

# Onkologi i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Fortbildningsdagarna i Hematologi:  
**MIKROMILJÖN I FOKUS**

SOTA Bröstcancer och HER2

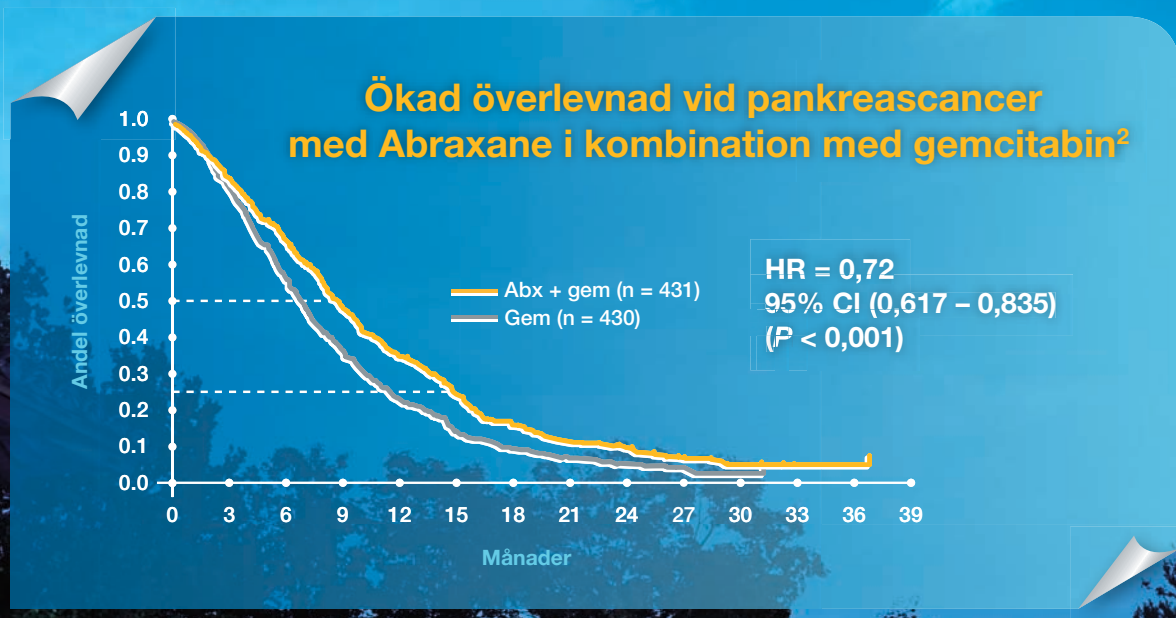
Bilkörning vid palliativ vård

## Makroskopisk hematuri

– varningsflagga för urologisk cancer

Rekomenderas  
nu av NLT-  
gruppen!<sup>3</sup>

Abraxane® är nu godkänt i kombination  
med gemcitabin som första linjens behandling  
vid metastaserande pankreascancer.<sup>1</sup>



Anpassad efter Von Hoff DD, et al.<sup>1</sup>

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

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

**Abraxane 5 mg/ml** pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

**Indikation:** Abraxane som monoterapi är indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapisvikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Abraxane i kombination med gemcitabin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. **ATC-kod:** L01CD01.

Rx. Ingår inte i förmånssystemet.

Datum för senaste översyn av produktresumé 2014-03-20.

För fullständig produktinformation och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Celgene AB, Tel: 08-703 16 00, [medinfo.se@celgene.com](mailto:medinfo.se@celgene.com)



Celgene AB

Kista Science Tower | Besöksadress: Färögatan 33 | 164 51 Kista  
Tel: 08-703 16 00 | E-post: [medinfo.se@celgene.com](mailto:medinfo.se@celgene.com) | [www.celgene.se](http://www.celgene.se)

**Abraxane®**  
nanoparticle albumin  
bound paclitaxel



## Allt har ett slut

Jag har nyligen börjat övningsköra med min son. Det går utmärkt och han ser fram emot att själv kunna ta sig dit han vill när körkortet är klart. Det är mycket man ska lära sig innan den dagen är inne. Det blir diskussioner om hur och varför man gör på vissa sätt och inte på andra. En sak man inte diskuterar är andra änden av livet som bilförare, dvs. när är det dags att sluta? Frågan aktualiseras för en del av er i mötet med patienterna där bilen är en viktig del av vardagen även efter inskrivning i palliativ vård. I Gävle har man studerat detta och delar med sig av resultaten.

En av profilerna inom svensk hematologi, professor Eva Kimby, har just gått i pension.

Det innebär framförallt att hon lämnar den kliniska vardagen. Forskningen och undervisningen släpper hon inte. Vi fick en pratstund med Eva där hon berättar vad hon kommer att ägna sig åt framöver.

I detta nummer hittar ni också referat från SoTA Bröstcancer och HER2 samt fortbildningsdagarna i Linköping. Från Skåne får ni ta del av deras snabbspår för att utreda makroskopisk hematuri som visar lovande resultat.

Jag hoppas ni får en skön avslutning på året och ser fram emot att ses och höras nästa år.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson  
chefredaktör

# redaktionsråd



**Sören Lehmann**  
Överläkare, Docent  
Hematologiskt Centrum  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset, Huddinge



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



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



**Elisabet Lidbrink**  
Överläkare  
Radiumhemmet  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad  
Upplaga 9200 exemplar

# Nytt läkemedel för tidigare behandlade patienter med KLL eller FL

- ZYDELIG® (idelalisib) är först i läkemedelsklassen perorala PI3Kδ-hämmare och har en påvisad effekt vid tidigare behandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och follikulärt lymfom (FL)<sup>1-3</sup>
- ZYDELIG har en godtagbar biverkningsprofil vid behandling av patienter med vissa former av B-cells cancer<sup>4</sup>

Zydelig är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

- som har fått minst en tidigare behandling eller
- som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunterapi.

Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer.

**Namn:** Zydelig® ▼ (Idelalisib), Rx, EF, 100/150 mg filmdragerade tabletter. **ATC-kod:** L01XX47. **Indikationer:** Zydelig är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunterapi. Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** *Förhöjda transaminaser:* Förhöjningar av ALAT och ASAT av grad 3 och 4 (> 5 x ULN) har observerats i kliniska studier av idelalisib. ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patienten kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre. *Diarré/kolit:* Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekom relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symptomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid). Det finns mycket begränsad erfarenhet av behandling av patienter med en anamnes på inflammatorisk tarmsjukdom. *Pneumonit:* Fall av pneumonit har rapporterats i kliniska studier med idelalisib. Patienter med allvarliga lunghändelser som inte svarar på konventionell antimikrobiell behandling ska bedömas avseende läkemedelsinducerad pneumonit. Vid misstanke om pneumonit bör behandling med idelalisib avbrytas och patienten behandlas i enlighet därmed. Behandlingen måste sättas ut vid måttlig eller allvarlig symptomatisk pneumonit. *CYP3A-inducerare:* Idelalisibexponeringen kan minska vid samtidig administrering av CYP3A-inducerare varför samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare bör undvikas. *CYP3A-substrat:* Den primära metaboliten av idelalisib, GS-563117, är en stark CYP3A4-hämmare vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas. *Nedsatt leverfunktion:* Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom exponering förväntas öka hos den här populationen, framför allt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Kronisk hepatit: Idelalisib har inte studerats på patienter med kronisk aktiv hepatit, däribland viral hepatit. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit. Hudutslag: Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. *Fertila kvinnor:* Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling. *Hjälpämnen:* Zydelig 100 mg innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **Graviditet och amning:** Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig. **Förpackning:** Flaska innehållande 60 filmdragerade tabletter. **Ytterligare information:** Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se). Baserad på produktresumé: 09-2014.

▼ Efter godkännande för försäljning, är detta läkemedel för närvarande föremål för utökad övervakning, vilket indikeras av den omvända svarta triangeln. Eventuella misstänkta biverkningar av Zydelig skall rapporteras till Gilead via e-post till [Nordics.SafetyMailbox@gilead.com](mailto:Nordics.SafetyMailbox@gilead.com) eller per telefon +46 (8) 505 718 00 och/eller till Läkemedelsverket enligt det nationella rapporteringssystemet. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

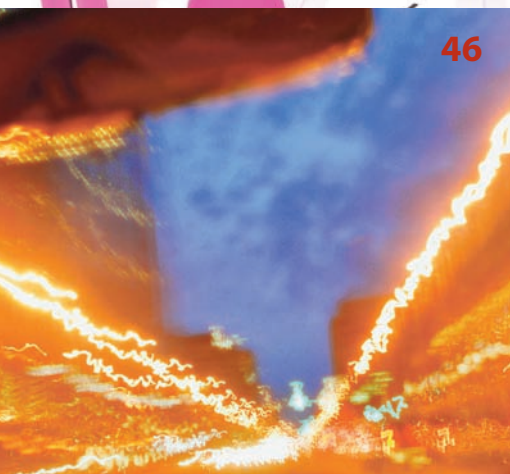
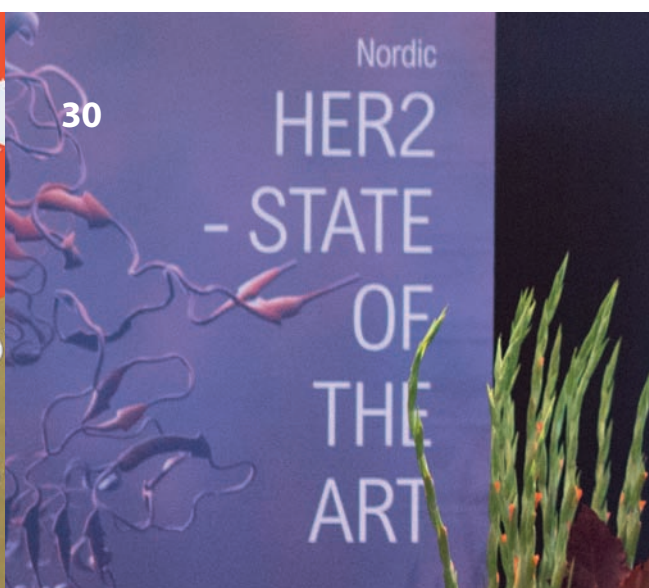
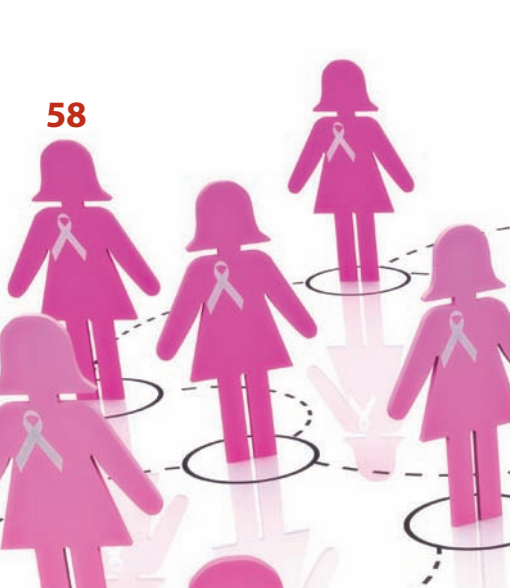
## Referenser:

1. ZYDELIG® SmPC, 09/2014. 2. Furman RR, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007. 3. Gopal AK, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018. 4. Fruman DA, et al. N Engl J Med. 2014; 370(11):1061-1062.

**Zydelig®** ▼  
(idelalisib)



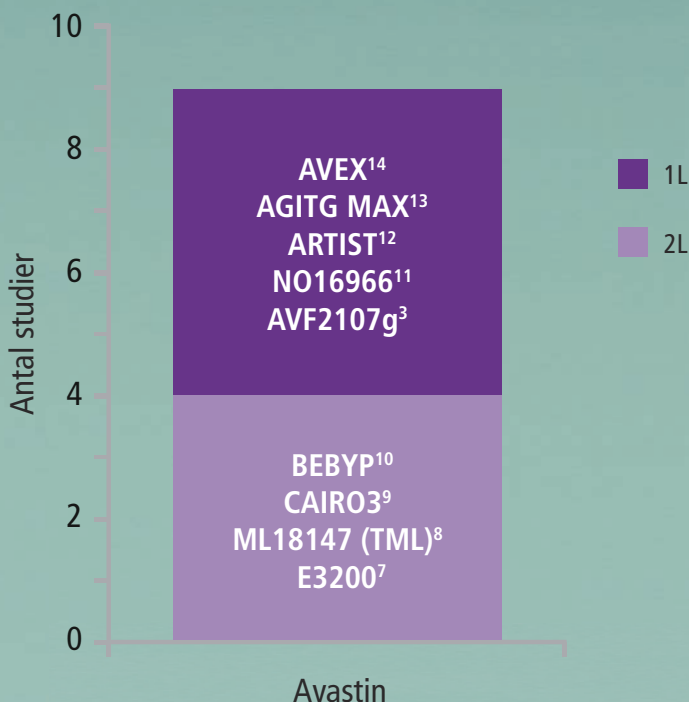
Gilead Sciences Nordic Office | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800 | Fax: 08 505 71 801



| Referat                                                                                        | Palliativ vård                                                                                           | Snabbspår                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SOTA Bröstcancer<br><i>Elisabet Lidbrink</i> 14                                                | Bilkörning bland patienter<br>inskrivna i palliativ vård 46<br><i>Anders Widman och Stefan Bergström</i> | Makroskopisk hematuri<br>– varningsflagga för<br>urologisk cancer 64<br><i>Fredrik Liedberg, Sigurdur Gudjonsson,<br/>Irene Johansson, Anna-Karin Lind,<br/>Hanna Åberg, Jenny Wanegård,<br/>Jenny Patera och Mef Nilbert</i> |
| Nya läkemedel mot ER-positiv<br>bröstcancer 24<br><i>Anders Nystrand</i>                       | <b>Porträtt</b>                                                                                          | <b>Pankreascancer</b>                                                                                                                                                                                                         |
| Vikten av dubbelblockad<br>och ökad kunskap om tumörens<br>biologi 30<br><i>Johan Lundberg</i> | KLL-expert kommer att sakna<br>patienterna 52<br><i>Helene Wallskär</i>                                  | Tidig upptäckt, prognostiska<br>faktorer och behandling 68<br><i>Daniel Ansari</i>                                                                                                                                            |
| Innovationer inom behandling<br>av HER2-positiv cancer 40<br><i>Johan Lundberg</i>             | <b>Bröstcancer</b>                                                                                       | <b>Utbildning</b>                                                                                                                                                                                                             |
| Fortbildningsdagarna i<br>Hematologi: Mikromiljön<br>i fokus 76<br><i>Maria Creignou</i>       | Nationellt register behövs<br>även för metastaserad<br>bröstcancer 58<br><i>Anders Nystrand</i>          | Immunterapi vid avancerat<br>melanom 86                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                |                                                                                                          | <b>Redaktörens rader</b> 3                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                |                                                                                                          | <b>Redaktionsråd</b> 4                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                |                                                                                                          | <b>Notiser</b> 8                                                                                                                                                                                                              |

# Han är fortfarande här.

Bromsa tumören i tid. Starta behandlingen med Avastin<sup>1-6</sup>.



## Avastin i kombination med kemoterapi förlänger överlevnaden vid spridd kolorektalcancer.<sup>3</sup>

### Referenser:

1. Behandling med Avastin har visat sig effektiv vid fem olika cancerformer (för mer information, se fass.se); 2. Sandler A. et al. J Thorac Oncol. 2010;5: 1416-1423; 3. Hurwitz H. et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342; 4. Burger, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83; 5. Miller K. et al. N Engl J Med 2007;357:2666-76; 6. Escudier B. et al. Lancet 2007;370:2103-11; 7. Giantonio, et al. JCO 2007; 8. Bennouna, et al. Lancet Oncol 2013; 9. Koopman, et al. ASCO 2013; 10. Falcone, et al. ESMO 2012; 11. Saltz, et al. JCO 2008; 12. Guan, et al. Chin J Cancer 2011; 13. Tebutt, et al. JCO 2010; 14. Cunningham D et al. AVEX Lancet Oncol. 2013; 11:1077-1085

### Avastin® (bevacizumab)

**Indikationer:** Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Icke-småcellig Lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemo-terapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. **Dosering:** 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2-3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårsläkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. **För mer information:** www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 25 september 2014. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1409.06



**AVASTIN®**  
bevacizumab



Barbro Linderholm, Lena Linderholm och Pia Stenberg  
Fotograf: Lars Nyman

### **BRO:s Utmärkelse och årets bröstsjuksköterska**

Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, BRO, hyllar bröstcancervårdens rosa hjältar. Konstnären Lena Linderholm, ny ambassadör för BRO, delar ut blommor och diplom till docent Barbro Linderholm, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Barbro Linderholm får BRO:s Utmärkelse 2014, och sjuksköterska Pia Stenberg Gävle, blir Årets Bröstsjuksköterska.

### **Pembrolizumab halverade progressionsrisk för patienter med ipilimumab-refraktärt malignt melanom**

Resultaten från en analys av den pivotala fas-2-studien KEY-NOTE-002, presenterades för första gången vid den internationella kongressen Society of Melanoma Research (SMR) i Zürich, Schweiz, den 17:e november 2014.

PD-1 hämmaren pembrolizumab visade en avsevärd förbättring av den primära endpointen progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med kemoterapi. Två olika doseringar av pembrolizumab jämfördes med kemoterapi för behandling av patienter med ipilimumab-refraktärt avancerat malignt melanom.

Vid sex månader var PFS (RECIST 1.1, oberoende central utvärdering):

34 % för de patienter som fått pembrolizumab 2 mg/kg var tredje vecka (95 % KI, 27-41) (n=180), 38 % för de som fått pembrolizumab 10 mg/kg var tredje vecka (95 % KI, 31-45) (n=181) och 16 % för de patienter som behandlats med kemoterapi (95 % KI, 10-22) (n=179). Det innebär att risken för progress i sjukdomen halverades med pembrolizumab [Hazard Ratio (HR) 0,57 och 0,50 för 2 mg/kg respektive 10 mg/kg (P<0,0001 för båda jämförelser) (n=540)]. Uppföljningstiden var i median 10 månader vid interimsanalysen.

Källa: MSD

### **XTANDI rekommenderas av NLT-gruppen**

Den 12 november rekommenderade NLT-gruppen landstingen att teckna avtal för användning av Astellas läkemedel Xtandi (enzalutamid), för behandling av prostatacancer. Xtandi används vid behandling av vuxna män med prostatacancer som har spridit sig till andra delar av kroppen efter att de har fått cytostatika.

Överläggningar pågår för att Xtandi på sikt skall kunna ingå i läkemedelsförmånen och därmed på ett enkelt sätt komma patienterna till godo. Tillsvdare gäller NLT-gruppens rekommendation. Xtandi är motiverat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har fortskridit under eller efter cytostatikabehandling.

Källa: Astellas

### **NLT-gruppen rekommenderar Abraxane mot pankreascancer**

NLT rekommenderar landstingen att använda Abraxane, i kombination med gemcitabin, som första linjens behandling för patienter med metastaserande pankreascancer. Kombinationen är en av de få nya behandlingar som signifikant förlänger livet hos patienter med metastaserande pankreascancer sedan gemcitabin godkändes 1996.

Pankreascancer, eller bukspottkörtelcancer, är den enda cancerformen där dödligheten ökar för både män och kvinnor. Incidensen och dödligheten är nästan densamma, vilket innebär att de allra flesta som får en diagnos avlider i sjukdomen inom ett år.

I Sverige diagnostiseras ca 1000 personer årligen med pankreascancer. Eftersom sjukdomen ger få eller mycket ospecifika symtom, diagnostiseras den vanligtvis i ett så sent skede att cancer inte går att operera och därmed inte heller att bota. 98 procent av patienterna med pankreascancer dör inom fem år från diagnos.

NLT-gruppen har vid sin värdering kommit fram med en rekommendation till landstingen baserad på tillgänglig dokumentation, hälsoekonomiskt kunskapsunderlag, dialog med olika experter, expertgrupper samt förhandling med företaget. NLT-gruppen bedömer att svårighetsgraden för patienter med metastaserande pankreascancer är mycket hög eftersom patienterna har en låg livskvalitet och sjukdomen är mycket svårbehandlad med dålig prognos.

Källa: Celgene



# Magkänsla: Novartis inom NET

Den första  
och enda godkända  
somatostatinanalogen  
med tumörkontroll.<sup>1</sup>



Signifikant förlängd  
PFS vid behandling  
av avancerad NET  
i pankreas.<sup>2</sup>



**Referenser:** 1. FASS.se – Sandostatin LAR. 2. FASS.se – Afinitor.

**Sandostatin LAR** (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-I hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. För tumörkontroll vid NET rekommenderas 30 mg var fjärde vecka. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Produktresumén uppdaterad 2014-03-05. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

**Afinitor:** R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatishämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett 2,5 mg, 5mg och 10 mg. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion, för ytterligare information se, [www.fass.se](http://www.fass.se). Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste översyn av Produktresumé 2014-05-16.

### Opdivo visar överlevnadsvinst i fas III vid avancerat melanom

Opdivo (nivolumab) visade bättre totalöverlevnad jämfört med kemoterapi (dakarbazin) hos tidigare obehandlade patienter med BRAF av vildtyp. Ettårsöverlevnaden för Opdivo var 73 % att jämföra med 42 % för dakarbazin, vilket för Opdivo minskade risken att avlida i sjukdomen med 58 % (Hazard ratio for death, HR: 0,42,  $p < 0,0001$ ). Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) var också signifikant högre för Opdivo än för dakarbazin (40 % respektive 14 %) varav andelen patienter som uppvisade fullständiga behandlingssvar var 7,6 % för Opdivo och 1 % för dakarbazin. Färre biverkningar av grad 3/4 observerades med Opdivo jämfört med dakarbazin (11,7% respektive 17,6%).

Källa: Bristol-Myers Squibb



### Biomarkör kan leda till bättre riskbedömning och anpassad behandling vid neuroblastom

Forskare vid Sahlgrenska akademien, Karolinska Institutet och Uppsala universitet har identifierat en särskild molekyl som tycks spela en avgörande roll i bildandet av aggressiva barncancertumörer. Man har gemensamt identifierat en ny biomarkör som skulle kunna användas både vid diagnos och behandling. Resultaten kan på sikt användas både för att identifiera högriskpatienter och skraddarsy behandlingen för barn med cancerdiagnosen neuroblastom. Biomarkören, kallad NBAT-1, är en särskild variant av en så kallad lång, icke-kodande RNA-molekyl. NBAT-1 finns i cancercellen där den styr tumörens bildande, tillväxt och spridning. Den påverkar också hur cancertumören svarar på behandling. Genom att analysera förekomsten av NBAT-1-molekylen i ett tumörprov med hög tillförlitlighet kan man uttala sig om riskstatusen hos nydiagnostiserade patienter. Patienter med lägre nivåer av molekylen har en sämre prognos, och kan därför behöva tuffare behandlingsalternativ.

-- Molekylen skulle alltså kunna användas både för att bedöma prognosen för tillfrisknande och i planeringen av hur aggressivt neuroblastomet bör behandlas, säger Chandrasekar Kanduri vid Sahlgrenska akademien.

Källa: Barncancerfonden

### Ökad rörlighet ska ge blodcancerpatienter snabbare tillfrisknande

Patienter med leukemi och andra former av blodcancer mår bra av att snabbt komma på benen efter behandling. Ökad rörlighet bidrar både till snabbare tillfrisknande och färre komplikationer. Till våren startar ett projekt på hematologen för att underlätta rehabilitering tidigt under vårdtiden. – Både lokala studier här på Akademiska och internationellt har de senaste åren visat att patienter som rör sig måttligt, exempelvis går promenader med gångstavar eller tränar på motionscykel, återhämtar sig snabbare och kan åka hem tidigare, säger Sölvi Vejby, sjuksköterska på hematologen och samordnare för levnadsvanefrågor.

Källa: Akademiska sjukhuset

### Ökad överlevnad med Avastin vid avancerad lungcancer

Studien Beyond, en randomiserad fas III-studie, visar att såväl den progressionsfria överlevnaden (PFS) som totalöverlevnaden (OS) förlängdes med Avastin som tillägg vid första linjens behandling med kemoterapi. Studien är ett viktigt underlag för godkännande av behandling med Avastin vid avancerad eller spridd lungcancer i Kina.

– Den kinesiska studien med tillägg av bevacizumab till carboplatin/paclitaxel bekräftar resultat från en tidigare studie från 2006. Tillägg med bevacizumab ger en signifikant överlevnadsfördel för patienter med avancerad eller spridd icke-småcellig lungcancer av icke-skivepitelcancertyp. Nu är det även visat i en asiatisk befolkning, säger Simon Ekman, överläkare vid onkologikliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala och forskare vid enheten för onkologi, Uppsala universitet.

Studien omfattar 276 patienter. Den påbörjades 2011 och de slutgiltiga resultaten förväntas under 2016.

Det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad var 9,2 månader med tillägg av bevacizumab. Det är en betydande siffra i denna grupp av svårt sjuka patienter. Den var 2,7 månader längre än jämförelsegruppen. Tillägg med bevacizumab ökade också medianöverlevnaden med respektive 7,2 månader till 24,3 månader jämfört med kontrollarmens 17,1 månader, säger Simon Ekman.

Källa: Roche



# Har du mCRC\* patienter som progredierat efter 1L FOLFOX?

## Har du mCRC patienter som skall få 2L FOLFIRI?

### Lägg då till ZALTRAP® (aflibercept) som på denna patientgrupp visat;

- ◆ Median OS\*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)<sup>1</sup>
- ◆ Median PFS\*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)<sup>1</sup>
- ◆ ORR\*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)<sup>1</sup>

\* mCRC = Metastaserande kolorektalcancer, OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons

Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2013-12-18

**ZALTRAP® (aflibercept)**, Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Datum för senaste översyn av SPC:** 2013-12-18. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: [infoavd@sanofi.com](mailto:infoavd@sanofi.com)  
Sanofi, Box 30052, 104 25 Stockholm, Tel 08-634 50 00, [www.sanofi.se](http://www.sanofi.se)



### Ett vaccin riktat mot tumörers blodkärl hämmar tumörtillväxt och metastasering

Det riktar sig mot extra domän-A (ED-A) hos fibronectin, som via alternativ splicing uttrycks mycket selektivt i tumörkärl.

– Vaccinationsstrategin vi använt oss av är inte förebyggande utan terapeutisk. Det innebär att immuniteten skapas när tumören redan bildats – ett scenario som efterliknar den kliniska situationen bättre än förebyggande vaccinering, säger Anna-Karin Olsson, forskare vid institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi vid Uppsala universitet och den som har lett studien.

Vaccinet hämmade tillväxten av bröstcancer och gav en minskning av mängden metastaser med 80 procent, vilket är ett viktigt fynd. Majoriteten av alla cancer-relaterade dödsfall orsakas av tumörer som spridit sig i kroppen.

En fördel med metoden är att mål-molekylen ED-A finns uttryckt i de flesta solida tumörer. Vaccination mot ED-A skulle därför kunna ge en behandlingsstrategi med breda tillämpningar inom cancerterapi. Dessutom visar forskarna att immunitet mot ED-A kan uppnås med ett adjuvans (immunstimulerare som ingår i vacciner) som är godtagbart för användning i kliniken. Bristen på potentia, men samtidigt biologiskt nedbrytbara adjuvans har varit en stor begränsning för utvecklingen av terapeutiska vacciner.

Källa: Uppsala universitet

### Finmaskig diagnostik av genmutationer banar väg för effektivare cancerbehandling

Läkemedelsbehandling av patienter med cancersjukdom behöver alltmer anpassas till tumörens unika genförändringar. På Akademiska sjukhuset kan nu mutationer i ett 30-tal cancergener analyseras i vävnadsprover med hjälp av modern sekvenseringsteknologi. En mer träffsäker diagnostik underlättar individuellt anpassade behandlingar vid bland annat tjocktarmscancer.

– Den unika kombinationen av mutationer i en patients cancerceller kan utgöra en måltavla för specifika läkemedel. En mer finmaskig diagnostik är därför en förutsättning för nya framväxande "skraddarsydda" cancerbehandlingar. Under hösten har prover från patienter med tjocktarmscancer börjat analyseras med den nya teknologin för att se vilka som kan ha nytta av läkemedel som hämmar tillväxtsignalerna i tumören, säger Johan Botling, ansvarig överläkare på det molekylärpatologiska laboratoriet på Akademiska sjukhuset.

Många av de cirka 30 000 vävnadsprover, som årligen analyseras på Akademiska sjukhusets patologiklinik, kommer ifrån patienter med en misstänkt cancertumör. De senaste fem åren har behovet av kompletterande genanalyser exploderat, från enstaka tester till ett tusental analyser under det senaste året. Samtidig kartläggning av ett stort antal cancergener i en och samma test gör att fler patienter kan få en mer komplett profilering av sin tumör utan att kostnaderna skjuter i höjden.

Källa: Akademiska sjukhuset

### Barncancer i centrala nervsystemet påverkar identitet i vuxen ålder

Patienter som behandlats för cancer i centrala nervsystemet som barn uppvisar påverkan på självuppfattning och identitet ännu i vuxen ålder. Oönskade och långvariga efterverkningar – så kallade seneffekter – drabbar relativt ofta personer som överlevt barncancer i centrala nervsystemet (CNS). Den aktuella studien bygger på en uppföljning av cirka 700 idag vuxna personer som överlevt CNS-tumörer i barndomen (1982-2001). De är samtliga överlevande vuxna i Sverige efter CNS-barncancer vid tidpunkten för studien.

Resultaten visar att seneffekterna av barncancer i CNS inte bara gäller hälsa och funktionsförmåga. Hela sjukdomserfarenheten, med följderna av de skador som tumör och/eller behandling orsakar, sätter långsiktiga spår i självkänsla och formar den psykologiska identiteten. Jämfört med kontrollgruppen hade överlevarna i flera avseende mindre gynnsamma utfall. Negativ istället för positiv självuppfattning i något sammanhang var vanligare bland patienterna än i normalbefolkningen. Exempelvis när det gällde arbetet och vänner hade 22 procent respektive 30 procent av patienterna en negativ självuppfattning, jämfört med 8 procent och 17 procent i kontrollgruppen.

Tidigare strålbehandling mot CNS och bestående synliga fysiska skador ökade risken för negativ självuppfattning i vuxen ålder. Studien bekräftar att de här patienterna löper risk att drabbas av ett brett spektrum av psykologiska seneffekter som kan innefatta hälsorelaterade, neurokognitiva och funktionella problem, men också basala psykologiska personlighetsfaktorer som rör identitet, mental hälsa och psykiskt välbefinnande.

Källa: Karolinska Institutet



# Pamorelin (triptorelin)

## Vid behandling av avancerad prostatacancer



**1 månad**  
**3 månader**  
**6 månader**

**3,75mg**  
**11,25mg**  
**22,5mg**

**Pamorelin** (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se [www.fass.se](http://www.fass.se)

05030/p/201202

Intresset för bröstens täthet och vad det kan betyda för diagnostik och bröstcancerfrekvens ökar kontinuerligt. **Elisabet Lidbrink**, överläkare vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, rapporterar om flera intressanta forskningsresultat från årets SOTA, 2-3 oktober i Stockholm.

**S**tate of the Art Bröstcancer (SOTA) är ett återkommande arrangemang som Svenska Bröstcancergruppen (SweBCG) står för. Mötets syfte är att alla som arbetar med bröstcancer skall få en möjlighet att få en uppdatering av vad som gäller för bröstcancer avseende diagnostik, behandling och uppföljning. Det här året var det Stockholm som arrangerade mötet. Ett stort plus för mötet var att det skedde i Karolinska institutets nya magnifika Aula Medica. Organisationskommittén för mötet utgjordes av onkologerna Jonas Bergh, Tommy Fornander, Theodoros Foukakis, Sara Margolin och bröstkirurgerna Jan Frisell och Irma Fredriksson. Över 500 personer deltog i mötet.

Den inledande sektionen som handlade om det aktuella ämnet mammografisk täthet modererades av Irma Fredriksson, bröstkirurg, Karolinska Universitetssjukhuset.

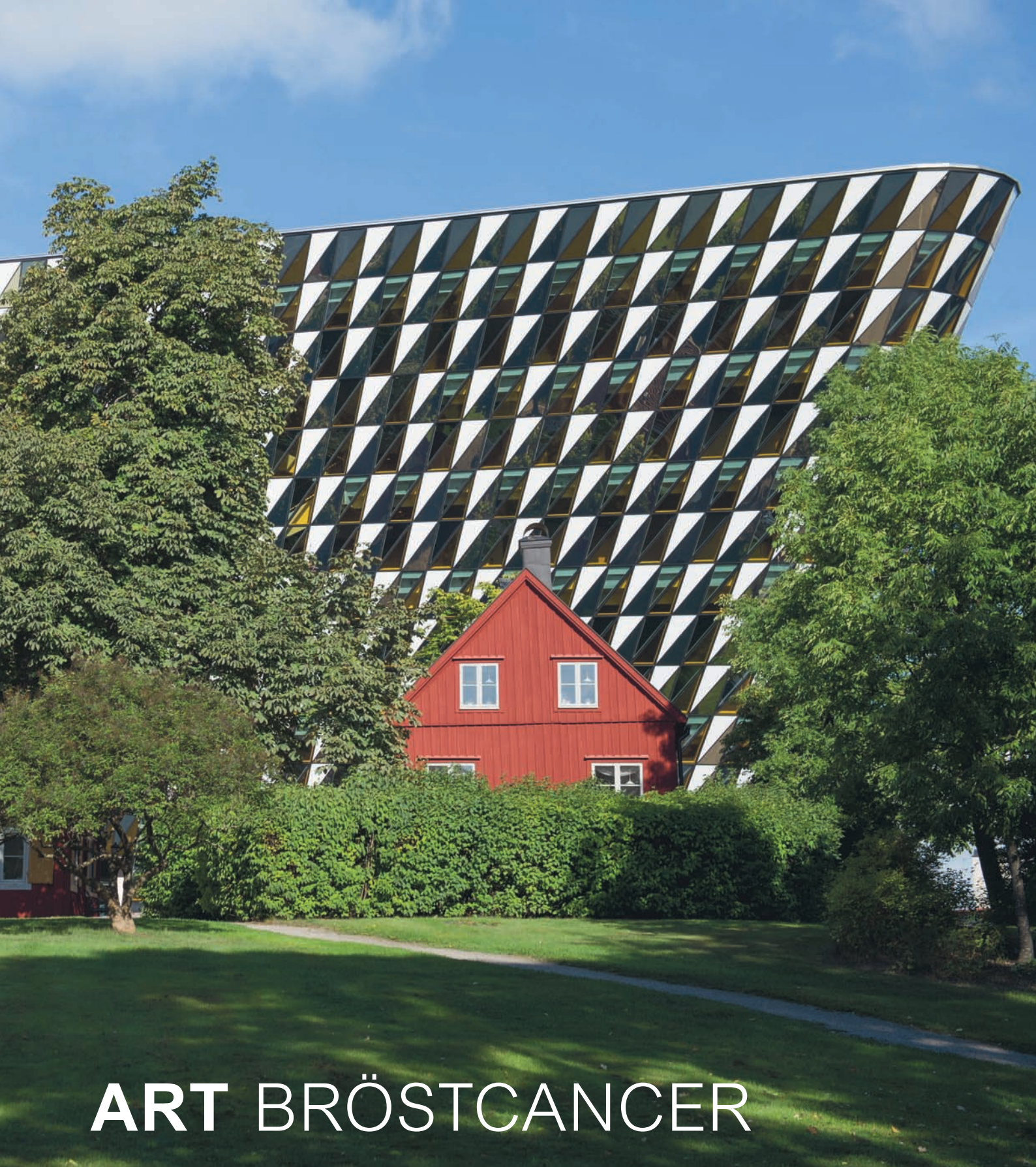
#### BRÖSTTÄTHET

**Andreas Pettersson**, Med Dr, ST läkare i onkologi, Karolinska Universitetssjukhuset inledde med ett föredrag om

vad en kliniker och en mammografiläkare bör veta om brösttäthet. Tåta bröst är bröst med lite fett och mycket bindväv och körtlar. Tätheten kan mätas på olika sätt men det finns idag ingen consensus för exakt vilken metod man skall

använda sig av. Tätheten i bröstet minskar med ökande ålder, ökande BMI, antal barn och menopausens inträdande. Tamoxifen minskar tätheten och östrogen och progesteron ökar tätheten. Risken att utveckla bröstcancer ökar med





# ART BRÖSTCANCER

ökad täthet. Det kan bero på att det finns fler bröstceller "at risk" och en kombinerad effekt av mitogena och mutagena faktorer. Riskökningen för bröstcancer stiger mer än fyrfaldigt om bröstet är mycket täta (75% täthet). Enligt

Boyd (NEJM 2007) förklaras 16% av all bröstcancer av ökad täthet medan Byrne (JNCI 95) anger en ännu högre siffra 46%. Viktiga frågor i detta sammanhang är dels om man kan använda mammografisk täthet för att riskklassificera

patienter. Dels om annan screeningmetod än mammografi vartannat år kan behövas för denna grupp av kvinnor (MR/tätare mammografier) eller om det är rimligt att erbjuda tamoxifen/raloxifen som primärprevention. I flera stater i

USA kräver man att kvinnor informeras om sina bröstets täthet, ett krav som nu också ställs av BRO (Bröstcancerförningens riksorganisation, Sverige). I USA erbjuds kvinnor, enligt ASCOs riktlinjer, tamoxifen/raloxifen om deras årsrisk för ER-positiv bröstcancer beräknas till högre än 1,66% (enligt Gailmodellen). I Sverige sker idag inte något liknande utan man avvaktar. De pågående studierna KARMA, KARISMA och PRO-CAS (Predicting risk of cancer at screening) kommer förhoppningsfullt att ge bättre vetenskaplig evidens för handläggning av kvinnor med täta bröst i framtiden.

#### MAGNETKAMERAUNDERSÖKNING OCH ANDRA TEKNIKER

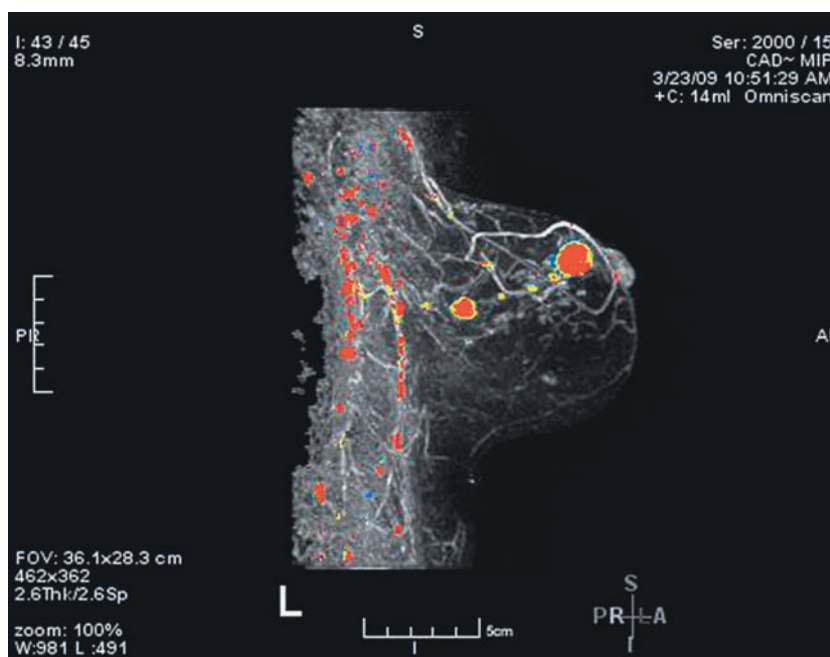
**Karin Leifland**, Med Dr, bröstadiolog på Södersjukhuset i Stockholm redogjorde för magnetkameraundersökning och andra teknikers betydelse i detta sammanhang. Det finns inga vetenskapliga belägg för screening med ultraljud. Om täta bröst föreligger har man något större chans att upptäcka en cancer med ultraljud. Högriskkvinnor skall undersökas både med mammografi och ultraljud. Ultraljud behövs också som riktad undersökning vid misstänkt MR-fynd.

Tomosyntes är en metod där 16-25 bilder av bröstet tas i en sekvens och på så sätt får man en 3D bild. Gransknings-tiden av dessa bilder blir förlängd men man hittar fler tumörer och man får färre falskt positiva fall. Spektralmammografi "magnetkamerans billigare och snabbare lillebror" är den senaste produktutvecklingen inom bröstadiologin. Metoden har samma sensitivitet som MR, 96% jämfört med mammografi 81%. Den kostar en tiondel av en MR. Spektralmammografin har en plats som komplement till oklart mammografifynd, vid screening av högriskpatienter med täta bröst, vid preoperativ planering av nydiagnostiserad bröstcancer, vid undersökning av påtagliga förändringar som ej syns på mammografi och ultraljud samt för patienter som inte kan genomgå MR.

Automatiskt ultraljud ABUS är en undersökning tillverkad för screening. Den utförs av sjuksköterska och bilderna tolkas av läkare och man har hittat många fler cancerfall med denna metod. En 57% ökning jämfört med enbart



Teamet som föreläste om brösttätthet och MR (Andreas Pettersson, Karin Leifland, Irma Fredriksson, Anders Karlsson och Brita Arwer)



På bilden ser man två tumörer (markerade röda mha av CAD utvärdering) i vänster bröst varav den närmast mamillen var känd innan MR och mätte på UL 16 mm (palp 15 mm) men syntes ej på mammografi. Förutom denna identifierar MR ytterligare en 10 mm stor tumör 4 cm dorsalt om denna. Mellan dessa ses kontrastuppladdande stråk misstänkt för DCIS. Båda tumörerna kodoas Bi-Rads 5.

PAD från mastektomipreparat visar:

Tumör 1 (från början kända); 18 x 13 mm stor infiltrativt växande duktal cancer grad III samt omgivande DCIS Holland grad II

Tumör 2; 15 x 12 mm stor infiltrerande duktal cancer grad III samt omgivande DCIS Holland grad I

**Indikationer:** För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobili-

sering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre än, eller lika med  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är

olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions-/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Förfyllt spruta 12 ME/0,2 ml, 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml, 5 st, blister. **Rx, F.** Texten är baserad på produktresumé: augusti 2013. För mer information se [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) och [www.fass.se](http://www.fass.se). **Referenser:** 1. Under en enstaka period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upp till 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003). 2. I jmf med ref prep TLV prissättning AUP, mars 2014. **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter

att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

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

För ytterligare information och priser se: [www.fass.se](http://www.fass.se) respektive [www.tv.se](http://www.tv.se)

Upphandlat i  
stora delar av  
Sverige!

Min kopp.  
Mitt hem.  
Mitt liv.

Nivestim™ är ett dagligt G-CSF som är godkänt med Neupogen® (filgrastim) som referensläkemedel. Effekt, säkerhet och kvalitet är likvärdigt för Nivestim™ som för Neupogen®.

- ▶ 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur<sup>1</sup>
- ▶ Unik lågviktsdos 12 ME (120µg)
- ▶ Fördelaktig prissättning<sup>2</sup>



nivestim™  
filgrastim  
G-CSF för både sjukhus och hemma

mammografi. MR överanvänds i USA, bara 20-30% på rätt indikation. I Sverige är regler för MR följande: skall bara göras på radiologiska enheter med omfattande erfarenhet av radiologisk bröst-diagnostik, man skall göra minst 150 undersökningar och minst 10 MR-ledda vakuumbiopsier per år. Intensivt samarbete med patologen är nödvändigt. MR görs som komplement till klinisk undersökning och mammografi/ultraljud. En av nackdelarna med MR är att den har lägre specificitet än mammografi vilket leder till fler undersökningar, kontroller och ökad oro för patienter. Indikation för MR föreligger vid följande situationer; högriskpatienter, vid implantat, om metastas i lymfkörtel finns och mammografi och ultraljud inte hittat primärtumör, om information om djup fascia behövs, vid preoperativ stadiindelning, vid lobulär cancer om utbredning av tumör har betydelse, vid neoadjuvant kemoterapi, vid inkonklusiv utredning med oklart mammografi-fynd t. ex recidiv, ärr, vid storleksbedömning av tumör då mammografi och ultraljud visar diskrepans och om detta har betydelse för handläggning av patienten.

## ”Det pågår studier med CDK4-6 inhibitorer i kombination med hormonbehandling, en spännande utveckling.”

### PREOPERATIV MR-BRÖST

**Brita Arwer**, docent, bröstontkolog vid Karolinska Universitetssjukhuset och **Anders Karlsson**, överläkare bröstradiolog, Capio St Göran i Stockholm redo-

gjorde för POMB studien (PreOperativ Mr-Bröst). Studien är gjord på St Göran och de ingående kvinnor var yngre än 56 år. Alla hade misstänkt mammarcancer. Frågeställningen i studien var om MR påverkade den primära behandlingen, antalet reoperationer, antalet mastektomier och antalet neoadjuvanta behandlingar. 440 kvinnor med bröstcancer inkluderades från Stockholm och Västerås, hälften fick göra MR före sin bröstoperation. Resultatet av studien blev att på 43 patienter ändrade man handläggningen på följande sätt, 7 fick genomgå kontralaterala ingrepp, 4 fick genomgå diagnostisk sektor. En viktig vinst var att antalet reoperationer signifikant minskade när MR användes. Fortsatt arbete med jämförelse MR-fynd och PAD, kostnader för MR och nyttan av MR vid utredning av misstänkt lokalrecidiv står för dörren.

### NEOADJUVANT BEHANDLING AV BRÖSTCANCER

**Lisa Rydén**, docent, bröstkirurg vid Lunds Universitetssjukhus modererade skickligt sessionen om neoadjuvant behandling av bröstcancer. Tonläget var stundom animerat på grund av skilda åsikter om behandlingens värde.

Lisa inledde med den provokativa frågan om neoadjuvant terapi är framtidens melodi eller Kejsarens nya kläder?

**Thomas Hatschek**, docent, bröstontkolog, också vid Karolinska Universitetssjukhuset, hade uppgiften att försvara neoadjuvant behandling och **Henrik Lindman**, Med Dr, bröstontkolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala anförde skäl emot.

Thomas inledde sessionen med att starka skäl för neoadjuvant behandling är att man kan följa behandlingseffekt och man kan byta behandling om det man gett inte fungerar. Nya mediciner kan bedömas i tidigt skede om det ges neoadjuvant. I den fyrrarmade tyska studien Gepartrio inleddes behandlingen med två TAC (docetaxel, doxorubicin och cyclofosamid). De som uppnådde komplett eller partiell respons randomiserades till antingen fyra eller sex ytterligare TAC. De som ej responderade randomiserades till antingen fyra TAC till eller NX (vinorelbin plus capecitabin). Resultaten av denna studie visade på signifikant förbättrad sjukdomsfri över-

levnad för den behandling som ändrades beroende på respons. Det gick bättre för initiala nonresponders om de fick NX istället för TAC. Sjukdomsfri överlevnad var signifikant bättre för de som responderade och som randomiserades till ytterligare sex TAC i stället för ytterligare fyra TAC. Denna värdefulla information skulle vara svår att få från en adjuvant studie då det skulle krävas så oerhört många ingående patienter. Med neoadjuvant behandling får man unika möjligheter att bedriva molekylär forskning. Upprepade biopsier av tumören under pågående behandling ger en fantastisk möjlighet till forskning som leder till att man bättre förstår vad som driver bröstcancer cellen.

Användningen av neoadjuvant terapi skiljer sig avsevärt inom Sverige. I Stockholm får nästan 14% av de med nydiagnostiserad bröstcancer neoadjuvant behandling. I övriga regioner är motsvarande siffra mellan 3 till 8%. **Henrik** ställde frågan för vem är neoadjuvant terapi bra? Knappast för patienten eftersom det inte finns några studier som talar för att mortaliteten sänks. En nytta för patienten är att patienten ibland kan få ett bröstbevarande ingrepp i stället för att hela bröstet eller bröststen tas bort. Det finns dock en ökad risk för lokalt recidiv (3,1% på tio år) om man gör bröstbevarande kirurgi efter neoadjuvant behandling (EBCTCG metaanalys 2013). Det kan också sägas vara en fördel att patienter vars tumörer helt försvunnit efter kemoterapi kan informeras om att de har en gynnsam prognos. Chansen för detta är störst om tumören är her-2 positiv eller trippelnegativ (ca 60 % komplett remission kan då uppnås). Chansen att krympa tumören är dock dålig om lobulär cancer föreligger. För sjukvården är neoadjuvant behandling en klar nackdel då behandlingen kräver mer resurser/ undersökningar som mammografi och ultraljud och läkarbesök. Ytterligare nackdelar är att man får mindre mängd tumörvävnad att forska på och att man går miste om den värdefulla informationen om antalet lymfkörtelmetastaser. Det kan också vara så att patienten lider mer att ha kvar sin tumör i flera månader.

Efter dessa pro och con-inslag vidtog en stundom animerad diskussion som inte mynnade ut i någon konsensus.

# Hon är fortfarande här.

Bromsa tumören i tid. Starta behandlingen med Avastin<sup>1-6</sup>.

**Referenser:**

1. Behandling med Avastin har visat sig effektiv vid fem indikationer (för mer information, se [fass.se](http://fass.se)); 2. Sandler A. et al. J Thorac Oncol. 2010;5:1416-1423; 3. Hurwitz H. et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342; 4. Burger, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83; 5. Miller K. et al. N Engl J Med 2007;357:2666-76; 6. Escudier B. et al. Lancet 2007;370:2103-11

**Avastin® (bevacizumab)**

**Indikationer:** Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Lungecancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemo-terapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. **Dosering:** 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2-3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårsläkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. **För mer information:** [www.fass.se](http://www.fass.se), Roche AB, [www.roche.se](http://www.roche.se), tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 25 september 2014. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1406.02



**AVASTIN®**  
bevacizumab



Karin Bergmark, Alessandra Graziottin, Sara Margolin och Yvonne Brandberg

Diskussionen om neoadjuvant behandlingens värde kommer att fortsätta länge framöver.

#### **ONKOPLASTIKKIRURGI OCH AXILLKIRURGI**

**Jan Frisell**, professor och bröstkirurg vid Karolinska Universitetssjukhuset ansvarade för sessionen om onkoplastikkirurgi och axillkirurgi där han själv talade tillsammans med plastikkirurgen, Med Dr Marai Mani från Akademiska sjukhuset i Uppsala. Jan gjorde en historisk exposé över utvecklingen och de stora framsteg som gjorts under det senaste halvsekle. I slutet av 50-talet slutade man med den stympande radikala mastektomin till förmån för modifierad radikal mastektomi. På 90-talet blev det allt vanligare med bröstbevarande kirurgi i kombination med radioterapi. Sedan slutet av 90-talet är detta standardingreppet. Idag skaffar sig fler och fler bröstkirurger plastikkirurgisk kompetens vilket gör att många patienter direkt genomgår en canceroperation i kombination med estetisk kirurgi, en mycket stor vinst för patienten.

Betydelsen av sentinal nodetekniken för hantering av axillen är av omistligt stort värde för patienten. Evidensen för

metodens säkerhet är mycket omfattande och vinsterna för patienten med färre armbesvär, smärtor och lymfödem kan inte underskattas. Ett ytterligare steg har tagits när det blev uppenbart att man kan avstå från lymfkörtelutrymning om även sentinal node innehåller micrometastaser. I Sverige ingår nästintill alla patienter i denna situation i en nationell kohortstudie med noggrann uppföljning. Frågan om hur man skall hantera de som har makrometastas i sentinal node har stötts och blöts i Sverige och nu landat på en ny studie SenOMac där kvinnor med T1-2 tumörer och 1-2 makrometastaser i sentinal node randomiseras till antingen lymfkörtelutrymning eller till inget ytterligare kirurgiskt ingrepp. Kvinnorna kan vara opererade med mastektomi eller med bröstbevarande kirurgi. 3700 kvinnor skall ingå och studiestart är beräknad till våren 2015.

#### **BRÖSTCANCER OCH SEXUALITET**

**Yvonne Brandberg**, professor och psykolog vid Karolinska institutet var moderator för föreläsningarna om bröstcancer och sexualitet.

Alessandra Graziottin, professor, gynecolog och sexolog från H. San Raffaele Resnati i Milano, föreläste om sex-

uella problem hos yngre bröstcancerpatienter. Ingen lämnades oberörd av hennes engagerande föreläsning, en del kanske kände sig provocerade av hennes sensuella sätt att beskriva de sexproblem som hon ansåg var mycket vanliga hos unga bröstcancerkvinnor.

I Sverige är den förhärskande synen på östrogenbehandling till bröstcanceropererade kvinnor extremt restriktiv, näst intill totalförbud råder. Alessandra Graziottin var mycket kritisk till den inställningen och ansåg att många kvinnor utsätts för ett stort lidande i onödan. Hon beskrev med enfasis de problem tamoxifen och östrogenminskning för yngre leder till som dålig sömnkvalitet, värmevallningar, trötthet, avsaknad av sexlust, reducerat sexliv, depression, kognitiva störningar som minnesförlust, svårighet att fatta beslut och svårt att klara sitt arbete. Som en del av orsaken bakom symtomen ansåg hon att neuroinflammation var, en biokemisk brasa där mastceller, cytokiner och microglia involveras. Denna inflammation leder till symptom som feber, illamående, social isolering, muskelsmärta, trötthet och aptitförlust. Vad kan man då göra för att minska symtomen? Enligt Alessandra hjälper daglig fysisk aktivitet, yoga,



Tina Bondesson, Theo Foukakis och Tommy Fornander 336.

meditation, antiinflammatoriska läkemedel och antidepressiva. Angående de ledbesvär som kvinnor med bröstcancer ofta uppvisar (speciellt de som står på aromatashämmare) så ansåg Alessandra att det till stor del beror på att leder och brosk innehåller en rik mängd av estrogenreceptorer.

Hon avslutade med att tala om sexproblem och bröstcancer. 25% av alla gifta par separerar efter att kvinnan fått bröstcancer. Bara 7% av alla gifta par separerar om mannen fått cancer. Ju yngre en kvinna är då hon blir menopausal desto större blir den negativa effekten på hälsan och sexualiteten. Hon beskrev att kvinnor som fått för tidig menopaus känner sig mindre kvinnliga och att de blir sexuellt osynliga och att de inte kan attrahera partnern. Alessandra förklarade att en del av oförmågan att attrahera partnern berodde på att kvinnans lukt ändrar sig i samband med menopaus, det blir färre feromoner och på så sätt får partnern mindre lust till kvinnan. Andra problem som försvårar sexlivet är torra slemhinnor och smärta vid samlag. Hon visade bilder på underliv som var atrofiska och med lichenoida förändringar som orsakats av hormonbehandling. Slutklämmen på hennes före-

läsning var att man skall ge lokalt östrogen åtminstone till de som haft en Er-negativ bröstcancer och att man skall tala med patienten om sexproblem. Man skall rekommendera fortsatt sexliv, lära kvinnan att ge sig själv bäckenbottenmassage, använda salvor och överväga lokal promestienbehandling. Lokal östrogenbehandling reducerar risken för urogenital atrofi markant. Jag tror det var många som inte riktigt höll med Alessandra på alla plan men jag är övertygad om att alla fascinerades av den karismatiska föreläsningen som gav en hel del att tänka på.

#### KVINNLIG SEXUALITET OCH CANCER

**Karin Bergmark**, Med Dr, gynecanceroncolog vid Jubileumskliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg pratade om kvinnlig sexualitet och cancer. Det finns många orsaker till att en cancersjukdom påverkar den drabbade kvinnans sexualitet. Kemoterapi påverkar könshormonerna på ett negativt sätt, kvinnan förlorar inte bara håret på huvudet utan också genital behåring. Slemhinnorna blir stela och torra och det föreligger stor risk för att smärta uppstår vid samlag. Självbilden får sig en knäck av ärr, port a cater, picclines och känslor

bortfall i det opererade området. Libidot minskar för de flesta som får kemoterapi. I Sverige lever ca 90 000 bröstcancerdrabbade kvinnor. Man kan räkna med att åtminstone hälften av dessa upplever sexuell dysfunktion. Vad kan man göra för att hjälpa dessa kvinnor? Bröstcanceroncologer är extremt restriktiva med att förskriva vaginalkräm/vagitorier med östrogen till bröstcanceropererade kvinnor oavsett tumörens natur. Måste det verkligen vara så? Det finns numera en östriolgel med mycket låga halter östriol (0,005% östriol). Huruvida den skulle kunna användas med säkerhet till alla de kvinnor som står på aromatashämmare är inte tillräckligt undersökt. Det finns dock en studie där man använde ultralåg dos östriol i kombination med vaginala lactobacilltabletter till aromatashämmarbehandlade bröstcanceropererade kvinnor och där fann man att serumnivåerna av estron och estradiol inte ökade och slutsatsen var att det var säkert för kvinnorna (Donders et al Breast cancer Res Treat 2014). Behovet av fler studier är stort, det rör sig om oerhört många kvinnor som lider- kanske i onödan när enkel hjälp går att få.

#### NYA LÄKEMEDEL

**Johan Ahlgren**, docent, bröstcanceroncolog, Örebro Universitetssjukhus ledde sessionen om nya läkemedel

**Jonas Bergh**, professor och bröstcanceroncolog vid Radiumhemmets Onkologiska klinik på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm inledde sessionen med den tacksamma uppgiften att redogöra för nya läkemedel för her-2 positiv bröstcancer.

Emtansin, en smart kombination av antikroppen trastuzumab och ett potent cytostatikum ger 5,8 månaders median överlevnadsvinst vid spridd her-2 positiv bröstcancer. Emtansin är nu godkänt för användning, en stor fördel är också att biverkningarna är förhållandvis lindriga. Den nyare antikroppen pertuzumab har visat sin nytta i Cleopatra studien. Patienterna som fick två antikroppar trastuzumab (T) och pertuzumab (P) i kombination med docetaxel (D) levde i median 15,7 månader längre än de som fick T+D. Pertuzumab är nu godkänt för första linjens behandling av spridd her-2 positiv bröstcancer i kombination med trastuzumab och taxan.

### TRIPPELNEGATIV BRÖSTCANCER

**Niklas Loman**, Med Dr, bröstcanceronkolog, Skånes Universitetssjukhus, Lund redogjorde för behandling av trippelnegativ bröstcancer som utgör 8 % av all bröstcancer. Cancerformen saknar distinkta läkemedelstargets, är genomiskt instabil och kännetecknas av tidiga recidiv. BRCA 1 tumörer är nästan alltid trippelnegativa. Trippelnegativ bröstcancer är histologiskt och molekylärt heterogen. Man kan dela in trippelnegativ bröstcancer i olika subtyper som Basallike 1, Basallike 2, Immunomodulatorisk, Mesenkymal, Mesenkymal stamcellsläk och Luminal androgenreceptor. Denna klassifikation används dock inte i någon större utsträckning ännu. Prognosen vid trippelnegativ bröstcancer sägs vara dålig men med intensiv kemoterapi förbättras den markant. Tio års bröstcancerspecifik överlevnad för en 50 årig kvinna med en 15 mm stor tumör utan körtelmetastaser är 87%. Med kemo blir den 6% bättre. Det finns en del data som talar för att platinumdroger är av betydelse för denna tumörgrupp. I de neoadjuvanta prövningar som gjorts gav tillägg av karboplatin högre patologisk komplett remission (pCR). I den tyska studien Gepardsixto ökade andelen pCR till 59% jämfört med 38% utan karboplatin och i CALGB/A 40603 från 41% till 54%. Karboplatinets värde behöver nu studeras i fas III prövningar och detta är på gång i Sverige. PARP hämmare är av betydelse för behandling av den trippelnegativa bröstcancer som är associerad till BRCA mutation. Glädjande nog har man nu i Sverige kommit igång med Olympia-studien där kvinnor med BRCA-mutation efter avslutad adjuvant kemoterapi randomiseras till ett års behandling med antingen parphämmaren olaparib eller placebo.

### NYHETER INOM ENDOKRIN BEHANDLING AV BRÖSTCANCER

**Tommy Fornander**, docent och bröstcanceronkolog vid Onkologiska kliniken på Södersjukhuset, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm fick redogöra för vad som var nytt inom endokrin behandling av bröstcancer. Efter lång väntan har så till sist resultat kommit från ATLAS-studien där man jämförde 10 års med 5 års adjuvant behandling med tamoxifen. Med tio års behandling

minskar återfallsfrekvensen signifikant från 25% till 21,4% och bröstcancerdödligheten signifikant från 15% till 12,2%. I dag erbjuds numera utvalda yngre kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer tio års tamoxifenbehandling. Ett nytt betydelsefullt sätt att behandla hormonreceptorpositiv spridd bröstcancer är att lägga till mTOR-hämmaren everolimus till exemestan. Man erhöi i Bolero-studien en förlängd tid till progression på 10,6 månader jämfört med 4,1 månader med bara exemestan. Överlevnaden ökade från 26, 55 månader till 30,98 månader med everolimustillägget. Nya möjligheter att inhibera andra signalvägar är under prövning. Det pågår studier med CDK4-6 inhibitorer i kombination med hormonbehandling, en spännande utveckling.

### FÖRBÄTTRAD ÖVERLEVAD VID SPRIDD BRÖSTCANCER

**Theodoros Foukakis**, docent och bröstcanceronkolog vid Onkologiska kliniken på Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm talade om den successivt förbättrade överlevnaden vid spridd bröstcancer. Någon ökad överlevnad i spridd bröstcancer är dock inte uppenbar i äldre populationsbaserade studier. Theodoros och medarbetare har publicerat ett arbete i BrCanRes Treat 2011 i ämnet. Fem års överlevnad i metastatisk bröstcancer från primärdiagnosen var 11,4% 1979- 1984 och 15,2 % år 2000-2004. Medianöverlevnad i spridd bröstcancer räknad från primärdiagnos var åren 1979-1984 42,6 månader och 70 månader åren 2000-2004. Den förbättrade överlevnaden begränsas dock till yngre patienter med spridd bröstcancer. Orsakerna till förbättringen är fler, nya läkemedel, bättre diagnostik och kunskapen om hur viktigt det är att biopsiera metastaser. Biopsi av metastaser ändrar behandlingsvalet hos en av sju patienter. Nya studier/uppdateringar är viktiga för att visa om trenden till förbättring fortsätter.

### LEVA MED SPRIDD BRÖSTCANCER

**Tina Bondesson**, onkologisjuksköterska vid Onkologiska kliniken på Södersjukhuset, Karolinska Universitetssjukhuset

i Stockholm beskrev hur det är att leva med spridd sjukdom. Att få diagnosen spridd bröstcancer förändrar nästan allt i livet. Den leder till sämre fysisk, kroppsliga förändringar, grubbleri, sociala svårigheter, psykisk påverkan och oftast också ekonomiska svårigheter. Vad kan man göra för att underlätta tillvaron för en patient med generaliserad bröstcancer? Kontaktsjuksköterskans roll kan inte nog betonas i denna situation. Viktigt är också att introducera palliativ vård i ett tidigt skede.

### PROGNOSTIK OCH PREDIKTION

**Mårten Fernö**, professor vid Onkologiska kliniken på Skånes Universitetssjukhus sorterade upp begreppen prognostik och prediktion på ett mycket pedagogiskt sätt. Prognostiska faktorer beskriver risken för återfall och informerar oss om vilka patienter som behöver/inte behöver en viss behandling efter den primära operationen. Prediktiva faktorer hjälper oss att välja rätt behandling för respektive patient. Prognostiska faktorer undersöks i en systemiskt obehandlad kohort av patienter. För att komplicera saken, när man t ex använder ett instrument som Oncotype DX för att bedöma återfallsrisk (recurrence score=RS) skall man vara medveten om att RS är en prognostisk faktor förutsatt att tamoxifen givits och att RS är en prediktiv faktor för effekt av kemoterapi förutsatt att tamoxifen givits. För att förfinas behandlingen av bröstcancer behövs dock en bättre biomarkör med starkare prognostik och prediktion och som också är mer reproducerbar. Dessutom bör den vara billigare och det bör gå snabbt att analysera den. Förhoppning har funnits att microarray gene expression skulle kunna ersätta de gamla prognostiska variablerna men så har det inte blivit även om denna teknik utgör ett viktigt prognostiskt redskap.

De två sista föreläsningarna om nya markörer hann jag tyvärr ej bevaka. Sammanfattningsvis var mötet mycket stimulerande och viktigt. Jag är övertygad om att ett möte av denna typ gagnar patienterna med bröstcancer och att det leder på sikt till en mer enhetlig behandling av bröstcancer i Sverige.

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



**FÖR PATIENTER MED SKELETTMETASTASER**

**FÖREBYGG  
SKELETTKOMPLIKATIONER\* HOS  
PATIENTER MED SOLIDA TUMÖRER<sup>1</sup>**

- XGEVA<sup>®</sup> (denosumab) minskade signifikant risken för att utveckla en första och efterföljande skelettrelaterade händelser, jämfört med zoledronsyra  $p < 0,0001$ <sup>1</sup>

**FÖR PATIENTER MED JÄTTECELLSTUMÖR I SKELETTET**

**XGEVA<sup>®</sup> ÄR DET FÖRSTA LÄKEMEDET  
SOM ÄR GODKÄNT FÖR BEHANDLING  
AV JÄTTECELLSTUMÖR I SKELETTET<sup>1</sup>**

- Objektiva tumörsvar hos 71,6 % av patienterna<sup>1</sup>
- Minskad smärta hos 31,4 % av patienterna inom en veckas behandling och hos >50 % efter fem veckor jämfört med vid studiestart<sup>1</sup>

\*Definition skelettkomplikationer: skelettrelaterade händelser (SRE) och smärta som kan relateras till skelettmetastaser hos vuxna patienter med solida tumörer.

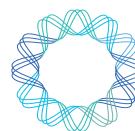
**XGEVA<sup>®</sup> (denosumab)** R<sub>x</sub> F. 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04

**INDIKATION:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. Behandling av vuxna och skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet som är inoperabel eller där en kirurgisk resektion troligen leder till en kraftig hälsoförsämring.

**KONTRAINDIKATION:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, uttalad hypokalcemi som är obehandlad. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för godkännande av produktresumén; september 2014.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

1. XGEVA<sup>®</sup> produktresumé, Amgen sept 2014, [www.fass.se](http://www.fass.se)





# NYA LÄKEMEDEL mot ER-positiv bröstcancer

Nya läkemedel mot den intracellulära signalvägen PI3K/Akt/mTOR kan komma att bli värdefulla tillskott till behandlingsarsenalen mot östrogenberoende bröstcancer. Med hjälp av alltmer sofistikerade genetiska tester kan patienternas prognos säkrare bedömas, vilket bland annat kan minska behovet av cytostatikabehandling. Det framgick av ett satellitsymposium som hölls i anslutning till SOTA Breast Cancer Meeting i Stockholm i början av oktober.

**H**ormonterapi med antiöstrogen och aromatashämmare har inneburit stora genombrott i behandlingen av östrogenberoende (ER-positiv) bröstcancer, och för de kvinnor som dessutom är HER2-positiva är trastuzumab och pertuzumab effektiva tillägg. Vilka nya selektiva läkemedel mot ER-positiv bröstcancer kan vi förvänta oss i framtiden? Och hur kan man bättre bedöma prognosen hos dessa kvinnor så att påfrestande och i vissa fall onödig cytostatikabehandling kan reduceras/minimeras?

Det aktuella forskningsläget presenterades på en konferens den 1 oktober i Stockholm Waterfront Congress Centre, "New strategies and therapy options for ER-positive disease", ett satellitsymposium till SOTA Breast Cancer Meeting i Stockholm den 2-3 oktober.

## KOMPLEX SIGNALVÄG ÖVERAKTIV

Professor Per Eystein Lønning, Institutionen för onkologi vid Bergens universitet, fokuserade på den intracellulära sig-



"Jag tror att vi med alltmer förfinade kombinationsbehandlingar om några årtionden kommer att kunna bota nästan alla kvinnor med bröstcancer", sade professor Per Eystein Lønning, Bergens universitet.

Satellitssymposiet om östrogenpositiv bröstcancer i anslutning till SOTA 2014 lockade ett stort antal deltagare som mellan föreläsningarna fick tillfälle att diskutera och utbyta kunskap och erfarenheter.

# signalvägar testas vid

nalvägen PI3K/Akt/mTOR, som visat sig ha stor betydelse för cancerutveckling. I många cancerformer är denna komplexa signalväg överaktiv, vilket bland annat minskar cellernas förmåga att genomgå programmerad celledöd (apoptos) och främjar proliferation.

Per Eystein Lønning konstaterade att mutationer som aktiverar PI3K (phosphoinositide 3-kinase) förekommer i ungefär en fjärdedel av alla fall av bröstcancer, medan aktiverande mutationer i Akt (PKB, protein kinase B) är mer sällsynta. PI3K och Akt stimulerar i sin tur serin/treonin-kinaset mTOR (mammalian target of rapamycin), som bland annat reglerar celltillväxt och proliferation.

– En viktig orsak till att denna signalväg blir överaktiv är mutationer som inhiberar funktionen av suppressorgenen PTEN (phosphatase and tensin homolog), vilket stimulerar Akt, sade Per Eystein Lønning. Detta förekommer vid många cancerformer, men vilka mekanismer som leder till PTEN-förlust är ofullständigt känd. En ny hypotes är att inaktiveringen inte orsakas av mutationer i själva PTEN-genen utan istället av förändringar i epigenetiska "pseudogener" som reglerar genuttrycket, till exempel mikro-RNA som förstör eller inhiberar transkription.

## SUBSTANSER SOM PÅVERKAR PI3K/AKT/MTOR

På senare år har det utvecklats en lång rad substanser som på olika sätt påverkar signalvägen PI3K/Akt/mTOR, och en del av dessa är redan godkända cancerläkemedel eller testas i kliniska prövningar och cellodlingar. Per Eystein Lønning sammanfattade några resultat från prekliniska studier:

- Behandling med mTOR-hämmarna rapamycin eller temsirolimus (CCI-779) återställer känsligheten för tamoxifen i celler från bröstcancercellinjen MCF-7 som överuttrycker Akt. Dessa läkemedel upphäver också resistens mot doxorubicin i cellinjer och xenografts som inducerats genom förlust av PTEN-funktion.
- Everolimus, en annan mTOR-hämmare, upphäver resistens mot läkemedlen letrozol och faslodex i MCF-7-cellinjer som överuttrycker Akt. Läkemedlet har också en tillväxthämmande effekt på trippelnegativa bröstcancerceller in vitro. Everolimus och docetaxel har tillsammans en additiv effekt för att inhibera tillväxten av ER-positiva och ER-negativa bröstcancerstamceller.



De svenska professorerna och bröstcancerexperterna Jonas Bergh, Karolinska Institutet och Mårten Fernö, Universitet i Lund, var symposiets moderatorer.

#### BEGRÄNSADE KLINISKA FRAMGÅNGAR

Enligt Per Eystein Lønning har de kliniska framgångarna med mTOR-hämmare hittills varit begränsade. I exempelvis en studie där många olika mTOR-hämmare testades mot endometrie-cancer blev responsfrekvensen låg. Men mTOR-hämmaren temsirolimus har visat effekt mot bland annat renal-cells-carcinom, och läkemedlet är i vårt land godkänt för behandling av avancerad njurcancer och för behandling av vuxna patienter som fått återfall i och/eller har refraktära former av mantelcellslymfom.

Även mTOR-hämmaren everolimus används mot avancerad njurcancer, liksom mot inoperabla eller metastaserande neuroendokrina pankreastumörer. Everolimus i kombination med aromatashämmaren exemestan är dessutom godkänt för behandling av ER-positiv och HER2-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor med återfall eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare.

#### BOT FÖR NÄSTAN ALLA I SIKTE?

– Intresset för mTOR-hämmare har ökat kraftigt under senare år, konstaterade Per Eystein Lønning. Det illustreras bland annat av att det under år 2013 var 3 361 titlar som använde eve-

rolimus som sökord på ISI Web of Knowledge, där läkemedlet för första gången citerades i april år 2000. Eftersom denna signalväg är viktig för flera biologiska funktioner har mTOR-hämmare även potentiella icke-onkologiska indikationer.

**Jonas Bergh**, professor vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet i Solna och en av symposiets moderatorer, höll med om att mTOR har stor betydelse vid bröstcancer men ifrågasatte att hämning av denna signalväg skulle kunna leda till så stora framgångar som exempelvis HER2-blockering. Per Eystein Lønning svarade att det inte är troligt att man kommer att kunna identifiera så många signalvägar som är lika viktiga som HER2, men han ansåg att mTOR-hämmare kan komma att bli ett värdefullt tillskott.

– Ett annat sätt att minska överaktivitet i den komplicerade signalvägen PI3K/Akt/mTOR är att direkt angripa PI3K-kinaser, fortsatte Per Eystein Lønning. Det finns också flera PI3K-inhibitorer som för närvarande testas i olika kliniska studier, exempelvis substanserna buparlisib (BKM120), BEZ235 och BYL719. Den sistnämnda är en alfa-specifik PI3K-hämmare och hade i en fas 1-studie effekt vid ER-positiv metastaserad bröstcancer hos patienter med PIK3CA-mutationer.

## Flexibilitet för patienten

Effentora är en transmukosal opioidformulering som kan administreras både **BUCKALT** och **SUBLINGUALT**.

Effentora är indicerad för genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan står på underhållsbehandling med långverkande opioider.

**BUCKALT**



**SUBLINGUALT**



Effentora (fentanyl), Rx, F,  Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. N02AB03. Effentora används för behandling av genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta. Buckaltablett 100, 200, 400, 600 och 800 mikrogram. Effentora tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, [www.teva.se](http://www.teva.se). För ytterligare information samt pris se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumé: 2014-02.



Professor Mitch Dowsett, London, redogjorde för olika tester av genetiska markörer som kan förbättra bedömningen av prognosen och minska cytostatikabehandlingen vid östrogenberoende bröstcancer.

– Ju fler överaktiverade signalvägar som vi lyckas hämma, desto bättre blir de kliniska resultaten – det är ett generellt mönster som vi kan utläsa av de kliniska studierna. Men vi behöver veta mycket mer om de signalvägar som har betydelse vid bröstcancer och de genetiska mekanismer som styr dem. Vi kan se fram emot en spännande utveckling, och jag tror att vi med alltmer förfinade kombinationsbehandlingar redan i nästa generation kommer att kunna bota nästan alla kvinnor med bröstcancer, avslutade Per Eystein Lønning.

#### EN FJÄRDEDEL KAN SLIPPA CYTOSTATIKABEHANDLING

Professor **Mitch Dowsett**, Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hospital i London, redogjorde för nya markörer vid östrogenpositiv bröstcancer. Med hjälp av alltmer sofistikerade genetiska analyser kan man bättre förutsäga prognosen, respons på olika behandlingar och risken för återfall. Ett exempel är Oncotype DX Test, där en panel av ett 20-tal gener analyseras i syfte att bedöma återfallsrisken.

Mitch Dowsetts forskargrupp har använt testet IHC4-score (som omfattar ER, PgR, HER2 och Ki67) kombinerat med kliniska parametrar (tumörstorlek, lymfkörtelstatus med mera) för att identifiera de kvinnor med östrogenpositiv bröstcancer som inte behöver tung cytostatikabehandling.

– Vi fann att 25 procent av dessa kvinnor skulle kunna besparas kemoterapi utan att det ökar deras risk för återfall, berättade Mitch Dowsett. Förutom det lidande som kvinnorna därmed slipper innebär dessa rön en avsevärd potentiell ekonomisk besparing för klinikerna. Med ett nyare test, PAM50, som omfattar 50 genetiska markörer, kan vi mer effektivt än med tidigare metoder (som Oncotype DX och IHC4) bedöma risken för återfall och resistens mot endokrin behandling samt därmed behovet av eventuell kemoterapi.

Mitch Dowsett redogjorde också för studien POETIC, PeriOperative Endocrine Therapy for Individualized Care, där hittills cirka 4 500 postmenopausala kvinnor med östrogenpositiv bröstcancer ingår. I studien undersöks om endokrin terapi med en aromatashämmare två veckor före och efter kirurgi, följd av standardterapi, är bättre än enbart standardbehandling. Man testar bland annat om mätning av proliferationsmarkören Ki67 i den bortopererade tumören efter två veckors behandling med aromatashämmare bättre kan förutsäga risken för återfall än Ki67-värdet före hormonbehandlingen.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT  
FOTO: BOSSE JOHANSSON



# Nästa steg vid mCRC och GIST

STIVARGA är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- metastaserande kolorektal cancer (CRC) som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemo-terapi, en anti-VEGF-behandling och en anti-EGFR-behandling.<sup>1</sup>
- inoperabel eller metastaserande gastrointestinala stromatumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib.<sup>1</sup>

\*Metastaserad kolorektal cancer †Gastrointestinal stromatumör

**Stivarga (regorafenib)** 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05 **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** juli 2014. För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se)

☑ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.08.2014.1350

#### Referens:

1. STIVARGA produktresumé, 2014.



**Stivarga**®  
(regorafenib) tablets

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

EXTENDING TREATMENT IN mCRC AND GIST

Nordic  
HER2  
- STATE  
OF  
THE  
ART





## *Vikten av dubbelblockad och ökad kunskap om* **TUMÖRENS BIOLOGI**

Den första dagen i oktober var det dags för årets upplaga av State of the Art-möte om HER2-positiv bröstcancer. Ett 60-tal onkologer och forskare från hela Skandinavien samlades på Waterfront Congress Center i Stockholm. Det kliniska värdet av dubbel HER2-blockad presenterades och fokus låg i år på de senaste rönen kring sjukdomens biologi och behandlingseffekt i relation till de biologiska faktorer som föreligger i tumören.

**P**rogramkommitténs representanter, professorerna Jonas Bergh och Mårten Fernö inledde med att hälsa deltagarna välkomna. Eftermiddagens första talare var ett bekant ansikte för åhörarna, Per-Eystein Lønning, professor i onkologi vid Universitetet i Bergen.

### **TUMÖRUTVECKLING OCH BIOLOGISKA SIGNALVÄGAR**

Årets föreläsning fokuserade på signalvägarna inuti bröstcancer cellerna och hur dessa kan ge ledtrådar om framtida behandlingar.

För att hitta möjliga mål för nya läkemedel kan man antingen stirra in i snöstormen genom att analysera genuttryck hos olika tumörer eller studera kartan över signalvägarna som styr cellens tillväxt, inledde **Per-Eystein Lønning**.

Det är markörerna ER, HER2, BRCA1/2, PI3K-PTEN, P53 och RBI som tilldrar sig hans intresse.

Östrogenreceptorn, ER, är sedan länge en bevisat prediktiv faktor. Förekomsten av receptorn förutsäger på ett bra sätt huruvida patienten kommer att ha nytta av antiöstrogener behandling eller ej.

– Den andra klassiska markören är HER2 och den har visat sig vara en kliniskt betydelsefull prediktiv faktor. Det vi har fått veta de senaste åren är att trastuzumab ökar överlevnad och minskar antalet återfall. Vi har även börjat se en trend där neo-

adjuvant behandling med HER2-blockad innan kirurgi ger fler patienter som tillfrisknar enbart av läkemedelsbehandling, fortsätter Per-Eystein Lønning

#### DUBBEL EFFEKT MOT SAMMA RECEPTOR

– Att två antikroppar, som pertuzumab i kombination med trastuzumab, som verkar mot samma receptor kan ge en förbättrad effekt är ju lite motsägelserfullt. Det beror på att läkemedlen binder på olika epitoper på receptorn och därför har skilda effekter, förklarade Per-Eystein Lønning.

I en nyligen publicerad studie i *Annals of Oncology* visas hur behandling med antikroppar påverkas av förekomsten av immunceller inuti tumörvävnaden. Per-Eystein Lønnings poäng är att läkemedlen baserade på monoklonala antikroppar både utövar en hämmande effekt på receptorn och fungerar som en flagga för immunförsvaret.

#### NYA MARKÖRER VID BRÖSTCANCER

De bröstcancertumörer som inte uttrycker någon hormonreceptor eller HER2 kallas för trippelnegativ. Per-Eystein Lønning beskrev hur det finns två huvudtyper av trippelnegativ bröstcancer. Dels de med en muterad BRCA1-gen och dels så kallad basalcellslignande cancer. Den senare klassificeras genom att tumörcellernas olika genuttryck analyseras.

– Basalcellslignande bröstcancer utgör en påtaglig andel av alla trippelnegativa tumörer. Man har också kunnat visa att en stor andel av de BRCA1-positiva tumörerna har en morfologi som liknar basalcellslignande tumörer. Det finns alltså goda skäl att titta närmare på denna cancerform, berättade Per-Eystein Lønning

#### BLOCKERING AV FLER SIGNALVÄGAR FÖR BÄTTRE EFFEKT

Vad man sett under de senaste åren är att cellulära mekanismer för att skydda mot DNA-skador både kan öka risken för bröstcancer och ge uppslag för framtida behandlingar.

Till exempel ger en grupp molekyler som kallas för Fanconi-komplexet, tillsammans med BRCA1-mutation, en kraftigt ökad risk för bröstcancer, sade Per-Eystein Lønning.



*”Vi står inför ett komplicerat scenario när vi ska försöka förstå oss på hur metastaser selekteras”*

*Per-Eystein Lønning*

Samtidigt studerar man hur ämnen som hämmar PARP, en molekyl som upptäcker DNA-skador, kan skapa celledöd hos celler med BRCA1-mutation och därmed fungera som framtida läkemedel.

Nästa signalväg som kan bidra till förståelsen och behandlingen av bröstcancer är PI3K-PTEN. Detta komplex ligger nedström om HER2-receptorn i signalkaskaden som styr cellens tillväxt. Genom en mutation i generna för denna signalväg kan tumören bli resistent mot HER2-hämmande läkemedel.

– För att möta aktiveringen av PI3K-PTEN finns läkemedel som hämmar mTOR, proteinet som PI3K-PTEN signalerar till. Det vore därför bra om man kunde hitta en markör som kan förut säga om en patient kan ha nytta av en mTOR-hämning eller ej, sa Per-Eystein Lønning. Hittills har forskningen inte hittat någon sådan markör, men man

har sett att en ensam mutation i någon av de inblandade generna ger bättre behandlingsresultat än om tumören har flera mutationer.

Sist ut bland markörerna vid bröstcancer som diskuterades av Lønning var P53, även kallad genomets väktare. Det finns ett antal studier som visat att en mutation av denna gen innebär en sämre prognos för patienten. Per-Eystein Lønning berättade att det dock inte går att uttala sig om hur tumören kommer att svara på cytostatika som grupp. Han hänvisade till en studie i *The Oncologist* 2010 som visade att olika cytostatikum gav olika resultat hos patienter med muterade P53-gener.

#### SKILLNADER INOM TUMÖREN UTMÄNNAR BEHANDLINGEN

Föredraget avslutades med en utblick kring heterogenitet inom en tumör och mellan primärtumören och dess me-

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



# Förlänger överlevnad<sup>1</sup> Målsöker skelettmetastaser<sup>1</sup>

**Xofigo (radium Ra-223-diklorid):  
Först med att förlänga överlevnad  
vid CRPC genom selektiv verkan  
på skelettmetastaser.<sup>1,2</sup>**

1 minuts intravenös injektion var 4:e vecka.  
Fast serie med 6 injektioner.

De vanligaste biverkningarna som observerades hos patienter som fick Xofigo vs placebo var diarré (25 % vs 15 %), illamående (36 % vs 35 %), kräkning (18 % vs 14 %) och trombocytopeni (12 % vs 6 %).<sup>1</sup>

**Xofigo** (radium Ra-223-diklorid) 1000 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03.**

**Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.

**Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse.

**Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, upp-

**Referenser:** 1. Xofigo® (radium Ra-223-diklorid) solution for injection produktresumé (SPC). November 2013. 2. Parker C, et al. NEJM. 2013;369(3):213-23.

[www.xofigo.se](http://www.xofigo.se)

kastningar. Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesis som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo.

**Kontraindikationer:** Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo.

**Läs produktresumén för fullständig information**

**Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00

Datum för senaste översyn av SPC: November 2013.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.11.2013.1055



**Bayer HealthCare**

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

 **Xofigo®**  
radium Ra 223 dichloride  
SOLUTION FOR INJECTION



*”CD8+-nivån är prognostiskt värdefull i ER-negativ sjukdom oavsett behandling”*

*Carlos Caldas*

tastaser. Biopsier av en tumör innebär att man bara tittar på en mycket liten andel av alla celler. Det finns inte någon garanti att det man ser är representativt för hela tumören, eller att man alls ser alla förekommande celltyper.

– Vi står inför ett komplicerat scenario när vi ska försöka förstå oss på hur metastaser selekteras. Varje ny studie ger ett svar men två nya frågor, sade Per-Eystein Lønning.

Jonas Bergh, professor i onkologi vid Karolinska Institutet och representant för programkommittén för mötet, har själv studerat heterogenitet inom bröstcancertumörer. Han ställde en avslutande fråga om hur en smart behandlingsstrategi ska utformas med tanke på de stora skillnader som kan finnas inom tumören.

Per-Eystein Lønning svarade att han tror att den grupp celler som överlever till slutet finns på plats redan från bör-

jan. Därför måste vi bli bättre på att hitta de celler som undviker den första behandlingen. Hur det ska gå till i praktiken vet man inte idag, men gensekvensering är en lovande metod och ett ämne som mötets nästa talare lämpligt nog kommer att ta upp, avslutade Per-Eystein Lønning.

#### **IMMUNFÖRSVARETS ROLL FÖR PROG-NOS OCH BEHANDLINGSEFFEKT**

Patienter vars tumör inte uttrycker ER-receptorn har oftast en sämre prognos än de med ER-positiv sjukdom. Samtidigt finns det patienter med ER-negativ sjukdom som svarar mycket bra på behandling. Carlos Caldas, professor i onkologi vid Universitetet i Cambridge och forskare vid Storbritanniens Cancer Research Centre, gav en inblick i immunförsvarets roll vid bröstcancer och möjliga prognostiska markörer inom området.

För att beskriva området visade han på en egen artikel i *Genome Biology* 2007 där man genom att sekvensera uttrycket av 1 200 gener i 186 ER-negativa bröstcancertumörer kunde identifiera en subgrupp med bättre prognos än övriga. Det visade sig att patienter vars tumör hade ett förhöjt uttryck av gener som stimulerar immunsvaret hade en lägre förekomst av död och metastasering än övriga. Genom analyser kunde de till slut identifiera endast sju specifika gener vars mutationsstatus kunde förutsäga prognosen.

– Vi har diskuterat heterogenitet i tumörerna och det exakta procentantalet muterade celler i en tumör, sade Carlos Caldas, men jag tycker att procentantalet är oviktigt. Tumörer som växer mer är farligare, det viktiga för mig är att hitta de farliga mutationerna.

#### **AKTIVERAS I TVÅ OLIKA RIKTNINGAR**

Sedan den första studien publicerades har Carlos Caldas och han team fortsatt att undersöka brösttumörers genuttryck och immunförsvarets roll i sjukdomen. Immunsystemet kan aktiveras i två olika riktningar. Antingen aktiveras Th1-celler som rekryterar andra immunceller som dödar sjuka celler eller så aktiveras Th2-celler som ger ett försvar riktat mot extracellulära hot.

– Cellerna i Th2-svaret producerar TGF-beta, en signalsubstans som hämmar Th1-svaret, berättade Carlos Caldas, och vi kunde visa att höga nivåer av Th1-celler i tumören och nedreglering av TGF-beta innebar en bättre prognos för patienten.

De senaste åren har resultat från Carlos Caldas grupp och flera andra forskare ytterligare klarlagt immuncellernas betydelse för prognos vid bröstcancer. Lymfocyter, de immunceller som känner igen skadliga strukturer och som kan tvinga sjuka celler att förgöra sig själva, har visat sig särskilt viktiga vid HER2-positiv sjukdom som behandlas med antikroppar.

#### **FLAGGOR FÖR IMMUNFÖRSVARET**

– Förutom att hämma receptorn fungerar antikropparna som flaggor för immunförsvaret, sade Carlos Caldas, och en högre förekomst av lymfocyter i tumörvävnaden innebär att fler av de flaggade tumörcellerna kan förstöras.

# STILL LEADING THE WAY

## Nu mer än fyra års uppföljning med ZYTIGA® plus prednisolon som första linjens behandling vid mCRPC<sup>1</sup>

- Den hittills längsta medianöverlevnaden på 34,7 månader, samt signifikant överlevnadsvinst på 4,4 månader jämfört med prednisolon enbart
- 10 månaders förlängd tid till behov av opiaterna för cancerrelaterad smärta<sup>2</sup>
- Fortsatt god säkerhetsprofil för ZYTIGA® efter ytterligare 2 års uppföljning

### Agera tidigt

- Förskriv ZYTIGA® så snart dina patienter utvecklar mCRPC och ge dem mer tid att leva sitt liv



#### ZYTIGA® (abirateronacetat)

▼ 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.

**Tablett:** ZYTIGA 250 mg tabletter. Vita till benvita, ovala tabletter, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tabletter på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednisolon eller prednisolon. Den rekommenderade dosen av prednisolon eller prednisolon är 10 mg dagligen. **ATC-kod:** L02BX03 Receptbelagt. Ej Förmån. **Indikation:** ZYTIGA är tillsammans med prednisolon eller prednisolon indicerat för: • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 07/2014. För fullständig produktinformation, se [www.fass.se](http://www.fass.se)

mCRPC = Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer

Referenser: 1. Ryan CJ, et al. Ann Oncol. 2014 (suppl; abstr 5936). 2. Ryan C et al. ESMO 2014; Abstract 7530 (oral presentation).

Janssen-Cilag AB Box 7073, SE-192 07 Sollentuna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, [www.janssen.se](http://www.janssen.se)

 **Zytiga®**  
abiraterone acetate  
**Time for life**

**janssen**   
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF **Johnson & Johnson**

Forskargruppens senaste publikation från tidigare i år har undersökt hur förekomsten av de direkt avdödande lymfocyterna, CD8+ T-cellerna, påverkar prognosen för patienten.

Vi har visat att tumörer med en hög andel CD8+-celler i tumörvävnaden och i omgivningen är en prognostisk faktor vid både ER-positiv och ER-negativ sjukdom, berättade Carlos Caldas. Skillnaden i överlevnad är 20 procent på tio år. Vi har också lyckats visa att CD8+-nivåerna är prognostiskt värdefullt i ER-negativ sjukdom oavsett behandling. Vilket är ett provokativt och tidigt resultat som naturligtvis måste verifieras i senare studier, fortsatte han.

#### MÄTNING AV T-CELLS-NIVÅERNA SOM RUTIN

– Idag har vi kommit så långt att vi vet att nivån av CD8+-celler i tumören är en prognostisk faktor och den bör undersökas i alla brösttumörer, avrundade Carlos Caldas. Däremot vet vi fortfarande inte vilka antigen som dessa celler attraheras av.

De viktigaste punkterna som Carlos Caldas ville förmedla är att mätning av T-cells-nivåerna i tumören bör införas som rutin för alla brösttumörer. Tidigare i höstas har en arbetsgrupp tagit fram nya riktlinjer för att harmonisera den patologiska bedömningen av detta. Han upprepade också att CD8+-infiltration i tumören är en prognostiskt gynnsam faktor, både vid ER-positiv och HER2-positiv sjukdom.

#### STRATEGIER FÖR FÖRBÄTTRAD ANTI-HER2-TERAPI

David Cameron är professor i onkologi vid universitetet i Edinburgh och har varit involverad i en rad stora kliniska studier för behandling av HER2-positiv sjukdom. Han berättade om olika strategier för att förbättra anti-HER2-baserade behandlingar. Det var mycket intressant som presenterades. Mest intresse fick de nya studieresultaten för pertuzumab som visade att dubbelblockering av HER2-receptorn innebär en kraftigt förlängd överlevnad för patienter med metastaserad sjukdom.

– Jag vill redan från start betona att jag är en klinisk forskare som träffar och behandlar patienter, sade David Came-



*”Dubbelblockad är ett bra alternativ i första linjen och att pertuzumab och trastuzumab bör bli standardvalet”*

*David Cameron*

ron. Idag vill jag försöka visa vad den kliniska datan har gett oss för vägledning vid behandlingen av HER2-positiv bröstcancer.

– De studier som låg till grund för trastuzumabs godkännande visade på en överlevnadsskillnad mot att bara ge cytostatika, sade David Cameron. Sedan dess har vi lärt oss väldigt mycket om hur läkemedlet bör användas och vilka cytostatika det bör kombineras med. Men två frågor som återstår att lösa är hur vi kan behandla neoadjuvant, innan kirurgi, och efter att patienten upplevt progress med trastuzumab.

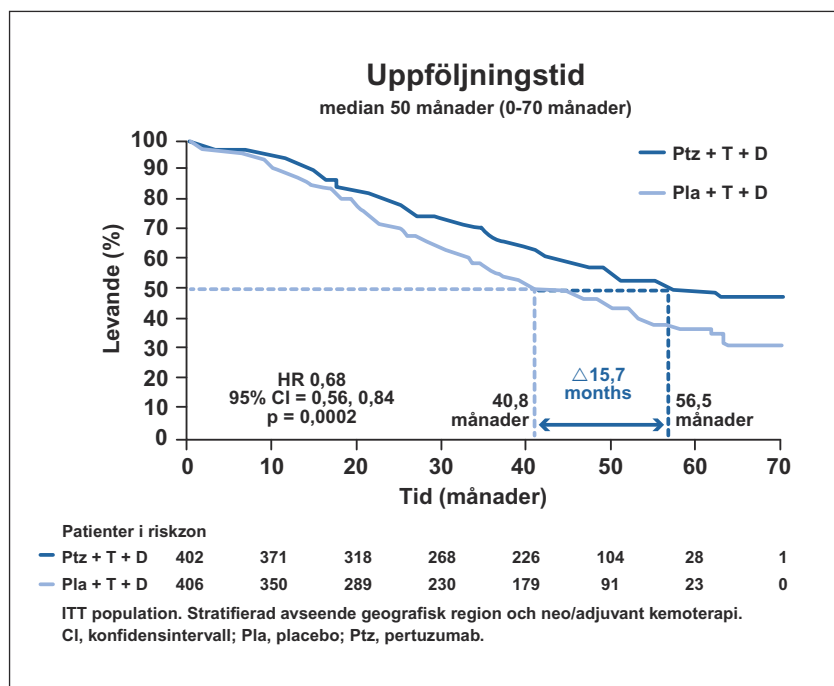
För behandling efter framsteg i första linjens behandling finns idag randomiserade data för trastuzumab emtansin i monoterapi samt lapatinib och trastuzumab, båda i kombination med capecitabin. Det finns också stöd för att fortsatt HER2-blockad efter progress i första linjen ger förbättrad överlevnad.

– När vi behandlar patienter i kliniken är vi glada över att fortsatt blockad fungerar, men besvärade över att det inte fungerar för evigt, sade David Cameron. Vi har därför varit intresserade av att se hur de nya HER2-hämmande läkemedlen kan bidra.

#### OÖVERTRÄFFAD ÖVERLEVNA

Det första läkemedlet han beskrev var pertuzumab. Redan i fas II-studien kunde man se att pertuzumab och cytostatika inte gav någon stor ökad överlevnad jämfört med trastuzumab och cytostatika hos patienter som progredierat på trastuzumab. Men om de båda läkemedlen kombinerades såg man en tydligt minskad tumörtillväxt. Den förlängda överlevnaden vid dubbelblockad bekräftades när resultaten i fas III-studien CLEOPATRA presenterades 2012. Några dagar innan symposiet hade resultaten från den slutliga analysen av överlevnads-

## SLUTGILTIG ANALYS AV ÖVERLEVNADSDATA



Figur 1. Resultat från femårsuppföljningen i CLEOPATRA-studien. – Nästan 16 månaders förlängd överlevnad är en oöverträffad förbättring, sade David Cameron.

data från CLEOPATRA presenterats på ESMO-mötet i Madrid i september 2014.

– Efter fem år med dubbelblockad var fortfarande var femte kvinna progressionsfri och medianöverlevnaden i studien var 56,5 månader, nästan 16 månader bättre än patienterna som fått standardbehandlingen, sade David Cameron. Jag har aldrig sett en liknande ökning i överlevnad i en studie. Man kan inte heller se någon särskild subgrupp som inte svarar på behandlingen (figur 1).

Sedan tidigare finns ett läkemedel, lapatinib, som hämmar den intracellulära delen av HER2-receptorn. Därför har man genomfört studier på hur de båda läkemedlen fungerar tillsammans vid progressiv sjukdom.

– Min slutsats är dubbelblockad är ett bra alternativ i första linjen och att pertuzumab och trastuzumab bör bli standardvalet, sade David Cameron. Det andra alternativet, lapatinib är ett dåligt läkemedel ensamt vid metastaserad sjukdom, men resultaten är ok om det ges i kombination med trastuzumab. Dock är toxiciteten mer påtaglig vid lapatinibkombination.

## DUBBELBLOCKAD VID ADJUVANT TERAPI

Därefter gick han över till att beskriva adjuvant behandling. David Cameron påpekade att det är stora skillnader mellan att behandla primärtumören och att bekämpa metastaser, vilket förklarar de skilda resultaten. Vid ASCO-mötet i somras presenterades ALTTO-studien där lapatinib och trastuzumab jämfördes mot varandra som adjuvant behandling.

– Det viktigaste budskapet från ALTTO-studien är att dagens standardbehandling är effektiv då 86 procent av patienterna fortfarande är sjukdomsfria efter fyra år, sade David Cameron. Studien visade också att tillägg av lapatinib till behandlingen främst ökade toxiciteten.

– Har då dubbelblockad en plats i den adjuvanta behandlingen? frågade sig David Cameron. Enligt ALTTO-studien hade bara 1 av 50 patienter nytta av kombinationsbehandling med lapatinib och trastuzumab, men om vi kan identifiera de patienter som har fördel av behandlingen vore det nog intressant, fortsatte David Cameron, och kombinationen av pertuzumab och trastuzumab är

intressant att undersöka, även om resultaten redan idag är mycket goda.

## TRASTUZUMAB EMTANSIN

Det senaste tillskottet bland HER2-hämmarna är trastuzumab emtansin, en kombination av en målinriktad antikropp och ett potent cytostatikum. I registreringsstudien EMILIA visade sig läkemedlet ge bättre överlevnad vid metastaserad sjukdom efter progress på trastuzumab jämfört med lapatinib och cytostatikum. David Cameron refererade TH3RESA-studien på patienter vars sjukdom förvärrats på minst två HER2-blockerande behandlingar. Trastuzumab emtansin jämfördes i denna studie med den behandlande läkarens val, till exempel trastuzumab i kombination med cytostatika. 80 procent av patienterna som erhölet den behandlande läkarens val fick någon kombination med trastuzumab, övriga fick lapatinib och kemoterapi eller enbart kemoterapi.

– Studien visar tydligt att behandling med trastuzumab emtansin är bättre, sade David Cameron, men hälften av patienterna hade ändå progredierat inom sex månader. Ett intressant men kostsamt alternativ vore att prova pertuzumab och trastuzumab emtansin i kombination, reflekterade David Cameron.

## NEOADJUVANT TERAPI

Idag finns flera studier på olika läkemedelskombinationer vid neoadjuvant behandling, som förberedelse för kirurgi.

– Alla studier till dags dato visar på ökad frekvens av pCR, patologiskt kliniskt svar, alltså att man inte kan hitta någon tumör på prover från bröstet, berättade David Cameron.

I studien NeoSphere undersökte man effekten av pertuzumab i olika kombinationer som neoadjuvant behandling. I två av armarna undersöktes antikroppsterapi tillsammans med cytostatikum och i den tredje armen fick patienterna pertuzumab och trastuzumab utan cytostatikum.

– I den här studien har patienter med olika hormonreceptorstatus inkluderats, berättade David Cameron. Den tydligaste bilden av dubbelblockadens effekt får man om man stratifierar resultaten efter ER- och PR-status.

– Resultaten i den tredje behandlingsarmen med enbart antikroppsterapi



*”Förekomsten av hjärtsvikt hos patienterna sjunker stadigt med ett längre fritt intervall mellan antracyklin och trastuzumab.”*

*Michael S Ewer*

är särskilt intressant, sade David Cameron, 30 procent av patienterna med ER- och PR-negativ sjukdom fick ett komplett patologiskt svar innan kirurgi. I behandlingsarmen där samtliga fick båda antikropparna och cytostatikum fick nästan 70 procent av de hormonreceptornegativa patienterna ett patologiskt komplett svar innan operation, fortsatte han. Det ställer frågan om vi verkligen behöver operera alla patienter, för vad är det som ska tas bort?

– Vi har kommit långt i att kunna behandla denna tidigare svårbehandlade grupp avslutade David Cameron. Min uppfattning är att en HER2-blockad inte är tillräckligt, och vi måste fortsätta att lära oss om sjukdomens biologi och hur behandlingseffekten påverkas av biologiska faktorer som föreligger i tumören.

#### **HJÄRTBIVERKAN VID HER2-BEHANDLING**

Seminariets sista föreläsare var **Michael S Ewer**, professor i kardiologi vid MD Anderson Cancer Research Center i Houston, Texas. Han har lång erfarenhet av hjärtbiverkningar vid olika onkologiska behandlingar och föredraget handlade om kardiologiska aspekter på HER2-behandling.

I samband med cancerbehandlingar kan hjärtats funktion störas på många olika sätt. Syrebrist, rytmrubbningar och högt eller lågt blodtryck är några exempel.

– Eftersom vi talar om behandling av HER2-positiv bröstcancer idag så kommer vi främst att fokusera på hjärtdysfunktion, sade Michael S Ewer.

#### **HJÄRTSVIKT – VÄLKÄNT MEN SVÄR-DEFINIERAT**

Michael S Ewer beskrev att kardiell dysfunktion, en nedsatt hjärtfunktion eller hjärtsvikt, kan graderas på olika sätt. Ejektionsfraktionen, andelen av blodet i hjärtkammaren som pumpas ut i blodomloppet i varje hjärtslag, kan vara allt ifrån lätt sänkt till kraftigt påverkad. Skadan kan vara övergående till permanent och det kan finnas en systolisk dysfunktion, en oförmåga att tömma kammaren, eller en diastolisk dysfunktion, där även återfyllnaden av kammaren är påverkad.

Detta gör det svårt för oss att ge en entydig definition av vad hjärtsvikt är, sade Michael S Ewer.

Han parafraserade domaren vid Högsta domstolen, Potter Stewart, ”även om jag inte kan ge en enkel, användbar och heltäckande definition så kommer jag känna igen det när jag ser det!”

Flera vanliga cancerläkemedel orsakar kardiella biverkningar. Bland de mest kända finns antracyklinerna, cyklofosfamid och vinkalkaloider. Även nyare preparat som lapatinib, trastuzumab och sunitinib har kopplats till hjärtbiverkningar.

#### **SKILDA SKADOR GER LIKANDE SYMPTOM**

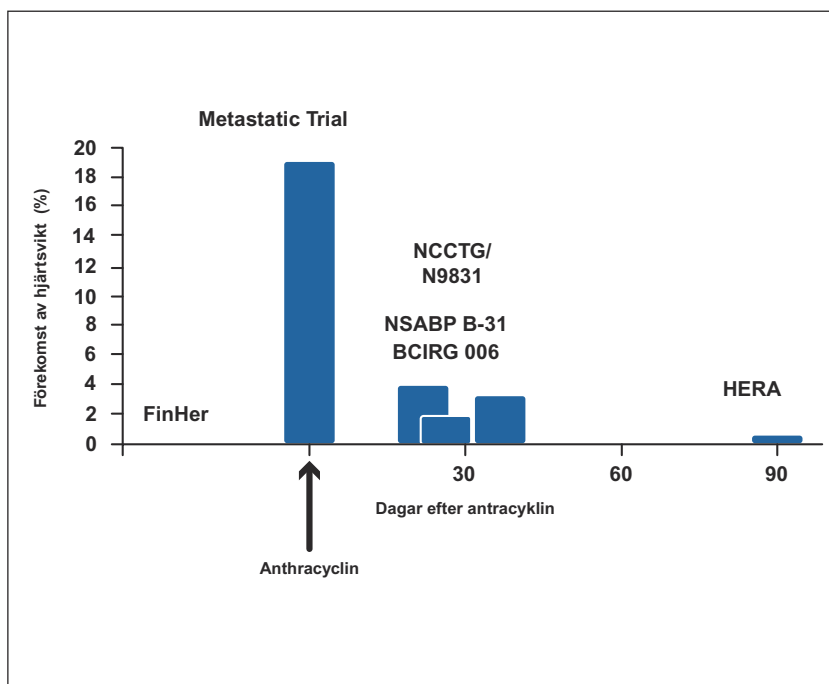
– När vi studerat hjärttoxicitet vid cancerbehandling har vi sett att alla hjärtskador inte ser ut på samma sätt, berättade Michael S Ewer, vi kardiologer pratar därför om två typer av hjärtskador.

Skador av typ 1, som förknippas med bl.a. antracykliner, karakteriseras av att läkemedlet förstör myocyterna, hjärtats muskelceller. Skadan börjar redan vid den första dosen och den sammanlagda dosen påverkar skadans utbredning.

Typ 2-skador innebär att myocyterna får en nedsatt funktion utan att de dör, att skadan inte förvärras vid långtidsbehandling och att den till stor del är reversibel.

– Jag använder gärna antracykliner som ett belysande exempel när jag beskriver HER2-hämmarnas hjärtpåverkan, sade Michael S Ewer. Dels för att de ofta används tillsammans och dels för att det illustrerar skillnaderna mellan dem.

## INCIDENS I FÖRHÅLLANDE TILL TIMING



Fem stora studier på trastuzumab med olika fria intervall mellan behandling med antracyclin respektive trastuzumab. Förekomsten av hjärtpåverkan minskar med ett längre fritt intervall.

### ANTRACYKLINER SOM EXEMPEL

Han beskrev sedan hur hjärtat är känsligt för antracykliner och att skadan sker kontinuerligt under behandlingen. Tidigare talade man om tidig och sen toxicitet, men Michael S Ewer berättade att man idag ser det som två sidor av samma mynt. Den tidiga toxiciteten är uttrycket för den akuta skadan och de sena effekterna är den funktionsnedsättning som blivit permanent.

– För att undvika hjärtskador vid behandling med antracykliner bör man hålla ned den totala dosen en patient får, konstaterade Michael S Ewer. I övrigt är listan på riskfaktorer lätt att minnas. Den utgörs dels av det som skadat hjärtat tidigare och dels av det som fortsatt skadar hjärtat. Svårare än så är det inte.

### REVERSIBEL PÅVERKAN MED TRASTUZUMAB

– Trastuzumab är den mest använda HER2-hämmaren, så låt oss studera dess

hjärtbiverkningar, fortsatte Michael S Ewer. I de fem stora studierna på läkemedlet inkluderades 14 000 patienter och cirka 10 000 fick trastuzumab. I studierna registrerades sammanlagt en eller möjligen två fall av hjärtdöd. Behöver man, med så få fall av hjärtdöd över flera studier, verkligen vara oroad av HER2-hämmarnas hjärttoxicitet? frågade han retoriskt.

Michael S Ewer berättade vidare att studier har visats att påverkan på hjärtfunktionen vid behandling med trastuzumab till stor del är reversibel. Eftersom vi idag har patienter som fått kontinuerlig behandling i över ett decennium har vi gott stöd för att den totala dosen av läkemedlet inte förvärrar hjärtfunktionen.

Antracykliner är vanligt som tillägg till HER2-hämmande läkemedel. Michael S Ewer beskrev teorin för hur dessa läkemedel kan samverka för att orsaka en hjärtskada.

– Först ger antracyklinen en typ 1-skada där celler dör eller skadas kraftigt, förklarade han. Sedan kommer HER2-hämmaren in och hindrar tillväxtsignalering och läkning av den skadade cellen. Om denna teori stämmer borde alltså tiden mellan antracyklinbehandling och starten för HER2-blockaden vara avgörande.

### TIDSINTERVALLET AVGÖRANDE

Genom att ordna de fem stora trastuzumabstudierna där en antracyklin använts, efter hur långt intervall patienterna hade mellan sista antracyklindosen och första dosen trastuzumab kan man se om teorin stämmer.

– Ställer vi upp dem på det viset ser vi att förekomsten av hjärtsvikt hos patienterna stadigt sjunker med ett längre intervall, visade Michael S Ewer. Allra lägst var förekomsten i HERA-studien där intervallet var 89 dagar, med en omgång strålbehandling mellan de båda läkemedlen och i FinHER-studien där trastuzumab gavs neoadjuvant (figur 2).

– Vad vi kunnat se hos patienter som fått nedsatt hjärtfunktion vid behandling med trastuzumab är att den till största delen är reversibel när medicineringen avslutats, sade Michael S Ewer. Behandlingen av symtomen är densamma som vid hjärtsvikt av andra orsaker. Alltså vätskedrivande, beta-blockerare och blodtryckssänkande läkemedel.

– Mitt huvudbudskap att ta med er hem är att tidsintervallet är avgörande, avrundade Michael S Ewer. Trastuzumab före antracyklin eller med ett fritt intervall om det ges efteråt ger lägre förekomst av hjärtpåverkan. Fortsatt behandling med antracyklin är kontraindicerat, men med trastuzumab ser vi ju ingen försämring vid längre behandling och därför bör man inte låta sig avskräckas.

JOHAN LUNDBERG, MEDICINSK SKRIBENT  
FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON





*"Om inte patienten blir bättre av behandling med pertuzumab, föreslår jag att man ska gå tillbaka och kolla igen att patienten verkligen har HER2-positiv bröstcancer"*

Ian Krop är onkolog vid Dana-Farber's Breast Cancer Treatment Center vid Harvard Medical School, Boston, USA. Han är medlem i ASCO och vice ordförande för arbetsgruppen kring HER2 på Translational Breast Cancer Research Consortium. Ian Krop har lång erfarenhet av cancerforskning och många publikationer bakom sig inom bröstcancer, främst gällande HER2-receptorn och immunologiska aspekter. Här följer ett referat från när han föreläste för bröstonkologer vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm.

– Då senaste årens forskning inom HER2-området har fokuserat på behandling innan kirurgi och vid spridd sjukdom, kommer även jag inrikta mig på det i min föreläsning, inledde Ian Krop.

Krop började sin föreläsning med att ge en summerande bakgrund av området. Mycket har förändrats i behandlingen sedan introduktionen av Herceptin (trastuzumab) 1998. Han vill speciellt lyfta fram tre betydelsefulla insikter som vuxit fram sedan dess. Vikten av att fortsätta behandla med HER2-blockad även efter sjukdomsprogress, användandet av kombi-

# *Innovationer inom behandling av HER2-positiv cancer*

De senaste åren har flera framsteg gjorts kring behandling av bröstcancer med överuttryck av tillväxtfaktorreceptorn HER2. Intensiv forskning bedrivs för att få svar på hur de senaste och de äldre behandlingarna ska integreras. I mitten av september var professor **Ian Krop** inbjuden till Sverige för att föreläsa om nya forskningsrön kring just HER2-receptorn och de senaste behandlingarna.

nationsbehandlingar vid HER2-positiv sjukdom och den nya generationens HER2-läkemedel.

Nu finns flera olika sätt att attackera HER2-receptorn. Frågan är hur vi ska integrera de nya behandlingarna med de existerande behandlingarna på bästa sätt, säger Ian Krop.

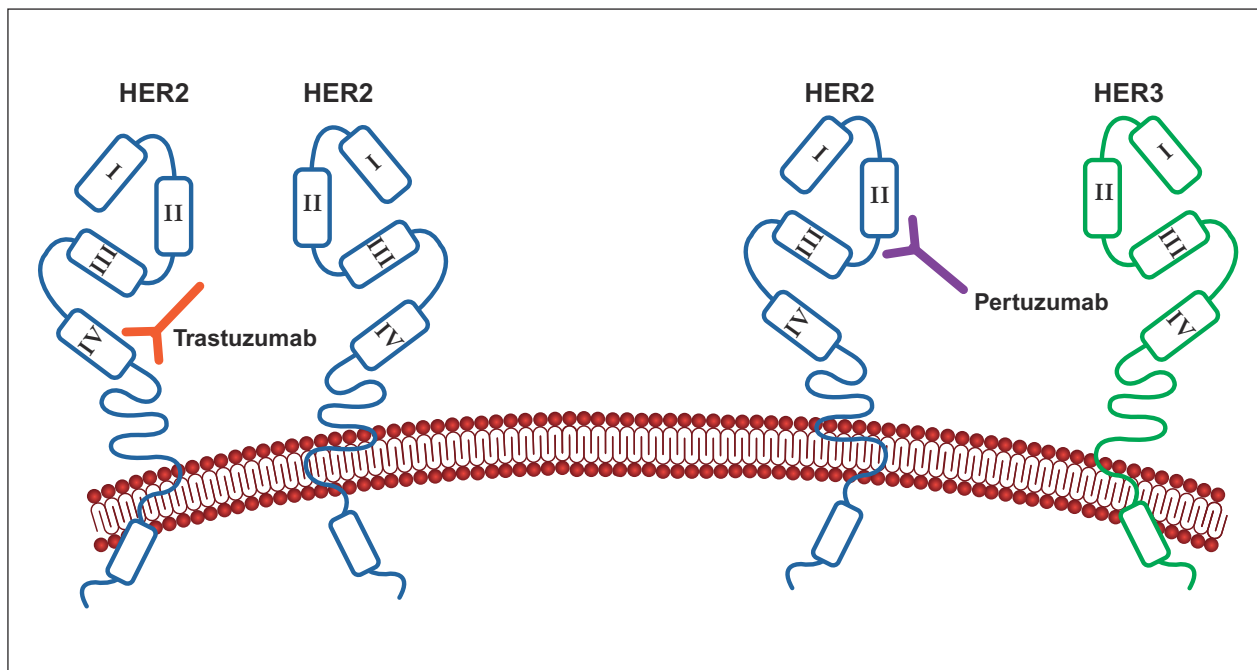
Ett aktuellt exempel är pertuzumab, som likt trastuzumab är en antikropp som binder till HER2. Verkningsmekanismerna hos pertuzumab och trastuzumab kompletterar varandra eftersom båda binder till HER2-receptorn men på olika

ställen av receptorn, vilka har olika funktioner för cellens signalering (figur 1).

## **RESULTAT SOM ÖVERTYGAR**

Inom loppet av två år har två nya läkemedel som är inriktade på HER2-receptorn introducerats; pertuzumab och trastuzumab emtansin. Den registreringsgrundande studien för pertuzumab, CLEOPATRA, presenterades första gången i december 2011. Resultat från studien visade att den progressionsfria överlevnaden förlängdes med sex månader för tidi-

# FÖRESLAGEN MEKANISM FÖR PERTUZUMABS OCH TRASTUZUMABS SYNERGISTISKA VERKAN.



Verkningsmekanismerna hos Perjeta och Herceptin tros komplettera varandra eftersom båda binder till HER2-receptorn men på olika ställen.

gare obehandlade patienter med metastaserad bröstcancer som fick kombinationsbehandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel. Ett år senare redovisades uppdaterade resultat som visade att denna behandlingsregim även ger en signifikant förlängd överlevnad jämfört med tidigare standardbehandling.

På ESMO i slutet av september i år presenterades den slutgiltiga analysen av överlevnadsdata från CLEOPATRA som visar på en förlängd överlevnad på 15,7 månader för patienter som fick kombinationsbehandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel. Se mer i separat referat intill från professor David Camerons föredrag på HER2-SOTA mötet den 1 oktober.

– Om inte patienten blir bättre av behandling med pertuzumab, föreslår jag att man ska gå tillbaka och verifiera att patienten verkligen har HER2-positiv bröstcancer eftersom studieresultaten är så slående positiva, konstaterade Ian Krop.

Frågan är om vi ska fortsätta med Perjeta vid progression. Ian Krop har funderat och hans svar blir att eftersom det inte finns data på detta, är det i dagsläget tveksamt. Detta är dock en viktig klinisk frågeställning som behöver utvärderas i kliniska studier, vilket bör vara enkelt att göra, menade Ian Krop.

– Pertuzumab har generellt sett en acceptabel säkerhetsprofil med diarré och hudutslag som två vanliga biverkningar, förklarade Ian Krop.

## UNIK KOMBINATION

Det senaste läkemedlet som riktas mot HER2 är trastuzumab emtansin – en unik kombination av en monoklonal antikropp och ett mycket potent cytostatikum. Antikroppen målstyr cytostatikumet specifikt till de HER2-positiva cancercellerna

och frisläpps där det behövs bäst och orsakar minst systemisk skada på patienten. Registreringsstudien EMILIA visade att trastuzumab emtansin förlängde den totala överlevnaden med i median 5,8 månader (median 30,9 jämfört med 25,1 månader) i andra linjens behandling jämfört med lapatinib och capecitabin i kombination.

Förhoppningen med denna nya behandlingsform var att man skulle se mycket färre biverkningar än med traditionell kemoterapi, sa Ian Krop.

Förhoppningarna infriades och än viktigare, typen av biverkningar vi såg var främst laboratoriska abnormiteter. Det vill säga patienten varken ser eller känner av dem; inget håravfall, inget illamående, inga infektioner, fortsatte Ian Krop.

De vanligaste biverkningarna med trastuzumab emtansin är påverkan på blodbildningen med låga trombocyter eller blödningsr, pneumonit och nodulär regenerativ hyperplasi.

– Trastuzumab emtansin har en potential att erbjuda patienter längre överlevnad och borde bli ny standardbehandling i andra linjen. För behandling med trastuzumab emtansin i kombination med pertuzumab i första linjen pågår studien MARIANNE och det ska bli spännande att se dess resultat i början på nästa år, menar Ian Krop.

Trastuzumab emtansin är inte det första försöket att kombinera en antikropp med ett cytotoxiskt läkemedel. De tidigare försöken har dock inte haft så bra effekt. Ian Krop berättar att HER2-positiva celler är det perfekta målet för antikropp-läkemedelskonjugat, ADC. På ytan av varje tumörcell finns miljoner av HER2-receptorer och att ha en stor mängd mål för ADC-behandlingar är mycket bra.

Vid första och andra linjens behandling finns det alltså bra data kring vilka preparat som bör väljas. Pertuzumab i kombination med trastuzumab och cytostatika i första linjen och

## Ett nytt långverkande G-CSF



- förebygger kemoterapi-inducerad neutropeni<sup>1, 2</sup>
- doseras en gång per kemoterapicykel<sup>1</sup>
- jämförbar klinisk effekt och säkerhetsprofil med pegfilgrastim<sup>2</sup>
- lägre pris än pegfilgrastim<sup>3</sup>

\*On schedule syftar på starten av nästa kemoterapicykel. Majoriteten av bröstcancerpatienterna i varje grupp fick kemoterapi enligt planerat schema (sekundär endpoint)<sup>2</sup>.

▽ 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 (<http://www.lakemedelsverket.se/rapportera>) och/eller Teva Sweden ([info@teva.se](mailto:info@teva.se)).

**Lonquex<sup>®</sup>** (lipegfilgrastim) Rx, F, Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer. L03AA14. Lonquex<sup>®</sup> är indicerat för reduktion av durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom). En dos av 6 mg lipegfilgrastim (en förfylld spruta med Lonquex) rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad cirka 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Förpackning: Varje förfylld spruta innehåller 6 mg lipegfilgrastim i 0,6 ml lösning. 1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 10 mg lipegfilgrastim. Lonquex<sup>®</sup> tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, [www.teva.se](http://www.teva.se). För ytterligare information samt pris se [www.fass.se](http://www.fass.se) eller bipacksedel. Datum för SPC: Juni 2014.

Referenser: <sup>1</sup> FASS.se (2013-05-07). <sup>2</sup> Bondarenko I, et al. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. <sup>3</sup> [www.tlv.se](http://www.tlv.se) november 2014 AUP.

trastuzumab emtansin i andra linjen. Men vid tredje linjens behandling är det inte lika tydligt, enligt Ian Krop. Han föreslår även att behandlingen till stor del måste få utgå från den enskilda patientens förutsättningar.

– Bjud in patienten att vara med i beslutet, säger Ian Krop, fråga om hon står ut med håravfall, hur ofta vill hon bli behandlad m.m.

#### HJÄRNMETASTASER EN UTMANING

En följd av bättre behandlingsmöjligheter av patienter med spridd HER2-positiv bröstcancer är att patienter lever allt längre. Samtidigt får 30-50 procent metastaser i hjärnan och CNS. Då de nya HER2-behandlingarna gör att patienterna lever längre, kommer sannolikt den andel av patienter som drabbas av metastaser att öka.

– Strålning är normalt förstahandsvalet vid behandling av CNS-metastaser, säger Ian Krop, men strålbehandlingen ges bara under en kort tid och vi behöver komplettera den med ytterligare behandlingsalternativ.

En utmaning är att antikroppar inte tros passera blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning och därför inte når fram till hjärnmetastaser. Det finns flera pågående studier inom detta område på Dana Farber Cancer Institute och Ian Krop hoppas att det inom en snar framtid finns fler effektiva behandlingar för metastaser i hjärnan.

Ian Krop återgår till resultaten från EMILIA-studien för att titta på progression till CNS-metastaser. Resultaten visar att patienterna i båda grupperna som inte hade hjärnmetastaser vid baseline i låg grad utvecklade sådana, vilket betyder att läkemedlen i båda grupperna lyckades hålla metastasutvecklingen i schack.

Ian Krop berättar att 100 patienter i EMILIA-studien hade hjärnmetastaser, och de tilläts vara med i studien. Total överlevnad för dessa patienter var mycket bättre med trastuzumab emtansin jämfört med lapatinib i kombination med capecitabin. Ian Krop poängterar att detta är ett område som behöver studeras mycket mer. Hans budskap är att behandlingen måste ses över om patienten får hjärnmetastaser.

#### OPTIMERING AV NEOADJUVANT TERAPI

NeoSphere-studien bestod av fyra olika armar och undersökte neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer. I två armar fick patienterna pertuzumab med tillägg av trastuzumab respektive docetaxel. I den tredje armen erhöll patienterna alla tre läkemedlen och i den fjärde armen fick patienterna enbart trastuzumab och docetaxel. Ian Krop beskrev att patienter i armen som fick pertuzumab tillsammans med trastuzumab och docetaxel hade 16 procent högre frekvens av patologisk komplett remission innan operation jämfört med behandlingen utan pertuzumab.

– Det är en påtaglig skillnad i effekt, konstaterade Ian Krop, men ingen ökning av biverkningar. Liknande resultat har även visats i fas II-studien TRYPHAENA.

– Pertuzumab är godkänt av FDA även som neoadjuvant behandling, berättade Ian Krop. Jag tycker att denna behandlingsmöjlighet till en början bör vara begränsad till högriskpatienter eftersom det inte finns några långtidsdata ännu.

#### LÅGRISK- OCH MINDRE TUMÖRER

Alla cancertyper där tumörerna är HER2-positiva har sämre prognos än de HER2-negativa. Ian Krop berättade att detta gäller även om tumörerna är små, varför man alltid bör sätta in behandling – men med vad?

– Det finns inga randomiserade data på dessa typer av cancer. Att behandla en sju millimeter stor tumör med kemoterapi verkar drastiskt, men vi vet att Herceptin verkligen fungerar och har haft stor inverkan. Så Herceptin med mindre intensiv kemoterapi kan vara det bästa sättet att behandla, säger Ian Krop.

Han tillägger att det finns en Dana Faber ledd trastuzumabstudie på behandling av lågrisktumörer vars resultat kommer att publiceras i NEJM inom de närmsta månaderna. Studien visar att om denna behandling ges är det en liten risk att cancer kommer tillbaka. Hälften av patienterna hade centimeterstora tumörer och resultaten visade tre års sjukdomsfri överlevnad, inga oväntade biverkningar och fördelaktiga resultat.

– Kanske har detta inte studerats under tillräckligt lång tid. Men med de få återfallen är detta lovande data, och en mycket rimlig behandling för små tumörer, säger Ian Krop. Han förtydligar att paklitaxel och Herceptin bör ges som adjuvant behandling vid alla HER2-positiva tumörer, men att undantag ibland kan göras vid de allra minsta tumörerna.

#### FLER ALTERNATIV FLER MÖJLIGHETER

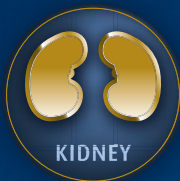
När Ian Krop sammanfattade forskningsläget idag valde han ut ett par punkter. Han påpekade att pertuzumab och trastuzumab emtansin har visat goda resultat i första respektive andra linjens behandling av spridd bröstcancer. I tredje linjen finns stöd för att behandling med trastuzumab eller lapatinib och kemoterapi har effekt och bör fortgå. CNS-metastaser är vanliga och fortfarande svåra att behandla framgångsrikt. Utvärderingar pågår av de senaste HER2-hämmarna, pertuzumab och trastuzumab emtansin, som adjuvant behandling.

– Vi har kommit långt i förståelsen av HER2-positiv bröstcancer och idag har vi flera behandlingsalternativ, men vi behöver fortfarande lära oss mer om hur vi på bästa sätt använder läkemedlen tillsammans och i sekvens, avslutade Ian Krop.

JOHAN LUNDBERG, MEDICINSK SKRIBENT  
FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON



Ny  
indikation!



KIDNEY



LIVER



THYROID



# Nu har Nexavar® (sorafenib) tre indikationer:

Avancerad njurcellscancer (juli 2006)

Levercellscancer (oktober 2007)

Differentierad  
tyreoideacancer (maj 2014)



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

 **Nexavar®**  
(sorafenib) tabletter

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

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

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

**Nexavar®** (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. **Rx. F. Indikationer:** Nexavar är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. Nexavar är även avsett för behandling av differentierad tyreoideacancer som är refraktär mot behandling med radioaktivt jod. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna av Nexavar är hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erytrodysestesi), hypertoni, diarré, illamående, kräkningar, obstipation, blödningar, fatigue, smärta, feber, hudutslag, alopeci, viktnedgång, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemi och hypokalcemi. De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertensiv kris. **Varningar:** Nexavar kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Vid behandling av tyreoideacancer bör nyttan för den enskilda patienten noggrant bedömas med hänsyn tagen till tumörstorlek, sjukdomssymtom och -progression. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Datum för senaste översyn av SPC:** Maj 2014. För prisuppgift samt övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se) **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.06.2014.1314 Juni 2014



Bilkörning och medicinering med opioider, antidepressiva, bensodiazepiner är ett föga studerat område. **Anders Widman** Öl vid palliativa teamet, Onkologkliniken i Gävle och **Stefan Bergström**, docent, Öl vid samma klinik presenterar en ny studie över bilkörning bland patienter inskrivna i palliativa teamet i Gävle.

**V**år studie med patienter inskrivna i palliativ vård i hemmet visar att ämnet är aktuellt. Av de tillfrågade patienterna är det 39% som kör bil regelbundet inklusive de som har förhoppning att köra.

Hela gruppen anser att det är viktigt att behålla körkortet även om det inte

används. Kunskap om lagstiftningen rekommenderas därför förskrivande läkare.

Bilkörning är en viktig del i svenskens liv, åtminstone utanför storstäderna. Svår sjukdom kan inskränka möjligheterna att köra bil, men drömmen om att åter kunna köra finns kvar långt efter inskrivning i palliativ vård. Vår studie

visar att 23 % av patienterna anser att de fortfarande kör bil under uppföljningstiden. Läger man till de som anger att de hoppas få köra igen stiger siffran till 39 %. Trenden är tydligare bland män än kvinnor.

De som kör bil är något piggare än de som avstår. De har något lägre medelålder



# BILKÖRNING BLAND PATIENTER INSKRIVNA FÖR PALLIATIV VÅRD

der och bättre funktionsstatus. Stabil medicinering tycks inte påverka körandet. När det gäller medicinering skiljer sig inte den körande gruppen i någon större utsträckning från övriga patienter. Man avstår sällan från medicin för att kunna köra bil. Tillgången till allmänna kommunikationer tycks inte heller spela någon roll. Individuella faktorer är avgörande för viljan, möjligheten och förmågan att köra.

Det finns inga undersökningar gjorda när det gäller palliativ vård och bilkörning. Kanske beroende på att frågan kan vara känslig för både patient och lä-

kare. I våra kontakter med patienterna har vi funnit att ämnet i hög grad är aktuellt även för anhöriga.

## **MATERIAL OCH METODER**

Palliativa teamet i Gästrikland arbetar med patienter i hemmet tillsammans med lokala distriktsköterskor. Vårt Upptagningsområdet är stad och landsbygd i Gästrikland och norra Uppland. Arbetet sker genom hembesök och telefonkontakter med inskrivna patienter där palliativa teamet fått remiss från slutenvården. (Huvudsakliga remittenter är kirurgkliniken, onkologikliniken,

lungkliniken och kvinnokliniken). Vissa patienter sköts också inneliggande, då på onkologikliniken där teamet har möjlighet att belägga några vårdplatser. Patienterna har i huvudsak cancerdiagnos och kort förväntad överlevnad. I vårt team är medelvårdtiden 3–4 månader med stor spridning.

Patienterna i studien har blivit tillfrågade om de vill medverka i samband med hembesök.

De har erhållit muntlig och skriftlig information om studien och skriftligt medgivande har insamlats från samtliga deltagare. Studien är godkänd av Regio-

nala Etikprövningsnämnden Uppsala (Dnr 2011/098).

Vid besöket hos patienten har en enkel enkät om körvanor presenterats och patienten har besvarat frågorna direkt. Enkäten har insamlats omgående. Samtliga enkäter har varit anonyma, endast nummerkodade för att möjliggöra uppföljning.

Patienter som angett att de kör har följts upp med en ny enkät vid nästa besök. 200 patienter har tillfrågats löpande, både inskrivna patienter och nybesök. Studien påbörjades den 5 sept 2011 och sista patienten togs in i studien 1 mars 2012. Studien upphörde sista april 2012.

Av uppgifter från anhöriga, vänner, hemtjänst eller hemsjukvård framkom senare att nio patienter ( varav fyra kvinnor) som sagt att de fortfarande körde, inte gjorde det.

#### SAMMANFATTNING AV RESULTATET

Vi har inte hittat några andra studier som direkt berör bilkörning och medicinering i palliativ vård. Vid undersökningen av patientgruppen som kör saknas diagnoserna lungcancer och bröstcancer och vi bedömer att det beror på att de remitteras till palliativa teamet sent i sjukdomsförloppet. Båda gruppernas funktionsstatus är också sämre än både den körande och icke körande gruppens värden.

Bortfallet i undersökningen bedöms rimligt eftersom bl a ca 25% av remitterade patienter dör inom en månad. Vår uppföljningsmetod har blivit för gles för att med någon säkerhet följa hur körför mågan förändras hos våra körande patienter. En övervägande majoritet av både män och kvinnor har körkort och vill ha det kvar och man upplever det viktigt för personligheten. Kvinnor som kör, tycks något försiktigare än män och har något bättre funktionsstatus.

Trots ett hyggligt funktionsstatus vid undersökningen avled ändå 48% av de körande under undersökningstiden. Det tyder på att gränsen mellan att köra och icke köra är flytande och kan ändras mycket snabbt över tiden.

Man kan också se att funktionsstatus vid inskrivning kan förbättras en period efter inskrivning i teamet. Det kan indikera att en del patienter blir piggare efter avbruten onkologisk behandling då

| Diagnos        | Antal alla(n) | körande |
|----------------|---------------|---------|
| Prostatacancer | 25            | 12      |
| Lungcancer     | 23            | 0       |
| Coloncancer    | 23            | 7       |
| Rectalcancer   | 12            | 6       |
| Pancreascancer | 12            | 3       |
| Bröstcancer    | 11            | 0       |

Tabell 1. De vanligaste diagnoserna i studien

|                | Män           | Kvinnor       |
|----------------|---------------|---------------|
| Antal (n)      | 90            | 83            |
| Medelålder     | 75 år         | 74 år         |
| Medianålder    | 77 (46-91 år) | 76 (41-94 år) |
| Ej körkort (n) | 5 (6%)        | 25 (31%)      |

Tabell 2. Totalt 173 patienter inkluderades, 90 män och 83 kvinnor.

|                            | Män   | Kvinnor |
|----------------------------|-------|---------|
| Kör fortfarande (n)        | 33    | 7       |
| Medelålder                 | 71 år | 65,6 år |
| Förhoppning om körning (n) | 17    | 10      |

Tabell 3. En dryg femtedel av patienterna, 40 personer, (angav att de fortfarande körde bil- eller ansåg att de fortfarande körde bil). Av dessa var sju kvinnor (medelålder 65,6 år), motsvarande medelålder för männen var 71 år. Ytterligare 27 personer varav tio kvinnor, hade en uttalad förhoppning om att kunna köra igen, dvs 39 %.

| Läkemedel           | Antal (n) |
|---------------------|-----------|
| Fentanylplåster     | 8         |
| Dolcontin           | 9         |
| Oxycodon            | 5         |
| Morfin              | 11        |
| Morfin v.b.         | 5         |
| Antidepressiva      | 33%       |
| Insomningstabletter | 20%       |

Tabell 4. Bland patienterna som körde hade 8 (20%) läkemedel för insomning och 13 (33%) hade vid behovs medicinering med bensodiazepiner. Vissa patienter utnyttjade flera preparat, medan sju (17,5%) av dem som körde inte tog några av dessa sederande läkemedelstyper. Sju patienter hade inga mediciner alls.

| Medelvärde | Män | Kvinnor |
|------------|-----|---------|
| Kör bil    | 1,6 | 1       |
| Kör ej     | 2,2 | 2,2     |

Tabell 5. Funktionsstatus enl WHO (Tabell 7) var klart bättre hos de som körde bil, jämfört med de som inte körde. Av männen har 3 funktionsstatus 3, övriga 1-2 och för män med körkort som ej kör är medelstatus 2,2 mot 1,6 för dom som kör.

| Medelvärde helår | 2007 | 2011 |
|------------------|------|------|
|                  | 2,6  | 3,0  |

Tabell 6. Vid inskrivning i palliativ vård fanns inga i grupp 1 vare sig 2007 eller 2011.

| WHO funktionsstatus                         |
|---------------------------------------------|
| 0 fullt frisk                               |
| 1 klarar lättare arbete                     |
| 2 sköter sig själv, kan inte arbeta         |
| 3 behöver hjälp, vilar mer än halva dygnet. |
| 4 sängliggande, helt hjälpbehövande         |
| 5 död                                       |

Tabell 7.

## “Man avstår sällan någon medicin för att kunna köra bil.”

många remisser till palliativa teamet skrivs.

De som kör finns både i stad och på landsbygd och hur ofta man körde varierade stort. Närmare hälften av de som kör anger att de inte har någon som kan köra åt dem.

Medicineringen av de körande patienterna skiljer sig inte påtagligt från hela gruppen.

Den totala användningen av starka opioider berörde 60-70% av hela patientgruppen som avled 2011. Morfindoserna varierar starkt precis som för hela patientgruppen. Stabil opioidmedicinering anses inte påverka körförmågan.<sup>2</sup>

Man har också nästan samma användning av antidepressiva oftast mirta-

zapin, 33% för körande mot 37% för hela patientgruppen år 2011. Antidepressiva med sederande effekt anses kunna för-sämra körförmågan åtminstone initialt.<sup>3</sup>

29% av alla patienter som avled under 2011 hade någon form av insomnings eller sömnmedel vilket är något mera än för den körande gruppen. De som kör tycks använda mindre mängder bensodiazepiner 33% mot 53 % och här räknas alltså även vid behovsmedicinering in. Det är heller ingen skillnad i medicinering mellan könen även om antalet körande kvinnor är betydligt färre.

En grupp patienter säger bestämt att de slutat köra och kan ofta ange när. För de övriga finns en mera flytande övergång mellan att köra regelbundet och

att hoppas kunna köra. Som orsaker till att man slutar köra anges oftast nedsatt ork och att man tar en ”paus” i körandet. Individuella faktorer är avgörande.

Vi känner inte till några olyckor hos patientgruppen. En patient blev anmäld till Länsstyrelsen sedan han inte velat avstå från bilkörning. Han visade sig ha hjärnmetastaser.

### RESULTAT OCH TABELLER

De vanligaste diagnoserna hos patienterna i studien är listade i Tabell 1. Noterbart är att ingen med lungcancer eller bröstcancer tillhör gruppen körande.

Av de 200 patienter som initialt tillfrågades, så deltog inte 27 patienter på grund av demens, språksvårigheter eller för att patienten var i för dåligt allmäntillstånd vid inskrivningstillfället, hann avlida eller där enkätundersökningen på annat sätt inte kunde fullföljas vid besök. En man tackade nej till att delta. Intresset för att svara på frågor kring bilkörning var genomgående stort. En viss skepsis kunde märkas inför risken att inte få köra men den försvann efter muntlig och skriftlig information.

27 (52) av de manliga patienter som inte körde längre hade kört så sent som under 2011 och för kvinnorna var motsvarande siffra 15 (50).

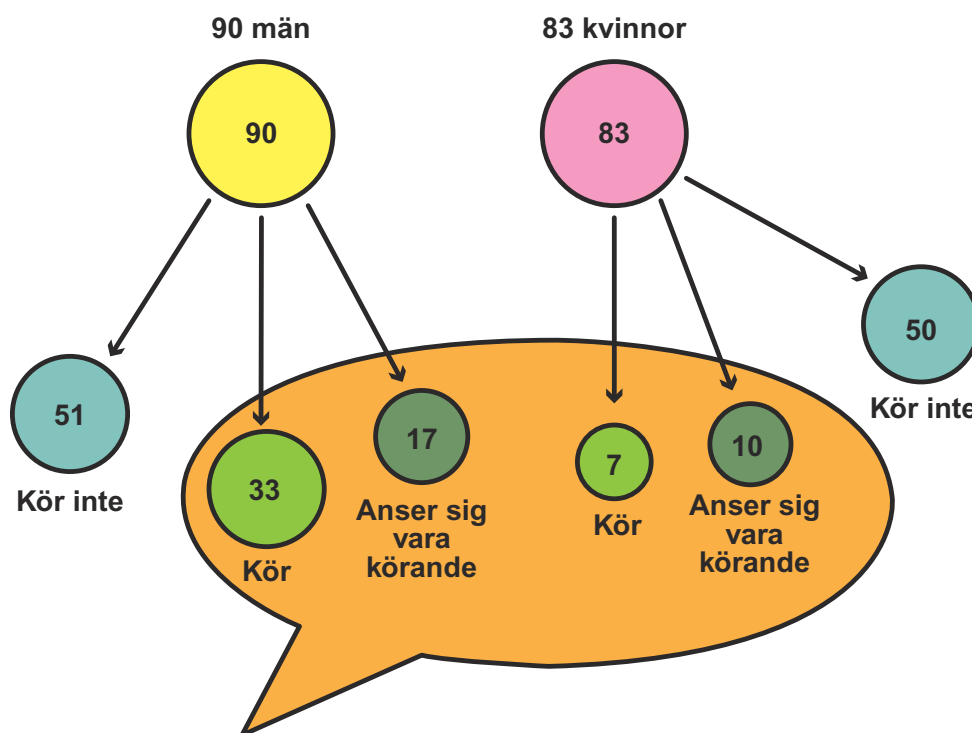
Praktiskt taget alla män och kvinnor i undersökningen tycker att det är viktigt att få behålla körkortet. Man anger främst legitimation som orsak men även drömmen att köra igen, bostadens läge, självkänsla, nödsituationer samt identiteten.

I studien har patienterna haft sitt körkort under lång tid, mellan 24 och 73 år med medianvärdet 50 år.

39 av samtliga svarar nej på frågan om någon anhörig kan köra åt dem men ofta finns en granne, vän, nämnd. 27 av samtliga har färdtjänst.

55 (41%) av 133 ej körande patienter avled under observationstiden och 19 (48%) av de 40 som körde avled under studien.

När det gäller medicinering av gruppen som kör så står 26 (65%) på starka långverkande opioider, varav 8 fentanylplåster, 9 har dolcontin samt 5 oxycodon och 11 har morfin vid behov, och 5 patienter har enbart morfin vid behov. Doserna varierar mycket. Fentanyl finns i doserna 24, 50, 125, 150, 200 och 250



Av de patienter som körde, dvs 40 st, fanns sådana som bor både på landsbygd och i stad och dom är spridda enligt befolkningens fördelning i upptagningsområdet. Patienterna anger att man kör ganska ofta och 13 anger dagligen medan 20 anger mellan 1-4 gånger per vecka och några glesare. (Tabell 3,5) 17 (40) anger att de inte har någon som kan köra åt dem och ingen har färdtjänst.

ug, och oxycontin 80, 20, 10 mg dolcontin mellan 20, 40, 60, 80, 120 mg per dygn. Det är ingen skillnad mellan män och kvinnor.<sup>1</sup>

13 av patienterna i studien fick antidepressiva i form av mirtazapin, men även citalopram förekom. Det betyder att 33% av de som körde hade någon form av antidepressiv behandling.<sup>2</sup>

#### KLINISKA IMPLIKATIONER

Bilkörning är aktuellt även för cancerpatienter i palliativt skede. Det kan vara viktigt att komma ihåg i klinisk vardag. Bilkörning är för många en viktig del i det hopp även en palliativ patient bär

på. Den individuella situationen för varje patient är avgörande för möjligheten att köra. Förutsättningen för att kunna köra säkert i trafiken kan variera kraftigt över kort tid. Läkare bör läsa det trafikmedicinska kapitlet i FASS för att bättre förstå reglerna kring tung medicinering och trafik. Kanske bör man i likhet med vad som finns i Storbritannien (NHS) skapa en patientinformation att kunna ge vid läkarbesök.<sup>1</sup>

#### REFERENSER

1) Strong pain killers and driving: Palliative Care Guidelines: Patient information – Driving

2) Vainio A, Ollila J: Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia Lancet 1995; 346, 677-70

3) Wingen M, Bothmer J... Actual driving performance and psykomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. J Clin Psych 2005 Apr;66(4):436-43

4) Widman A, Bergström S. Driving for patients in palliative care a reality? Springer plus. 2014;3:79. Läkemedelsboken Webkapitel om trafik och läkemedel 2011

ANDERS WIDMAN, ÖL VID PALLIATIVA TEAMET, ONKOLOGKLINIKEN I GÄVLE  
ANDERS.WIDMAN@LG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT, ÖL VID ONKOLOGKLINIKEN OCH PALLIATIVA TEAMET GÄVLE  
STEFAN.BERGSTROM@LG.SE



# KEMOTERAPI OCH ILLAMÅENDE. VILKEN STEROID GER DU DIN PATIENT?



## DEXAMETASON ABCUR

- Den enda glukokortikoidtabletten i Sverige med indikationen "profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt".
- För profylax och terapi av cytostatikainducerad kräkning ges 8 mg oralt dagen före planerad cytostatikabehandling\* vilket motsvarar 2 tabletter Dexametason Abcur 4 mg.
- 8 mg dexametason motsvarar 8 mg betametason.

**H02AB02 (dexametason) Rx.F Dexametason Abcur ingår i läkemedelsförmånerna med följande begränsning:**  
**Subventioneras endast när andra kortikosteroider inte kan användas.** Glukokortikoid. Namn: Dexametason Abcur  
tablett 1 mg, 4 mg. Indikation: Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid. Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör. Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd. Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt. Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen. Utsättning: Bör ske successivt efter en längre tids behandling. Hastigt utsättande kan leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen. Produktresuméns senaste översyn 2013-10-07. För fullständig information och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). [www.abcur.se](http://www.abcur.se)

\* För fullständig information angående dosering var god se [www.fass.se](http://www.fass.se).

**ABCUR**  
Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga



**KLL-EXPERT KOMMER ATT SAKNA PATIENTERNA:**

*Efter pensionen känns det viktigt  
att knyta bra kontakter*

Det är med blandade känslor som professor Eva Kimby går i pension från hematologkliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och Huddinge. Visserligen kommer hon att fortsätta med forskningsdelar av sitt jobb så förändringen blir inte så dramatisk, men klinikdelen lämnar hon nu bakom sig efter över 40 läkarår.

– Jag kommer att sakna patienterna! säger hon.

Professor Eva Kimby reser mycket i jobbet, men hennes bästa reseminne är från en mer privat resa. "Jag och min dotter galopperade fram på stranden på Santa Margarita i Venezuela, det är ett av mitt livs lyckligaste ögonblick", säger hon.

**O**nkologi i Sverige träffar Eva Kimby en dryg vecka innan hon tar emot en patient för sista gången. Hon är 67 år och säger att den förestående pensioneringen känns som en milstolpe.

– Nu kommer jag att bestämma mer över min tid. Det är en stor förändring.

Som hematolog möter hon människor med allvarliga sjukdomar. Arbetet med patienterna är för henne något som berikar, men som också kan kännas som ett tungt ansvar. Därför tror hon att saknaden efter patientkontakterna kan komma att blandas med en viss lättnad.

Inför intervjun kommer hon oss snabbt till mötes i folkvimlet i den breda korridoren på Huddinge sjukhus, bärande på ett par välfyllda väskor som matchar de röda skorna.

– Jag bär alltid med mig en massa som jag ska läsa. Det kommer så mycket nytt inom mina områden hela tiden och jag läser hellre på papper än på datorn, förklarar hon.

Hennes specialområden är lymföida maligniteter av B-cellstyp, som kronisk lymfatisk leukemi och olika typer av lymfom. Tack vare en intensiv forskning som hon själv i högsta grad bidragit och bidrar i utvecklas behandlingsmöjligheterna på dessa områden snabbt.

## *att hjälpa de yngre forskarna*

Vid exempelvis kronisk lymfatisk leukemi, KLL, den vanligaste leukemin i västvärlden, var symtomlindring med cytostatikumet klorambucil under flera decennier den dominerande farmakologiska behandlingen. I dag finns betydligt fler

läkemedel – och kombinationer av dessa – att välja mellan för olika typer av KLL och för olika stadier av sjukdomen. Bland nytillskotten finns immunmodulerande medel och så kallad målstyrd behandling med monoklonala antikroppar. Eva Kimby var med och drog i gång de nordiska studier som ledde till att antikroppen rituximab inkluderades i arsenalen för indolenta lymfom. Även andra läkemedel har visat sig vara värdefulla och nyligen godkändes exempelvis kinashämmaren idelalisib av EU-kommissionen för behandling av KLL och follikulärt lymfom.

Att möjligheten till individualiserad behandling ökar är en stor fördel eftersom KLL är en heterogen sjukdom med ett mycket variabelt förlopp. Med dagens behandling kan många patienter uppnå långa remissioner med symtomfrihet, även om sjukdomen fortfarande inte botas.

– Jag minns så väl en ung patient som jag mötte som medicine kandidat på Södersjukhuset. Patienten hade leukemi och hennes läkare berättade för mig att de inte hade någon behandling att ge henne, säger Eva Kimby.

– I dag kan vi behandla alla patienter, även när de får återfall finns bra behandlingar att ge. Det är verkligen en mycket positiv utveckling.

#### FICK BARN TIDIGT

En rask promenad har förflyttat oss till en sittgrupp i entréhallen till forskningscentret Novum mitt emot sjukhuset. Vi slår oss ned i läderfåtöljerna på det blanka stengolvet och Eva Kimby berättar om sin bakgrund och yrkeskarriär. Det är berättelsen om en person som går helhjärtat in för saker och ting och inte i första taget låter sig hindras av motstånd, snarare tvärtom. Hon växte upp i en icke akademisk miljö i Älta i Stockholms södra utkant och var först i släkten med att söka in vid universitet. Efter sex månader på psykologlinjen i Uppsala tröttnade hon på den mycket teoretiskt inriktade undervisningen – ”jag hade trott att det skulle handla om människor” – och bestämde sig för att bli läkare.

Under läkarutbildningen vid Karolinska Institutet 1967-74 träffade hon sin make Anders, som är violinist och spelade i Kungliga Filharmoniska orkestern. De fick sitt första barn medan Eva fortfarande gick på utbildningen, nummer två kom under hennes AT-tjänst och sedan nummer tre. Med hjälp av beslutsamhet, flexibilitet och olika specialarrangemang kunde hon kombinera utbildning och karriärstart med graviditeter och rollen som småbarnsmamma. Ofta kunde hon och hennes man dela på ansvaret genom att de hade så olika arbetstider.

– Jag var jättetidigt på jobbet och han jobbade på kvällarna. Han turnerade mycket och jag började inte resa i jobbet förrän barnen var större, berättar hon.

I dag är de två sönerna och dottern vuxna och har valt andra yrkesvägar än sina föräldrar.

#### BYGGDE UPP HEMATOLOGKLINIK

Redan under grundutbildningen var hematologi ett av de områden hon fastnade särskilt för. Hon gjorde sin specialistutbildning i internmedicin vid Danderyds sjukhus där hon arbetade inom bland annat neurologi, kardiologi och nefrologi. 1981 blev hon färdig specialist i internmedicin och fyra år

senare specialist i hematologi. Eva Kimby var med under uppbyggnaden av en hematologiklinik på Danderyds sjukhus under 1980-talet och under tiden växte hennes forskningsintresse fram. Hon hade nyligen fött sitt tredje barn när en professor på Radiumhemmet ringde och frågade om hon ville ta sig an ett doktorandprojekt om leukemi. Hon tog med sig babyn i en korg till mötet med professorn och var snart i gång med projektet. 1989 disputerade hon och fortsatte sedan att forska parallellt med klinikjobbet och undervisning. 1994 fick hon en docentur och året därpå värvade professor Gösta Gahrton Eva Kimby från Danderyd till hematologen vid Huddinge sjukhus och till Karolinska Institutet.

Efter ett kortare gästspel som överläkare vid Södersjukhuset rekryterades hon tillbaka till sin gamla klinik som då hade slagits ihop med hematologikliniken vid Karolinska i Solna. Sedan 2007 arbetar hon vid denna sammanslagna enhet och delar sin tid mellan mottagningarna i Solna och Huddinge. År 2012 utnämndes hon till adjungerad professor i hematologi.

På frågan vad hon är mest stolt över under sitt yrkesliv svarar hon efter en stunds eftertanke:

– Jag har alltid satt patienten i främsta rummet, även när det betytt att man tappar tid på forskningssidan.

Hennes patientfokus gör det svårt att acceptera de förändringar av läkarrollen som gör att administration fyller allt mer av arbetstiden. Hon har ibland problem med att vara lojal mot beslut om förändringar av vården som hon tycker är felaktiga.

– Ett bekymmer för mig är, som för alla läkare, en ökad administrativ börda och att yrkesprofessionens roll försvagats. Vi läkare måste sätta det rent medicinska främst och kunna stå upp för det.

#### KAN KNYTA IHOP

När Eva Kimby ska beskriva sig själv som forskare säger hon:

– Jag är främst en kommunikationsperson, ingen labbperson.

Hennes förmåga att se de stora dragen inom ett område och att knyta ihop olika perspektiv, forskningsområden och personer är en styrka som hon använder i smått och stort. Till vardags förflyttar hon sig ofta mellan sjukhuset och forskningscentret, mellan patienterna och laboratoriet där forskarna i hennes grupp arbetar.

– Bland mina viktigaste insatser som forskare är att jag hjälper till att förena kliniska erfarenheter, klinisk forskning och laboratorieforskning, förklarar hon.

Hon har publicerat omkring 150 vetenskapliga artiklar tillsammans med sin egen eller andra forskargrupper och varit huvud- eller medprövare i en lång rad kliniska behandlingsstudier när det gäller bland annat kronisk lymfatisk leukemi och lymfomsjukdomar. En blodcancersjukdom som blivit ett specialintresse för henne är Waldenströms sjukdom, eller Waldenströms makroglobulinemi, en ovanlig kronisk lymfoproliferativ sjukdom som först beskrevs av professor Jan Waldenström 1944.

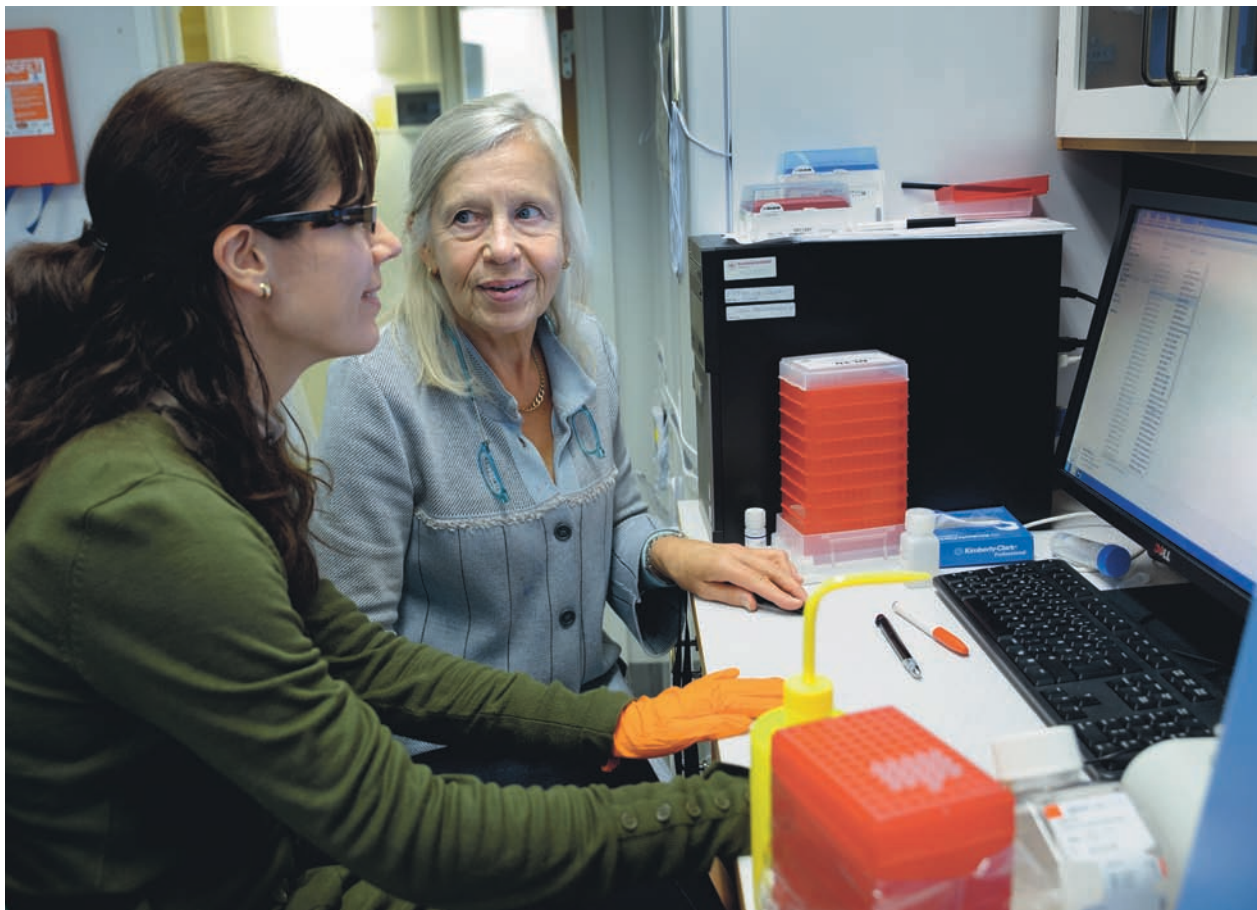
Eva Kimby har också bidragit till kunskapsutvecklingen på många andra sätt än med egna forskningspublikationer. Hon var bland annat en av initiativtagarna till den svenska KLL-gruppen och till det nationella kvalitetsregistret för KLL. Hon har också engagerat sig mycket i riktlinjearbete



**Approaching patients' needs  
through science.**

**Committed to oncology  
since the 1970's.**

ONT162.620.011\_05/14\_SE



Eva Kimby och hennes post doc Aleksandra Krstic, från Serbien, reser nu en hel del tillsammans. "En viktig uppgift för mig nu är att bidra till att de yngre forskarna kan knyta bra kontakter", säger Eva Kimby.

för att få en mer enhetlig behandling vid olika hematologiska sjukdomar. Både i Sverige och internationellt har hon haft och har fortfarande ledande poster i många vetenskapliga kommittéer och liknande organ. En uppdragstyp som hon gärna fortsätter med är att vara oberoende expert i säkerhetskommittéer för kliniska prövningar.

– Det är ett väldigt viktigt och spännande arbete där man ofta måste ta ställning till svåra etiska frågor.

#### HJÄLPER DE YNGRE FORSKARNA

Eva Kimby har varit med och arrangerat flera stora vetenskapliga möten och medverkat som föreläsare på ännu fler, runt om i världen. Att den som ser sig som en kommunikationsperson reser mycket är logiskt och hennes lista med besökta länder och världsdelar är lång. Kvällen före intervjun flög hon hem från ett vetenskapligt möte i Istanbul. Som vanligt har hon inte hunnit se särskilt mycket av resmålet.

– Jag hade tänkt gå ifrån konferensen ett tag och titta på staden, men det blev inte av. Programinnehållet var så intressant, jag ville höra alltihop, berättar hon.

När Eva Kimby fyllde 65 år gick hon ned i arbetstid med 25 procent. Den ökade fritiden har hon bland annat använt

till att umgås med barnbarnen och det ser hon fram emot att göra ännu mer nu när hon går i pension fullt ut. Kanske kan hon en dag också förverkliga drömmen om att ha hästar på den lilla 1700-talsgård i Roslagen som hon och maken tillbringar så mycket tid som möjligt på.

Fast mycket av sin tid kommer hon även i fortsättningen att använda i forskningens och undervisningens tjänst. Hon kommer att fortsätta med kandidatundervisning och handledaruppdrag. Och hon kommer att fortsätta att arbeta tillsammans med sin forskargrupp vid Centrum för hematologi och regenerativ medicin, HERM, som har sina lokaler vid Novum.

– En viktig uppgift för mig nu är att bidra till att de unga forskarna kan knyta bra kontakter som de får nytta av framöver, säger Eva Kimby.

Hon är tacksam över att ha ett arbete som engagerar henne så mycket att hon gärna fortsätter:

– Hematologin är så intressant och det händer så mycket hela tiden. Jag har alltid tyckt om att lära mig nya saker och det gör jag fortfarande.

TEXT: HELENE WALLSKÅR  
FOTO: BOSSE JOHANSSON



# Vectibix®

panitumumab

TARGETED  
PERSONALISED  
MEDICINE.



~6 MÅNADERS FÖRLÄNGD  
MEDIANÖVERLEVNAD  
VID TILLÄGG AV VECTIBIX®  
TILL FOLFOX I FÖRSTA LINJEN

-26 mån jmf med 20,2 mån,  $p = 0,04^{1,2}$

**Vectibix® (panitumumab) R<sub>x</sub> EF, ATC-kod L01XC08**

**Indikation:** Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS: • i första linjens behandling i kombination med FOLFOX • i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling • som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.

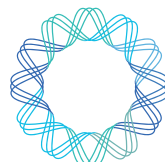
**Kontraindikation:** Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för • patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt • patienter med interstitiell pneumonit eller lungfibros. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 04/2014. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

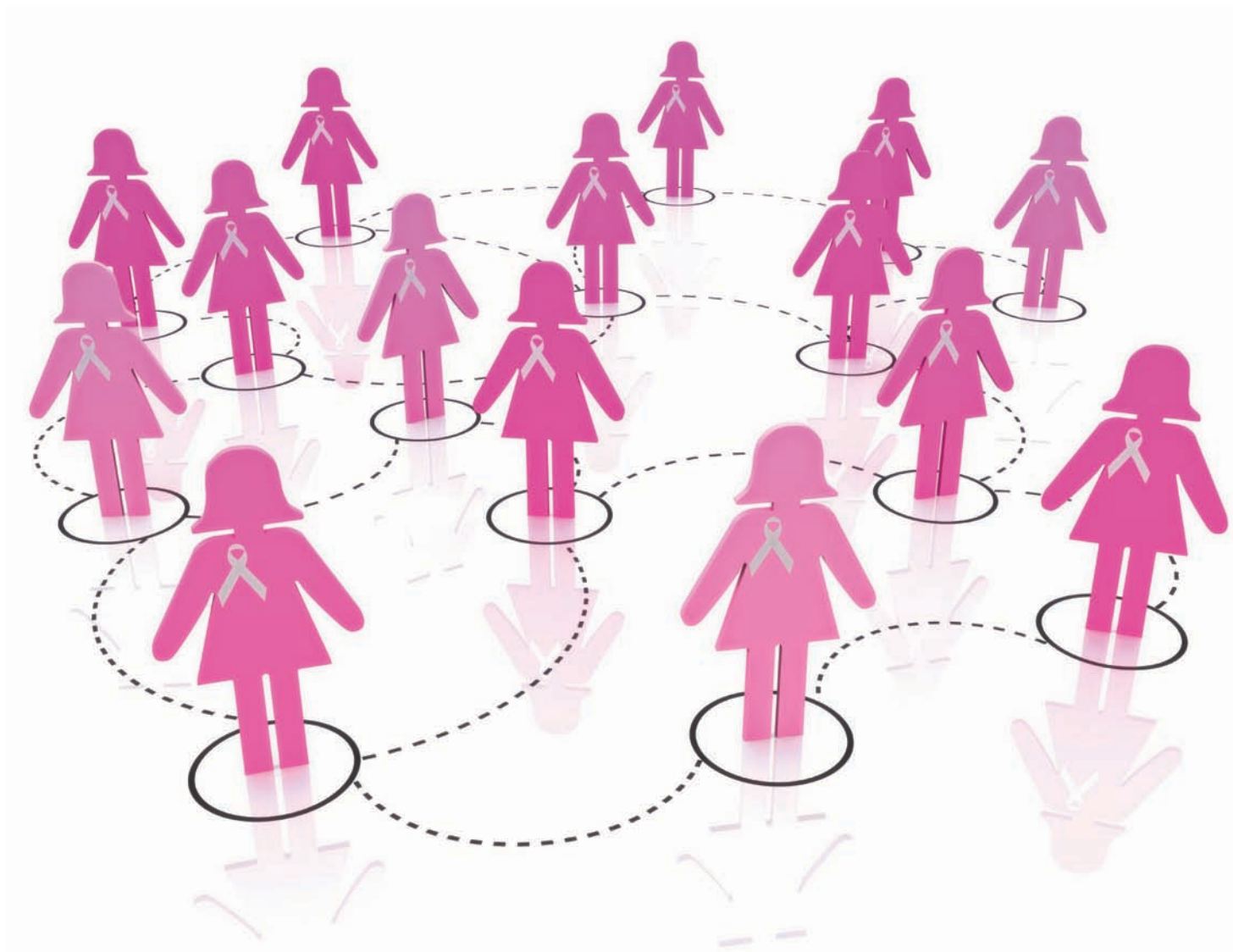
1) Vectibix® produktresumé, Amgen 04/2014 [www.fass.se](http://www.fass.se)

2) Douillard J-Y et al. N Engl J Med 2013;369(11):1023–1034.

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



**BIOTECHNOLOGY  
BY AMGEN®**



## NATIONELLT REGISTER BEHÖVS ÄVEN FÖR METASTASERAD BRÖSTCANCER

– *ledande expert kräver insatser för de hårdast drabbade kvinnorna*

– Det saknas för närvarande ett nationellt register för uppföljning av kvinnor med spridd bröstcancer. Därför har vi svårt att utvärdera långsiktiga effekter av de många nya behandlingar som ges till kvinnor som drabbas av återfall och metastaser. Det säger **Elisabet Lidbrink**, överläkare i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, som uppmanar den nye sjukvårdsministern att ge Socialstyrelsen i uppdrag att inrätta ett sådant register. Hon pekar på att ett välfungerande datasystem för detta ändamål sedan fem år tillbaka används i Uppsala.



"Behovet av ett nationellt register är särskilt stort vid spridd bröstcancer. Bristen på uppföljande registerdata gör att vi har otillräcklig information om de cirka 1 500 kvinnor som varje år drabbas av återfall och metastaser", säger Elisabet Lidbrink, överläkare i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset. Foto: Bosse Johansson.

**D**et nationella bröstcancerregistret omfattar så gott som alla nya fall av primär bröstcancer. En stor mängd data om diagnos, tumörtyp, behandlingar, effekter och biverkningar registreras, men inrapporteringen av uppgifter efter de primära behandlingarna är bristfällig. Det saknas till exempel data om långtidsresultat och hur de respektive behandlingarna påverkar överlevnaden.

Behandlingen av metastaserad bröstcancer har successivt blivit allt bättre, och idag används många olika nya läkemedel och terapiformer. Allt fler kvinnor lever därför länge med spridd sjukdom, men det saknas systematisk registrering av vilka behandlingar de får, hur effektiva de är och vilka biverkningar de medför. Randomiserade studier ger vik-

tig information, men det är mindre än tio procent av kvinnor med spridd bröstcancer som ingår i kliniska studier.

#### **"SÄRSKILT STORT BEHOV VID SPRIDD BRÖSTCANCER"**

– Bristen på uppföljande registerdata gör att vi har otillräcklig information om de cirka 1 500 kvinnor som varje år drabbas av återfall och metastaser, säger Elisabet Lidbrink. Som det nu är krävs det ett mycket tidskrävande arbete med genomgång av enskilda journaler för att få fram exempelvis data om vilka behandlingar som respektive patient har fått. De datajournalssystem vi använder är inte tillräckligt sökbara för att vi någorlunda snabbt ska kunna få fram översiktliga uppgifter om till exempel hur

många patienter som står på ett visst läkemedel, hur länge de har fått behandlingen och hur den fungerat.

– Behovet av registerdata är särskilt stort när det gäller kvinnor med spridd bröstcancer, där det finns så många terapialternativ, fortsätter Elisabet Lidbrink. Det finns kvinnor som under årtionden har genomgått sammanlagt tio behandlingslinjer, men idag har vi svårt att få överblick över resultaten. En systematisk kartläggning av effekter och biverkningar skulle ge läkarna mycket värdefull klinisk information och bland annat underlätta val av behandling.

#### **"KAN BIDRA TILL MER JÄMLIK VÅRD"**

Elisabet Lidbrink påpekar också att sådana registerdata ger möjlighet att jäm-



I Uppsala finns sedan sex år ett välfungerande system för uppföljning. "Tack vare det har vi kunnat sammanställa studier gällande bland annat resultaten av cytostatikabehandling vid spridd bröstcancer och hur det har gått för de patienter som fått hjärnmetastaser", säger överläkare Henrik Lindman, initiativtagare till satsningen. Foto Fredrik Hjerling.

föra hur spridd bröstcancer behandlas i olika delar av landet och hur väl klinikererna följer de terapirekommendationer som finns. Det kan bidra till att bröstcancervården blir mer jämlik och till att regionala skillnader minskar.

– Detta har även en ekonomisk aspekt. Många av de nya läkemedlen mot metastaserad bröstcancer är mycket dyra, och det är därför viktigt att vi använder skattepengarna på rätt sätt. Ett register kan hjälpa oss att utvärdera vilka läkemedel som fungerar bäst och som dessutom är kostnadseffektiva, säger Elisabet Lidbrink.

– Det är dock viktigt att arbetsgivarna förstår att det krävs extra resurser och stora arbetsinsatser för att bygga

upp och driva den här typen av register, fortsätter hon. Stressade läkare ska inte behöva ägna timmar av arbetsdagen för att fylla i formulär och mata in datauppgifter, utan det kan till stor del skötas av andra personalkategorier.

#### **VÄLFUNGERANDE SYSTEM ANVÄNDS I UPPSALA**

Enligt Elisabet Lidbrink finns det på flera håll i landet ansatser till liknande register, men som regel har ett heltäckande angreppssätt saknats. Som ett lysande undantag nämner hon Akademiska sjukhuset i Uppsala, där man sedan år 2009 har en välfungerande registrering av vad som händer med alla kvinnor med bröstcancer som drabbas av metastaser.

Initiativtagare till detta är Henrik Lindman, överläkare vid institutionen för radiologi, onkologi och strålningsvetenskap, enheten för onkologi, Akademiska sjukhuset. Han är även med i styrgruppen för det svenska nationella bröstcancerregistret och ansvarig redaktör för dess senaste årsrapport.

– Redan på 90-talet försökte vi bygga upp ett datoriserat register men det föll på att datasystemen på den tiden var förhållandevis primitiva, berättar Henrik Lindman. Det nuvarande nationella bröstcancerregistret har mycket god täckning och registrering för det primära omhändertagandet, men data om uppföljning och återfall är bristfälliga. En orsak är att det genereras så många

# Höj standarden: **15,7 månaders ökad överlevnad är lika stort som det låter.**<sup>1-9\*</sup>

Under ESMO-kongressen 2014 (*European Society For Medical Oncology*) i Madrid kunde forskarna presentera den slutgiltiga analysen av överlevnadsdata för Perjeta\* från registreringsstudien CLEOPATRA<sup>1,2</sup>.

Resultatet är den största överlevnadsvinst man hittills visat för patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer i en klinisk studie<sup>1</sup>. Patienter som fick Perjeta i kombination med Herceptin® (*trastuzumab*) och docetaxel hade en förlängd överlevnad på 15,7 månader jämfört med de patienter som bara fick Herceptin och docetaxel<sup>1</sup>.

Medianöverlevnaden vid behandling med Perjeta i kombination med Herceptin och docetaxel var 56,5 månader jämfört med 40,8 månader för behandling utan Perjeta<sup>1</sup>.

Idag är Perjeta rekommenderat som första linjens behandling vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer av Socialstyrelsen, NLT-gruppen och SweBCG<sup>3-9</sup>.

\* Perjeta + Herceptin + docetaxel jämfört med behandling med enbart Herceptin + docetaxel

**Perjeta®** (pertuzumab), L01XC13, 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiskt medel, monoklonal antikropp. **Indikation:** Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt reciderande icke resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserade sjukdom. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot pertuzumab eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktigheter se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Dosering:** Den rekommenderade initiala laddningsdosen av Perjeta är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-726 12 00, [www.roche.se](http://www.roche.se). För fullständig produktinformation och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Senaste produktresumén:** September 2013.

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

Perjeta skall undvikas under graviditet. Det finns begränsad mängd data från användning av Perjeta hos gravida kvinnor och en säker användning av Perjeta under graviditet och amning har inte fastställts. Fastställ graviditetsstatus före behandling inleds med Perjeta. Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Perjeta och till och med 6 månader efter sista Perjetadosen. Patienter vilka blir gravida under pågående Perjetabehandling eller inom 6 månader efter den sista Perjetadosen skall utvärderas noggrant avseende oligohydramnios. Om Perjeta används under graviditet eller om patienten blir gravid under pågående Perjetabehandling eller inom 6 månader efter den sista Perjetadosen, uppmanas hälso- och sjukvårdspersonal att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) och/eller till Roche AB på telefonnummer 08-726 12 00. Ytterligare information kommer att efterfrågas vid graviditet under pågående Perjetabehandling och under spädbarnets första levnadsår. Det kommer att hjälpa Roche att bättre förstå Perjetas säkerhetsprofil och tillhandahålla adekvat information till sjukvårdsmyndigheter, hälso- och sjukvårdspersonal och patienter.

**Referenser:** **1.** Swain S, et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T) and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). Abstract presenterat på: 39th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; 2014; 28 september, Madrid, Spanien. **2.** Swain SW et al. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71. **3.** Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancer 2014 – Stöd för styrning och ledning. **4.** NLT-gruppen. Rekommendation, oktober 2013. [http://www.skl.se/vi\\_arbetar\\_med/halsaochvard/lakemedel/nlt/rek](http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsaochvard/lakemedel/nlt/rek). **5.** Svenska Bröstcancergruppen. Nya viktiga mediciner, augusti 2013. [www.swebcg.se/index.asp?P=Nya\\_Viktiga\\_Mediciner](http://www.swebcg.se/index.asp?P=Nya_Viktiga_Mediciner). **6.** Regionala expertgruppen för bedömning av cancerläkemedel 13-10-10 Pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab och docetaxel för behandling av HER2-positiv metastaserad bröstcancer. **7.** Västra Götalandsregionen, Protokoll från hälso- och sjukvårdsutskottet, 2013-12-18 S217 Ordnat införande av nya läkemedel, metoder, och riktlinjer 2013, etapp 2. **8.** Regionalt cancercenter Uppsala-Örebro. Bröstcancer Regionalt vårdprogram april 2014-05-16. **9.** Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för onkologiska och hematologiska sjukdomar, 2013-10-21.

nya och ofta komplicerade data vid spridd bröstcancer, och det är ett stort jobb att löpande registrera dessa, särskilt när klinikerna redan har bristande resurser. För att det ska fungera krävs både bra datasystem och att landstingen är villiga att tillföra extra medel för denna verksamhet.

### HITTILLS 3 000 PATIENTER I DATASYSTEMET

Henrik Lindman började år 2008 samarbeta med ett privat dataföretag som utvecklat en plattform, RealQ, som kan integreras med journalsystem och användas för beslutsstöd, kvalitetssäkring och uppföljning inom vården. År 2008 vann RealQ första pris i Dagens Medicins och Computer Swedens "Sjukvårdens IT-pris" (kategorin Nationella vårdstöd/samarbete över vårdgränserna). En RealQ-applikation för uppföljning av HIV-patienter används idag på samtliga HIV-mottagningar i Sverige, och det finns flera applikationer för andra sjukdomar.

– Plattformen är särskilt användbar för kroniska sjukdomar och lämpar sig därför väl för uppföljning av bröstcancerpatienter, säger Henrik Lindman. I bröstcancerapplikationen, som fungerar som ett journalstöd, registrerar vi alla tänkbara variabler: vilket läkemedel patienten får, när behandlingen började och när den avslutades, respons eller inte, effekter och biverkningar, labb-värden, röntgenresultat och så vidare.

Hittills ingår cirka 3 000 kvinnor med bröstcancer i det datasystem som används i Uppsala. Data från samtliga patienter registreras, men den information som gäller de kvinnor som får återfall är enligt Henrik Lindman särskilt värdefull. Läkaren kan på dataskärmen få en grafisk bild över patientens sjukdomshistoria, och förloppet går att jämföra med behandlingsresultaten för andra kvinnor på kliniken som får samma typ av terapi. Alla uppgifter kan också exporteras vidare till nationella bröstcancerregistret.

### STÖD I DEN KLINISKA VARDAGEN

*Vad är den största nytta som ni hittills har haft av registreringen?*

– Den största fördelen är att systemet ger så bra stöd i den kliniska vardagen, svarar Henrik Lindman. Jag använder det dagligen, framför allt inför svåra be-

slut om vilken behandling som bör väljas. När man tolkar och analyserar data i registret hittar man ofta överraskningar, till exempel om hur respektive behandling har fungerat för olika undergrupper av patienter. Med hjälp av detta system har vi sammanställt studier gällande bland annat resultaten av cytostatikabehandling vid spridd bröstcancer och hur det har gått för de patienter som fått hjärnmetastaser.

*Klagar inte läkarna på det extraarbete som registreringen innebär?*

– Jo, kanske i början, men snart inser de att registreringen och datasystemet ger ett så bra beslutsstöd att de sparar in den tiden när de jobbar med patienterna, säger Henrik Lindman. Själv fyller jag i uppgifterna direkt i datorn, men det kan också göras manuellt i formulär och sedan matas in. Patienterna fyller själva i en blankett gällande biverkningar. För inmatningen av data har vi omväxlande haft hjälp av forskningssjuksköterska, sekreterare, sjuksköterska och ibland extraanställd personal. Det behövs en person som på halvtid stöttar systemet för att det ska fungera bra, och resurser för en sådan halvtidstjänst finns normalt inte i klinikernas budget.

*Hur finansierar ni då datasystemet?*

– Det har varit svårt att få anslag från landstinget, men vi har lyckats få läkemedelsbolag att finansiera en halvtidstjänst. Självla licensen för dataprogrammet kostar cirka 80 000 kronor per år, vilket är en jämförelsevis liten summa i sådana här sammanhang.

### SKA CHEFER ELLER ANVÄNDARE BESTÄMMA?

*Tror du att detta eller liknande system som även omfattar registrering av kvinnor med metastaserad bröstcancer så småningom kommer att användas i hela landet?*

– Som jag ser det behövs det inget nytt separat register utan det bästa vore om det nationella bröstcancerregistret kan utökas med fler variabler som möjliggör uppföljning även av spridd bröstcancer. Ett problem är att de datajournalsystem som idag används på de flesta sjukhus i Sverige är så pass omoderna. Det finns betydligt bättre men de är också mycket kostsamma.

– Själv tror jag på den modell vi har, ett bra journalstöd med ett system som

automatiskt kan exportera data till regionala cancercentra och nationella bröstcancerregistret. Hur bra och användarvänligt ett framtida utökat bröstcancerregister kan bli beror till stor del på vilka som får bestämma om hur det ska utformas – om det blir chefer högt uppe i organisationerna eller om det blir vi som jobbar i den kliniska vardagen, konstaterar Henrik Lindman.

ANDERS NYSTRAND,  
LEG LÄKARE OCH  
FRILANSSKRIBENT





# FEM ANLEDNINGAR ATT FÖRSKRIVA DEXAMETASON ABCUR

## TERAPEUTISKA INDIKATIONER

Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid.

Hjärnödemed eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör.

Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd.

Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt.

Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen.

### Ekvivalenta dosmängder

- Dexametason är ungefär ekvivalent med betametason mg för mg.
- Dexametason är 4-6 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon.
- Dexametason är 6-8 gånger mer potent än prednisolon och prednison.
- Dexametason är 25-30 gånger mer potent än hydrokortison.
- Dexametason är ca 35 gånger mer potent än kortison.

**H02AB02 (dexametason) Rx.F Dexametason Abcur ingår i läkemedelsförmånerna med följande begränsning:**  
**Subventioneras endast när andra kortikosteroider inte kan användas.** Glukokortikoid. Namn: Dexametason Abcur tablett 1 mg, 4 mg. Indikation: Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid. Hjärnödemed eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör. Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd. Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt. Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen. Utsättning: Bör ske successivt efter en längre tids behandling. Hastigt utsättande kan leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen. Produktresuméns senaste översyn 2013-10-07. För fullständig information och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). [www.abcür.se](http://www.abcür.se)

••• snabbspår

# MAKROSKOPISK HEMATURI

– varningsflagga för urologisk cancer



Skånes universitetssjukhus har startat ett snabbspår för att utreda hematuri. De första resultaten är mycket lovande. **Fredrik Liedberg** och **Mef Nilbert** vid RCC Syd har intierat projektet i nära samverkan med Skånes Universitetssjukhus.

**H**ematuri är ett alarmsymtom som signalerar hög risk för urologisk tumörsjukdom. I syfte att effektivisera hematuriutredning har Skånes Universitetssjukhus startat ett snabbspår för utredning – Röda Telefonen. De första resultaten från projektet visar hög träffsäkerhet med urologisk sjukdom hos 2 av 3 patienter.

#### ALARMSYMTOM

Alarmsymtom på cancer är viktiga att känna igen och utreda korrekt. Majoriteten av patienter med cancer söker först i primärvården. Nästan hälften av patienterna söker på grund av ett alarmsymtom, medan resterande del uppvisar allmänsymtom eller specifika symtom.<sup>1,2</sup> Flera studier har visat låg kännedom om alarmsymtom på cancer i befolkningen.<sup>3,4</sup> Endast tre av fyra patienter med alarmsymtom har i en studie från Danmark sökt vård. Hälften av alla patienter med alarmsymtom väntade en månad innan de sökte vård.<sup>5</sup>

Individer från grupper med lägre socioekonomisk status, män och äldre personer har i flera studier visat lägre kännedom om alarmsymtom. Patienter som inte känner igen alarmsymtom har en längre tid till diagnos.<sup>6</sup> Medianåldern hos patienter med alarmsymtom är 70 år.<sup>2</sup> Generellt är det positiva prediktiva värdet för ett alarmsymtom högre om det är nytillkommet och uppträder i högre ålder. Av patienter med alarmsymtom söker 20-30% flera gånger för alarmsymtom. Upprepade konsultationer kopplas till ökade cancerrisker – vid två eller fler konsultationer fördubblas andelen patienter med en cancerdiagnos. För att säkra effektiv och adekvat utredning vid misstanke om cancer skulle kunskapen om alarmsymtom i befolkningen behöva öka och primärvården erbjuda tydliga riktlinjer och snabba utredningsvägar.

#### MAKROSKOPISK HEMATURI

Synligt blod i urinen, makroskopisk hematuri, är det alarmsymtom som har högst prediktivt värde för en bakomliggande tumörsjukdom.<sup>7,8</sup> En av tre patienter med makroskopisk hematuri har cancer i övre urinvägarna, urinblåsa eller prostata. Med undantag för yngre kvinnor som kan uppvisa blod i urinen i samband med cystit, ska makroskopisk hematuri alltid utredas, även efter ett enstaka tillfälle. Utredningen innefattar CT-urografi, urincytologi och cystoskopi.<sup>9</sup>

Makroskopisk hematuri beräknas drabba en av 1000 invånare per år. Det prediktiva värdet för cancer i urinvägarna är 2-8 % hos kvinnor och 5-22% hos män.<sup>7-9</sup> Andra orsaker innefattar prostatahyperplasi, sten i urinvägarna och urinvägsinfektion. Risken för cancer ökar med åldern och medelåldern vid diagnos av cancer i urinvägarna är drygt 70 år.<sup>9</sup> Makroskopisk hematuri har ett särskilt högt prediktivt värde för urinblåsecancer som diagnosticeras hos upp till en tredjedel av män över 60 år med hematuri. Det prediktiva värdet är även högt vid samtidig antikoagulantabehandling (25%) och vid positiv urinodling (20%).<sup>10,11</sup>

Utredningen vid hematuri innefattar klinisk undersökning, urincytologi och eventuellt urinodling, cystoskopi och CT-urografi för undersökning av de övre urinvägarna.<sup>9</sup>

Bland patienter med urinblåsecancer rapporterar 3 av 4 makroskopisk hematuri. Trots tydlig koppling till urologisk cancer får 45% av patienterna primärt behandling med antibiotika.<sup>12</sup> Fördröjd diagnos är vanligare vid urinblåsecancer än vid någon annan cancerform och kvinnor är överrepresenterade bland patienter med fördröjd utredning och diagnos.<sup>13,14</sup> Försenad diagnos ökar risken att avlida i sjukdomen också korregerat för kön, komorbiditet, socioekonomiska faktorer och tumörstadium.<sup>14</sup>



Röda Telefonenteamet vid Skånes Universitetssjukhus, från vänster till höger Jenny Wanegård, Hanna Åberg, Kerstin Cappelin, Fredrik Liedberg och Anna-Karin Lind.



#### RÖDA TELEFONEN

Baserat på data som indikerar att en av tre patienter med hematuri har urologisk cancer initierades Röda telefonen. Röda telefonen är ett samarbetsprojekt mellan RCC Syd och VO Kirurgi och Urologi vid Skånes Universitetssjukhus. Patienter med makroskopisk hematuri hänvisas direkt till urologisk utredning som koordineras av en specialutbildad kontaktsjuksköterska. Patienter som kontaktar 1177 hänvisas också direkt till kontaktsjuksköterska vid urologiska kliniken vid Skånes Universitetssjukhus. I projektet ingår 57 vårdcentraler i sju kommuner, från Höör i norr till Malmö i söder. De kan direktremittera patienter äldre än 50 år med makroskopisk hematuri.

Projektet pågår och kommer efter ett år utvärderas avseende sensitivitet och specificitet, väntetider, hälsoekonomiska aspekter och patientrapporterade upplevelser. De första erfarenheterna är positiva. Av de drygt 60 patienter som inkom under ett kvartal, identifierades urologisk sjukdom hos 2 av 3. Cancer diagnostiserades hos 28% och 15 av 18 patienter hade urinblåsecancer. Flera andra urologiska sjuk-

*"Erfarenheterna från snabbspår  
vid makroskopisk hematuri positiva.  
Logistiken fungerar, en av tre pa-  
tienter har en urologisk cancer."*

domar identifierades som bakomliggande orsaker, t ex godartad prostataförstoring, sten och uretrastriktur. Negativ utredning förelåg endast hos 28%, vilket stämmer väl med tidigare publicerade nationella data som indikerar att endast en av 5 patienter utreds utan patologiskt fynd.<sup>15</sup>

Sammanfattningsvis är erfarenheterna från snabbspår vid makroskopisk hematuri positiva. Logistiken fungerar, en av tre patienter har en urologisk cancer och ytterligare en av tre patienter har en benign urologisk åkomma som i de flesta fall kräver behandling.

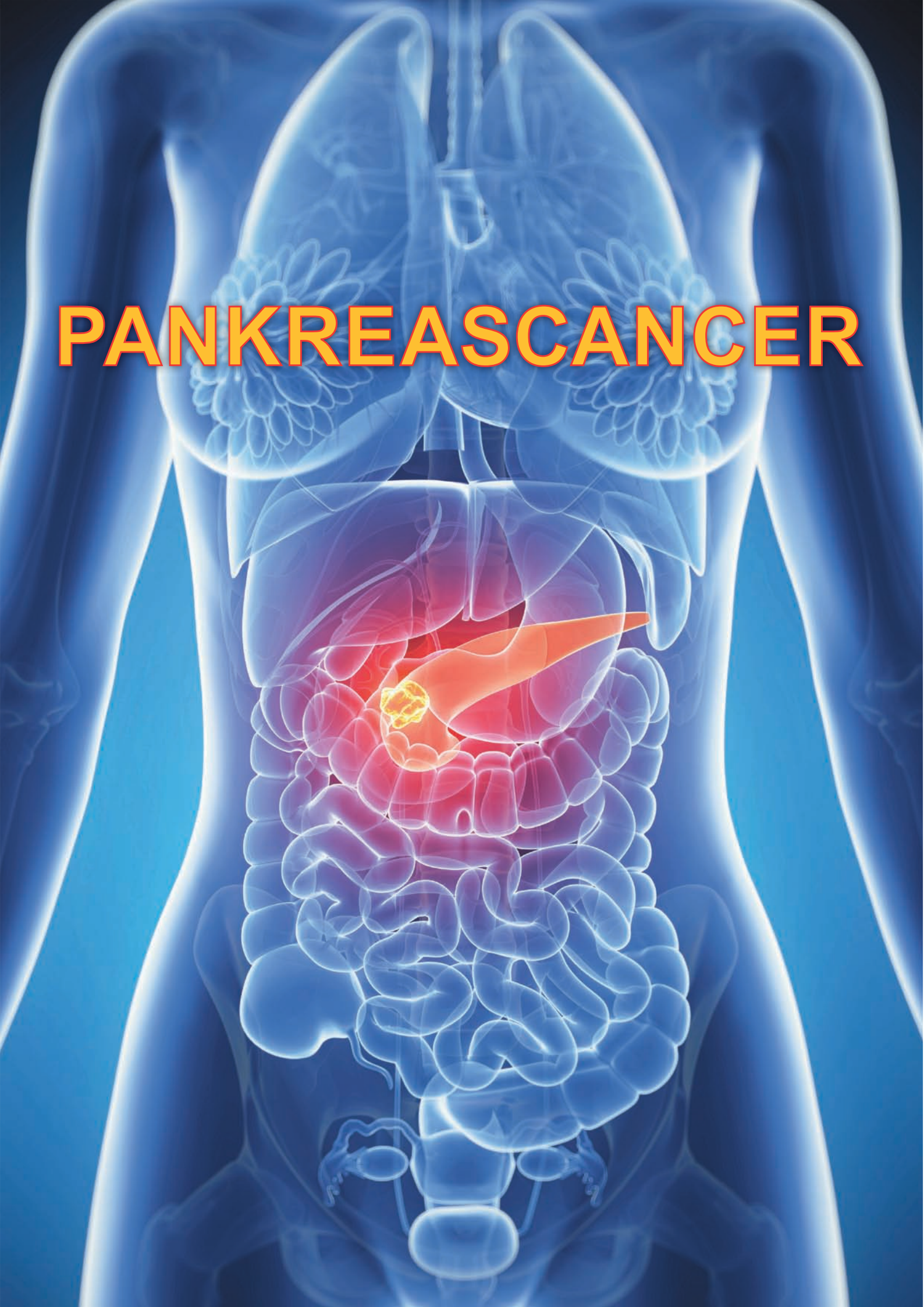
#### REFERENSER

1. Bruyninck R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. Br J Gen Pract 2003;53: 31-35.
2. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. BMJ 2007;19;334: 1040.
3. Summerton N, Mann S, Rigby A S, Ashley J, Palmer S, Hetherington J W. Patients with new onset haematuria: assessing the discriminant value of clinical information in relation to urological malignancies. Br J Gen Pract 2002;52: 284-289.
4. Quaife SL, Forbes LJ, Ramirez AJ et al. Recognition of cancer warning signs and anticipated delay in help-seeking in a population sample of adults in the UK. Br J Cancer 2014;110: 12-8
5. Robb K, Stubbings S, Ramirez A et al. Public awareness of cancer in Britain: a population-based survey of adults. Br J Cancer 2009;101: S18-23.
6. Svendsen RP, Jarbol DE, Larsen PV et al. Associations between health care seeking and socioeconomic and demographic determinants among people reporting alarm symptoms of cancer: a population-based cross-sectional study. Fam Prac 2013;30: 655-65.
7. Shapley M, Mansell G, Jordan JL, Jordan KP. Positive predictive values of  $\geq 5\%$  in primary care for cancer: systematic review. Br J Gen Pract 2010;60: e366-77.
8. Jones R, Wolfson Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. Alarm symptoms and identification of non-cancer diagnoses in primary care: cohort study. BMJ. 2009;339: b3094.
9. Nationellt vårdprogram för cancer i urinvägarna [http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP\\_cancer\\_urinv%C3%A4garna\\_130523\\_final.pdf](http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_cancer_urinv%C3%A4garna_130523_final.pdf)
10. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. Urology. 2000;55: 22-4.
11. Vasdev N, Thorpe AC. Should the presence of a culture positive urinary tract infection exclude patients from rapid evaluation hematuria protocols? Urol Oncol. 2013;31: 909-13.
12. Wanegård J and Lind A-K. Överanvändning av antibiotika är vanligt vid makrohematuri och blåscancer trots negativ urinodling. Abstrakt. Urologidagarna 2014.
13. Hansen R, Vedsted P, Sokolowski I, Sondergaard J, Olesen F. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2212 newly diagnosed cancer patients. BMC Health Serv Res. 2011;11: 284.
14. Garg T, Pinheiro LC, Atoria CL, Donat SM, Weissman JS, Herr HW, Elkin EB. Gender Disparities in Hematuria Evaluation and Bladder Cancer Diagnosis: A population-based analysis. J Urol. 2014 e-published May 14.
15. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer. 2010;116: 5235-42.
16. Boman H, Hedelin H, Holmäng S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. Scand J Urol Nephrol. 2001;35: 497-501.

FREDRIK LIEBERG, SIGURDUR GUDJONSSON, IRENE JOHANSSON, ANNA-KARIN LIND, HANNA ÅBERG, JENNY WANEGÅRD, JENNY PATERA OCH MEF NILBERT

VERKSAMHETSOMRÅDE KIRURGI OCH UROLOGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS (FL, SG, IJ, AKL, KW) OCH REGIONALT CANCERCENTRUM SYD (HÅ, JP, MN)

# PANKREASCANCER



# Tidig upptäckt, prognostiska faktorer och behandling

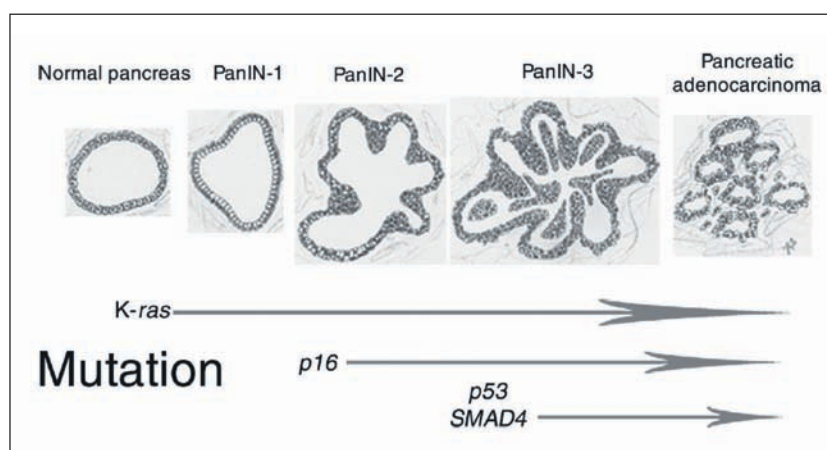
**Daniel Ansari, MD, PhD**, har nyligen presenterat sin avhandling om pankreascancer. Syftet med studien är att ta fram förbättrade möjligheter till tidigare diagnostik, prognostiska faktorer och behandling.

## AVHANDLINGENS SYFTE

Vår forskningsgrupp vid Lunds universitet, ledd av professor Roland Andersson, är en translationell gruppering bestående av kliniska och prekliniska forskare. Inom gruppen finns kirurger, patologer, onkologer, biomedicinska analytiker, proteinanalytiker och kemister. Biobanking (blod och vävnad) utgör en central del i vår forskning. Experimentella faciliteter för cell- och djurstudier finns inom gruppen liksom faciliteter för avancerad proteinanalys (CEBMMS) och farmakologi (Chemical Biology & Therapeutics). Syftet med denna avhandling, som består av sex delarbeten, har varit att förbättra utfallet för patienter med pankreascancer, med fokus på tidig diagnostik, prognostiska faktorer och behandling.

## INLEDNING

Pankreascancer drabbar årligen cirka 1000 patienter i Sverige. Denna cancerform är den fjärde vanligaste orsaken till död i cancer, med en femårsöverlevnad på cirka 6 procent. Bara lungcancer, prostatacancer och koloncancer skördar årligen fler liv i Sverige. Om inga framsteg görs i fråga om diagnostik och behandling av pankreascancer kommer sjukdomen att segla upp som nummer två på listan över de dödligaste cancerformerna år 2030, efter lungcancer<sup>1</sup>.



Figur 1. Genetiska förändringar vid utveckling av pankreascancer. Inaktivering av tumör-suppressorn p53 sker i de flesta duktala adenokarcinom och är en av de viktigaste faktorerna som påverkar progressionen av PanIn till invasiv cancer. Från referens<sup>10</sup>.

Pankreascancer ger diffusa symtom och det saknas strategier för tidig diagnostik. Cirka 85 procent av patienterna diagnostiseras i avancerat stadium (stadium III och IV). Serumentumörmarkören CA 19-9, är den enda biomarkören för pankreascancer som används kliniskt. CA 19-9 kan användas för terapeutisk monitorering men har en diagnostisk sensitivitet och specificitet på 80 procent som inte gör den optimal i screeningsyfte.

Kirurgisk borttagande är för närvarande den enda potentiellt kurativa be-

handlingsstrategin för pankreascancer. Om patienter kunde diagnostiseras tidigare, skulle fler patienter kunna erbjudas kirurgisk behandling. Korttidsöverlevnaden efter pankreaskirurgi (Whipples operation) har förbättrats efter att den avancerade onkologiska kirurgin har centraliserats. Fortsatta förbättringar av långtidsöverlevnaden kräver ökad förståelse för prognostiska faktorer och utveckling av ny individualiserad kemoterapi.

## DUKTALT ADENOKARCINOM VANLIGAST

Den vanligaste formen av pankreascancer utvecklas från de duktala cellerna i exokrina pankreas. Duktalt adenokarcinom utgör cirka 85 procent av alla pankreascancer. Etiologin vid pankreascancer är bristfälligt kartlagd. De vanligaste riskfaktorerna rapporterade i litteraturen är rökning, övervikt, ärftlighet, kronisk bukspottsinfektion, diabetes mellitus och cysta i pankreas. De flesta som insjuknar i pankreascancer är mellan 60 och 80 år gamla. Det är ovanligt med pankreascancer under 50 års ålder (under 10 procent).

Pankreascancer utvecklas från förstadiet, vanligen pankreatisk intraepitelial neoplasia (PanIN), associerade med genetiska (KRAS, p16, p53, SMAD4) och epigenetiska förändringar på vägen till invasiv cancer (Figur 1). Pankreascancer kan också utvecklas från intraduktal papilläer mucinös neoplasia (IPMN) eller mucinös cystisk neoplasia.

## TIDIG DETEKTION MED HJÄLP AV PROTEIN DJUPSEKVENERING I SERUM

Hos de flesta patienterna är gulsot, då ögonvitor och hud färgas gula och urinen blir mörk, ett kännetecken för cancer i bukspottkörteln, liksom viktnedgång och smärtor i övre delen av buken och i ryggen. Förekomsten av nydebuterad diabetes mellitus bör öka misstanken om en underliggande pankreascancer.

Det finns ett behov av att identifiera nya proteinbiomarkörer för tidig diagnos av pankreascancer. Blod är en attraktiv källa för biomarkörer eftersom den tillåter icke-invasiv diagnostik. Masspektrometri är en viktig metod inom proteomanalys. Den baseras på separation av molekyler baserad på kvoten mellan massa och laddning (m/z). Tyvärr har det länge varit svårt att analysera proteiner direkt i blod. En av anledningarna är vanligt förekommande proteiner i blod som till exempel albumin och IgG försvårar identifiering av mindre vanliga proteiner (ofta sjukdomsmarkörer). Genom att använda "depletion", kan vanliga proteiner i serum avlägsnas vilket underlättar identifiering av sjukdomsmarkörer. Utvecklingen av högupplöst masspektrometri tillåter också förbättrad proteindetektering.

I delarbete I studerades värdet av masspektrometri för att påvisa proteinmarkörer i serum tidigt i förloppet vid pankreascancer<sup>2</sup>. Serumproverna behandlades med speciella kolonner för att ta bort de 7 vanligaste proteinerna i serum (albumin, IgG, IgA, transferrin, haptoglobin, antitrypsin, fibrinogen). Detta följdes av trypsinering för att generera peptidfragment som lättare kan analyseras med masspektrometri jämfört med hela proteiner. Vid en jämförelse mellan reseabel pankreascancer, benigna pankreassjukdomar och friska individer, identifierades 134 serumproteiner som kunde särskilja grupperna från var-

andra, varav 40 proteiner var uppreglerade vid pankreascancer (Figur 2). Flera av dessa proteiner kunde via interaktionsanalyser kopplas till p53, den vanligaste muterade tumorsuppressorn vid pankreascancer.

Resultaten från denna studie är ett viktigt steg i utvecklingen av ett enkelt blodbaserat diagnostiskt test för pankreascancer.

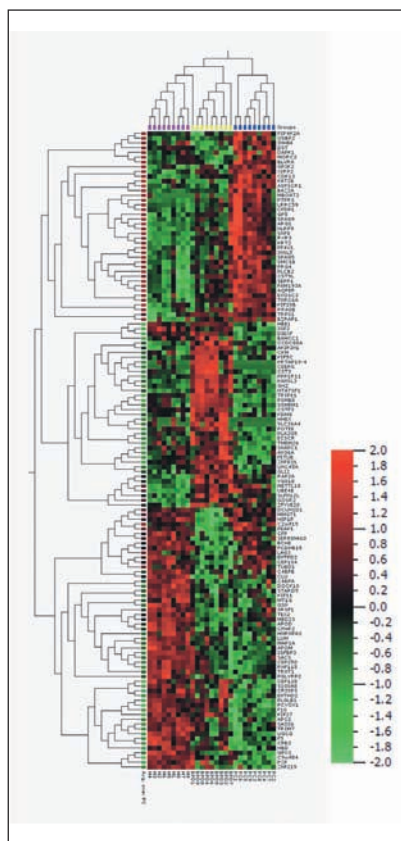
## ARTIFICIELLA NEURALA NÄTVERK PREDIKTERAR PROGNOSEN

Det är väsentligt med en korrekt bedömning av prognosen för varje patient för att styra val av behandling. Det finns flera prognostiska modeller beskrivna i litteraturen, men det saknas fortfarande ett etablerat prognostiskt system. Nuvarande stadiindelning, s.k. TNM-klassifikationen tar inte hänsyn till faktorer utöver T-stadium (primärtumörens storlek och utbredning), N-stadium (spridning till regionala lymfkörtlar) och M-stadium (förekomst av fjärrmetastaser). För patienter som genomgår kirurgi är TNM-indelningen inte tillräckligt pålitlig för att förutsäga den enskilda patientens prognos efter operation. En modell för prediktering av överlevnad kan baseras på s.k. artificiella neurala nätverk, en avancerad datoriserad optimeringsmodell som kan analysera icke-linjära samband.

I delarbete II utvecklades en algoritm för prognostisering av pankreascancer med hjälp av artificiella neurala nätverk<sup>3</sup>. Riskfaktorer tillgängliga i daglig klinisk praxis och som bidrar till sämre prognos vid pankreascancer identifierades och rangordnades. En modell togs fram som hade bättre prediktionsförmåga än traditionell cox regressionsanalys.

## WHIPPLES OPERATION – CENTRALISERING LÖNAR SIG

Pankreascancer är svårbehandlad och det finns därmed en stor potential för terapiförbättringar. Kirurgin (Whipples operation) har successivt förfinats och dödsfall i samband med operation har minskat. Idag är dödsfallen bara några enstaka procent. Det är visat att centralisering av pankreaskirurgi till högvolumscentra har haft en viktig roll i detta. Dessa data är dock baserade på jämförelse av olika centra, och det finns en brist på studier som beskriver övergången från låg- till högvolumssjukhus.



Figur 2. Hierarkisk klustring av proteiner och serumprover. Varje rad representerar ett protein och varje kolumn representerar ett prov. Protein klustringen visas till vänster och klustringen av proverna visas högst upp i figuren. Färgkodningen (röd-grön) visar den relativa expressionsnivån där rött indikerar uttryck över medelvärdet och grönt indikerar uttryck under medelvärdet. Denna analys identifierade 134 differentiellt uttryckta proteiner ( $p < 0.0009$ ). Totalt 40 proteiner var uppreglerade i pankreascancer jämfört med benigna pankreassjukdomar och friska kontroller. Blå, pankreascancer; gul, benigna pankreassjukdomar; rosa, friska kontroller. Från referens<sup>2</sup>.

Hennes cancer är  
under kontroll.

Låt inte en blodpropp  
komma i vägen för  
tillfrisknandet.

Venös tromboembolism (VTE) utgör en av  
de vanligaste dödsorsakerna hos patienter  
med cancer.<sup>1</sup>

Risken för återkommande VTE är tre  
gångar högre vid cancersjukdom.<sup>2</sup>

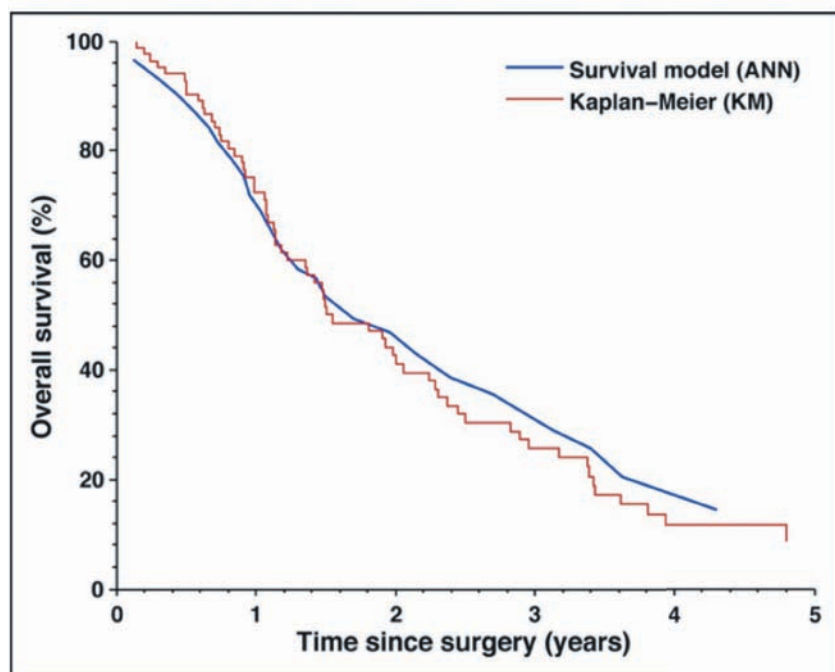
Risken för VTE ökar signifikant när  
patienter med cancer blir immobiliserade.<sup>3</sup>

Fragmin (dalteparin) var det första  
låg molekylära heparinet med indikation  
för behandling och sekundärprevention av  
VTE hos patienter med cancer.<sup>4</sup>

**Fragmin**  
dalteparin sodium

**Referenser:** 1. Khorana AA. Thromb Res. 2010;125(6):490–493. 2. Kakkar AK et al. The Oncologist 2003;8:381–88 3. Lyman GH et al. J Clin Oncol. 2013;49:1118–1134. 4. www.fass.se

**Fragmin®** (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra låg molekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbing. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlösning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4–5 timmar uppmätts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. **Förpackningar och priser:** se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. **Datum för senaste översyn av produktresumén 2013-10-22.** För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se. FRA20131203PSE01



Figur 3. Jämförelse mellan överlevnadsprediktion med hjälp av ANN respektive Kaplan-Meier. Från referens<sup>3</sup>.

## ”Resultaten från denna studie är ett viktigt steg i utvecklingen av ett enkelt blodbaserat diagnostiskt test för pankreascancer.”

I delarbete III kartlades alla patienter som genomgått Whipples operation i Lund under perioden 2000-2012<sup>4</sup>. Totalt 221 patienter inkluderades. Resultaten visade att sedan övergången till högvolumskirurgi (definierat som 25 eller fler operationer per år) har de operativa resultaten förbättrats vad gäller blodförlust vid operation, operationstid, blödningsskomplikationer, risk för reoperation och vårdtid. Operativ mortalitet minskade från 4 till 0 procent.

### EPIGENETISKA LÄKEMEDEL MED FOKUS PÅ MUC4-POSITIVA TUMÖRER

Cytostatika kan ges som efterbehandling efter kirurgi eller som behandling när tumören växer så att den inte kan opereras. Gemcitabin ges rutinmässigt både i adjuvant och palliativt syfte. Tyvärr är gemcitabinresistens ett vanligt problem. Det har därför länge funnits stort intres-

se av kombinationsbehandling av pankreascancer. Den största framgången vad gäller den onkologiska behandlingen av pankreascancer sedan gemcitabin, kom först 2011 när Conroy et al visade att man kunde öka överlevnaden för avancerad pankreascancer från 6,8 månader med gemcitabinmonoterapi till 11,1 månader med FOLFIRINOX<sup>5</sup>. Dock är FOLFIRINOX en tuff behandling associerad med svåra biverkningar och lämpar sig endast för patienter med gott allmäntillstånd. År 2013 visade Von Hoff et al nano-albuminbundet paclitaxel (nab-paclitaxel) som ökade överlevnaden för pankreascancer från 6,7 månader med gemcitabinmonoterapi till 8,5 månader med nab-paclitaxel. Även om detta är stora framgångar så är överlevnaden för avancerad pankreascancer i bästa scenariot under ett år. Det krävs således

bättre förståelse av tumörbiologin och utveckling av ny typ av individanpassad behandling.

MUC4 är ett cellyteprotein som ofta finns i vävnad från patienter med pankreascancer men som saknas i normal pankreas. MUC4 har visats öka proliferation av cancerceller, bidra till ökad invasivitet, interaktion med extracellulär matrix (stroma) samt bidra till sämre prognos i kliniska material. Det är dock oklart om uttrycket av MUC4 är stabilt vid metastatisk sjukdom.

I delarbete IV studerades uttrycket av MUC4 i vävnad från primär pankreascancer och matchade lymfkörtelmetastaser<sup>6</sup>. Resultaten visade att majoriteten av primärtumörerna uttryckte MUC4 och att detta uttryck bibehölls i metastaserna, vilket talar för att MUC4 är ett potentiellt behandlingsmål även vid metastaserande sjukdom.

I delarbete V utfördes experimentella djurstudier genom transplantation av pankreastumörcellinjer i immundefekta möss i syfte att arbeta vidare med MUC4-proteinet<sup>7</sup>. Tumörer från en av cellinjerna (Capan-1) uttryckte mest MUC4 och bedömdes därför bäst lämpad för fortsatta studier.

MUC4 har i tidigare experimentella studier kunnat kopplas till gemcitabinresistens. Det är visat att uttrycket av MUC4-proteinet styrs epigenetiskt i pankreascancer, både genom DNA-metylering men också genom histon-modifiering<sup>8</sup>. Vi spekulerade om epigenetisk reglering av MUC4-uttryck kan förändra cancercellernas beteende och göra dem mer mottagliga för cystostatikabehandling.

I delarbete VI undersöktes den tillväxthämmande effekten av 76 olika epigenetiska och fosfatas småmolekyl-hämmare på pankreascancer celler. De har tidigare bland annat använts i forskning om malaria och epilepsi<sup>9</sup>. Apicidin, en s.k. HDAC-hämmare visade sig ha en kraftigt antiproliferativ effekt och potentiade även effekten av gemcitabin genom att nedreglera MUC4 i cancer cellinjen Capan-1.

### KONKLUSION

Pankreascancer är en utmaning. Långtidsöverlevnaden har inte förbättrats nämnvärt de senaste decennierna. Enligt vissa rapporter ökar incidensen samti-

# A TARGETED APPROACH IN mCRPC



Verkningsmekanismen hos Xtandi® (enzalutamid) hämmar den process som leder till sjukdomsprogression vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Genom att verka direkt på androgenreceptorn och hämma signaleringsvägen på tre nivåer inuti tumörcellen leder en behandling med Xtandi® till signifikant längre överlevnad och bättre livskvalitet jämfört med placebo. Xtandi® är indikerat för patienter med mCRPC efter behandling med docetaxel.<sup>1-2</sup>



**Referenser:** 1. Xtandi® SPC. 2. Scher H et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187–1197.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Xtandi 40 mg kapslar** (enzalutamid) 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. **Farmakoterapeutisk grupp:** ännu ej tilldelad (ATC-kod: ännu ej tilldelad). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampanfall: försiktighet bör iakttas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampanfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. En fas III studie har visat att 6 av 800 behandlade patienter (0,8%) upplevde ett krampanfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ej förmån. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 26.09.2013 och baserad på produktresumé daterad 21.06.2013. För ytterligare information, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

XTA-141276-SE 09.2014

digst som det saknas bra metoder för screening, prevention, prognostisering och behandling. I min avhandling har jag påvisat flera serumproteiner som kan diagnostisera resekel pankreascancer från kontrollgrupper. Fortsatt validering planeras i pre-diagnostiska serumprover från Malmö-Kost-Cancer kohorten. I framtiden skulle våra proteinbiomarkörer kunna kombineras med artificiella neurala nätverk i syfte att förbättra den prediktiva förmågan.

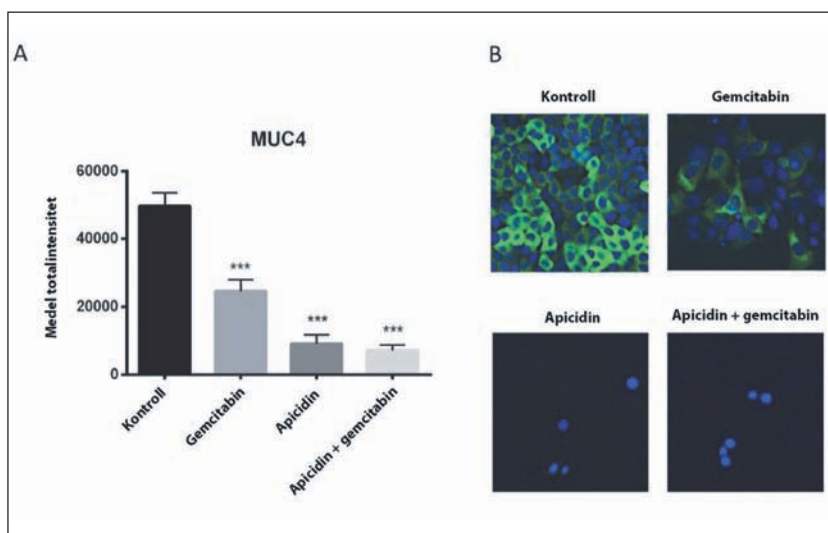
Centraliseringen av pankreaskirurgi i södra Sverige har varit framgångsrik med operativ mortalitet nära 0 procent. Det behövs ökad förståelse av tumörbiologi liksom utveckling av ny typ av systemisk behandling för att optimera behandlingsarsenalen. Epigenetiska läkemedel skulle kunna få en central roll antingen som monoterapi eller som sensitiseringsbehandling inför kemoterapi.

#### FÖTNOT

Avhandlingen "Pancreatic Cancer – Early Detection, Prognostic Factors, and Treatment" presenterades 26 september, 2014 i Lund med professor Helmut Friess, Klinikum rechts der Isar, München, Tyskland, som opponent. Handledare var professor Roland Andersson och bihandledare docent Bodil Andersson och professor György Markovics.

#### REFERENSER

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913-21.
2. Ansari D, Andersson R, Bauden MP, et al. Protein deep sequencing applied to biobank samples from patients with pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014.
3. Ansari D, Nilsson J, Andersson R, Regner S, Tingstedt B, Andersson R. Artificial neural networks predict survival from pancreatic cancer after radical surgery. *Am J Surg* 2013;205(1):1-7.



Figur 4. Analys, s.k. high content screening, av MUC4-uttryck i Capan-1 celler; kontroll och efter behandling med gemcitabin (5 µM), apicidin (0.05 µM) och gemcitabin plus apicidin. A: Medel total MUC4-uttryck per cell. B: Immunofluorescens färgning av MUC4. Förstoring 10x

4. Ansari D, Williamsson C, Tingstedt B, Andersson B, Lindell G, Andersson R. Pancreaticoduodenectomy--the transition from a low- to a high-volume center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(4):481-4.

5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.

6. Ansari D, Urey C, Gundewar C, Bauden MP, Andersson R. Comparison of MUC4 expression in primary pancreatic cancer and paired lymph node metastases. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(10):1183-7.

7. Ansari D, Bauden MP, Sasor A, Gundewar C, Andersson R. Analysis of MUC4 expression in human pancreatic cancer xenografts in immunodeficient mice. *Anticancer Res* 2014;34(8):3905-10.

8. Vincent A, Ducourouble MP, Van Seuning I. Epigenetic regulation of the human mucin gene MUC4 in epithelial cancer cell lines involves both DNA methylation and histone modifications mediated by DNA methyltransferases and histone deacetylases. *FASEB J* 2008;22(8):3035-45.

9. Ansari D, Urey C, Said Hilmersson K, et al. Apicidin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by epigenetically regulating MUC4 expression. *Anticancer Res* 2014;In press.

10. Aho U, Zhao X, Lohr M, Andersson R. Molecular mechanisms of pancreatic cancer and potential targets of treatment. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(3):279-96.

DANIEL ANSARI, MD, PHD, LUNDS UNIVERSITET  
DANIEL.ANSARI@MED.LU.SE



NYHET!

# IMNOVID® (pomalidomid) ingår nu i högkostnadsskyddet

Tandvårds- och läkemedelsverket (TLV) har godkänt IMNOVID® för behandling av multipelt myelom som återkommit efter, eller inte svarat på, två tidigare behandlingslinjer som innehållit behandling både med lenalidomid och bortezomib.

Beslutet om att IMNOVID® ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet gäller från och med den 19 juni 2014.

## FAKTA

- IMNOVID® är ett särläkemedel och ett nytt behandlingsalternativ i klassen immunomodulerande medel
- IMNOVID®, i kombination med lågdos dexametason, har visats vara fördelaktigt jämfört med högdos dexametason, både med avseende på progressionsfri överlevnad och total överlevnad
- TLV har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till den medicinska effekten och sjukdomens mycket höga svårighetsgrad

**IMNOVID® (pomalidomid), Rx, F, ▼, hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg. ATC kod: L04AX06. Indikation:** IMNOVID i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Kompletta blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas noga. Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas. Nya primära maligniteter har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancer screening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling. Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats med pomalidomid. **Biverkningar:** De oftast rapporterade biverkningarna i kliniska studier har varit anemi, neutropeni, trombocytopeni, trötthet, pyrexia, perifera ödem, infektioner och infestationer inklusive pneumoni, perifer neuropati, venösa emboliska eller trombotiska händelser. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 1 mg, 2mg, 3 mg, 4 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Produktresumén uppdaterad: 2014-07-28. Celgene AB, Kista Science Tower, 164 51 Kista, tel: 08-703 16 00, fax: 08-703 16 01.







# Mikromiljön i FOKUS

Temat på årets fortbildningsdagar i Linköping var interaktionen mellan tumörcellen och mikromiljön. **Maria Creignou**, ST-läkare vid Hematologiska Kliniken, Linköpings universitetssjukhus, refererar årets möte.

**F**ortbildningsdagarna brukar vara en uppskattad mötesplats för hematologer, hematopatologer och onkologer. I år samlades drygt 230 deltagare i Linköping för tre dagars expertföreläsningar med ett återkommande tema: interaktionen mellan tumörcellen och mikromiljön.

*Professor M. Hallek från Köln, Tyskland öppnade förmötet med temat "CLL: With and without chemotherapy."*

Efter många år med fokus på KLL-cellen har mikromiljön på senare tid fått ökad uppmärksamhet. Exempelvis är det effekten av Cyclofosfamid på makrofagerna i mikromiljön som tros bidra till effekten av antikroppsbehandling på tumörcellen. Det är således en synergistisk effekt som gör behandlingen framgångsrik.

Många nya läkemedel har introducerats och fler är på väg in på marknaden. Senaste generationens CD20-antikropp Obinutuzumab har visat lovande resultat hos "fit" patienter. En studie jämförande Obinutuzumab (O) + Chlorambucil (C) vs C vs C + Rituximab (R) hos patienter med komorbiditet visar högre komplett remission (CR) och total överlevnad (OS) i O+C jämfört med C, medan O+C har högre MRD och dubblad progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med R+C.

Idelalisib (kinasinhämmare) visar i en fas 3 dubbel-blind randomiserad studie hos patienter med komorbiditet och KLL recidiv bättre PFS och OS i kombination med Rituximab jämfört med R+Placebo. Detsamma gäller för Ibrutinib vs Rituximab.

I en fas 1 studie hos patienter med recidiv av KLL eller behandlingsrefraktär sjukdom har ABT 199 (Bcl 2 hämmare)



Anna Sandstedt, lokalt ansvarig för fortbildningsdagarna



Martin Höglund

kunnat reducera lymfadenopatier med 50 % på en mediantid av 1.4 månader.

Professor Hallek ägnade även tid åt att beskriva möjliga framtida behandlingsstrategier. Ett tänkbart alternativ menade han var ett tre fas-schema. Först Fludarabin eller Bendamustin-baserad regim för reduktion av tumörbördan (1-2 månader), därefter en längre induktion (6-12 månader) och slutligen underhåll med Novel agents (Bcl2 inhibitor, TKI) eller antikroppsbehandling (Rituximab, Obinutuzumab).

Det saknas studier jämförande dessa nya preparat mot Fludarabin- eller Bendamustinbaserad standardregim. Starkare vetenskapliga evidens behövs.

#### ALM-VÅRDPROGRAMMET

Under torsdag förmiddag beskrev *Dr Martin Höglund*, Akademiska Sjukhuset, Uppsala tillika AML-gruppens ordförande, det nya AML vårdprogrammet.



Daniel Molin

Uppdateringarna gäller främst de diagnostiska och prognostiska metoderna. Ett nytt nationellt mål är uppsatt för cytogenetisk analys. Svaret bör kunna levereras inom 10 dagar för att möjliggöra en tidig individualiserad vårdplan.

En utvidgad flödescytometrisk analys rekommenderas vid diagnosen för immunofenotypisk bestämning, vilken kommer att möjliggöra MRD-uppföljning under sjukdomsförloppet. MRD-kontroller som utvärdering av behandlingssvar kan vara ett stöd vid beslut om allogen HSCT exempelvis hos patienter yngre än 70 år med intermediärriskcytogenetik. Vikten av biobanken betonas ännu en gång.

Dr Höglund avslutade föreläsningen med att presentera AMLs nya svenska webbsida. [www.svenskaamlgruppen.se](http://www.svenskaamlgruppen.se) erbjuder bland annat tillgång till riktlinjer, uppdatering av pågående studier samt information om biobank. En ny version av vårdprogrammet förväntas under hösten 2015.

Rekommenderat  
av NLT-gruppen\*  
(Nya Läkemedels  
Terapier)

**Erivedge**  
vismodegib

Hedgehog-hämmaren Erivedge (vismodegib).  
Oral dosering, en gång dagligen.

## Ett genombrott inom behandling av avancerad basalcellscancer (aBCC)\*\*

\*\* aBCC = lokalt avancerad eller metastaserad basalcellscancer

### Erivedge® (vismodegib)

**Indikationer:** Vismodegib är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- Symptomatiskt, metastaserat basalcellscarcinom.
- Lokalt avancerat basalcellscarcinom som inte är lämpat för behandling med kirurgi eller strålning

**Dosering:** Den rekommenderade dosen Erivedge är en kapsel en gång dagligen.

**Beredningsform och förpackningar:** Hårda kapslar à 150 mg vismodegib i burkar om 28 kapslar.

**Varningar och försiktighet:** Erivedge kan orsaka embryo-/fosterdöd eller allvarliga missbildningar då det ges till en gravid kvinna. Erivedge får inte användas under graviditet. Rekommenderade preventivmetoder måste användas av både manliga och kvinnliga patienter. Patienterna får ej lämna blod eller sperma under behandlingen eller inom 24 mån efter avslutad behandling.

**Kontraindikationer:** Överkänslighet mot aktiva substansen eller mot något ingående hjälpämne. Kvinnor som är gravida eller ammar. Fertila kvinnor som inte följer Erivedge graviditetsförebyggande program. Samtidig administrering av Johannesört.

**För mer information:** [www.fass.se](http://www.fass.se).

Produktresumé uppdaterad maj 2014. (L01XX43, Rx, EF). Roche AB, 08-726 12 00, [www.roche.se](http://www.roche.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.

\* NLT-gruppen. Rekommendation, september 2014. [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Vismodegib-\(Erivedge\)-140905.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Vismodegib-(Erivedge)-140905.pdf)



Roche AB, 08-726 12 00, [www.roche.se](http://www.roche.se)  
SE.ERI.1409.06

#### PET-UNDERSÖKNINGAR

Torsdag eftermiddag talade Dr *Daniel Molin*, Akademiska Sjukhuset, Uppsala och Dr *Gunnar Lindblom*, Universitetssjukhuset i Linköping om PET CT.

Dr Lindblom föreläste om uppdateringen av de olika stagingssystemen för PET. Han hade också en genomgång av de viktiga frågorna kring själva PET-undersökningen i klinisk praxis. Daniel Molin fortsatte med en mer Hodgkininriktad föreläsning. Förutom att PET CT undersökningen visat sig bättre än andra metoder för utredningen, är den oundgänglig för planering av strålbehandlingen. Den ersätter numera benmärgsbiopsi i utredningen av benmärgsengagemang.

Användningen av PETundersökningar under hela sjukdomsförloppet spelar nu en allt viktigare roll i beslut om eskalering eller de-eskalering av behandlingen. I dagsläget utförs i Sverige PET CT för stadiindelning av alla Hodgkin Lymfom och för utvärdering av behandlingseffekten hos patienter med avancerade stadier men inte hos dem med tidiga stadier. Undersökningen genomförs ej rutinmässigt efter avslutad behandling men kan rekommenderas vid residualtumör. PET CT är i skrivande stund inte förstahandsval i uppföljningen.

Många pågående studier, exempelvis RATHL och RAPID studierna, utvärderar möjligheten att kunna justera behandlingen utifrån PET-svaret hos patienter med tidiga stadier efter de 2 eller 3 första kurerna.

En fråga förblir obesvarad: är det tumörcellen eller mikromiljön som lyser?

#### ÅRETS AVHANDLING

Priset för Årets avhandling 2014 tillskrevs *Kristina Sonnevli*, Karolinska Institutet, Stockholm för hennes arbete om Venous Thromboembolism in Women. Arbetet prisades som vanligt med ett stipendium från Blodcancerförbundet.

Resultaten visar att ärftlighet för VTE är en riskfaktor för förstagångstrombos hos kvinnor som använder hormonell behandling, genomgår kirurgi eller gipsbehandling. Kunskapen kan vara till stor hjälp för att identifiera högriskpatienter i denna population. Studien visar även att nivån av trombingenerering hänger samman med risken för återfall i blodpropp. Patienter med fetma som enligt studien har en ökad trombingenerering, har högre risk för både förstagångstrombos och återfall. Avhandlingen visar också att APC resistens i frånvaro av genetiska mutationer som faktor V Leiden är en riskfaktor för VTE-återfall.

#### UPPDATERING OM THALASSEMI

Torsdagen avslutades med Dr *Honar Cherif*s uppdatering om thalassemi. Hemoglobin Elfores kvarstår som den enda nödvändiga analysen för diagnostik. DNA analys utförs i dagsläget enbart för genetisk rådgivning exempelvis inför graviditet.

Patienter med thalassemia major har ett behov av 2 till 3 blodtransfusioner varannan eller var 3:e vecka. Järninlagring med påföljande organskada kan uppstå även tidigt efter behandlingsstart. En individbaserad chaleringsstrategi minskar risken avsevärt. Att välja den optimala kombinationen kan ibland vara svårt. I nuläget finns det bara tre olika preparat tillgängliga. Dessa läkemedel kan användas som enkel be-



Honar Cherif

handling eller i kombination, beroende på sjukdomens egenskaper (svårighetsgrad, hjärtinlagring) liksom patientens compliance. Thalassemia major ska handläggas och skötas av specialist inom hematologiska sjukdomar.

Thalassemia minor kräver sällan blodtransfusioner varför de kan omhändertas av primärvården efter noggrann information och adekvat rådgivning vid önskemål om graviditet.

En tredje variant är intermediär thalassemi (heterozygot Beta Thalassemi). Patienter med denna sjukdomsbild brukar sällan kräva blodtransfusion men kan utveckla samma organskador som vid thalassemia major och ska därför följas upp av en hematolog.

#### BASAL IMMUNOLOGI OCH INFEKTIONER

Dr *Jan Ernerud*, klinisk immunolog och Dr *Åsa Nilsson*, infektionsläkare på Universitetssjukhuset i Linköping inledde fredag förmiddag med en översikt av immunförsvaret. Ef-

# Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



## Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader<sup>1</sup>

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.<sup>1,2</sup> Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett val i behandlingsarsenalen, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

**AFINITOR**<sup>®</sup>  
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

**Afinitor:** R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett, 2,5, 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. För behandling av patienter med leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh), se dosrekommendation på [www.fass.se](http://www.fass.se). Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste översyn av Produktresumé 2013-11-21.

**Referens:** 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.



Posterpresentation

ter några fallbeskrivningar om sekundär immunbrist, fokuserade föreläsarna på utredningsmetoder och främst indikationer för behandling.

Sekundär Immunbrist innebär allt från övergående neutropeni till komplementdysfunktion. Men den största frågan handlar oftast om hypogammaglobulinemi. Ett flertal behandlingar och inte minst allogen HSCT kan leda till olika grader av Ig brist. Svenska rekommendationer för utredning och behandling av primär och sekundär immunbrist finns tillgängliga på webbplatsen [www.slipi.nu](http://www.slipi.nu).

*Dr Gisela Otto* fortsatte med en föreläsning om invasiva svampinfektioner.

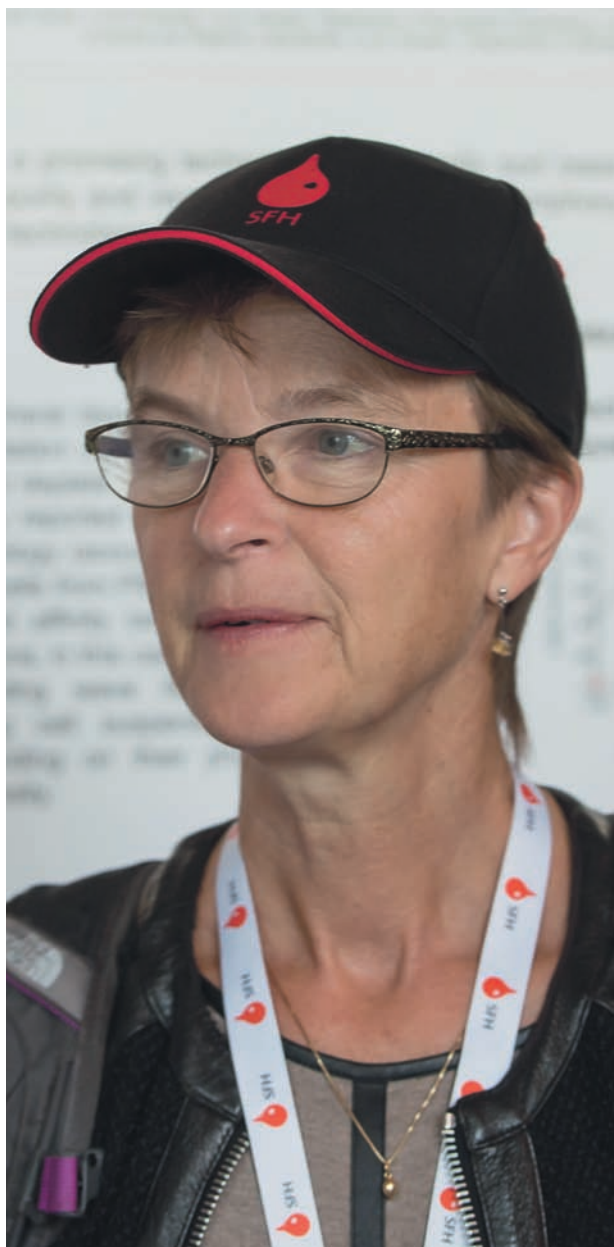
Misstanken om svampinfektion uppstår ofta vid feber trots bredspektrum antibiotika. De diagnostiska metoder vi använder kan varken säkerställa eller utesluta en faktisk infektion och analysen påverkas av många externa faktorer (pågående bakteriell infektion, användning av betalaktamas ATB, blod-

transfusioner, osv). I frånvaro av positiva svampodlingar kan de vara stöd till den kliniska misstanken.

En svampinfektion kan ge olika kliniska bilder. Kutana septiska embolier kan ge misstanke om akut disseminerad candidos. Abscessbildning i lever eller mjälte associerad med buksmärter orienterar oss däremot snarare mot en kronisk dissemination.

Ecchinocandiner är fortsatt förstahandsval vid candida sepsis. Peroral antifungal terapi kan övervägas vid klinisk förbättring och bör fortgå två veckor efter första negativa svampodling.

Antibiotikarefraktär feber och bröstsmärta kan ibland vara enda symtom på en aspergillus infektion. HR CT är till stor hjälp. Bronkoskopi med bronkoalveolärlavage för biopsi, odling och galactomannan test ger bättre chanser att påvisa Aspergillus. Voriconazolbehandlingen är förstahandsval. Behandlingen ska pågå totalt i minst 12 veckor. En tillväxt av



Eva Hellström-Lindberg

lesionerna på CT inom de första 7-10 dagarna efter behandlingsstart ska inte betraktas som behandlingssvikt.

Pneumocystisjiroveci kan ha ett mer abrupt insjuknande hos hematologiska patienter jämfört med andra cancerpatienter. Immunofluorescence och PCR analyser ska tas helst både på sputum och BAL. Trimetopim Sulfa är fortfarande standard behandling.

Mycormycosis ger oftast infektioner i det rhino-orbito-cebrala området. Ambisome är i nuläget den rekommenderade behandlingen och kombineras ibland med ett kirurgisk borttagande av nekrotiska vävnader.

Frågor om svampkolonisering av CVK är återkommande. Dr Otto rekommenderar helst borttagning av alla centrala infarter med fritt intervall och pågående antifungal terapi. Om detta inte är möjligt är echinocandiner och ambisome de behandlingar som har visat bäst effekt på biofilm.

## FERTILITET OCH CYTOSTATIKA

*Elizabeth Nedstrand*, Gynekolog på reproduktionsmedicinskt centrum vid Universitetssjukhuset i Linköping talade om fertilitet och cytostatika.

Hematoonkologiska patienter är inte sällan unga varför bevarad fertilitet är av stor betydelse. Samtidigt är förloppen från diagnostik till behandlingsstart snabba och möjliggör inte alltid fertilitetsbevarande åtgärder. Det är vårt läkarsvar att ta upp detta med patienten och värdera risk med senarelagd behandlingsstart mot nyttan av just fertilitetsbevarande åtgärd. Tyvärr har de hematologiska behandlingarna visat sig vara särskilt skadliga för ett foster (alkylerare) och grundsjukdomen kan själv påverka fertiliteten. I jämförelse med spermieinsamling är att ta ut ägg betydligt mer komplicerad och kräver förutom tid även hormonell behandling och en invasiv kollektionsteknik.

Det finns möjlighet att frysa ner befruktade eller obefruktade ägg. En annan metod, men inte lika väl beprövad, innebär nedfrysning av äggstocksvävnad för senare retransplantation.

Många etiska frågor kan dyka upp när man diskuterar reproduktion hos cancerpatienter. En strikt regel är att patienterna själva ska kunna ta ansvar för beslutet och att deras allmäntillstånd tillåter dem att medverka under proceduren.

Enligt svensk lag finns materialet tillgängligt enbart under patientens livstid. Att senare i livet få tillgång till nedfrysna ägg eller spermier kräver idag enligt lagstiftning en viss förväntad överlevnad vilket kan uppfattas som hårt och cyniskt.

*Professor Eva Kimby*, Karolinska Sjukhuset, Stockholm sammanfattade de senaste uppdateringarna om Waldenströms makroglobulinemi (WM)

Vanligtvis brukar M-komponent nivån, andel lymfoplasmacyter och immunofenotyp räcka för att ställa diagnos. I vissa fall kan det däremot vara svårt att skilja WM från andra morfologiskt nära differentialdiagnoser som KLL med lymfoplasmacytisk differentiering, spleniskt marginalzonslymfom och IgM-myelom. I en sådan situation kan nya PCR-tekniker tillföra mycket. MYD 88 L265P mutation stärker WM misstanke. Hos patienter med IgM MGUS är MYD88 en negativ prognostisk faktor och har visats öka risken för utveckling till WM. Påvisning av CXCR4 kan förekomma hos upp till 27 % av WM patienter. Den har också visats vara associerad med högre proliferationshastighet och nedsatt OS.

På grund av god behandlingseffekt och låg toxicitet ingår Rituximab nästan alltid i cytostatikaregimen, förutom hos äldre patienter med komorbiditet. Cyklofosamid-Dexamethason-Rituximab (CDR) behandlingen är vanligtvis förstahandsval hos « fit » patienter. Kombination Bortezomib-Dexamethason-Rituximab hos tidigare aldrig behandlade patienter prövades nyligen i en fas 2 studie. Den visade god behandlingseffekt med 85 % ORR, men 46 % av patienterna drabbades av perifer neuropati.

Det pågår ett flertal studier som jämför novel agents och standardbehandlingar exempelvis CDR vs CDR-bortezomib subkutant.

Dr Kimby konstaterade avslutningsvis att Rituximab-kombinationsbehandling bör prioriteras. Bortezomib har visat bra behandlingspotential om toxicitet kan minskas, men det



krävs randomiserade studier. Förhoppningsvis kommer framtida forskning kunna erbjuda fler behandlingsalternativ med BTK och BCL 2 inhibitorer.

Dagarna avslutades med en diskussion om benmärgsundersökningen inledd av *Peter Johansson*, Uddevallas Sjukhus och *Monika Klimkowska*, Karolinska Sjukhuset.

Fortbildningsdagarna ägde rum 1-3 okt och organiseras av Svensk Förening för Hematologi (SFH)

MARIA CREIGNOU, ST-LÄKARE,  
HEMATOLOGISKA KLINIKEN, US LINKÖPING,  
MARIA.CREIGNOU@LIO.SE  
FOTO: NICLAS AHLBERG





# MEDICAL BREAKTHROUGHS MAY COME OUT OF THE LAB. BUT THEY BEGIN IN THE HEART.

For more than 150 years, a very special passion has driven the people of MSD. Our goal is to develop medicines, vaccines, consumer care and animal health innovations that will improve the lives of millions. Still, we know there is much more to be done. And we're doing it, with a long-standing commitment to research and development. We're just as committed to expanding access to healthcare and working with others who share our passion to create a healthier world. Together, we'll meet that challenge. With all our heart.



## IMMUNTERAPI VID AVANCERAT MELANOM

# VAD HÄNDER NÄR VI UTNYTTJAR KROPPENS EGET IMMUNSYSTEM FÖR ATT BEHANDLA CANCER?

Varmt välkommen till en utbildningsserie online om immunterapi sett från olika perspektiv. Utbildningen syftar till att öka kunskapen om det som sker när kroppens naturliga försvar – immunsystemet – utnyttjas vid behandlingen av avancerat melanom.

**TORSDAG 22 JANUARI 15.30-16.15**

Hur fungerar immunterapi och vilka patienter bör behandlas?

*Ana Carneiro, Överläkare vid Skånes Onkologiska Klinik, SUS*

**TORSDAG 29 JANUARI 15.30-16.15**

Gastrointestinala biverkningar med ipilimumab

*Jan Marsal, PhD och ST-läkare Gastrokliniken vid SUS*

**TORSDAG 5 FEBRUARI 15.30-16.15**

Patientdialogen, sjuksköterskans roll och ansvar vid behandling med ipilimumab

*Carina Persson, Sjuksköterska vid Skånes Onkologiska Klinik, SUS*

Tidskriften Science har utsett immunterapi mot cancer till årets forskningsgenombrott 2013.<sup>1</sup> Dessutom lyfter årets Cancerfondsrapport upp immunterapi som ett område där forskningen går framåt med stormsteg.<sup>2</sup> Immunterapi vid behandling av cancer innebär att kroppens eget immunsystem utnyttjas för att attackera cancercellerna. En förlängd överlevnad över lång tid ( $\geq 2$  år) har visats i studier med immunterapi hos patienter med avancerad melanom.<sup>3-6</sup> Det har också visat sig att immunterapi ställer höga kunskapskrav på sjukvårdspersonal som initierar behandlingen och på sjukvårdspersonal som kommer i kontakt med patienter som söker vård på grund av immunrelaterade biverkningar.

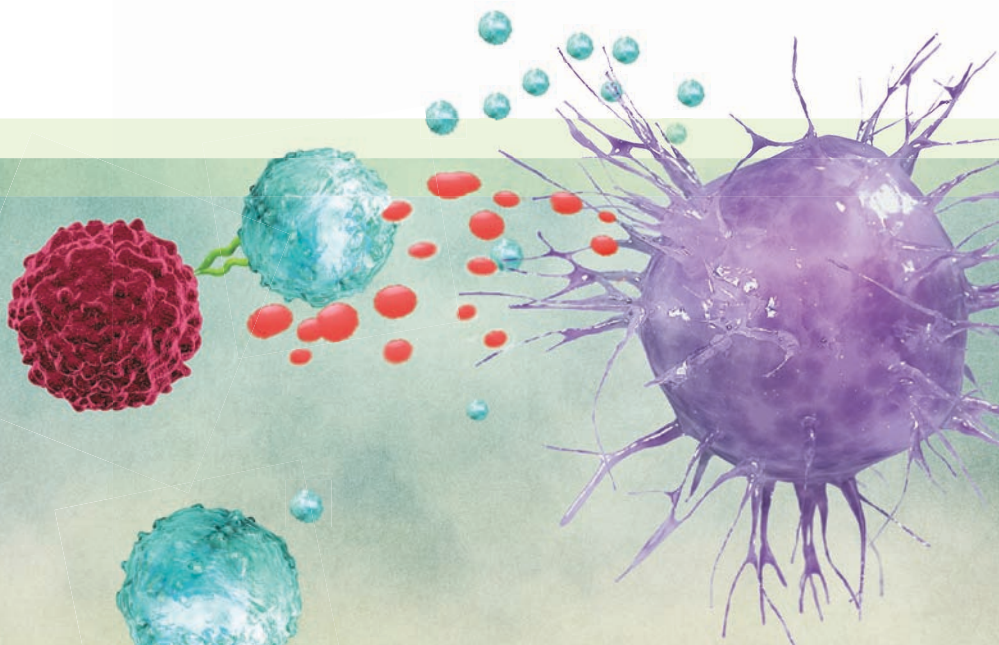
Bristol-Myers Squibb ser att vi gemensamt måste bygga upp kunskap om immun-terapi över specialistgränserna. Vi som företag bidrar gärna med vår kunskap om de nya behandlingsformerna. Vi ser också mycket positivt på samverkan med vården när det gäller att använda våra läkemedel på rätt sätt för att uppnå största möjliga patientnytta.

Du anmäler dig enkelt genom att gå in på [www.bms.se/immunterapi](http://www.bms.se/immunterapi). Har du några frågor? Ring Carin Vanhaniemi Johansson på 070-67 11 013 eller till Anna Labecker på 08-704 71 57 på Bristol-Myers Squibb.

Hoppas vi ses på nätet!

*Bristol-Myers Squibb*

1. [www.sciencemag.org/content/342/6165/1432.full](http://www.sciencemag.org/content/342/6165/1432.full)
2. Cancerfondsrapporten 2014
3. YERVOY® Summary of Product Characteristics
4. Hodi FS et al. N Engl J Med. 2010;363:711-23.
5. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report For YERVOY® (ipilimumab) 24 October 2013.
6. McDermott D et al. Ann Oncol 2013;24:2694-8





## Du vet väl att det finns en ny behandling inom lungcancer?

GIOTRIF® (afatinib), för NSCLC-patienter med EGFR M+, finns tillgängligt i Sverige med full subvention sedan april 2014. Vi finns alltid tillhands med dokumentation och svar på frågor gällande Giotrif (afatinib).

Hjärtligt välkommen att kontakta någon av oss!

Clementine Molin

Medical Manager Oncology | Boehringer Ingelheim AB  
Tel 070-858 21 60  
clementine.molin@boehringer-ingelheim.com

Henrik Ungerth

Brand Manager Oncology | Boehringer Ingelheim AB  
Tel 070-858 21 37  
henrik.ungerth@boehringer-ingelheim.com

**GIOTRIF® (afatinib)**, proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB familjen. Produkten ingår i förmånssystemet och är ett RX läkemedel. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif under diagnostisk utredning för Lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 2013-08-28. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Utgivningsår:** 2014. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-7212100.

▼ 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.

# Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



## Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader<sup>1</sup>

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.<sup>1,2</sup> Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett val i behandlingsarsenal, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

**AFINITOR**<sup>®</sup>  
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

**Afinitor:** R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett, 2,5, 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. För behandling av patienter med leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh), se dosrekommendation på [www.fass.se](http://www.fass.se). Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste översyn av Produktresumé 2013-11-21.

**Referens:** 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.