågick studien i Lund.

I år introducerades en ny session på mötet med titeln ”East meets West” och där studier från Japan, Hong Kong och USA rapporterades. Detta var ett mycket uppskattat tillägg där man fick möjlighet att diskutera regionala skillnader i riskfaktorer, komorbiditet och handläggning av sarkom.

UTMANINGAR VID IMMUNTERAPI

Många väntar på nyheter om immunterapi vid sarkom, men på mötet diskuterades mestadels utmaningar. Heterogeneitet är ju en viktig faktor vid sarkom. Finns speciella subgrupper som uppvisar TIL-celler (tumor infiltrating lymphocytes) i tumörens stroma? Uttrycker dessa subtyper också PD-L1 och skulle dessa tumörer vara lämpliga för studier med immunterapi? De sarkom som hittills visat sig svara på behandling med checkpointinhibitorer är alveolar soft part sarkom, odifferentierat pleomorft sarkom och myxofibrosarkom. Andra typer av immunterapi är exempelvis T-cellterapi och på mötet presenterades en fas I-studie från Washington som visar eventuell effekt av ADP-A2M4 T-cellterapi vid MAGE-A4+synovial sarkom hos individer med HLA A2. Studien är dock i tidig fas och forskarna fick revidera protokollet med bland annat tillägg av åldersgräns (75 år) och lägre kemoterapidoser till följd av behandlingsrelaterade dödsfall. Mer kunskap om immunologiska faktorer vid sarkom är dock nödvändig för att förstå hur och vilka patienter med sarkom skulle kunna få nytta av immunterapi!

MULTIDISCIPLINÄRT SAMARBETE

Multidisciplinärt samarbete är oerhört viktigt för att ge patienterna bra vård och detta framhävdes under mötet för sjuksköterskor och paramedicinare i anslutning till årliga CTOS-konferensen;” 5th International Sarcoma Nurse and Allied Professionals Meeting”. Mötets titel var ”Strides in Sarcoma Care” och avhandlade ämnen såsom olika studier angående immunterapi som många av våra patienter efterlyser då man läst om framgångarna för andra tumörgrupper. Dr Kjetil Boye från Oslo Universitetssjukhus informerade om en studie för osteosarkom som tyvärr ännu inte har visat tillräcklig effekt men fortsatt forskning följer. Från MD Anderson i Texas föreläste Dr Kleinerman om hjärttoxicitet vid behandling med doxorubicin. Totalt 18 unga vuxna (mellan 15 och 20 år) som har diagnostiserats med osteosarkom och erhållit doxorubicin visade att 44 procent av patienterna hade 10 procent försämrad Ejection Fraction (EF). En randomiserad studie som gjorts på möss visade att träning under och efter behandling med doxorubicin förhindrar akuta och sena hjärtmuskelcellsskador med myokardiellt dysfunktion som resultat. Även om resultaten som presenterades är från djurförsök bär detta en viktig kunskap för att kunna uppmuntra våra unga cytostatikapatienter att bli mer aktiva. Svårigheterna är ibland stora att få dessa unga patienter att aktivt delta i sjukgymnastik och motion.

BEHANDLINGSPUMP I RYGGSÄCK

Två sjuksköterskor från Sydney i Australien berättade om hur de arbetar för att patienter som har långt till sin cancerklinik kan få en del av behandlingen på sitt lokala sjukhus. Detta kräver utbildning och ett nära samarbete med hemortssjukhuset. Från Lunds Universitetssjukhus redogjordes för en studie som pågått sedan 2017 och som också presenterades på SSG:s möte i Malmö i december 2019. Där vårdas sarkompatienter tillsammans med patienter med urologiska tumörer och lymfom på samma vårdavdelning. Sarkom- och lymfompatienterna får sin behandling via en pump placerad i en ryggsäck vilket gör att de kan vara mer uppegående och kan få sin behandling hemma. De ger behandlingar med högdos ifosfamid eller ifosfamid i kombination med doxorubicin som annars kräver slutenvård. Var 6:e timme måste patienten komma till sjukhuset för provtagningar och påfyllnad av infusionsvätskor, men annars kan de disponera sin tid mer fritt. De som själva önskar vara på sjukhuset har även de en ryggsäck vilket medför att de kan gå ut och träffa vänner eller promenera. Risken för illamående och bättre motivation till träning förbättras avsevärt då patienten är mer mobil än att vara hänvisad till sin säng på sjukhuset. Detta var mycket inspirerande och banar väg för utvecklingen framåt.

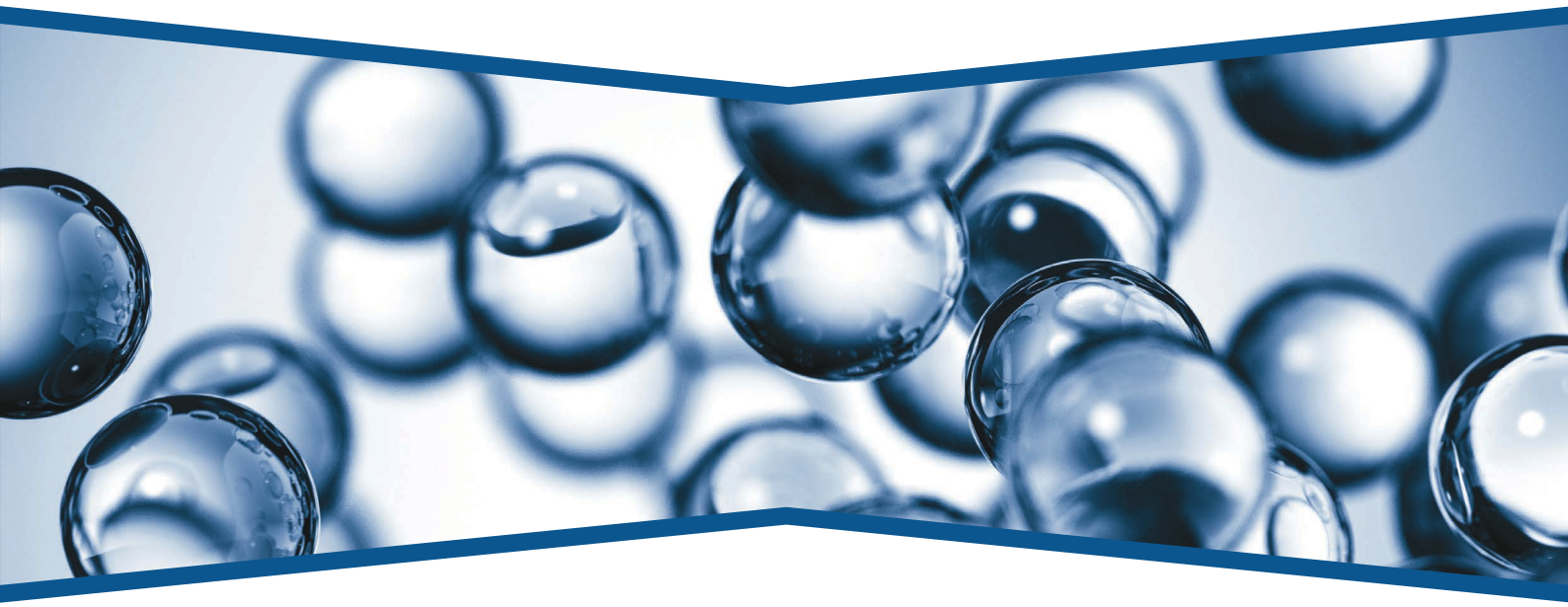
Vi har alla kommit tillbaka till Sverige med bagaget fullt av trevliga minnen, ny kunskap och ännu fler frågor om hur sarkombehandling kan utvecklas.

ANDRI PAPAKONSTANTINOU, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE OCH PATIENTFLÖDESANSVARIG SARKOMFLÖDET, PATIENTOMRÅDET BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER OCH SARKOM, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH DOKTORAND VID KAROLINSKA INSTITUTET, ANDRI.PAPAKONSTANTINOU@KI.SE

CHRISTINA LINDER-STRAGLIOTTO, ÖVERLÄKARE OCH VERKSAMHETSCHEF VID ONKOLOGKLINIKEN SÖDERSJUKHUSET, CHRISTINA.LINDER-STRAGLIOTTO@SLL.SE

LILIAN SMEDBERG, ONKOLOGISJUKSKÖTERSKA, PATIENTOMRÅDET BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER OCH SARKOM, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LILIAN.SMEDBERG@SLL.SE

INBJUDAN TILL
IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI



TERAPIINRIKTAD UTBILDNING
21 – 22 OKTOBER 2020

Centralt Hotell i Stockholm

PÅ PROGRAMMET

Immunologi
Tumörimmunologi
Cancervacciner
Antikroppsterapi
Adoptiv cellterapi
CAR-T-celler
Immunterapi i kliniken
Gruppdiskussioner

Sista anmälningsdag: 2 oktober 2020

FÖRELÄSARE

Lisa Westberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

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

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

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

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

Tanja Lövgren, *forskare vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala Universitet*

FRÅGOR

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

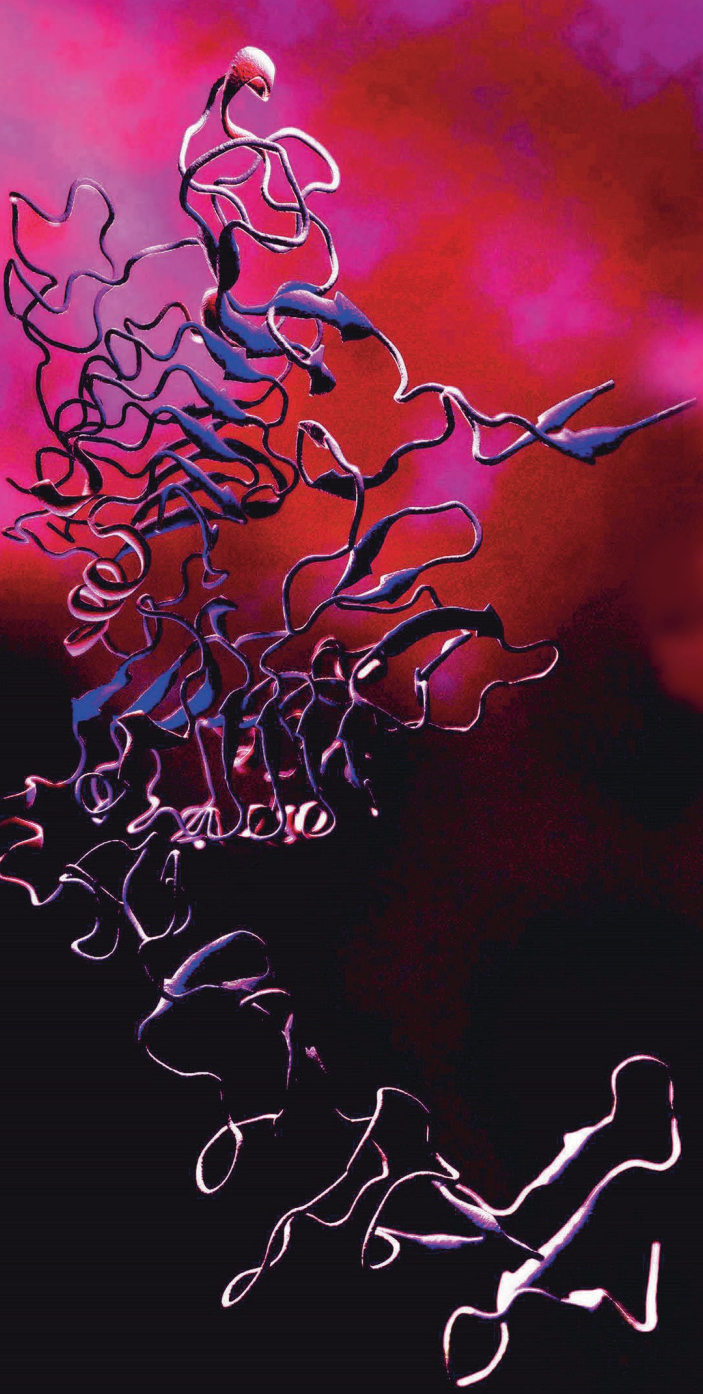
ANMÄLAN

Anmälan sker till Ulrika Brunell-Abrahamsson via epost till
ulrika.brunellabrahamsson@bms.com

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

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se JAN 2020 ONCSE1908968



HER2 - STATE OF THE ART

JUBILEE SYMPOSIUM

AT WORLD TRADE CENTER STOCKHOLM
JUNE 12, 2020

WELCOME

As chairmen of the coming Jubilee Symposium HER2 SOTA, it is our pleasure to invite you to join us on June 12, 2020, at World Trade Center, Stockholm.
Address: Klarabergsviadukten 70

Sincerely,

Professor Jonas Bergh
Stockholm

Professor Mårten Fernö
Lund

PROGRAM

09.00 Registration and coffee

10.00 Welcome and Introduction
Professor Jonas Bergh and Professor Mårten Fernö

10.10 HER2 the true story
Professor Daniel F. Hayes

10.55 Cardiac safety
Ass. Professor Elham Hedayati

11.30 Molecular diagnostics from IHC to genome profile (focus on biology)
Professor Åke Borg

12.05 Clinical diagnosis of HER2 positive disease (focus on clinical application)
Ass. Professor Johan Hartmann

12.40 Lunch

13.40 Shorter duration, longer duration, double blockade, antibody drug conjugate, which treatment to which patient?
Professor Sandra Swain

14.25 PREDIX data in context
Ass. Professor Thomas Hatschek

15.00 Coffee

15.30 Regional and country based uptake of important drug innovation with focus on HER directed drugs
Ass. Professor Nils Wilking

16.05 Personal reflections on 20 years development of anti-HER 2 therapies
Professor Per Eystein Lønning

16.25 Discussion and closure
MD PhD Ana Bosch Campos and Ass. Professor Theodoros Foukakis

Registration

For registration, use the link
https://reg.akademikonferens.se/her2020
no later than May 20.

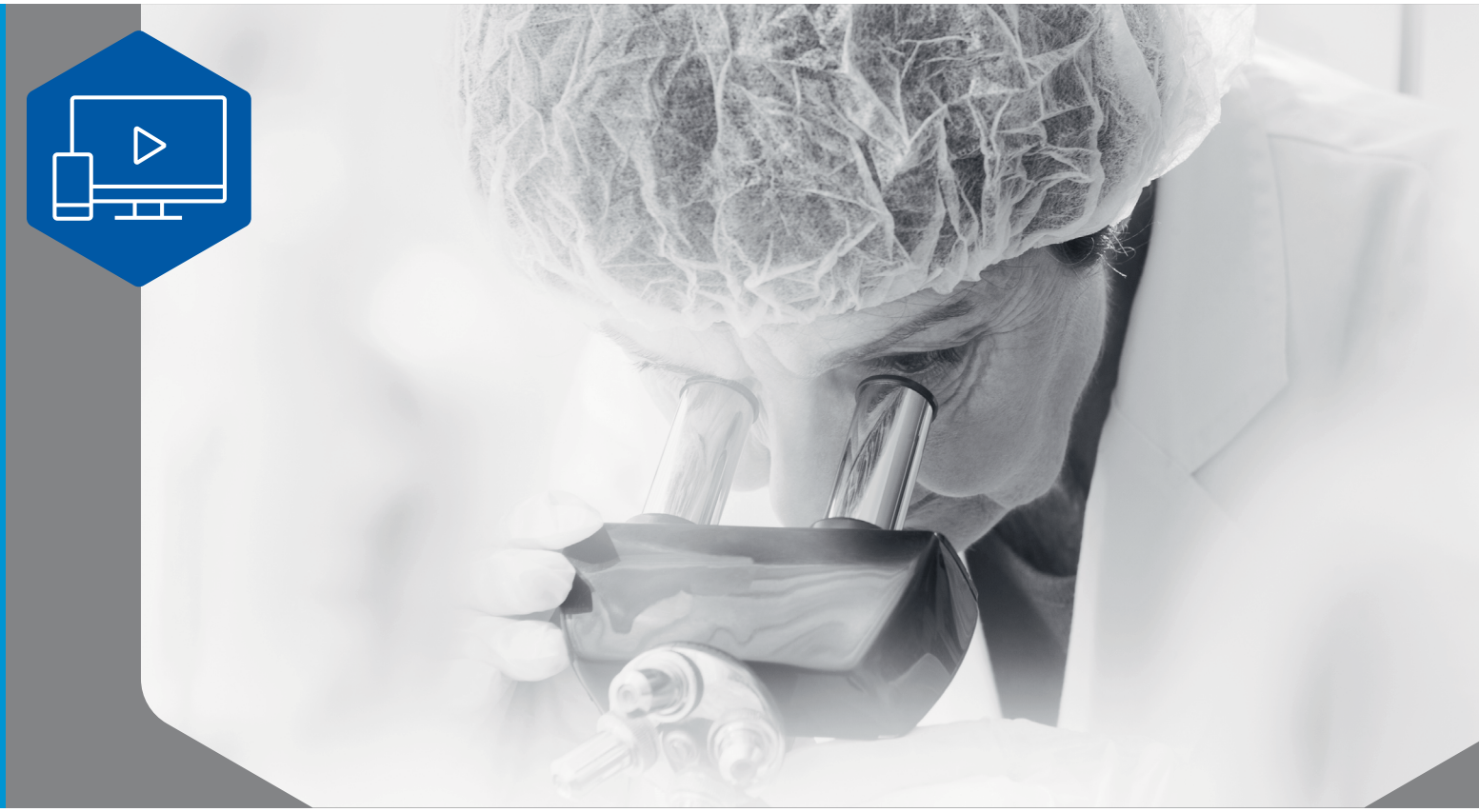
If the number of registrations for the symposium exceeds the number of places available, places will be allocated with a view to achieving a balanced regional spread.

The symposium is free of charge but if you fail to appear without reporting it, you will be charged a cost of SEK 500.

Inbjudan är skickad till
Verksamhetschef inom
onkologi och hematologi

Pfizer Med Talks

▶ Webbsänd kostnadsfri föreläsning



Mikromiljöns påverkan på den maligna fenotypen

En föreläsning av Professor Kristian Pietras, Lunds Universitet

Cancer uppkommer genom en rad olika förändringar i arvsmassan hos tidigare helt normal vävnad. Nya studier betonar vikten av tumörcellernas kommunikation med omkringliggande vävnad för att cancer överhuvudtaget ska kunna utvecklas. Olika celltyper i cancerns omgivning hjälper tumörcellerna genom att tillhandahålla en mängd faktorer som underlättar deras uppkomst, tillväxt, spridning och resistens mot behandling. Professor Pietras studier söker grundläggande förståelse om de olika celltyper som tillsammans utgör en tumör och försöker omsätta denna nya kunskap till nya strategier för diagnostik eller behandling av cancer.

5 februari | kl 12.10–12.50

ANMÄLAN:

Använd länken **https://bit.ly/2EnT36A** eller scanna QR-koden.*

När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mail.

Dagen innan webinariet får du en länk via mail, som du använder för att se föreläsningen.**

Frågor om föreläsningen eller om du har förslag på teman mejla: helene.svensson@pfizer.com

På de kliniker där en Pfizerrepresentant deltar bjuder Pfizer på lättare förtäring i anslutning till mötet.

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

** Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

Pfizer Oncology

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-0463, Jan-2020

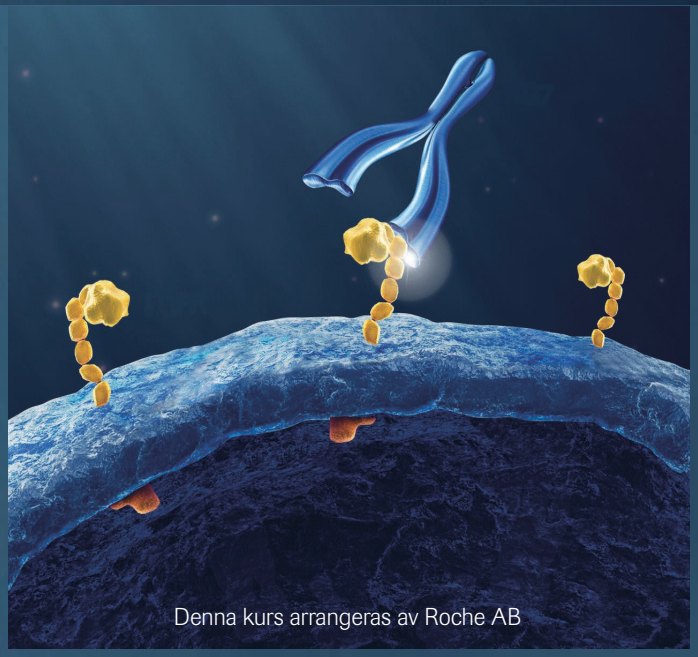
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 12 – 13 mars 2020

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor och kursansvariga.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

SE/HAEM/0619/0023a

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund
Birgitta Sander, Stockholm
Björn Wahlin, Stockholm

Daniel Molin, Uppsala
Kristina Drott, Lund
Per-Ola Andersson, Borås

Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Torsdag 12 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.30	Molekylär lymfompatologi
12.30 – 13.30	Lunch
13.30 – 14.30	Basal lymfomimmunologi
14.30 - 15.00	B-cellsreceptorn – genetik
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 17.30	BTK-hämmare
19.00	Middag

Fredag 13 mars

08.30 - 09.30	BCL2 hämmare: Andra målriktade behandlingar
09.30 – 10.00	PI3K-hämmare
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Immun-checkpointhämmare CAR -T -celler kliniska resultat
12.00 - 13.00	Lunch
13.00 - 14.30	Epigenetik
14.30 – 15.00	Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna?
15.00	Samling / avslut kaffe

Vid frågor är du välkommen att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-post ulla.klinga@roche.com

Roche AB
Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00 | www.roche.se

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20190097

Molekylär onkologi –
från organ till signalväg i klinisk vardag

Steningevik Konferens | 23-25 september 2020

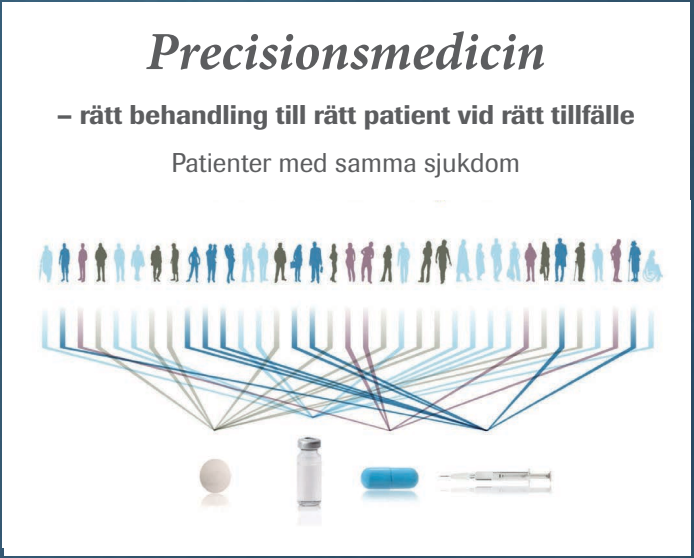
Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom tumörbiologi, diagnostik, patologi och kliniska data inom onkologin. Kursen riktar sig till läkare som är i slutet av sin ST-utbildning eller är färdiga specialister inom onkologi, patologi och lungmedicin.

Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor och kursansvariga.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga,
Medicinsk projektledare

Mats Gudmundsson
Medicinsk terapiområdeschef



SE/ONCO/1119/0028a

Denna kurs arrangeras av Roche AB

Kursansvariga och föreläsare

Åke Borg, Lund
Fredrik Enlund, Göteborg
Jens Enoksson, Lund
Daria Glaessgen, Stockholm
Helga Hagman, Lund
Karin Holmsten, Stockholm
Marie Klintman, Lund
Max Levin, Göteborg
Michael Bergqvist, Gävle

Program

Onsdag 23 september

10.00 – 10.30	Samling med kaffe och smörgås
10.30 – 10.35	Välkomna samt praktisk information
10.35 – 10.45	Introduktion
10.45 – 12.30	Allmän tumörbiologi, mekanismer och signalvägar
12.30 – 13.30	Lunch
13.30 – 14.30	Molekylär patologi
14.30 – 15.15	Nya molekylärbiologiska aspekter på cancer-prevention och tidig detektion
15.15 – 15.45	Kaffe
15.45 – 16.30	Tumörimmunologi
16.30 – 18.00	Malignt melanom
19.30	Middag

Torsdag 24 september

08.30 – 10.15	Gastrointestinala tumörer
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 12.30	Lungcancer
12.30 - 13.30	Lunch
13.30 – 15.30	Bröstcancer
15.30 – 16.00	Kaffe
16.00 – 17.30	Patientfall gruppdiskussioner
19.30	Middag

Fredag 25 september

08.30 – 10.15	Gynekologisk cancer
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 12.30	Urologiska tumörer
12.30 - 12.50	Sammanfattning, reflektion och avslut
12.50	Lunch

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2300 kronor. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost (för de som önskar) är 1680 kronor/natt.

Vid frågor är du välkommen att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-post ulla.klinga@roche.com

Roche AB
Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00 | www.roche.se

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20190175

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: 21 Okt 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:17-Okt-2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se AUGUSTI 2019 1506SE1905203

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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