

# Onkologi i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård



Fertilitet tillbaka genom  
**retransplantation av  
ÄGGSTOCKSVÄVNAD**

ASH: Fortsatt fokus  
på allt selektivare  
behandling mot de  
svåraste formerna av  
**LEUKEMI**

Stereotaktisk  
strålbehandling  
vid onkolog-  
kliniken i Gävle

## Neuroblastom: ALK vERKar på MYCN





**Vi tillmötesgår patienters behov  
genom forskning.**

**För att tillhandahålla  
livsavgörande läkemedel.**



## Vi ser fram emot ännu ett intressant decennium med OiS!

I år är det 10 år sedan den första utgåvan av Onkologi i Sverige kom ut. Det har gått fort och mycket har hänt sedan dess. Responsen från er läsare har varit mycket positiv och vi hoppas att ni alla dryga 9.300 som får OiS har hittat artiklar som varit intressanta, lärorika och ibland utmanande. Vi har haft förmånen att publicera många, drygt 650 artiklar, inom allt från tidig preklinisk forskning till palliativ vård inom onkologi, hematologi, kirurgi och patientvårdnad. I det allra första numret hade vi bland annat en debattartikel om kravet på en nationell cancerplan underskriven av 22 verksamhetschefer och en artikel om resultat från fas-I studier med PARP-hämmare som nu efter 10 års utveckling närmar sig kliniken. Det blir kul att se vad som skett om ytterligare ett decennium. Om du letar efter någon artikel hittar du alla 57 utgåvorna på vår hemsida [ois.se](http://ois.se)

Nu kan du även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Mejla på: [ois@pharma-industry.se](mailto:ois@pharma-industry.se) så ser vi till att den kommer framöver.

I detta nummer hittar ni referat från ASH, SNO och SABCS. Från Gävle delar man med sig av sina erfarenheter av precisionsstrålbehandling och från Umeå berättar man om sin kontinuitetsmodell för att mäta antalet läkarbesök. Ni kan även läsa om re-transplantation av äggstocksvävnad, utveckling av ett terapeutiskt vaccin och lite till.

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



**Xofigo®** är ett alfa-partikelemitterande 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

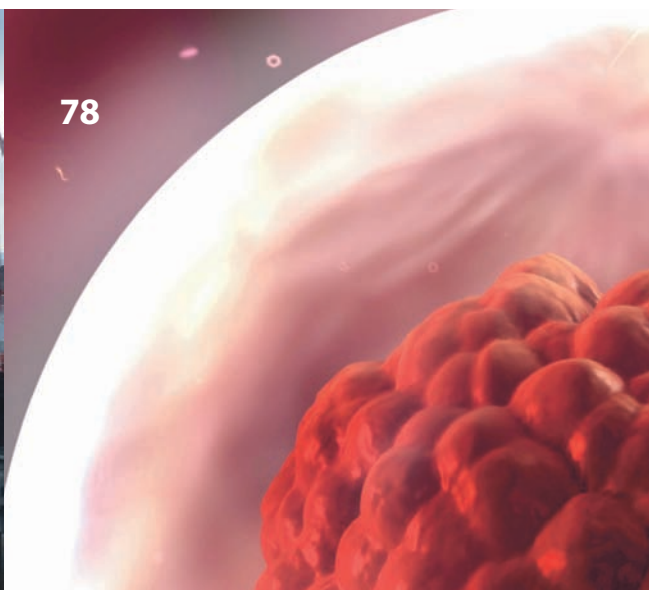
72



26



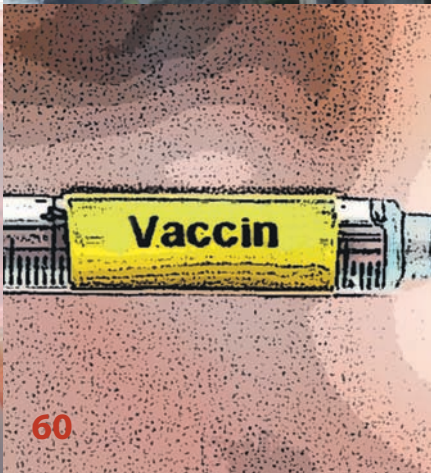
78



66



60



54



## GIST

Ny skandinavisk studie:  
Behandling med Glivec i fem år  
testas för riskpatienter 14  
*Helene Wallskär*

## Immunterapi

Ett forskningsgenombrott i  
behandling av cancer. Är vi  
beredda att ta oss an den  
medicinska revolutionen? 16  
*Elena Karpilovski*

## Referat

56:e ASH: Fortsatt fokus på allt  
selektivare behandling mot de  
svåraste formerna av leukemi 26  
*Anders Nystrand*

SNO-mötet 2014 Miami 44  
*Michael Bergqvist och Roger Henriksson*

San Antonio Breast  
Cancer Symposium 74  
*Theodoros Foukakis*

## Uppföljning

Mätning av kontinuitet av  
läkarbesök 40  
*Elisabeth O Karlsson*

## Strålbehandling

Stereotaktisk strålbehandling  
vid onkologkliniken i Gävle 54  
*Per Edlund*

## Terapeutisk vaccinering

Vaccinering mot tumörers  
blodkärl 60  
*Anna-Karin Olsson*

## Neuroblastom

ALK vERKar på MYCN 66  
*Mikael Johansson, Damini Chand,  
Ganesh Umapathy, Ruth Palmer och  
Bengt Hallberg*

## Omvårdnad

Patienttrygghet i  
cancervården 72  
*Eva-Maria Strömsholm*

## Fertilitet

Fertilitet tillbaka genom  
retransplantation av  
äggstocksvävnad 78  
*Kenny Rodriguez-Wallberg*

## Redaktörens rader

3

## Redaktionsråd

4

## Notiser

8



# 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); 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, sårsläckning, 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 17 november 2014. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1406.02



**AVASTIN®**  
bevacizumab





### Patientrapportering vid sängen ger färre kommunikationsmissar

Att patienter och anhöriga är delaktiga i kommunikationen blir allt viktigare. Inom barnoncervården på Akademiska sjukhuset används en i Sverige ny metod för patientcentrerad rapportering, bedside handover.

– Vi började involvera patienter och anhöriga i rapporteringen vid skiftbyten 2010. Efter positiva utvärderingar har arbetssättet permanentats och spridits till andra enheter på Akademiska, bland annat BB, men också till andra sjukhus, exempelvis vuxenonkologen på Karolinska, säger Liselott Pettersson, barnsjuksköterska på avdelningen för blod- och tumörsjukdomar. Hon och kollegan Katarina Wallin ansvarar för införandet och uppföljningen på avdelningen.

Bedside handover är en metod för överrapportering. Det nya är att patient och anhöriga löpande involveras och är delaktiga i informationsutbytet om allmän- och sjukdomstillstånd, omvårdnadsbehov, provresultat, planerade/bokade undersökningar och behandling. I samråd med personalen kan anhöriga även utföra viss omvårdnad, till exempel föra dagbok över vad patienterna äter och dricker. Genom att vårdpersonalen använder samma kommunikationsverktyg och följer riktlinjer anpassade till verksamheten säkerställs att viktig information förmedlas och förstås.

Källa: Akademiska sjukhuset

### Xtandi minskar risken att dö i prostatacancer

Läkemedlet Xtandi bromsar utvecklingen av prostatacancer, minskar risken att dö och fördröjer tiden till cytostatikabehandling för patienter där canceren har spridit sig till andra delar av kroppen. Detta är några av anledningarna till att Xtandi nu godkänts av Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, för användning i tidigare stadier av sjukdomen. 2013 godkändes Xtandi för behandling av prostatacancerpatienter efter cytostatikabehandling. Men samtidigt jämfördes i PREVAIL-studien (Beer et al NEJM, 2014) effekten av Xtandi mot placebo vid behandling av patienter som inte behandlats med cytostatika. Studien avbröts ett år i förtid då överlevnaden för patienterna i Xtandiarmen var signifikant bättre och patienterna i placeboarmen erbjöds Xtandi. Då studien visade en så positiv effekt vid behandling innan cytostatikabehandling, är Xtandi nu godkänt av EMA för behandling både före och efter cytostatikabehandling hos patienter vars prostatacancer har spridit sig till andra delar av kroppen.

Källa: Astellas

### Kort eller lång strålbehandling vid prostatacancer

I en ny studie jämförs strålbehandling bestående av sju stora dagliga doser med en standardbehandling som innebär 39 små dagliga doser. Nyligen fick projektets ledning, i konkurrens med 143 andra sökanden, 13 miljoner kronor i Vetenskapsrådets utdelning till klinisk behandlingsforskning, för att klarlägga frågan om kort eller lång behandling vid prostatacancer som är begränsad till prostatakörteln.

Teorin är att en stor dos per dag (6.1 Gy under sju dagar) – en hypofraktionerad strålbehandling – ger en dubblad verkningsgrad på cancercellerna vid lokal prostatacancer, i jämförelse med standardbehandling (2 Gy per dag under 39 dagar). Detta skulle vara en stor fördel för såväl patienter som för sjukvård, tack vare den ökning av effektiviteten som finns i varje strålfraction och förkortningen av tiden i strålbehandlingsmaskinen. En förutsättning är dock att den friska vävnaden inte skadas mer.

Detta är den första och enda stora randomiserade studien i världen som ska klargöra om det är möjligt att sju behandlingar kan vara lika bra som 39.

– Man kan likna det vid att slå in en 7-tums spik i en plank. Istället för att ta den lilla hammaren och slå 39 slag, tar man släggan och slår in spiken med sju slag, säger Anders Widmark, professor vid institutionen för strålningsvetenskap, Umeå universitet.

Studien som startade i Sverige och Danmark omfattar idag mer än 1 000 patienter. Tillsammans med forskare i England har man nu beslutat att utöka antalet till att totalt omfatta 1 984 patienter.

– Det krävs så många patienter för att kunna visa om de båda behandlingsmodellerna är lika bra och ger motsvarande biverkningar. Ett sådant resultat skulle räcka för att hela världen skulle kunna gå över till den korta behandlingen. Det kan dessutom vara så att den korta behandlingen är effektivare än den långa, säger Anders Widmark.

Studien genomförs i samarbete med nio svenska och två danska centra.

Källa: Norrlands universitetssjukhus.



### CHMP rekommenderar godkännande av ytterligare en indikation för Revlimid

CHMP har lämnat ett positivt utlåtande angående att utöka indikationen för Revlimid (lenalidomid) till att även inkludera nydiagnostiserade patienter med myelom, som inte är lämpade för högdosbehandling inkluderande autolog stamcellstransplantation.

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 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 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 iaktas 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.



### **Fas 3-studie som utvärderar Opdivo Vid icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp stoppas**

En öppen, randomiserad fas 3-studie, som utvärderar Opdivo (nivolumab) mot docetaxel hos tidigare behandlade patienter med avancerad, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp, har stoppats i förtid. Det sker efter att en oberoende dataövervakningskommitté (DMC) har dragit slutsatsen att studien nått sitt primära effektmått då den visar överlägsen överlevnad hos patienter som fått Opdivo jämfört med kontrollarmen. BMS arbetar nu för att se till att relevanta patienter informeras om möjligheten att fortsätta eller påbörja behandling i en öppen förlängning av studien. Företaget kommer att genomföra en omfattande utvärdering av data från Checkmate-017 och arbeta tillsammans med studieprövarna kring framtida offentliggöranden av resultaten. Checkmate-017 är en öppen, randomiserad fas 3-studie med syfte att utvärdera Opdivo mot docetaxel på tidigare behandlade patienter med avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp. I studien randomiserades 272 patienter till att få antingen nivolumab, 3 mg/kg intravenöst varannan vecka eller docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var tredje vecka. Det primära effektmåttet var total överlevnad. Sekundära effektmått inkluderar objektiv responsfrekvens och progressionsfri överlevnad.

Källa: BMS

### **EU godkänner ny behandling mot cancer i magsäcken**

CYRAMZA är godkänt att användas efter behandling med cytostatika tillsammans med paklitaxel eller som monoterapi för patienter där kombinationsbehandling med paklitaxel är olämplig.

– Behovet av nya behandlingsalternativ för patienter med avancerad magsäckscancer är stort. Godkännandet av detta preparat innebär ett framsteg för drabbade patienter. Det ger för första gången också oss läkare ett viktigt tillskott vid behandling i andra linjen, säger Maria Albertsson, professor, överläkare Onkologiska Kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping.

EU baserar sitt beslut på resultaten från två globala studier. Studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade fas III studier och kallas RAINBOW och REGARD. RAINBOW-studien undersökte CYRAMZA i kombination med paklitaxel vid andra linjens behandling av avancerad magsäckscancer (inkl. cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck) efter första linjens behandling med cytostatika. REGARD-studien undersökte CYRAMZA i monoterapi.

Ramucirumab har fått status som särsläkemedel av EU för behandling av magsäckscancer (inklusive cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck) i Europa. Denna status ges till läkemedel som har visat sig lovande för behandling av sällsynta sjukdomar. Magsäckscancer är den första godkända indikationen för CYRAMZA i Europa.

Källa: Eli Lilly



### **Fysisk aktivitet förbättrar överlevnad för män med lokaliserad prostatacancer**

En ny studie från Karolinska Institutet visar att män som är fysiskt aktiva 5-10 år efter att de diagnostiserats med lokaliserad prostatacancer har en statistiskt minskad risk att dö i förtid, både av cancer och totalt sett. Man har jämfört med motsvarande patientgrupp som inte rörde på sig lika mycket.

Forskarna analyserade information från 4623 män som diagnostiserats med lokaliserad prostatacancer mellan 1997 till 2002 och sedan följdes fram till 2012. Uppgifter om fysisk aktivitet samlades in genom enkätundersökningar på papper och via webben. Uppgifter om dödsorsak och tidpunkt för dödsfall samlades in via nationella dödsorsaksregistret. Resultaten visar att gruppen som tidigare fått diagnosen lokaliserad prostatacancer och som efter sjukdomen hade en aktiv livsstil och promenerade eller cyklade i 20 minuter eller mer per dag hade 30 procents lägre mortalitet oavsett orsak. Samma grupp hade 39 procent lägre risk att avlida till följd av sin prostatacancer, jämfört med den motsvarande grupp män som gick eller cyklade mindre. För de som motionerade en timme eller mer per vecka, minskade den totala mortaliteten med 26 procent och den specifika mortaliteten i prostatacancer med 32 procent.

– Hälsofördelarna med fysisk aktivitet är kända sedan tidigare. Vår studie utökar detta till att gälla även överlevnaden efter prostatacancer. Samtidigt är det viktigt att komma ihåg att det vi talar om är resultat på gruppnivå. En individs överlevnad beror på så många olika faktorer. Förhoppningsvis kan detta uppmuntra män att vara fysiskt aktiva även efter en prostatacancerdiagnos, säger Stephanie Bonn, doktorand vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik och studiens försteförfattare.

Källa: Karolinska Institutet

# Bristol-Myers Squibb visar vägen inom immunonkologi

## Kan vi utnyttja kraften hos kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer?

Immunonkologi grundar sig på insikten om hur kroppens eget immunförsvar kan utnyttjas för att bekämpa cancer. Vår forskning ökar förståelsen för hur cancer kan undkomma immunsystemet och potentialen inom immunonkologi fortsätter att driva våra forskningsinsatser.

Vi på Bristol-Myers Squibb fortsätter att forska och utveckla innovativa behandlingar som kan hjälpa patienter i deras kamp mot cancer.



Bristol-Myers Squibb  
bms.se



Immuno-Oncology

### **Tillfällig avstängning av äggstockarna minskar risken för återfall i bröstcancer bland yngre kvinnor**

För majoriteten av yngre kvinnor som haft bröstcancer kan en tillfällig avstängning av äggstockarna minska risken för återfall i sjukdomen med 22 procent. Det visar en ny internationell studie som i Sverige har letts av Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

I Sverige drabbas cirka 8 000 kvinnor av bröstcancer varje år och av dessa är cirka 20 procent under 50 år, ungefär 1600 kvinnor. Bland dessa kvinnor har 70 procent en bröstcancertyp där tumörernas tillväxt stimuleras av det kvinnliga hormonet östrogen. Inom denna grupp finns kvinnor med högre risk för återfall och som också behandlats med cytostatika.

Det är hos dessa kvinnor som man har upptäckt att en tillfällig avstängning av äggstockarnas funktion och därmed östrogenproduktionen, kan minska risken för återfall i bröstcancer med 22 procent. I jämförelse med den i dag vanligast förekommande efterbehandlingen.

– Det här är en liten men väldigt viktig förbättring i behandlingen av bröstcancer. Enbart i Sverige insjuknar mer än 1100 kvinnor varje år i denna typ av cancer och för dessa kvinnor skulle den här behandlingen vara extra effektiv. Allra bäst resultat såg man hos dem som fick behandling med äggstockshämmande injektioner och Exemestane. Efter fem års behandling var det endast en av sex kvinnor som fick återfall av bröstcancer. Detta i jämförelse med en av tre kvinnor i den grupp som enbart fick Tamoxifen.

– Resultatet av studien visar att de här kombinationsbehandlingarna fungerar väldigt bra på dem som har en cancer som stimuleras av östrogen och jag tror att de kommer börja användas i större omfattning redan 2015. Det verkar även som att de är särskilt gynnsamma för kvinnor med en mer aggressiv typ av cancer, säger Per Karlsson, onkolog och områdeschef på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Källa: Sahlgrenska universitetssjukhuset.



### **Största studien hittills bekräftar effekt och säkerhet av JAK-hämmare mot myelofibros**

Data från den hittills största studien på patienter med myelofibros som behandlas med JAK-hämmare bekräftar den gynnsamma säkerhetsprofil och behandlingseffekt som visats i tidigare studier. Vid the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology presenterades data från den pågående JUMP-studien med över 2000 deltagande patienter. I den analys från JUMP-studien som nu presenterats har 1144 patienter ingått. Av dessa har hela 69 procent uppnått en mjältreduktion om 50 procent eller mer jämfört med när behandlingen inleddes. Det primära effektmåttet i det studieprogram som låg till grund för godkännandet av ruxolitinib år 2012 var en reduktion om minst 35 procent av mjälten, undersökt med magnetkamera efter 48 veckors behandling. Emellertid är det viktigt att notera att resultaten inte är helt jämförbara då man i JUMP-studien enbart bedömde mjältstorleken med palpation som är en mindre exakt bedömningsmetod. Förstorad mjälte är ett av de allvarligaste och mest plågsamma sjukdomstecknen vid myelofibros.

Källa: Novartis

### **Kvinnor oftare långtidssjukskrivna efter cancerdiagnos**

Cancer är den tredje största diagnosgruppen bakom långa sjukskrivningsfall i Sverige. Störst risk att bli långvarigt sjukskriven till följd av en cancerdiagnos löper kvinnor. Kvinnornas risk är 77 procents högre än männens. Det visar en ny rapport från AFA Försäkring som presenterades i december. I genomsnitt blir 1,6 kvinnor per 1000 sysselsatta årligen långvarigt sjukskrivna till följd av en cancerdiagnos. Motsvarande siffra för män är 0,9. Av de sjukskrivna har 27 procent diagnostiserats med bröstcancer. Det gör bröstcancer till den vanligaste cancerdiagnosen som leder till en långvarig sjukskrivning. För män är den enskilt vanligaste diagnosen maligna tumörer i matsmältningsorganen. Denna cancersjukdom utgör 23 procent av de manliga cancerdiagnoserna. Skillnaderna mellan rangordningen av diagnoser mellan sjukskrivna och antalet diagnosticerade cancerfall enligt socialstyrelsen beror på att olika cancerformer kräver olika behandlingslängd, men också på att insjuknandeåldern skiljer mellan cancertyper. Hälften av de som insjuknar i till exempel prostatacancer får diagnosen efter 70 års ålder, vilket förklarar varför de flesta fallen inte återfinns bland AFA Försäkrings försäkrade. Det finns även skillnader i risken att drabbas av långvarig sjukfrånvaro till följd av en cancerdiagnos mellan yrkesgrupper. Bland kvinnor är yrkesgrupperna med högst risk; livsmedelsarbete, tandvårdsarbete och övrigt industriellt arbete. I yrkesgruppen livsmedelsarbete är kvinnors risk 2,7 fall per 1 000 sysselsatta, för gruppen tandvårdsarbete är risken 2,6 och för gruppen övrigt industriellt arbete 2,5.

Källa: AFA Försäkring



# 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
- 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 tablett. Vita till benvita, ovala tablett, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tablett 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 11/2014. För fullständig produktinformation, se [www.fass.se](http://www.fass.se)

mCRPC = Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer

Referenser: 1. ZYTIGA® produktresumé 11/2014.

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**

*Ny skandinavisk studie drar igång:*

# BEHANDLING MED GLIVEC I FEM ÅR TESTAS FÖR RISKPATIENTER MED GIST

Introduktionen av tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec) i början av 2000-talet innebar en revolution i behandlingen av magtumören GIST. I dag pågår ett målmedvetet forskningsarbete för att optimera behandlingen. Skandinaviska sarkomgruppen drar därför i gång en ny studie om möjliga fördelar med att ytterligare förlänga den adjuvanta Glivecbehandling-  
en för radikalt opererade högriskpatienter.

**G**astrointestinal stromacellstumör, GIST, är en sällsynt form av cancer i mag-tarmkanalen. I Sverige insjuknar omkring 130 personer varje år. Ungefär 40 procent har en mycket aggressiv tumör som i många fall kan leda till döden.

GIST kan uppträda var som helst från matstrupe till ändtarm, men förekommer oftast i magsäcken (60 procent av fallen) och tunntarmen (30 procent). Tumören utgår från mesenchymala celler i mag-tarmkanalen och tillhör gruppen sarkom. De vanligaste sjukdomstecknen är buksmärter, blödningar från mag-tarmkanalen och svullnad.

## VILKEN BEHANDLINGSTID ÄR OPTIMAL?

År 2012 publicerades en studie genomförd av Skandinaviska sarkomgruppen (SSG) vilken ligger till grund för dagens rekommendation om tre års behandling med imatinib efter kirurgi för GIST-patienter med hög återfallsrisk. Forskarna visade då att tre års behandling – jämförd med ett års behandling – minskade återfallsrisken och förbättrade överlevnaden signifikant. Nu går de vidare och undersöker om det finns något ytterligare att vinna på att förlänga behandlingstiden till fem år. Opererade GIST-patienter som redan fått tre års behandling kommer att tillfrågas om att eventuellt få ytterligare två års behandling. De som vill vara med randomiseras till en behandlingsgrupp och en kontrollgrupp utan ytterligare behandling.

Patienturvalet blir snävare än i studien som publicerades 2012 och som gällde patienter med hög återfallsrisk enligt befintliga kriterier. Den nya studiens kriterier för vem som är en högriskpatient blir något annorlunda. Urvalskriterierna baseras nämligen på faktorer som utmärker de patienter i den tidigare studien som fick återfall trots tre års behandling. Utvalda riskkriterier är hög delningshastighet hos tumörcellerna, att tumören sitter någon annanstans än i magsäcken och att tumören gått sönder under operationen.

– Ännu vet ingen vilken behandlingstid som är optimal, säger docent *Mikael Eriksson*, överläkare vid Skånes universitetssjukhus i Lund och en av initiativtagarna till studien.

– I dagsläget kan man inte veta med säkerhet om längre tids behandling förmår slå ut sjukdomen helt eller om behandlingen enbart trycker ned sjukdomen. Vi behöver ta reda på hur länge behandlingen bör pågå så att vi varken behandlar för kort tid eller onödigt länge. Det är framförallt viktigt ur patientperspektiv, men även ur hälsoekonomisk synvinkel.

Kirurgi är hittills den enda behandling som bevisats kunna bota GIST, men risken för återfall är hög. Tumören svarar inte på cytostatika och effekten av strålbehandling är begränsad. Innan imatinib började provas vid GIST år 2000 var behandlingsmöjligheterna därför betydligt sämre än i dag.

Imatinib (Glivec) godkändes inom EU år 2009 för att minska risken för återfall hos patienter som har opererats för GIST. Läkemedlet ges i tablettform och är också godkänt för





Mikael Eriksson

behandling av patienter med GIST när operation inte är möjlig eller när sjukdomen har metastaserat. Innan imatinib godkändes fanns det ingen annan effektiv läkemedelsbehandling mot GIST. Imatinib verkar genom att blockera aktiviteten hos c-Kit, ett enzym som stimulerar cancercellerna vid GIST att dela sig ohämmat. Omkring 90 procent av patienterna har en mutation i detta enzym och kan ha nytta av imatinib.

#### FLER LÄKEMEDEL OCH ÖKAD ÖVERLEVAD

Sedan detta läkemedel godkändes har ytterligare två tyrosinkinashämmare godkänts på EU-nivå för GIST-behandling. För patienter som inte svarar på imatinib eller sviktar på behandlingen finns möjlighet att få behandlingssvar med sunitinib (Sutent) som inte bara blockerar c-Kit utan även andra signalsystem. Under 2014 EU-godkändes också regorafenib (Stivarga) för GIST-behandling. Regorafenib är godkänt för tredje linjens behandling, efter behandling med imatinib och sunitinib. Även andra tyrosinkinashämmare används "off label" eller i kliniska prövningar.

– Flera preparat visar lovande resultat, säger Mikael Eriksson.

– Det återstår att se vilka substanser som läkemedelsföretagen väljer att gå vidare med. Det mesta tyder på att vi kommer att få fler behandlingsalternativ, och det är en mycket positiv utveckling.

Den genomsnittliga överlevnaden vid spridd GIST har i och med tyrosinkinashämmarnas entré i behandlingen ökat

från 1 till 5 år, upp till en femtedel överlever i tio år eller längre.

De senaste tio åren har forskningen inte bara gett större behandlingsmöjligheter utan även ökad förståelse för genetiken bakom GIST. Forskningen har också ökat kunskapen om hur den kliniska handläggningen bör anpassas efter mutationstyp och andra individuella patientfaktorer. Det är, framhåller Mikael Eriksson, angeläget att den ökade kunskapen kommer alla patienter till del, oavsett var i landet de bor.

– Riskbedömningarna är komplicerade och kräver bland annat såväl vävnadsdiagnostik som mutationsanalyser. Alla patienter med GIST bör utredas och behandlas av multidisciplinära team med bred erfarenhet. Eftersom det handlar om en ovanlig sjukdom kan denna erfarenhet och kompetens inte finnas överallt i cancervården, säger Mikael Eriksson.

– För att alla patienter ska få samma chans bör diagnostik och behandling av GIST koncentreras till specialiserade sarkomcentra. Ju mer kunskap vi får, desto viktigare blir detta.

TEXT: HELENE WALLSKÄR







IMMUNTERAPI – ETT FORSKNINGSGENOMBROTT I BEHANDLING AV CANCER

*Är vi beredda att ta oss an  
den medicinska revolutionen?*





Tidskriften Science har utsett immunterapi mot cancer till årets forskningsgenombrott år 2013. I årets Cancerfondsrapport lyfts också immunterapi som ett område där utvecklingen går framåt med stormsteg. Om något år kan det bli möjligt att använda immunterapi vid behandling av flera cancerformer med hög dödlighet. Det är naturligtvis av stort värde för patienterna men ställer också samhället inför en rad utmaningar. För att diskutera dessa frågor arrangerade riksdagens nätverk för jämlik vård genom Penilla Gunther (kd) och Anna-Lena Sörenson (s) tillsammans med biopharmaföretaget Bristol-Myers Squibb ett seminarium i Riksdagen.

**M**orgonens första talare var **Håkan Mellstedt**, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, som inledde med att konstatera att allt fler drabbas av cancer. I Sverige fick cirka 57 000 personer en cancerdiagnos år 2012 och med en allt mer åldrande befolkning ökar antalet drabbade kontinuerligt. År 2030 väntas

antalet personer som diagnostiserats med cancersjukdom nästan ha fördubblats.

Idag botas cirka 65 procent av alla som drabbats av cancer, vilket är en relativt bra siffra. Dessvärre har långtidsöverlevnad och en positiv livskvalitet varit svåra att uppnå för många patienter med avancerade cancerformer. Det finns

med andra ord ett stort behov av nya effektiva behandlingar som kan förlänga överlevnaden för dessa patienter, inte minst avseende de stora cancersjukdomarna som exempelvis lung-, prostata-, bröst-, tjocktarms- och bukspottkörtelcancer. Här kan immunterapin spela en viktig roll då den visat sig vara en behandling som kan ge en ökad långtidsö-



Håkan Mellstedt

verlevnad hos tidigare behandlade patienter jämfört med dagens standardbehandlingar.

Immunterapi innebär att kroppens naturliga försvar, immunsystemet, utnyttjas vid behandling av olika sjukdomar. När immunsystemet känner av bakterier, virus, eller andra sjukdomsämnen aktiveras en process som stimulerar vita blodkroppar vilka arbetar för att förstöra den invaderande sjukdomen. Immunonkologi, det vill säga immunterapi i behandling av cancer, innebär att kroppens eget immunsystem utnyttjas för att angripa och bekämpa cancercellerna.

Håkan Mellstedt beskrev därefter de fyra olika formerna av immunterapi vid cancer. Den första, så kallade passivt specifika, är den mest etablerade och innebär att man utvecklar antikroppar mot cancer. Den andra, aktivt specifika, är mindre studerad och syftar på cancer-vaccin. Ytterligare en form av immunterapi är den immunmodulerande som går ut på att man tar fram monoklonala antikroppar riktade mot reglerande

*"Immunonkologi innebär att kroppens eget immunsystem utnyttjas för att angripa och bekämpa cancercellerna."*

funktioner inom immunsystemet. Denna immunterapityp uppmärksammades stort för cirka två år sedan. Avslutningsvis finns en så kallad cellbaserad immunterapi som förutsägs bli nästa genombrott och som innebär att man tillämpar patientens egna modifierade mördarceller (NK och T-lymfocyter). Bland annat har man sett goda resultat med denna behandlingsform vid akut leukemi.

Håkan Mellstedt poängterade att immunbehandlingar började utvecklas redan på 80-talet men att de har haft en lång inlärningsfas vilket troligtvis berott på dålig kunskap inom området samt otillräcklig kompetens att produ-

cera den typen av läkemedel. Nu är vi inne i en accelerationsfas och immunterapi har stor potential att tillsammans med kirurgi, strålning och kemoterapier bli en ny hörnpelare inom cancervård.

De senaste åren har stora framsteg gjorts och flera nya immunterapi har blivit verklighet på cancerområdet. Immunterapi tros bli ett behandlingsalternativ vid flertalet olika tumörtyper som urinblåsa, bröst, tarm, matstrupe, magsäck, huvud, hals, lever, blod, lymfkörtel, äggstock och bukspottkörtel. Håkan Mellstedt avslutade med att konstatera att troligtvis 60 procent av all cancerbehandling kommer inkludera immunterapi om tio år.



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 reciderande 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.





Karin Båtelson

## IMMUNTERAPINS UTMANINGAR I SVENSK HÄLSO- OCH SJUKVÅRD

Immunterapi som behandlingsform innebär en positiv utveckling för patienterna men blir onekligen en utmaning för hälso- och sjukvården, inte minst i form av höga kunskapskrav på sjukhuspersonalen som ska behandla en cancer-sjuk patient. Nästa anförande av **Karin Båtelson**, förste vice ordförande i Sveriges Läkarförbund, ordförande för Sjukhusläkarna och klinisk neurofysiolog på Sahlgrenska sjukhuset, fokuserade på bland annat behovet av att vidareutbilda sjukvårdspersonal.

Karin Båtelson inledde med en övergripande bild av dagens sjukvård som enligt henne präglas av en enorm förändringsbenägenhet och utveckling. Man märker också av ett allt starkare patienttryck. Enligt SBU-rapporter tar det uppmot 17 år innan en ny metod slår igenom. Karin Båtelson påpekade att trots att det generellt går betydligt snabbare att implementera innovationer inom sjukvården bör man vara aktsam

vid alltför snabba och ogenomtänkta förändringar som ibland kan leda till försämringar.

Det är bland annat därför det finns ett stort behov av extern fortbildning för sjukvårdspersonal. Enligt Läkarförbundets fortbildningsenkät, som besvarats sedan 2006, har antalet dagar för extern fortbildning stannat av för allmänläkare och ligger nu på cirka 5 dagar per år och när det gäller andra specialiteter fortsätter antal externa fortbildningsdagar att minska. För drygt ett år sedan kom ett yrkeskvalifikationsdirektiv för hälso- och sjukvårdspersonal i vilket man fastslår att fortbildning är nödvändig. Trots det finns det fortfarande inga öronmärkta pengar för den typen av aktiviteter övergripande inom alla landsting, menade Karin Båtelson.

Förutom utmaningar kring att bygga upp kunskap om immunterapi hos sjukvårdspersonal behöver Sverige också effektivisera och förbättra processerna kring introduktion av nya behandlingar i sjukvården. Ett nationellt försök är

ordnat införande som har som syfte att åstadkomma en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel för alla patienter i hela landet. Vid introduktion av nya behandlingar finns det ur läkarens synpunkt ett antal kritiska faktorer där man kan brista i kunskap, bland annat osäkerhet kring nya läkemedelsdata.

Karin Båtelson kommenterade att ur läkarperspektiv så har hon många gånger uppfattat kollegor i denna situation som mycket ensamma, det vill säga utan bra stöd. Patienten vill så gärna ha läkemedel och det är svårt att avsluta en behandling som inte uppfyller behandlingsmål, för det finns sällan behandlingsmål tydligt uppsatta. Hon efterfrågar bland annat behandlingskonferenser varje vecka som ska kunna bidra med kunskap kring införande och utsättande samt fungera som generellt stöd avseende läkemedelsanvändning. Det handlar om att skaffa kontroll över ordinationer av de tidiga läkemedlen, av vilken anledning man sätter in läkemedlen och vilken effekt de har. Det måste finnas krav på journalsystemens anpassningar, ordinationsstöd, patientrapporterade data, smidigare biverkningsrapporter och såklart läkarmedverkan i alla utvecklingssteg. De nationella riktlinjerna bör vara kopplade till nationella kvalitetsregister och uppmärksamma informationen och kunskapen som är ny. Dessutom bör man anordna årliga utbildningsaktiviteter efter revision av nationella riktlinjer.

Enligt Karin Båtelson ska inte ordnat införande innebära onödig administration för läkaren, utan måste vara en smidig del av den vanliga konsultationen. Ska sedan data vidare till något register måste det självklart vara automatiskt generat från journal. Ordnat införande måste också vara centraliserat, alla läkare kan inte hålla på med ordnat införande utan man måste få ta del av bra information om vilka data som ska samlas in och varför. Det är också oerhört viktigt att läkare som är involverade i samma införandeprocesser måste kunna kommunicera även om de tillför olika landsting. Patienter måste bedömas på liknande sätt i Sverige. Det är viktigt att kunskap kring immunonkologi, samt andra sjukdomar med stora medicinska behov, sprids tidigt och på ett balanserat sätt.





Roger Henriksson

#### FA TILL EN FUNGERANDE ORGANISATION

Hur skapar man fungerande processer och en fungerande organisation kring nya behandlingar inom cancervården och däribland immunterapin? Roger Henriksson, chef för Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, fördjupade sig i ämnet under sin föreläsning. Han inledde med att konstatera att immunterapi för in en ny dimension i arsenalen av befintliga cancerbehandlingar. De senaste åren har immunterapin tagit avgörande steg från forskning till klinik och nya behandlingar har blivit verklighet.

Denna utveckling innebär stora möjligheter för cancervården men man ska inte utgå från att immunterapin kommer att passa alla cancerpatienter. En av framtidens utmaningar kommer att handla om att kunna erbjuda rätt omhändertagande till rätt patient i rätt tid. Roger Henriksson påpekade att man måste utveckla strategier och metoder för att identifiera de patienter som verk-

ligen får nytta av de nya behandlingarna. Det är en sådan organisation man måste bygga upp för att på bästa sätt implementera forskningens framsteg kring immunterapi i den kliniska vardagen samt utnyttja samhällets resurser på bästa sätt.

Internationella jämförelser visar att Sverige har ett bra canceromhändertagande och en hög överlevnad, men trots det finns utrymme för förbättringar, fortsatte Roger Henriksson. Det finns både regionala och socioekonomiska skillnader när det gäller vård och över-

*"Det är viktigt att komma ihåg att behandlingsutfall styrs inte enbart av den specifika behandlingen utan även i hög grad av vårdens organisation."*

levnad. Det är viktigt att komma ihåg att behandlingsutfall styrs inte enbart av den specifika behandlingen utan även i hög grad av vårdens organisation. Det handlar bland annat om att säkra att alla får en lika god vård, oavsett var i landet man bor eller vilken socioekonomisk tillhörighet man har. Dessutom krävs det en ökad samordning för att möta framtida behov. Med detta i åtanke har man etablerat Regionala cancercentrum, som med utgångspunkt i den nationella cancerstrategin, ska arbeta för en mer jämlik, effektiv och patientfokuserad



Anders Blanck

vård. Några pusselbitar i det arbetet är sammanhållna patientprocesser, uppbyggande av en nationell kunskapsbank, multiprofessionella vårdteam, nivåstrukturerad samt fördjupad regional och nationell samverkan.

#### **HÅLLBAR FINANSIERING AV NYA INNOVATIVA BEHANDLINGAR**

Sista föredragshållaren, **Anders Blanck**, vd Läkemedelsindustriföreningen (LIF), samtalade kring finansieringen av nya innovativa läkemedelsbehandlingar. Han poängterade att vi lever i en globaliserad värld som präglas av demografiska förändringar, fortsatta livsstilsförändringar och resursbegränsningar. De genomsnittliga europeiska hälso- och sjukvårdskostnaderna beräknas att öka från 7 till 9 procent av BNP till år 2060 om inte nya lösningar tillämpas. Att bromsa och vända utvecklingen av kroniska sjukdomar är därmed en viktig investering för att uppnå utgiftskontroll och här har läkemedel en viktig roll att spela.

Det går heta diskussioner om stigande läkemedelskostnader men studerar man de senaste fem årens läkemedelsförsäljning ser man att den har legat stabilt. Generiska läkemedel står för en stadigt större del av försäljningen. I utgångspunkt från dagens ämne, immunterapi, är det självklart av intresse att titta på kostnader för nya läkemedel. Statistik visar att nya läkemedel som godkännts de senaste åren utgör endast en mindre del av den totala läkemedelsnotan i Sverige. Försäljningen av läkemedel som introducerats under de senaste fem åren uppgår till drygt 2 miljarder kronor, vilket motsvarar cirka 7 procent av den totala försäljningen. Läkemedel introducerade 2012 och 2013 hade under 2013 en försäljning på knapp 100 miljoner kronor. Ökningen av de totala kostnaderna för cancerläkemedel har varit låg de senaste åren, precis som för alla läkemedel. Priset för många av de cancerläkemedel som används idag har dessutom minskat avsevärt då de inte längre är patentskyddade och nya patentutgångar kommer.

Sammantaget finns det budgetutrymme för att introducera nya behandlingar. Nya cancerläkemedel är ofta ansedda för avgränsade och relativt små patientgrupper och värdet handlar om nyttan för dessa enskilda individer som bäst behöver dem.

Mot bakgrund av detta är den naturliga frågan - har vi ett finansierings- eller ett struktureringsproblem? sammanfattade Anders Blanck.

Just onkologiområdet står på gränsen till en medicinsk revolution. En sammanställning över studier på nya läkemedelskandidater visar att över 6 000 substanser inom onkologi befinner sig nu i olika studiefaser, en betydligt större andel än inom något annat terapiområde<sup>3</sup>. På listan över de tio mest lovande läkemedel garanterade att rädda liv under 2015 återfinns fem cancerläkemedel<sup>4</sup>. Denna utveckling medför naturligtvis nytt hopp för cancersjuka och stora möjligheter för cancervården. Fast för att göra nytta måste patienterna få ta del av de nya behandlingarna och följ-



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 gånger 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 lågmolekylära 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 lågmolekylära 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



Panel, avslutande samtal

aktligen behöver Sverige effektivisera och förbättra introduktion av nya innovativa läkemedel.

Sverige saknar idag en fungerande process för att introducera nya läkemedel. Internationella jämförelser har dessutom visat att Sverige släpar efter vad gäller användning av nya läkemedel. Ordnat införande är en lovvärd ansats men som det ser ut nu kommer införande av nya läkemedel fortsätta att vara en komplicerad och långdragen process. I slutändan är det ändå upp till respektive landsting att bestämma huruvida patienterna ska få ta del av de tillgängliga läkemedel samt allokera pengar till dessa. Det medför dessvärre fortsatt risk för ojämlik vård då de 21 landstingen kommer att ha en fortsatt vetorätt. Vi borde istället lägga större fokus vid patienterna och gemensamt tackla kärnan

i problematiken – hur skapar vi en snabbare introduktion och utvärdering av nya läkemedel? undrade Anders Blanck.

En möjlig lösning enligt Anders Blanck kan vara en aktiv och sammanhållen introduktion och uppföljning av nya läkemedel som ger svenska patienter tillgång till nya behandlingar, kostnads-kontroll för beslutsfattare och vårdgivare samt värdefull kunskapsgenerering som gynnar Sverige som forskningsnation.

Seminarier avslutades med ett samtal om hur vården och politiken möter ett ökat patienttryck där utöver talarna också Tommy Björk, ordförande Lungcancerförbundet Stödet, deltog. Vikten av att identifiera "rätt" patientgrupper lyftes fram ytterligare. Genom att behandla de patienter som verkligen får nytta av de nya behandlingarna är det möjligt

att uppnå högre hälsovinster till rimliga kostnader. Grundläggande för att uppnå detta är en fortsatt utveckling av testmetoder samt kontinuerlig utbildning av vårdpersonal avseende testningen. Att inte enbart fokusera på prislappen utan också ha läkemedlets värde i termer av effekt, förbättrad överlevnad och livskvalitet i åtanke var ett viktigt budskap från det avslutande samtalet.

#### REFERENSER

[www.sciencemag.org/content/342/6165/1432.full](http://www.sciencemag.org/content/342/6165/1432.full)  
Cancerfondsrapporten 2014  
Efpiä "Health and Growth – Working together for a Healthy Europe"  
<http://www.healthcareglobal.com/hospitals/1707/TOP-10:-Most-Promising-Drugs-Guaranteed-to-Save-Lives-in-2015>

ELENA KARPILOVSKI, MEDICINSK SKRIBENT, COHN&WOLFE  
FOTO: PÅR HÄLJESTAM





# 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**

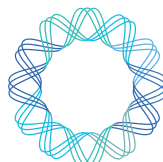
**Indikation:** Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS: • i första linjens behandling i kombination med FOLFOX • i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (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®**

*Rekordstort intresse för 56:e ASH-kongressen i San Francisco:*

# Fortsatt fokus på allt selektivare behandling mot de svåraste formerna av leukemi

Det 56:e mötet för ASH, American Society of Hematology, hölls den 6-9 december 2014 i San Francisco. Intresset för denna världens största hematologiska kongress var i år rekordstort med sammanlagt 26 281 deltagare från 115 länder, däribland 206 från Sverige. Totalt hade 4 865 abstracts accepterats.

**D**en kliniska hematologiska forskningen fokuseras alltmer på selektiva läkemedel som på olika sätt hämmar signalvägar som har betydelse för leukemiutveckling. Som vanligt på ASH-mötet presenterades en rad nya läkemedel och behandlingskombinationer, bland annat mot de svåraste formerna av Hodgkins lymfom, myelom, akut myeloisk leukemi, akut lymfatisk leukemi och myelofibros.

## **NYA IMMUNTERAPIER MOT HODGKINS LYMFOM**

Ungefär hälften av de patienter med Hodgkins lymfom som drabbas av återfall och/eller har refraktära former av sjukdomen kan botas med autolog stamcellstransplantation. Men behovet av förbättrade behandlingsmetoder är stort för de patienter med r/r (relapsed/refractory) Hodgkins lymfom som får återfall efter stamcellstransplantation.

I den randomiserade fas 3-studien AETHERA gavs den monoklonala CD30-antikroppen brentuximab vetodin till patienter med r/r Hodgkins lymfom som hade hög risk för sjukdomsprogression efter stamcellstransplantation. Studien omfattade 329 patienter från 78 olika centra i Nordamerika och Europa.



Förberedelserna inför the 56th ASH Annual Meeting & Exposition var intensiva in i det sista. San Francisco ville visa upp sig från sin bästa sida.





Patienternas medianålder var 33 år (varierade mellan 18 och 71 år), och de delades in i tre subgrupper/riskkategorier. Den första gruppen (196 patienter) hade inte alls svarat på första linjens behandling, den andra gruppen (107 patienter) hade fått återfall inom 12 månader och den tredje gruppen (26 patienter) hade fått återfall mer än ett år efter den första linjens behandling.

Hälften av dessa högriskpatienter fick efter transplantationen var tredje vecka behandling med brentuximab ventodin, sammanlagt 16 cykler under cirka 12 månader. Den andra gruppen fick placebo men kunde vid sjukdomsprogression korsas över till brentuximab ventodin-gruppen eller annan behandling. Medianuppföljningstiden var 28 månader.

– Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden efter två år var 65 procent i gruppen som fick behandling med brentuximab ventodin jämfört med 45 procent för placebo-gruppen, säger dr **Craig Moskowitz**, Clinical Director, Division of Hematologic Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. I alla subgrupper av patienter visades fördelar med brentuximab ventodin jämfört med placebo. Någon signifikant skillnad i total överlevnad kunde däremot inte visas, vilket delvis beror på att ett stort antal patienter i placebo-gruppen korsades över till brentuximab ventodin eller annan behandling.

– Behandlingen med brentuximab ventodin tolererades väl, fortsätter Craig Moskowitz. De vanligaste biverkningarna var perifer sensorisk neuropati och neutropeni, som dock kunde hanteras med dosreduktion eller förlängda behandlingsintervall. Vår slutsats är att behandling med den monoklonala CD30-antikroppen brentuximab ventodin är en viktig terapeutisk möjlighet för patienter med Hodgkins lymfom som trots stamcellstransplantation har hög risk för återfall eller sjukdomsprogression.

Craig Moskowitz presenterade också en fas 1b-studie där man gett den monoklonala antikroppen pembrolizumab (MK-3475) till patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som inte svarat på behandling med brentuximab vedotin. Bakgrunden är att signalvägen PD-1 (programmed death-1), som hämmar T-cellers aktivitet, ofta är överaktiverad vid Hodgkins lymfom, vilket försämrar patienternas immunologiska försvar mot lymfomcellerna.

– En viktig orsak till överaktivering av PD-1-signalvägen är amplifiering av genen 9p24.1, vilket leder till att liganderna PD-L1 och PD-L2 överuttrycks, säger Craig Moskowitz. Infektion med EBV (Epstein-Barr-virus) har samma effekt. I mer än 85 procent av alla klassiska Hodgkins lymfom-tumörer är PD-L1 överuttryckt på ytan av Reed-Sternberg-cellerna. Det gör att tumörcellerna lyckas undfly immunsystemet och att de inflammatoriska försvarsreaktionerna blir ineffektiva.

– PD-1-blockad är därför en intressant strategi för cancerterapi, och sådan behandling har redan med viss framgång prövats mot vissa solida tumörer och utvärderas nu också mot hematologiska maligniteter, fortsätter Craig Moskowitz. Den humaniserade monoklonala IgG4-antikroppen pembrolizumab (MK-3475) binder starkt till PD-1-receptorn och blockerar de båda liganderna PD-L1 och PD-L2, vilket gör att sådan behandling bör vara särskilt lämplig mot Hodgkins lymfom.



Craig Moskowitz, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, presenterade goda resultat av behandling med de monoklonala antikropparna brentuximab ventodin och pembrolizumab till patienter med refraktära Hodgkins lymfom.

I studien (KEYNOTE-013) behandlades 29 patienter med pembrolizumab, 10 mg/kg intravenöst varannan vecka. Patienternas medianålder var 32 år (20-67 år). Alla hade fått upprepade behandlingar mot avancerad sjukdom, hälften hela fem eller flera sådana terapier. Tjugo av patienterna hade dessutom genomgått stamcellstransplantation, som misslyckats. Och ingen av patienterna hade alltså svarat på behandling med brentuximab vedotin.

– Resultaten av infusioner med antikroppen pembrolizumab till denna tidigare tungt behandlade patientgrupp var mycket lovande, säger Craig Moskowitz. Sex av patienterna (21 procent) uppnådde komplett remission, tretton (45 procent) partiell remission och resterande sex (21 procent) hade stabil sjukdom. Mediantid till respons var 12 veckor, och 17 av de 19 patienter som svarade var fortfarande i komplett eller partiell remission vid analysstillfället i mitten av november 2014.

– Behandlingen tolererades också väl, endast tre patienter fick grad 3-biverkningar, ingen grad 4. Våra resultat uppmuntrar till fortsatta studier med pembrolizumab till patienter med dessa svåra former av Hodgkins lymfom, summerar Craig Moskowitz.

På ASH-mötet presenterades också en fas 1-studie där en annan PD-1-blockerande monoklonal IgG4-antikropp, nivo-





"PD-1-blockad med den monoklonala antikroppen nivolumab kan komma att bli en viktig terapiform för patienter med refraktära Hodgkins lymfom", säger Philippe Armand, Dana-Farber Cancer Institute i Boston.



"Tillägg av carfilzomib till lenalidomid och dexametason har potential att bli en ny standardbehandling för patienter som fått återfall i myelom", säger Keith Stewart, Mayo Clinic, Slottsedale, USA.

lumab, gavs till patienter med r/r Hodgkins lymfom. Studien omfattade 23 patienter, medianålder 35 år (20-54 år). De hade tidigare fått mellan två och mer än sex systemiska behandlingar; 18 av dem hade dessutom genomgått autolog stamcellstransplantation och även behandlats med brentuximab ventodin. Ingen av dessa behandlingar gav alltså tillfredsställande resultat.

– De 23 patienterna fick nivolumab 3 mg/kg varannan vecka, berättar dr **Philippe Armand**, Assistant Professor of Medicine, Hematologic Oncology, Harvard Medical School och Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA. Med tanke på den svårbehandlade patientgruppen var resultatet slående. Så många som 20 patienter, 87 procent, svarade på behandlingen. Av dessa uppnådde 4 komplett respons och 16 partiell respons. De resterande tre hade stabil sjukdom. Bland dem som svarade på behandlingen hade 60 procent uppnått respons inom 8 veckor.

– Den progressionsfria överlevnaden vid 24 veckor var 86 procent, fortsätter Philippe Armand. Medianöverlevnadstiden har ännu inte kunnat beräknas, uppföljningstiden är mellan 21 och 75 veckor. Inga behandlingsrelaterade dödsfall och inga grad 4-biverkningar har inträffat. Vår studie tyder på att PD-1-blockad med nivolumab kan bli en viktig terapiform

för patienter med r/r Hodgkins lymfom i framtiden, och en stor multinationell fas 2-studie är nu på gång.

#### NYA KOMBINATIONER MOT REFRAKTÄRA MYELOM

Lenalidomid och dexametason är standardterapi för patienter som fått återfall i myelom. I en randomiserad multicenter fas 3-studie, ASPIRE, jämfördes denna standardbehandling med tillägg av läkemedlet carfilzomib. Studien omfattade 792 patienter från tjugo olika länder. Patienternas medianålder var 64 år (31-91 år), och de hade tidigare fått 1-3 behandlingar med olika myelomläkemedel.

Behandlingen gavs i 28-dagarscykler; hälften fick lenalidomid (25 mgx1 i 21 dagar) och dexametason (40 mg per vecka i fyra veckor) medan hälften dessutom fick intravenösa infusioner med carfilzomib (27 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje behandlingscykel, upp till 18 cykler). Vid fyra tillfällen, i början av behandlingscykel 3, 6, 12 respektive 18, mättes patienternas hälsorelaterade livskvalitet (EORTC QLQ-30 Global Health Status/Quality of Life Score).

– Uppföljningen visade klara fördelar för de patienter som fick tillägg med carfilzomib, säger professor **Keith Stewart**, Division of Hematology/Oncology, Research, Mayo Clinic, Slottsedale, USA. Den progressionsfria överlevnaden för denna

grupp var 26,3 månader jämfört med 17,6 månader för de som bara fick standardbehandlingen lenalidomid plus dexametason. Responsfrekvensen var 87,1 procent respektive 66,7 procent, och det var också betydligt fler i carfilzomib-gruppen som uppnådde komplett respons (31,8 procent jämfört med 9,3 procent).

– Biverkningarna skilde sig inte nämnvärt mellan de båda behandlingsgrupperna, och under samtliga mättillfällen var den upplevda livskvaliteten högre bland de patienter som fick carfilzomib. Sammantaget visar vår studie att tillägg av carfilzomib till lenalidomid och dexametason ger statistiskt signifikanta kliniska förbättringar för patienter som fått återfall i myelom. Behandlingskombinationen har en acceptabel säkerhetsprofil och har potential att bli en ny standardbehandling, avslutar Kieth Stewart.

På EHA-mötet i Milano i juni 2014 rapporterades resultaten från den randomiserade fas 3-studien PANORAMA-1, som bland annat visade att tillägg av pan-DAC-hämmaren panobinostat till kombinationen bortezomib/dexametason förbättrar den progressionsfria överlevnaden med fyra månader för patienter med r/r (relapsed/refractory) myelom. Studien bestod av två behandlingsfaser, där patienter som svarat bra på fas 1 (åtta treveckorscykler) kunde gå vidare till fas 2 (fyra sexveckorscykler).

På ASH-mötet i december presenterades en uppföljande studie av de patienter som fick både panobinostat och kombinationen bortezomib/dexametason. Bland dessa var det 169 som av olika skäl enbart genomgick behandlingsfas 1, medan 102 fullföljde både fas 1 och fas 2. I studien jämförde forskarna effekter och biverkningar mellan de båda behandlingsgrupperna.

Analysen visade att den progressionsfria överlevnaden var längre för de patienter som genomgick båda behandlingsfaserna, 17,6 månader jämfört med 14,6 månader för dem som avslutade behandlingen efter fas 1. Utfallet var också bättre för de patienter som under behandlingstiden tålde rekommenderad medeldos av panobinostat; för de patienter som fick medeldosen 15-20 mg var den progressionsfria överlevnaden 12,7 månader jämfört med 10,9 månader för dem som fick medeldosen 10-15 mg.

Ungefär hälften av de patienter som inte genomgick fas 2 avslutade behandlingen på grund av olika biverkningar. Men analysen visar att biverkningarna för de patienter som genomgick båda behandlingsfaserna var mindre vanliga och också lindrigare i fas 2 än i fas 1. Forskarnas slutsats är därför att man genom tillfälliga intervall- och dosjusteringar av de olika läkemedlen kan optimera behandlingen så att patienterna utan ökade biverkningar kan genomgå längre tids terapi och därmed uppnå förbättrad överlevnad.

På ASH-mötet presenterades också flera fas 1-studier med nya läkemedel mot myelom. I en av dessa (fas 1b-studien MMY1001) gavs den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab i kombination med olika standardbehandlingar. Daratumumab har tidigare visat sig ha effekt och acceptabel säkerhet som monoterapi hos patienter med r/r myelom som tidigare sviktat på två linjers behandling, inkluderande immunomodulatorer och proteasomhämmare. Dessutom har daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason



Maria-Victoria Mateos, Universitetssjukhuset i Salamanca, Spanien, presenterade en studie som visar att den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab med framgång kan kombineras med flera "rygggradsbehandlingar" mot myelom.

tason gett uppmuntrande resultat hos patienter med r/r myelom.

– Syftet med denna studie, som fortfarande pågår, är att utvärdera säkerhet, dosering och tolerabilitet för daratumumab i kombination med fyra andra "rygggradsbehandlingar" mot myelom, berättar dr **Maria-Victoria Mateos**, University Hospital of Salamanca/IBSAL, Salamanca, Spanien. Sammanlagt fick 25 patienter infusioner med daratumumab 16 mg/kg, kombinerat med antingen bortezomib/dexametason, bortezomib/talidomid/dexametason, bortezomib/melfalan/prednisolon eller pomalidomid/dexametason, i upp till 18 treveckorscykler eller 9 sexveckorscykler.

– Bland de nydiagnostiserade patienterna svarade samtliga på de olika behandlingskombinationerna, och för dem som tidigare fått återfall var responsfrekvensen 50 procent. Mediantiden till första respons varierade mellan 20 och 30 dagar. Tillägg av antikroppen daratumumab orsakade inte fler biverkningar än som förväntat av respektive standardbehandling. Vår slutsats är att daratumumab i kombination med dessa fyra "rygggradsterapier" är säkra behandlingar som leder till hög responsfrekvens för patienter med myelom, summerar Maria-Victoria Mateos.





”Den monoklonala CD38-antikroppen SAR650984 tillsammans med lenalidomid och dexametason ger imponerande resultat bland mycket svårbehandlade patienter med myelom”, säger Thomas Martin, University of California, San Francisco.

I en fas 1b dos-eskalerings-studie gavs en annan monoklonal CD38-antikropp, SAR650984, tillsammans med lenalidomid och dexametason till patienter med r/r myelom. De sammanlagt 31 patienterna hade tidigare gått igenom mellan två och tolv (median 6) behandlingsregimer. Patienterna fick SAR650984 intravenöst (3, 5, respektive 10 mg/kg) dag 1 och 15 per 28-dagarscykel (enligt standard 3 + 3 doseskaleringsschema) samtidigt med standarddoser av lenalidomid och dexametason. Uppföljningstiden var nio månader.

– Drygt hälften, 58 procent, av patienterna svarade på behandlingen, säger professor **Thomas Martin**, Department of Medicine, Myeloma Program, University of California, San Francisco. Den progressionsfria överlevnaden för samtliga behandlade patienter blev 6,2 månader (medianvärde). Biverkningarna bedömdes som acceptabla, och inga interaktioner mellan SAR650984 och lenalidomid konstaterades. Resultaten är imponerande i en så svårbehandlad patientgrupp, och terapi med antikroppen SAR650984 tillsammans med lenalidomid och dexametason kommer att utvärderas i ytterligare studier.

I ytterligare en fas 1-studie utvärderades den nya orala pan-Pim-kinashämmaren LGH447 hos patienter med r/r myelom. Pim står för ”Provirus Integration site for Moloney leukemia”,



Enligt Christopher Röllig, Universitetet i Dresden, är multikinashämmaren sorafenib ett lämpligt och säkert tillägg till standardbehandling för nydiagnostiserade AML-patienter som är yngre än 60 år.

och Pim-kinas-genfamiljen kodar för tre proteinkinaser som har betydelse för cellers progression och överlevnad i cellcykeln. Förhöjda nivåer av Pim1 och Pim2 är associerade med hematologiska maligniteter, och i myelomceller har man funnit de högsta uttrycken av Pim2. Substansen LGH447 har i prekliniska studier på myelomcellinjer och xenograft-möss visat sig ha tumörcellshämmande effekt.

I fas 1-studien gavs LGH447 som monoterapi i dagliga doser mellan 70 mg och 700 mg till 54 patienter med r/r myelom. Patienternas medianålder var 65 år (41-87 år). De hade tidigare i genomsnitt fått fyra linjers behandling, och 87 procent hade genomgått stamcellstransplantation men ändå fått återfall.

Den maximala tolerabla dosen för LGH447 fastställdes till 500 mg dagligen. De flesta biverkningar var av grad 1-2, och ett fall av vaso-vagal svimning var den enda oväntade allvarliga biverkan som misstänktes bero på behandlingen. Inga dödsfall inträffade under studien.

Hos 48 patienter, som fick dagliga doser mellan 70 och 500 mg, kunde graden av respons utvärderas. Effekt påvisades från 150 mg, en patient uppnådde med 200 mg mycket bra partiell respons (VGPR) och fyra partiell respons med 150-500 mg. Ytterligare fem patienter uppnådde kliniskt meningsfull re-

spons och 23 stabil sjukdom. Forskarnas slutsats är att LGH447 tolereras väl och har varaktig effekt som monoterapi hos flera av dessa tidigare tungt behandlade patienter med r/r myelom, vilket uppmuntrar till fortsatta kliniska försök.

#### NYA LÄKEMEDEL MOT AKUT MYELOISK LEUKEMI

I den randomiserade placebokontrollerade studien SORAML prövades tillägg med multikinashämmaren sorafenib som tillägg till standardbehandling för patienter 60 år och yngre med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi, AML. Sorafenib påverkar flera onkogenetiska kinaser som anses ha betydelse för AML-patogenesen, och såväl prekliniska data som resultat från icke-randomiserade kliniska studier tyder på att sorafenib är verksamt mot AML.

I studien ingick 267 patienter mellan 18 och 60 år från 25 olika centra. Alla patienter fick behandling med två induktionscykler med daunorubicin plus cytarabin och därefter tre konsolideringscykler med högdos cytarabin. Under ett visst antal dagar under behandlingscyklerna samt kontinuerligt i 12 månader efter konsolideringsfasen fick hälften av patienterna dessutom sorafenib 800 mg dagligen och hälften placebo.

Studien var i första hand designad för att utvärdera händelsefri överlevnad, EFS, där en "händelse" definierades som antingen utebliven komplett remission efter induktionsbehandling, återfall eller död. Efter en uppföljningstid på 36 månader var den händelsefria medianöverlevnaden betydligt bättre bland de patienter som fått sorafenib, 21 månader jämfört med 9 månader för dem som fått placebo. Blödningar och infektioner med feber var vanligare i sorafenib-gruppen, men övriga biverkningar skilde sig inte nämnvärt mellan de båda grupperna.

– Resultaten visar att sorafenib är ett lämpligt och säkert tillägg till standardbehandling för nydiagnostiserade AML-patienter som är 60 år och yngre, summerar dr **Christopher Röllig**, Universitetet i Dresden, Tyskland. Läkemedlet har god antileukemisk effekt och har potential att signifikant förbättra överlevnaden för dessa patienter.

Isocitrat dehydrogenas (IDH) 1 och 2 är viktiga enzymer för vissa steg i cellernas citronsyracykel. Mutationer i IDH1 och IDH2 förekommer i många tumörtyper och ökar aktiviteten hos cancercellerna, vilket leder till en ackumulation av onkometaboliten R-2-hydroxyglutarat, 2-HG. Höga nivåer av 2-HG medför epigenetiska förändringar som bland annat försämrar cellernas differentiering.

Substansen AG-221 är en oral selektiv hämmare av det muterade IDH2-enzymet. Mellan 9 och 13 procent av alla patienter med AML har IDH2-mutationer i leukemicellerna. I en fas 1-studie prövades monoterapi med AG-221 till sammanlagt 73 patienter med IDH2-mutationspositiva avancerade hematologiska maligniteter, framför allt r/r AML (refractory/relapsed akut myeloisk leukemi). Läkemedlet gavs peroralt 1-2 gånger dagligen i 28-dagarscykler i doser upp till maximalt 300 mg per dag.

– Hittills har AG-221 tolererats väl, men optimal dos har ännu inte fastställts, berättar **Eytan Stein**, läkare vid Hematology and Medical Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. Den totala responsfrekvensen var 56 procent, däribland 6 patienter som fick komplett respons, som



"IDH2-hämmaren AG-221 som monoterapi ger god responsfrekvens bland patienter med refraktär AML som har IDH2-mutationer", säger Eytan Stein, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York.

för vissa bibehålls under studiens observationstid (mer än 8 månader).

– Analyser visade också att behandlingen med AG-221 leder till sänkning av 2-HG-nivåerna och stimulerar differentiering av de leukemiska blastcellerna hos patienter som har IDH2-mutationer, fortsätter Eytan Stein. Resultaten stimulerar till fortsatt utvärdering av läkemedel som riktas mot IDH2-mutationer vid bland annat AML. En dosexpansionsstudie omfattande fyra kohorter med 25 patienter i varje, där AG-221 initialt ges i dosen 100 mg dagligen, startade i oktober 2014.

På ASH presenterades också en stor randomiserad dubbelblind fas 3-multicenterstudie, VALOR, där läkemedlet vosaroxin jämfördes med placebo som tillägg till cytarabin vid r/r AML. Vosaroxin är ett quinolonderivat som visat sig ha effekt vid AML och vars aktivitet är oberoende av tumörcellernas p53-status. I den första behandlingscykeln fick patienterna vosaroxin 90 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dag 1 och 4, i följande cykler i dosen 70 mg/m<sup>2</sup>. Upp till två induktions- och två konsolideringscykler gavs.

Sammanlagt 711 vuxna patienter, från 18 år och uppåt, ingick i studien, i vilken 124 olika centra deltog. Hälften av patienterna fick vosaroxin och hälften placebo som tillägg till sedvanlig cytarabin-behandling. Uppföljningstiden var 36 månader.





"Tillägg av vosaroxin till cytarabin vid refraktär AML förbättrar medianöverlevnaden med 1,4 månader, och även små framsteg är väsentliga när det gäller denna mycket allvarliga sjukdom", säger Farhad Ravandi, University of Texas, Houston.

– Resultaten visar att behandlingen tolererades väl, bättre än när cytarabin kombineras med exempelvis antracyklin, säger professor **Farhad Ravandi**, Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Medianöverlevnaden (OS) för de patienter som behandlades med vosaroxin var 7,5 månader jämfört med 6,1 månader för de patienter som fick placebo. Även andelen patienter som uppnådde komplett respons var högre i vosaroxin-gruppen, 30,1 procent jämfört med 16,3 procent i placebo-gruppen. Patienter över 60 år hade relativt sett störst nytta av vosaroxin-behandlingen.

*Är inte en dryg månads längre överlevnad en tämligen blygsam förbättring när det gäller en så här omfattande studie?*

– Vi hade förstås önskat ännu bättre resultat, men AML är en mycket allvarlig sjukdom där varje litet framsteg är värdefullt för patienterna, svarar Farhad Ravandi. När det exempelvis gäller andra svåra avancerade cancerformer har vi ofta en mer positiv syn på ett läkemedel som förlänger överlevnaden med mer än en månad, och jag anser att AML redan när diagnosen ställs kan ses som en aggressiv metastaserande sjukdom.

– De positiva effekterna av vosaroxin på överlevnaden kan dessutom vara underskattade i analyserna av studiens resultat,



Nicola Gökbüget, Goethe University Hospital, Frankfurt presenterade resultat som visar att den bispecifika antikroppen blinatumomab är mycket effektiv för att eliminera minimal kvarvarande sjukdom hos patienter med refraktär B-ALL.

fortsätter Farhad Ravandi. Det gäller särskilt för yngre patienter, vilket beror på att en så pass stor andel av patienterna genomgick stamcellstransplantation, cirka en tredjedel i både vosaroxin-gruppen och placebo-gruppen. Det är ett metodologiskt problem som ofta försvårar utvärderingen av AML-studier.

#### **BLINATUMOMAB OCH CTL019 MOT AKUT LYMFATISK LEUKEMI**

På EHA-mötet i Milano i juni 2014 rapporterades goda resultat av behandling med den bispecifika antikroppen blinatumomab mot refractory/relapsed akut lymfatisk leukemi, r/r ALL. Blinatumomab binder dels till ytmarkören CD19 på B-cellerna, dels till CD3 på T-cellerna. Resultatet blir att T-cellerna stimuleras till att attackera de CD19-positiva cellerna vid B-cells-ALL.

På ASH-mötet presenterades en öppen fas 2-studie där blinatumomab användes för att behandla minimal kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease) hos vuxna patienter över 18 år med B-ALL som uppnått remission efter kemo-terapi. Alla 116 patienter hade MRD, definierad av nivån lika med eller över 10<sup>-3</sup>, alltså en leukemicell per tusen celler (med en analysmetod som hade en känslighet på minst 10<sup>-4</sup>, en per tiotusen).

– Bakgrunden är att nästan alla av de patienter som har kvar eller utvecklar MRD efter standardinduktions- och konsolideringsbehandling så småningom drabbas av återfall i sin ALL-sjukdom trots fortsatt kemoterapi, säger dr **Nicola Gökbuget**, chef för Study Center of the Comprehensive Cancer Center, Goethe University Hospital, Frankfurt, Tyskland. Patienter som haft hög MRD har en ökad återfallsrisk även efter genomgången stamcellstransplantation. Det finns därför stort behov av förbättrad behandling av patienter med bestående eller återkommande MRD.

I denna internationella multicenterstudien gavs blinatumomab som kontinuerlig intravenös infusion, 15 mikrogram/m<sup>2</sup> dagligen i 28 dagarscykler. Mellan varje cykel gjordes två veckors uppehåll, och patienterna fick maximalt fyra behandlingscykler. När som helst efter den första cykeln erbjöds patienterna stamcellstransplantation om de uppfyllde kriterierna för en sådan.

– Resultaten var mycket goda, hela 78 procent av patienterna uppnådde redan inom den första behandlingscykeln komplett MRD-respons, det vill säga kvarvarande sjukdom kunde inte detekteras, berättar Nicola Gökbuget. Alla subgrupper av patienter svarade på behandlingen, även äldre patienter och de som hade haft höga MRD-nivåer, och det gick inte att identifiera någon speciell faktor som kunde förutsäga MRD-reponsen.

– Den vanligaste biverkan av blinatumomab, som drabbade en femtedel av patienterna, var influensaliknande symptom associerade med T-cellsaktivering, fortsätter Nicola Gökbuget. Det förekom även kliniskt relevanta neurologiska biverkningar, men de flesta var av grad 2 eller lägre.

– Vår studie tyder på att blinatumomab kan inducera snabb MRD-respons och därmed har potential att förbättra utfallet för ALL-patienter med minimal kvarvarande sjukdom trots intensiv kemoterapi. I uppföljande studier kommer vi att undersöka om denna behandling för att förebygga återfall också leder till långsiktiga vinster som fortsatt mokelylär remission och förlängd överlevnad, avslutar Nicola Gökbuget.

Uppdaterade resultat från den framgångsrika behandlingen med genetiskt modifierade T-celler, CTL-019-celler, presenterades även på detta ASH-möte. Denna form av immunterapi har nu getts till sammanlagt mer än 130 patienter med mycket svåra B-cells maligniteter, förutom r/r ALL även refraktära former av kronisk lymfatisk leukemi och non-Hodgkin lymfom.

Professor **Stephan Grupp**, Director of Translational Research, Center for Childhood Cancer Research, Children's Hospital of Philadelphia, USA, redogjorde för en fas 1/2a-studie av 39 r/r ALL-patienter mellan 5 och 22 år (medianålder 10 år). Patienterna hade fått två eller flera återfall och de flesta av dem var refraktära mot alla tidigare terapier, inklusive stamcellstransplantation. Medianuppföljningstiden var 6 månader (varierade mellan 1,5 och 31 månader).

– Resultaten är fortsatt anmärkningsvärt goda i denna mycket svårbehandlade patientgrupp, säger Stephan Grupp. Så många som 36 av 39, hela 92 procent, uppnådde komplett remission. Tio patienter har drabbats av återfall, fem CD19-positiva och fem CD19-negativa. Tre av dessa har genomgått



"Immunterapi med CTL019-celler kan vara livräddande för barn med de svåraste formerna av B-ALL, och vi hoppas att metoden snabbt kan 'skalas upp' så att fler patienter kan få nytta av den", säger Stephan Grupp, Children's Hospital of Philadelphia, USA.

stamcellstransplantation. Inga återfall eller progression av sjukdom har inträffat senare än 12 månader efter behandlingen med CTL019-celler.

– Alla patienter som svarat på behandlingen har, naturligt nog, drabbats av B-cells aplasi och på grund av detta fått ersättningsterapi med immunoglobuliner intravenöst, fortsätter Stephan Grupp. Patienterna fick även, relaterat till tumörbördan, olika grader av CRS (cytokine release syndrome) som framgångsrikt kunde behandlas med IL-6 antagonisten tocilizumab, i vissa fall i kombination med kortison. Några få patienter har efter CRS drabbats av övergående neurotoxiska biverkningar som konfusion och afasi. Vi har inte sett några GVHD-reaktioner, trots att 21 av patienterna var stamcellstransplanterade och de T-celler vi samlade in för den genetiska modifieringen och CTL019-infusionerna alltså ursprungligen kom från en donator.

– Våra slutsatser är att behandling med CTL019-celler är mycket effektiv och kan vara livräddande för pediatrika patienter med r/r ALL. Hos de patienter som svarat på behandlingen har CTL019-cellerna förökat sig mycket bra in vivo. Terapin verkar också fungera på lång sikt; flera patienter har ännu efter cirka 31 månaders uppföljning stora mängder aktiva CTL019-celler och följaktligen också B-cells aplasi. Det har dock inträffat några återfall, och förlust av CD19-positi-



NY INDIKATION



*Life doesn't have to change  
when prostate cancer does*

Xtandi® (enzalutamid) är nu även indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.<sup>1,2</sup>

 **Xtandi**<sup>®</sup>  
enzalutamid

For what matters in mCRPC

**Referenser:** 1. Xtandi® SPC. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. ▼ 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. **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 som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även 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 krampfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. I de kliniska fas 3-studierna drabbades 7 patienter (0,4 %) av 1671 patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, av ett krampfall. **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 03.12.2014 och baserad på produktresumé daterad 28.11.2014. För ytterligare information, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | [info.se@astellas.com](mailto:info.se@astellas.com) | [www.astellas.se](http://www.astellas.se)

XTA-141825-SE 12.2014





Enligt Wendy Stock, University of Chicago Medical Center, Chicago, har de pediatrika behandlingsprotokollen inneburit stora fördelar även för unga vuxna med ALL.



"Behandling med AALL0434 ger utmärkta resultat för barn och unga vuxna med T-ALL, och vår studie tyder inte på att prognosen är sämre för de patienter som har ETP T-ALL", säger Brent Wood, University of Washington, Seattle.

vitet tycks vara en viktig mekanism för resistens mot CTL019-celler.

– CTL019-behandling har av FDA (Food and Drug Administration, USA) fått utnämningen "Breakthrough Therapy", och nu har fas 2-multicenterstudier påbörjats. Vi hoppas att metoden snabbt ska kunna "skalas upp" så att allt fler patienter kan få nytta av den, avslutar Stephan Grupp.

Numera behandlas som regel inte bara barn utan även unga vuxna med ALL enligt pediatrika terapiregimer. I en stor amerikansk undersökning (C10403) har man försökt jämföra effekterna av dessa nya behandlingsprinciper med tidigare standardterapi. I studien ingick 296 patienter mellan 17 och 39 år (median 24 år) som insjuknat i ALL år 2007-2012 och som alla fått behandling enligt pediatrika protokoll. Resultaten för dessa patienter jämfördes med historiska kontroller av patienter som behandlats enligt äldre regimer.

– Analyserna visar att de pediatrika behandlingsprinciperna har stora fördelar, säger professor **Wendy Stock**, Hematology/Oncology, Leukemia Program, University of Chicago Medical Center, Chicago. Den totala överlevnaden (OS) efter två år var 79 procent bland dem som fått pediatrik behandling, och deras händelsefria överlevnad (EFS) efter två år var 66 procent, jämfört med endast 34 procent bland historiska kontroller.

– Bland de patienter som fick pediatrik behandling fanns inga nämnvärda skillnader i resultat mellan B-ALL och T-ALL-patienter, inte heller några märkbara köns- eller åldersskillnader, fortsätter Wendy Stock. Endast några få av patienterna genomgick stamcellstransplantation under uppföljningstiden. Noteras kan att 22 av patienterna inte hade någon detekterbar MRD (minimal residual disease) 28 dagar efter induktionsbehandlingen, och ingen av dessa hade efter två år fått återfall eller sjukdomsprogression. Det hade däremot hälften av dem som hade Ph-liknande ALL. Detta understryker vikten av att försöka eliminera minimal kvarvarande sjukdom samt att optimera behandling med tyrosinkinashämmare till unga patienter som har Ph-liknande ALL, säger Wendy Stock.

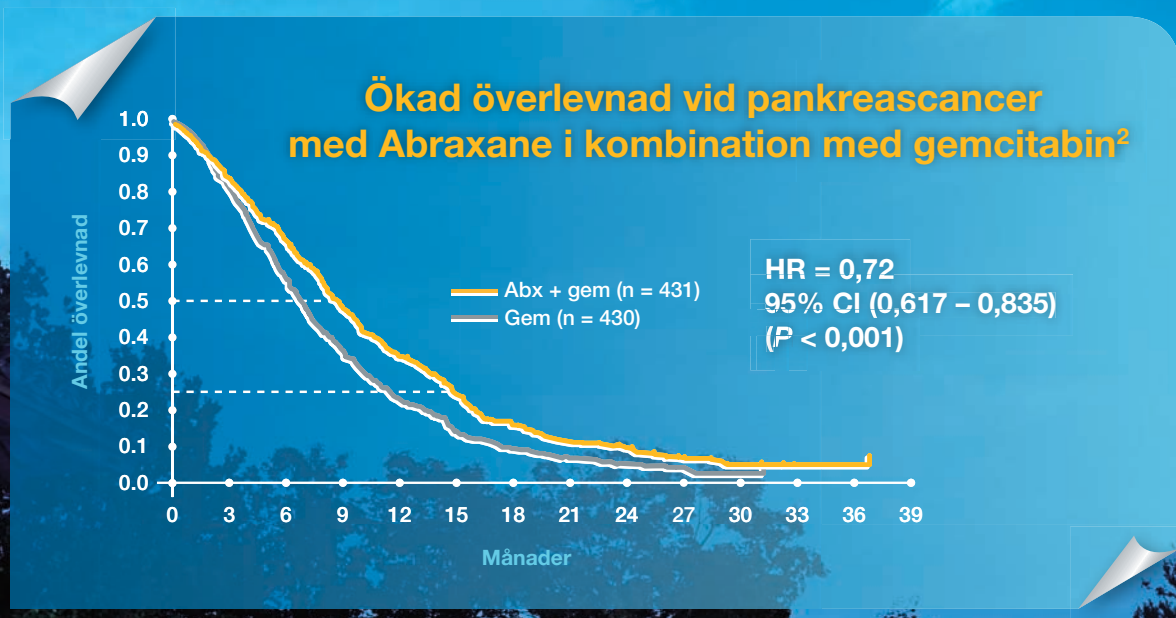
Professor **Brent Wood**, Departments of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington, Seattle, USA, presenterade den hittills största fas 3-studie (COG T-ALL AALL0434) som gjorts av patienter med T-cells-ALL. Ett av studiens huvudsyften var att kartlägga betydelsen av markören/immunofenotypen ETP (early thymic precursor), eftersom ETP T-ALL har betraktats som en form av akut lymfatisk leukemi som har dålig prognos.

I studien ingick 1144 barn och unga vuxna med T-ALL som fått sin diagnos år 2007-2014 och som alla behandlades



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 terapivikt 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



"Nilotinib i kombination med lågintensiv kemoterapi enligt EWALL-PH-02-protokollet kan förbättra behandlingsresultaten för äldre patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL", säger Oliver Ottman, Goethe University, Frankfurt.

enligt standardprotokollet AALL0434. Förekomsten av ETP undersöktes med flödescytometri, och med ledning av detta delades patienterna in i tre grupper: ETP (130 patienter), Near-ETP (ETP men med förhöjt CD5, 195 patienter) och Not-ETP (819 patienter).

– Det visade sig att behandlingen med AALL0434 gav utmärkt resultat för samtliga grupper, och vi fann inga nämnvärda skillnader i överlevnad beroende på ETP-status, säger Brent Wood. Den händelsefria överlevnaden (EFS) efter fem år var för ETP-gruppen 87 procent, för Near-ETP 84,4 procent och för Not-ETP 86,9 procent. Motsvarande siffror för den totala femårsöverlevnaden (OS) var 93,0, 91,6 respektive 92,0 procent.

– Däremot fann vi att minimal kvarvarande sjukdom (MRD) på mer än 0,01 procent dag 29 efter behandlingsstart var förenad med sämre prognos. Den händelsefria överlevnaden efter fem år var för dessa patienter 76,3 procent jämfört med 89,0 procent för dem som inte hade MRD. För subgruppen ETP sågs dock ingen skillnad i överlevnad mellan de som hade respektive inte hade MRD mer än 0,01 procent dag 29. Sammantaget tyder vår studie på att prognosen för de T-ALL-patienter som har immunofenotypen Early Thymic Precursor (ETP) inte behöver vara sämre än för andra T-ALL-patienter, konstaterar Brent Wood.

Mellan 20 och 30 procent av vuxna och 2-3 procent av alla barn med akut lymfatisk leukemi har Ph+ ALL (de novo Phi-

ladelphia chromosome-positive ALL). – Standardbehandling för denna ovanliga ALL-form är kemoterapi kombinerad med tyrosinkinashämmare, vanligen imatinib, berättar **Oliver Ottman**, professor i hematologi, Goethe University, Frankfurt, Tyskland. Trots denna terapi är prognosen dålig för äldre patienter som inte är lämpliga för stamcellstransplantation, och erfarenheter av behandling med andra generationens tyrosinkinashämmare (dasatinib och nilotinib) till patienter med Ph+ ALL är begränsade.

– Den europeiska arbetsgruppen för adult ALL, EWALL, har utvecklat ett gemensamt kemoterapeutiskt protokoll för första linjens behandling av äldre Ph+ ALL-patienter (55 år och äldre), fortsätter Oliver Ottman. Denna åldersanpassade lågintensiva terapiregim, som innehåller dexametason, cyklofosamid, vinkristin, metotrexat, asparaginas och cytarabin, utgör grund för tillägg med mer selektiva läkemedel.

I en studie kombinerade forskarna EWALL-protokollet med tilläggsbehandling med nilotinib för 56 män och kvinnor med nydiagnostiserad Ph+ ALL, medianålder 67 år (55-85 år). Nilotinib 400 mg två gånger dagligen gavs från och med induktionsbehandlingen och därefter kontinuerligt i samma dosering.

– Resultaten var mycket goda för de 47 patienter som var möjliga att utvärdera; 41 av dem, 87 procent, uppnådde komplett respons och 2 partiell respons, säger Oliver Ottman. Mediantid till komplett respons var 41 dagar, och de allra



flesta var i remission två år senare. Den totala överlevnaden efter två års uppföljning är 73 procent för de patienter som inte stamcellstransplanterades. I vår studie överfördes 9 patienter till stamcellstransplantation, som nu utvecklas som en terapeutisk möjlighet även för äldre patienter med Ph+ ALL.

– Som helhet har biverkningarna, huvudsakligen infektioner och neutropeni, varit acceptabla. Vår slutsats är att nilotinib i kombination med kemoterapi enligt EWALL-PH-02-protokollet tolereras väl och är en mycket effektiv behandling som leder till god molekyllär respons och låg frekvens av MRD hos patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL, summerar Oliver Ottman.

#### JAK-HÄMMARE KOMBINERAS MED NYA LÄKEMEDEL

På ASH-mötet presenterades den hittills största studien av patienter med myelofibros som behandlats med JAK-hämmaren ruxolitinib. I studien (JUMP, JAK Inhibitor Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients) redovisas analyser av 1 144 patienter som före första januari 2014 fått behandling med ruxolitinib under minst ett år. Patienternas medianålder var 68 år (18-89 år). I denna uppföljning fokuserade forskarna främst på hur mjältförstoring, ett av de allvarligaste och mest plågsamma symtomen vid myelofibros, påverkas av behandlingen.

Resultaten bekräftar de goda resultat som tidigare rapporterats från COMFORT-studierna. I JUMP-studien redovisas data om mjältens storlek vid behandlingens start samt efter 24 respektive 48 veckors ruxolitinib-behandling. Efter 24 veckor hade 55 procent uppnått en minskad mjältstorlek med minst 50 procent, och efter 48 veckor var motsvarande siffra 61 procent. Totalt uppmättes mer än halverad mjältstorlek hos 69 procent av patienterna vid något av tillfällena. Den andel som fått en minskning av mjältstorleken på mellan 25 och 50 procent var 23 procent (efter 24 månader) respektive 18 procent (efter 48 månader).

Det redovisades även tidiga resultat från flera studier där ruxolitinib kombineras med nya läkemedel i syfte att ytterligare förbättra behandlingsresultaten. I en fas 2-studie testades substansen PRM-151, en rekombinant form av det endogena humana proteinet pentraxin-2. Detta protein har bland annat betydelse för att förhindra fibros i samband med vävnadsskador. I flera prekliniska modeller har PRM-151 visats ha antifibrotisk aktivitet, och i fas 1-studier har man inte observerat någon dosberoende toxicitet.

Fas 2-studien omfattade 26 myelofibrospatienter (medianålder 67 år, mellan 52 och 85 år) som hade benmärgsfibros av grad 2 eller högre. De fick PRM-151 (10 mg/kg intravenöst) en gång i veckan i fyra veckor, och hälften av dem behandlades även med ruxolitinib.

Resultaten visade att kliniska symtom och benmärgsfibros förbättrades både bland patienter som bara fick PRM-151 och hos dem som dessutom behandlades med ruxolitinib. Sammanlagt fjorton patienter, 54 procent, förbättrades eller stabiliserades med avseende på kliniska, hematologiska och histologiska parametrar. Enligt forskarna uppmuntrar resultaten till fortsatta studier av PRM-151 mot myelofibros.

I en fas 1b-2-studie kombinerades ruxolitinib med pan-DAC-hämmaren panobinostat, som också inhiberar JAK-signalering. I tidigare fas 1-2-studier har monoterapi med pano-

binostat minskat mjältförstoring och förbättrat benmärgsfibros, och i prekliniska studier har kombinationen panobinostat/ruxolitinib visat sig ha synergistiska effekter.

I fas 1b-2-studien ingick 61 patienter med palpabel mjältförstoring, huvudsakligen patienter med intermediär- eller högrisk-myelofibros. Ruxolitinib 5-15 mg två gånger dagligen och panobinostat 10-25 mg tre dagar per vecka gavs i 28-dagarscykler i sammanlagt cirka 24 veckor.

Bland de patienter som behandlats med de högsta doserna (ruxolitinib 15 mg och panobinostat 25 mg) var det 79 procent som uppnådde en minskning av mjältstorleken med mer än hälften, och hos 53 procent var mjälten inte längre palpabel. Forskarna konstaterar att kombinationen av panobinostat och ruxolitinib tolererades väl och i hög utsträckning ledde till minskad mjältstorlek efter 24 veckor. På grund av att så få patienter hittills fått denna kombination kan man dock inte dra några långtgående slutsatser av effektiviteten jämfört med behandling med enbart ruxolitinib i COMFORT-studierna. Utvärderingar av kombinationen panobinostat/ruxolitinib fortsätter nu i fas 2-studien RPIID.

JAK-signalering kan aktivera signalvägen PI3K/mTOR, som visat sig vara väsentlig vid flera cancerformer. I en fas 1b-studie (HARMONY) har därför PI3K-hämmaren buparlisib (BKM120) kombinerats med ruxolitinib. I studien ingick 33 patienter med intermediär- eller högrisk-myelofibros, medianålder 64 år (48-79 år). De behandlades med ruxolitinib 15 mg två gånger dagligen plus buparlisib 60 mg per dag.

Liksom i de tidigare refererade kombinationsstudierna var behandlingen, trots förhållandevis kort uppföljningstid, mycket effektiv mot mjältförstoringen; hos ungefär två tredjedelar av patienterna minskades mjältstorleken med mer än 50 procent. Mer anmärkningsvärt är kanske att mjältstorleken minskade hos alla de patienter som tidigare behandlats med JAK-hämmare, däribland fem som inte fått någon mätbar minskning med enbart ruxolitinib-behandling.

Forskarna summerar att kombinationen ruxolitinib/buparlisib tolererades väl och gav lovande resultat även hos patienter där ruxolitinib-behandling tidigare misslyckats.

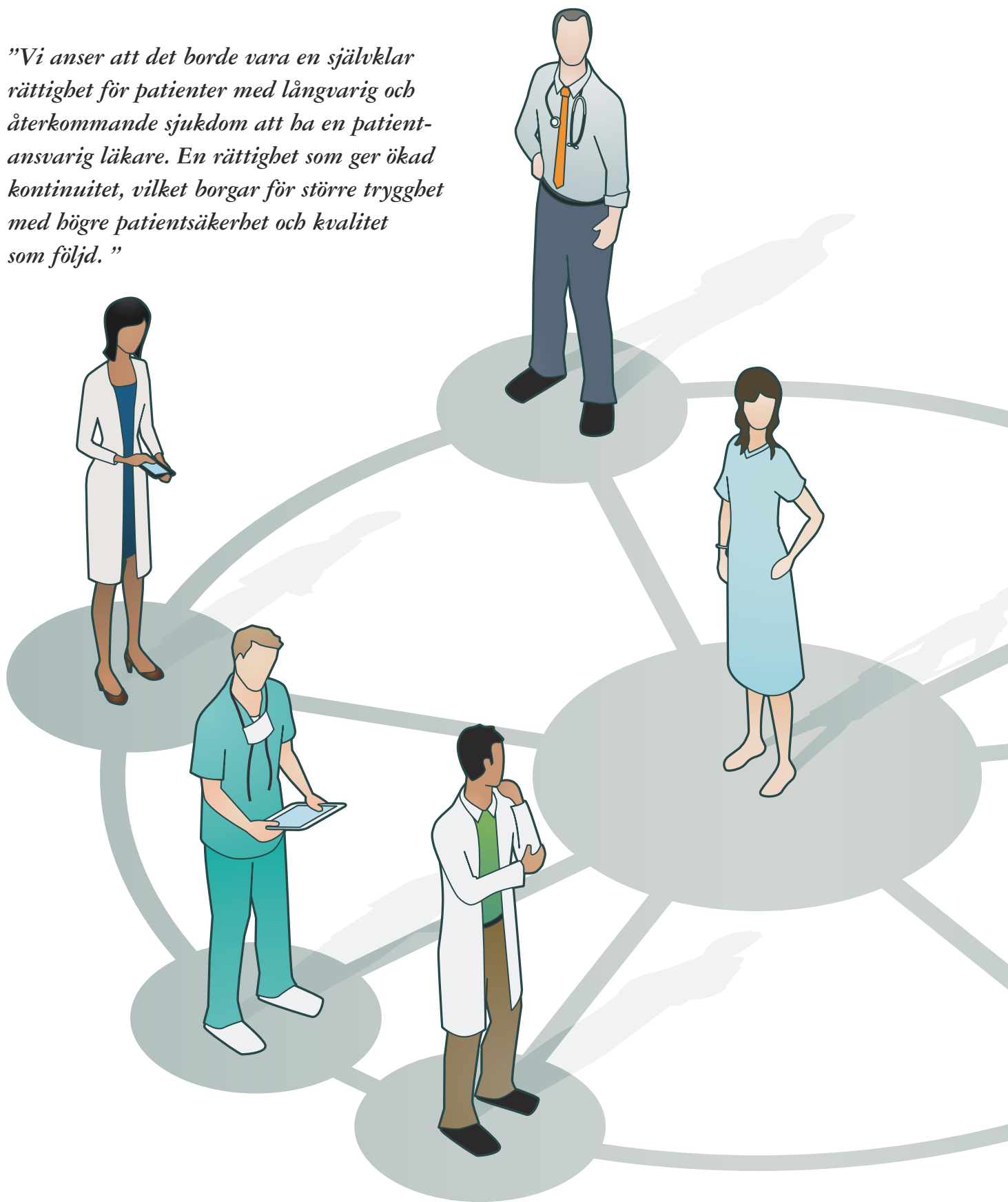
I ytterligare en fas 1b-studie kombinerades ruxolitinib med sonidegib (LDE225), ett läkemedel som selektivt inhiberar receptorproteinet smoothened (SMO) och därmed hämmar hedgehog-signalering. I studien ingick 23 patienter (medianålder 67 år, mellan 42 och 77 år) med mjältförstoring, främst patienter med intermediär- och högrisk-myelofibros. Patienterna behandlades med sonidegib 400 mg dagligen samt med ruxolitinib 10 mg, 15 mg eller 20 mg dagligen.

Även denna kombinationsbehandling hade mycket bra effekt; hos 65 procent av patienterna minskade mjältens storlek med mer än hälften, och hos nio patienter gick mjältförstoringen helt tillbaka. Effekter och biverkningar av kombinationen ruxolitinib/sonidegib kommer att ytterligare utvärderas i en pågående fas 2-studie.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT  
FOTO: ANDERS NYSTRAND



*”Vi anser att det borde vara en självklar rättighet för patienter med långvarig och återkommande sjukdom att ha en patient-ansvarig läkare. En rättighet som ger ökad kontinuitet, vilket borgar för större trygghet med högre patientsäkerhet och kvalitet som följd.”*



# Mätning av kontinuitet





"Kontinuitet i vården, att ha en patientansvarig läkare borde vara en självklar rättighet för patienter med långvarig och återkommande sjukdom," skriver **Elisabeth O Karlsson**, verksamhetschef vid Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus i Umeå. Under 2014 undersökte verksamheten kontinuiteten av läkarbesök.

I ett öppet brev i Dagens Samhälle den 19:e juni 2013 beskrev Britt-Marie Ahrnell hur hennes svårt sjuka man Rolf bollades mellan olika specialister. Kardiologer och onkologer tvistade om vem som hade ansvaret när hjärtskomplikationer tillstötte. Specialister på Radiumhemmet ansåg att det var kardiologernas ansvar, medan kardiologerna hänvisade till onkologerna. "Hjärtläkaren vinner duellen och slipper ordna sängplats. Rolf läggs in på Radiumhemmet," skrev Britt-Marie Ahrnell.

Artikeln publicerades av fler medier och den följdes av en offentlig debatt om vikten och värdet av kontinuitet.

Problemet och behovet har uppmärksammats sedan 1970-talet. Lagstiftning garanterade länge att det fanns patientansvariga läkare. Socialstyrelsen har gjort två utvärderingar av hur lagen fungerade, 1995 och 2005. Då konstaterades att ansvaret för patientens behov av samordning, kontinuitet och trygghet bör ligga på fler personer, från flera yrkesgrupper som är i kontakt med patienten, dvs. teamet, enheten eller avdelningen.

Därför ändrades lagen år 2010 och det personliga läkarsvaret togs bort. I och med lagändringen övergick det till att "Verksamhetschefen ska säkerställa att patientens behov av trygghet, kontinuitet, samordning och säkerhet i vården tillgodoses. Om det är nödvändigt för att tillgodose dessa behov, eller om en patient begär det, ska verksamhetschefen utse en fast vårdkontakt för patienten." En utvärdering 2012 av förändringen visade att det fanns en stor osäkerhet om hur lagen skulle tolkas.

# av läkarbesök

# MÄTNING AV KONTINUITET AV LÄKARBESÖK 2014

|      | Uppföljningstid-<br>(mån) | ≥ 50 % av<br>besök hos<br>samma läkare | Totalt antal läkare | Antal besök hos<br>samma läkare | Totalt antal<br>besök |
|------|---------------------------|----------------------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------|
| V3   | 2-33                      | 23<br>(3 hade 50%)                     | 2-9                 | 1-46                            | 3-65                  |
| V12  | 2-36                      | 20<br>(1 hade 50%)                     | 1-9                 | 1-23                            | 3-26                  |
| V 35 | 2-36                      | 26<br>(5 hade 50%)                     | 1-7                 | 1-41                            | 3-57                  |
| V 44 | 2-36                      | 20<br>(3 hade 50%)                     | 1-9                 | 2-31                            | 3-35                  |

Våra kvalitetsdata är kopplade till interna ersättningar och där sattes nivån 65 % som mått på när kvalitetsersättning skulle utgå. Resultaten för detta ses nedan sammanställt på helår, dvs för alla fyra mätningar

Målbild för ersättning:

65% av patienterna ska ha hälften eller fler av besöken hos samma läkare.

| Besök            | Antal patienter |
|------------------|-----------------|
| < 50% hos en dr  | 31              |
| 50 % hos en dr   | 12              |
| > 50 % hos en dr | 77              |

74,2 av patienterna har > 50% av besöken hos samma doktor.

Det öppna brevet och de diskussioner som följde i olika media under sommaren och hösten 2013 blev också starten för en intern diskussion hos oss på Cancercentrum i Umeå. Vår initiala reaktion var: "Detta skulle inte kunna ske här," men var det mer en känsla och en önskan än ett faktum frågade vi oss.

Vi anser att det borde vara en självklar rättighet för patienter med långvarig och återkommande sjukdom att ha en patientansvarig läkare. En rättighet som ger ökad kontinuitet, vilket borgar för större trygghet med högre patientsäkerhet och kvalitet som följd.

Vår egen bedömning av vårt arbetssätt var att vi upprätthöll en god kontinuitet, men vi hade aldrig mätt detta. Vi valde därför att sätta "Läkar - patient kontinuitet" som ett av flera kvalitetsmått i vår verksamhetsplan 2014 och att mäta kontinuiteten i läarkontakter.

## VÅR ARBETSMODELL

Vid Cancercentrum i Umeå har man fortsatt att arbeta enligt ett PAL-system som prioriteras högt av klinikens läkare, som är stolta över den kontinuitet vi erbjuder våra patienter. Läkaren brukar samtala med patienten om detta redan vid första besöket. Det finns alltid en patientansvarig läkare för varje patient, och vi ser till att det även finns en kollega som kan ta över om den ansvariga läkaren är förhindrad.

Det innebär att det oftast finns minst två läkare som är insatta i varje patientberättelse samt de prover, röntgenbilder och beslut som rör patienten.

Cancercentrum omfattar onkologisk och hematologisk vård och behandling. Hit remitteras patienter från hela norra Sverige. Kliniken tillämpar direktintag av patienter som har en aktuell sjukdom. Det innebär att patienter bedöms av våra egna jourläkare och kan komma direkt till vårdavdelningen utan att passera akuten. Vi har totalt 62 vårdplatser. Patienter som behöver en vårdplats får det. Vi har fler vårdplatser än på många andra ställen i landet. Patienterna har onkologen som kontakt även efter avslutad behandling och vi tar hand om patienter som på andra ställen remitteras tillbaka, vårdas och följs upp på kliniker såsom urologen, kirurgen eller lungklinik. Det gör att vi kan få möjlighet att utveckla den onkologiska specialiteten till att gälla både vård och behandling. Om en patient på en vårdavdelning får problem med exempelvis hjärtat så kommer en konsult till oss. Kardiologen ger sitt förslag på hur problemet ska åtgärdas och så diskuterar vi det med specialisten. Vi tar det fulla ansvaret för vård och behandling.



## VAR STUDIE

Vi har mätt antalet läkarkontakter en patient haft inom klinikens öppenvård. Mätningarna speglar hur många av en patients planerade läkarkontakter hen fick till samma doktor. Onkologens öppenvård omfattar totalt cirka 200 besök per vecka, fördelat på två team (gul och blå.) Mätningarna återger hur det såg ut för båda teamen.

Mätningarna utfördes på samma sätt vid samtliga mätningar, för att vi skulle kunna följa förändringar. Stickprov gjordes 4 gånger per år.

Vårt mål är att klinikens patienter har en bra kontinuitet i sina läkarkontakter. Vi anser att vi uppnått målet när *hälften eller fler* av en patients besök är till en och samma läkare.

I studien är vår definition av kontakt; nybesök, patienten ska ha varit första gången hos oss tidigast tre år innan mätningsdatum (för att undvika att beräkna på patienter som varit aktuella hos oss i över tre år.)

Kontrollbesök inför ny cytostatikakur och utskrivningsbesöket på strålbehandlingen räknas också som besök. Akutbesök noteras, men tas ej med i beräkningarna.

Mätning gjordes första veckan i januari med full mottagningsverksamhet, en vecka i maj, en i september och en i november.

Receptionslistan för team gul respektive blå användes som urvalsdokument. Den sorterades utifrån vald dags besökstider. Listan togs fram för måndag, tisdag och onsdag, då det är hög aktivitet på mottagningen. Vi tog fram de fem första patienterna som var bokade till ett specialistbesök, på för- och eftermiddagsmottagning dvs 5+5 patienter en utvald dag. Besöken för varje patient räknades.

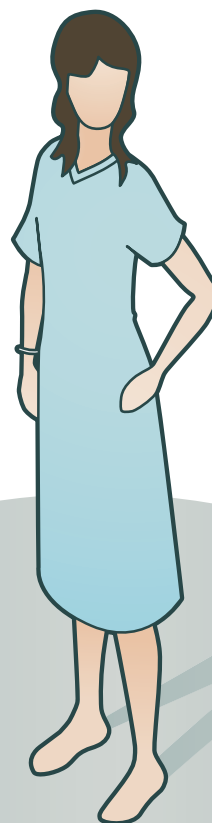
Totalt gav detta 10 patienter per dag under tre dagar vid 4 mättillfällen, sammanlagt blev det 120 patienter. De som räknades har gjort minst tre besök på kliniken. Besöken räknades från nybesök och framåt eller max 3 år bakåt från mätningsdatum.

## FORTSATTA REFLEKTIONER

Mätningarna ger oss möjlighet att fördjupa oss i data och ställa oss ytterligare frågor. Det finns enstaka patienter som haft många läkare på få besök. Kan vi se något mönster eller någon förklaring till det? Finns det rutiner som vi bör förändra? Är vårt val med hälften av alla besök (oavsett antal) hos samma läkare en alldeles för låg nivå? Ska vi kanske mäta "till samma två läkare" då det är ett etablerat arbetssätt hos oss idag?

Kan vi få andra onkologkliniker i landet att mäta på samma sätt, för jämförelse? Kan vi gemensamt utveckla metoden och hitta relevanta målnivåer? Vidare ger vår mätning endast bilden av vilka kontakter patienten har vid besök på onkologen. Vi har inte studerat övriga eventuella läkarbesök i vården, något som också kan påverka kontinuitet och trygghet.

Vid Cancercentrum i Umeå kommer vi att fortsätta arbetet för att bibehålla en god kontinuitet i patient-läkarkontakter. Detta är minst lika viktigt för klinikens läkare som för dess patienter. Kontaktsköterskan är ytterligare en viktig del i arbetet med att skapa trygghet och tillgänglighet för våra patienter. Nya sätt att kommunicera och informera, till exempel via mail och mobiler kommer också att utvecklas. Allt sker i nära samarbete med patienter och patient/anhörigorganisationer – det är och förblir patienten som ska vara vårt fokus.



ELISABETH O KARLSSON, VERKSAMHETSCHEF CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSKLINIK, ELISABETH.O.KARLSSON@VLL.SE



# SNO MÖTET



# 2014 MIAMI



Fler intressanta nyheter presenterades under fjolårets SNO-möte i Miami. **Michael Bergqvist** Överläkare/ Adjungerad professor i Onkologi, Divisionen för operation, sektionen för Onkologi, CFUG, Gävle sjukhus samt Institutionen för strålningsvetenskaper och onkologi, Umeå Universitet, **Roger Henriksson** Överläkare/ Professor, Chef Regionalt Cancer Centrum Stockholm/ Gotland samt Institutionen för strålningsvetenskaper och onkologi, Umeå Universitet var på plats.

**S**verige insjuknar årligen ca 1300 patienter med tumörer i centrala nervsystemet. Cirka 300 av dessa har högmaligna tumörer (glioblastom). Behandlingen för patienter med glioblastom har förändrats radikalt de senaste 20 åren och inkluderar nu multimodalitetsbehandling med kirurgi, strålbehandling samt cellgiftsbehandling. Högmaligna tumörer är en tumorsjukdom som till skillnad från många andra tumörentiteter uppvisar tydliga skillnader vad gäller histopatologi och överlevnad beroende på patientens ålder. För patienter i åldersgruppen 18-39 år är överlevnaden efter 5 års uppföljning 40% medan motsvarande siffror för patienter 40-59 är 10%. Patienter i åldergruppen 60-69 år uppvisar en kraftig ökning i medianöverlevnaden, från 5,8 månader till 10,5 månader över tid<sup>2</sup>.

Nyligen har en omfattande sammanställning publicerats från det svenska kvalitetsregistret för hjärntumörer<sup>1</sup>, vilket bland annat visar på behovet att genomföra radikala resektioner (om kirurgiskt möjligt) för denna patientkategori. Patienter som genomgår radikal resektion av tumören har en median överlevnad på 14,4 månader medan överlevna-

den för patienter som genomgår partiell resektion är 8,9 månader. Patienter som enbart kan genomgå biopsi uppvisar enbart 5 månaders överlevnad<sup>1</sup>.

Patienter med högmaligna tumörer utvecklar ofta venös tromboembolism under sjukdomsperioden. Ett mindre antal studier har undersökt om denna patientkategori skall erhålla profylaktisk antikoagulantia men aktuella data styrker inte detta.

Dr Yust-Katz och kollegor visade i sin poster SP-05, i vilken de hade retrospektivt undersökt samtliga patienter som behandlats för glioblastom vid MD Anderson mellan åren 2005-2011 (totalt 440 patienter) att av dessa så utvecklade 64 patienter (14,5 %) venös tromboembolism. Patienter med BMI>35, KPS>80

samt patienter som erhöll behandling med kortikosterioder visade en ökad risk för att utveckla venös tromboembolism. Författarna konkluderade att ytterligare studier måste genomföras för att kunna bygga bättre prediktiva modeller som kan identifiera patienter i riskzonen för venös tromboembolism.

#### **NYA LOVANDE DATA OM TTF-BEHANDLING**

Vid SNO mötet presenterades en ny utmanande studie (abstrakt 40) i vilken patienter under den adjuvanta temozolomid behandlingen randomiserades till behandling med NovoTTF-100 eller standarbehandling. TTF (Tumor Treating Fields) är en icke invasiv regional behandling som levererar lågintensiv

## **"Behandling med HDAC inhibitorer har påvisats ha en potentiell effekt vid ett flertal maligniteter."**

## AVAGLIO STUDIEN

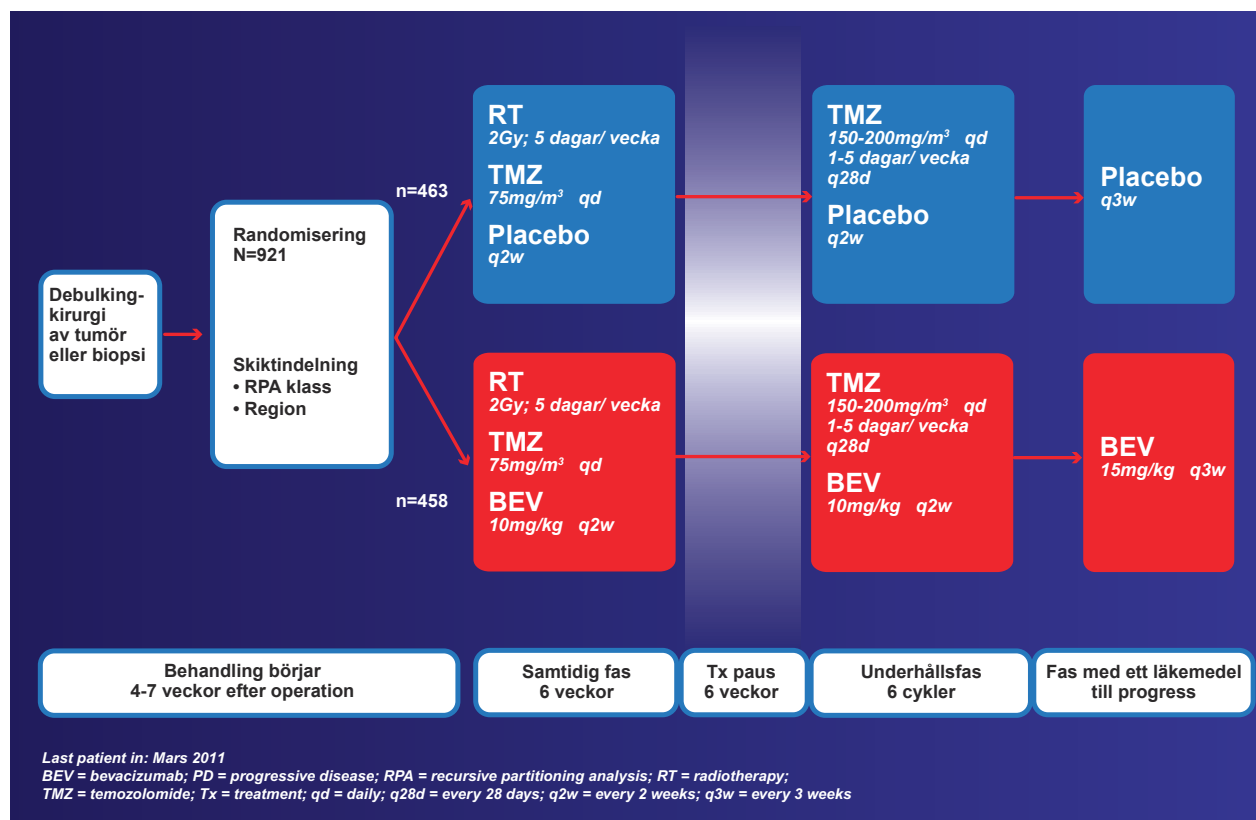


Fig 1

(1-3 V/cm) alternerande elektriska fält med en frekvens på (<200 hertz) till hjärnan och där denna behandling moduleras att riktas in mot själva tumörhärden. Bakgrunden till den aktuella studien är att prekliniska studier har visat att dessa elektriska fält kan påverka cancercellernas delningsprocess. Den första studien som testade denna hypotes på patienter med glioblastom publicerades i European Journal of Cancer September 2012<sup>2</sup>

I denna studie inkluderades 237 patienter med recidiverande glioblastom och randomiserades till valfri cellgiftskombination eller TTF behandling. Studien visade att överlevnaden var jämförbar för båda grupperna (TTF=6,6 månader jämfört med standardarmens 6,0 månader).

Roger Stupp presenterade nya data ur en pågående randomiserad fas III studie. Målet med studien var att inkludera 700 patienter och randomisera dem till standard temozolomid i den adjuvanta fasen eller tillägsbehandling med TTF till temozolomid. De data som presenterades utgjordes av en interimssana-

## "Prekliniska studier har visat att dessa elektriska fält kan påverka cancercellernas delningsprocess."

lys efter att de första 315 patienterna hade inkluderats. De vanligast rapporterade biverkningarna var hudreaktioner i kombinationsarmen (45% av patienterna rapporterade detta). Ingen skillnad avseende epileptiska kramper noterades mellan de båda studiearmarna (7%). Positivt överraskande var att progressionsfri överlevnad i kombinationsarmen var 7,1 månader medan i standardarmen 4,0 månader (HR=0,63, p=0,001). Mer anmärkningsvärt var dock överlevnadsdata som påvisade en generell överlevnad av 19,6 månader för kombinationsarmen och 16,6 månader för standardarmen (HR=0,75, p=0,034). Lägger man dessutom till den tid som patienterna genomgick strålbehandlingen och den

initiala randomiseringsprocessen resulterar det i en generell överlevnad av 20,5 mån mot 15,5 tidigare. Studieledningen beslutade att stänga studien på grund av interimssanalysen, vilket naturligtvis inte var optimalt då många anser att behovet av en ny studie ökar för att konfirmera dessa lovande data.

### HDAC INHIBITORER

#### Lågmaligna gliom

Behandling med HDAC inhibitorer har påvisats ha en potentiell effekt vid ett flertal maligniteter. Wajid Sayeed och kollegor har studerat alproinsyra, som är en av beståndsdelarna i ett vanligt förekommande antiepileptiskt medel (Ergenyl), (ED 28). I studien genomförde de



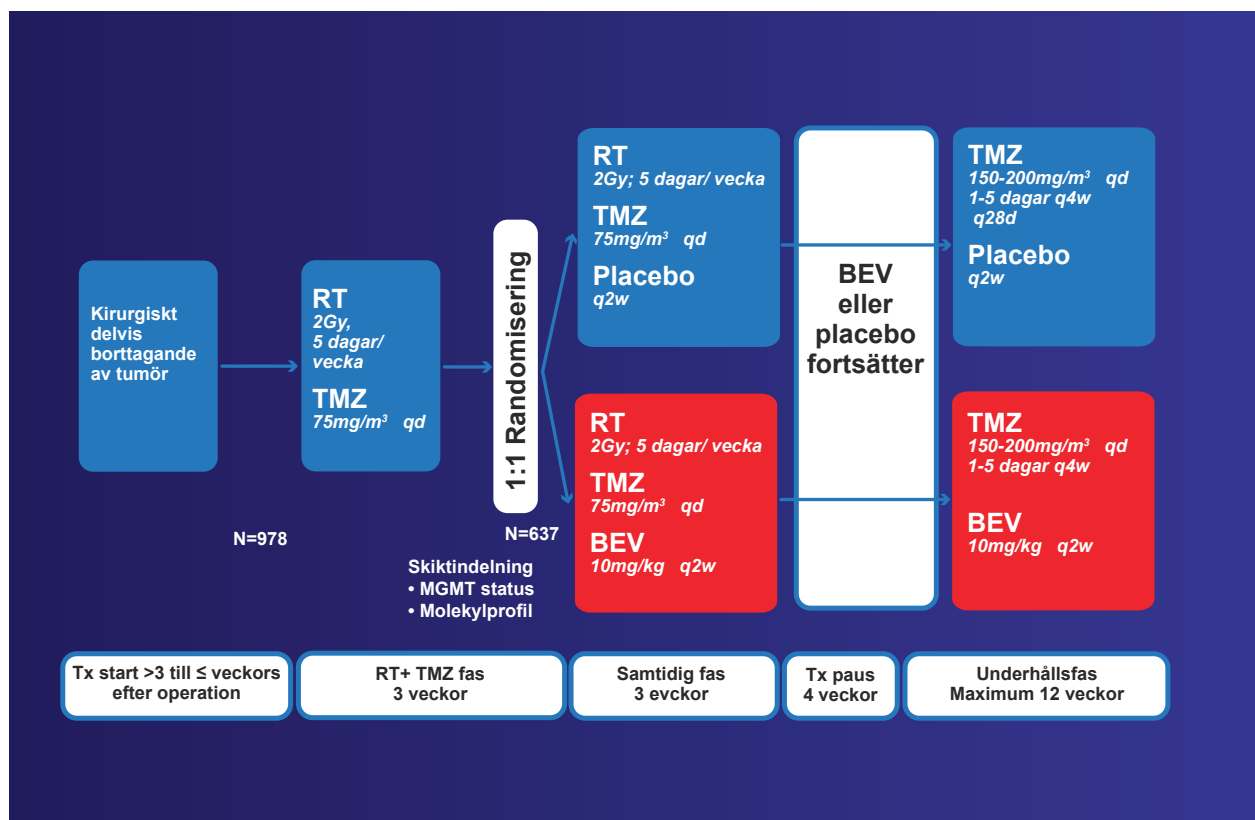


Fig 2

en retrospektiv genomgång av samtliga patienter som behandlats för lågradiga gliom samt som erhöll behandling med antiepileptiska medel vid centret i Manitoba, Canada. Totalt inkluderades 321 patienter och författarna visade att de som behandlades med valporinsyra hade en generell överlevnad på 6,9 år, medan motsvarande siffror för patienter som erhöll annan antiepileptisk behandling var 3,1 år och för patienter som ej stod på någon antiepileptisk behandling var överlevnaden 0,6 år. I studien har författarna inte tagit hänsyn till andra behandlingar som patienterna genomgått. Resultaten är onekligen intressanta men väl kontrollerade studier behövs för att klarlägga kliniska betydelsen av denna behandling.

#### Högmaligna gliom

Motsvarande studie på patienter med högmaligna gliom presenterades av Chiang och kollegor (abstrakt ED-03). Samtliga patienter som behandlades för högmaligna gliom vid National Cancer Centre Singapore mellan 2006-2008 (totalt 122 patienter) redovisades. I denna

studie jämförde författarna de som stod på behandling med valproinsyra med dem som ej stod på denna terapi och författarna konkluderade att det ej föreligger någon skillnad mellan grupperna (median överlevnad valporinsyra behandlade 25,2 månader och motsvarande data för patienter som ej stod på valproinsyra 33,6 månader).

En fas II studie inom detta område presenterades av Krauze och kollegor (AT 33). I studien hade man undersökt effekten av tillägget med valproinsyra i en initial dos av 10-15 mg/kg/dag och successiv upptrappning till en slutdos av 25 mg/kg/ dag, i kombination med extern strålbehandling 2-60 och konkomitant temozolomide. Överlevnaden för de 37 patienter som inkluderades var 29,6 månader vilket jämfört med historiska kontroller är imponerande och den dominerade toxiciteten var främst benvärghämning. Författarna efterlyste helt förståeligt en randomiserad studie för att belysa den additiva effekten på överlevnad som de erhöll i sin studie. Kan en sådan studie göras i Sverige?

#### FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV GLI-OBLASTOM

Gällande de onkologiska behandlingsmodaliteterna har postoperativ extern strålbehandling, daglig dos av 2 Gy till slutdos av 60 Gy tillsammans med temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup> följt av adjuvant temozolomide under 6 månaders tid varit standarbehandling sedan 2005<sup>3</sup>.

En randomiserad studie från den svenska planeringsgruppen<sup>4</sup> har dock visat att patienter äldre än 70 år förefaller ha en förlängd överlevnad om de erhåller behandling med temozolomide (200 mg/m<sup>2</sup> d1-5 var 28 dag tom 6 cykler) eller hypofraktionerad strålbehandling (3,4 Gy-34 Gy), istället för extern strålbehandling 2-60 Gy (HR temozolomide vs standard radioterapi 0,35 [0.21-0.56], p<0,0001; HR för hypofraktionerad vs standard radioterapi 0,59 [95% CI 0.37-0.93], p=0,02).

Vid SNO mötet presenterade Nils Arvod och kollegor (abstrakt 8) en retrospektiv, kohort studie i vilken 1718 patienter inkluderades. I denna studie undersöktes om tillägget av temozolomide till extern strålbehandling under den

# PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD HOS PATIENTER SOM INTE FÅTT ANDRA LINJENS TERAPI

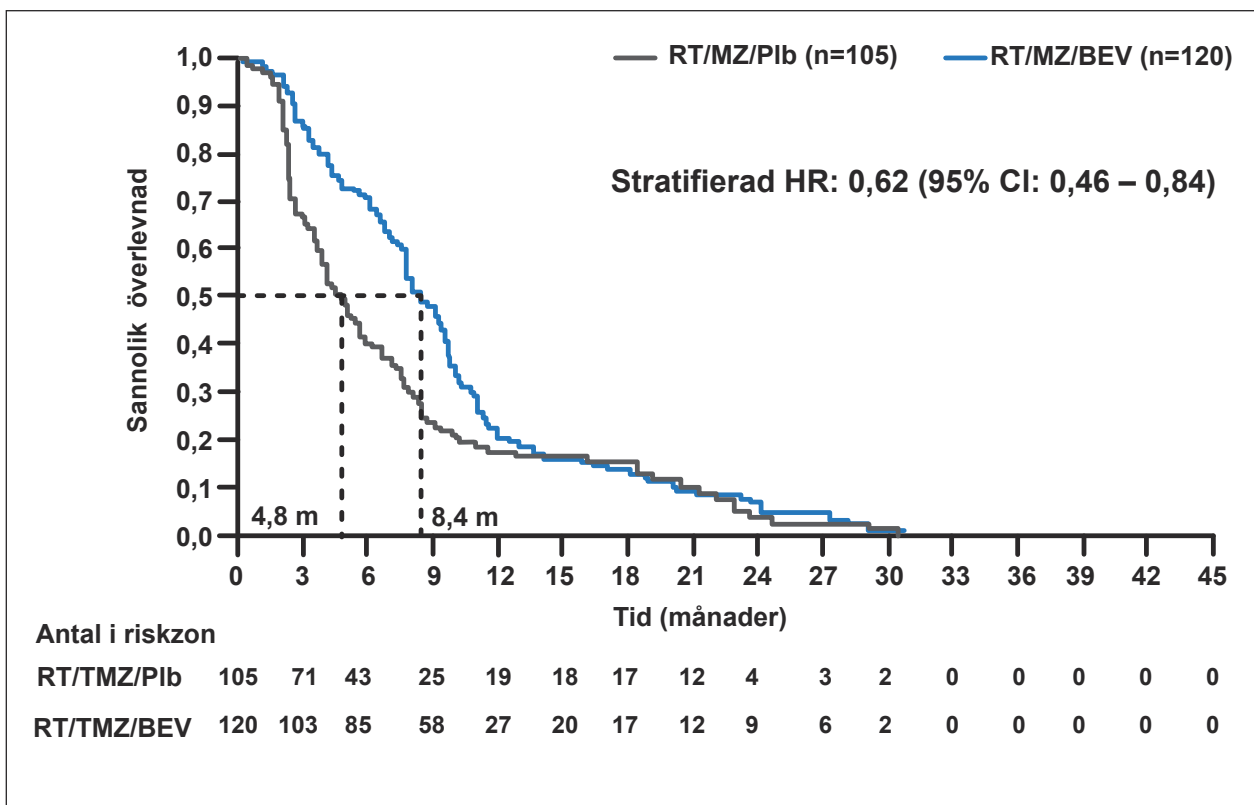


Fig 3. Progressionsfri överlevnad hos patienter som inte fått andra linjens terapi.

primära behandlingen resulterade i en överlevnadsfördel för patienter äldre än 65 år. Författarna visade att medianöverlevnaden för de som behandlats med temozolomid och extern strålbehandling mellan 2005-2009 var 9,4 månader medan motsvarande överlevnadssiffror för patienter som behandlats med enbart extern strålbehandling under samma tidsperiod var 7,9 månader.

**"Till årets möte hade ett mycket stort antal abstrakts, 885 st, skickats in vilket talar för att framtiden för neuroonkologin ser lika spännande ut som för andra tumörområden."**

## ANTIANGIOGENES VID HÖGMALIGNA GLIOM

De studier som har orsakat stora diskussioner inom den neuroonkologiska sfären är effekten av antiangiogenes vad gäller högmaligna gliom. Båda studierna, AVAGLIO<sup>6</sup> och RTOG 0825<sup>7</sup> var randomiserade fas 3 studier. Under mötet presenterades uppföljande data. (Fig 1+2)

Dessa studier uppvisar (trots sina likheter) en hel del skillnader. Initialt utgörs AVAGLIO studien av 921 patienter som randomiserats medan motsvarande patientpopulation är 637 i RTOG 0825. I AVAGLIO hade 11% genomgått biopsi medan dessa patienter ej var tillåtna i

RTOG 0825 och andelen total resektion i RTOG 0825 var 60% medan motsvarande siffra i AVAGLIO var enbart 40%. Trots dessa skillnader uppvisar båda studierna en förlängd progressionsfri överlevnad (AVAGLIO (8,4 mån vs 4,3) samt RTOG 0825 (10,7 mån vs 7,3 mån). Men ingen av studierna uppvisar någon förlängd generell överlevnad.

Data på livskvalité var något förbryllande då en försämrad livskvalité redovisades för de patienter som behandlats

med tillägget bevacizumab i RTOG 0825, medan AVAGLIO studien visar en förbättrad livskvalité. Studieupplägget resulterade i en längre temodalexponering och senare bevacizumab insättning i RTOG 0825 än i AVAGLIO, samt att kortisonanvändningen var lägre i AVAGLIO. Analysen av livskvalité var frivillig och skedde enbart under tiden före förbättring i RTOG-studien, vilket ej var fallet i AVAGLIO.



Har du patienter som har progredierat efter FOLFOX i första linjens behandling?

Har du mCRC\* patienter som skall få FOLFIRI i andra linjens behandling?

## ZALTRAP® (aflibercept) som tillägg till FOLFIRI i andra linjens behandling har 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® 2014-11-20

**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:** 2014-11-20. 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)



# ÖVERLEVNAD HOS PATIENTER SOM INTE FÅTT ANDRA LINJENS TERAPI.

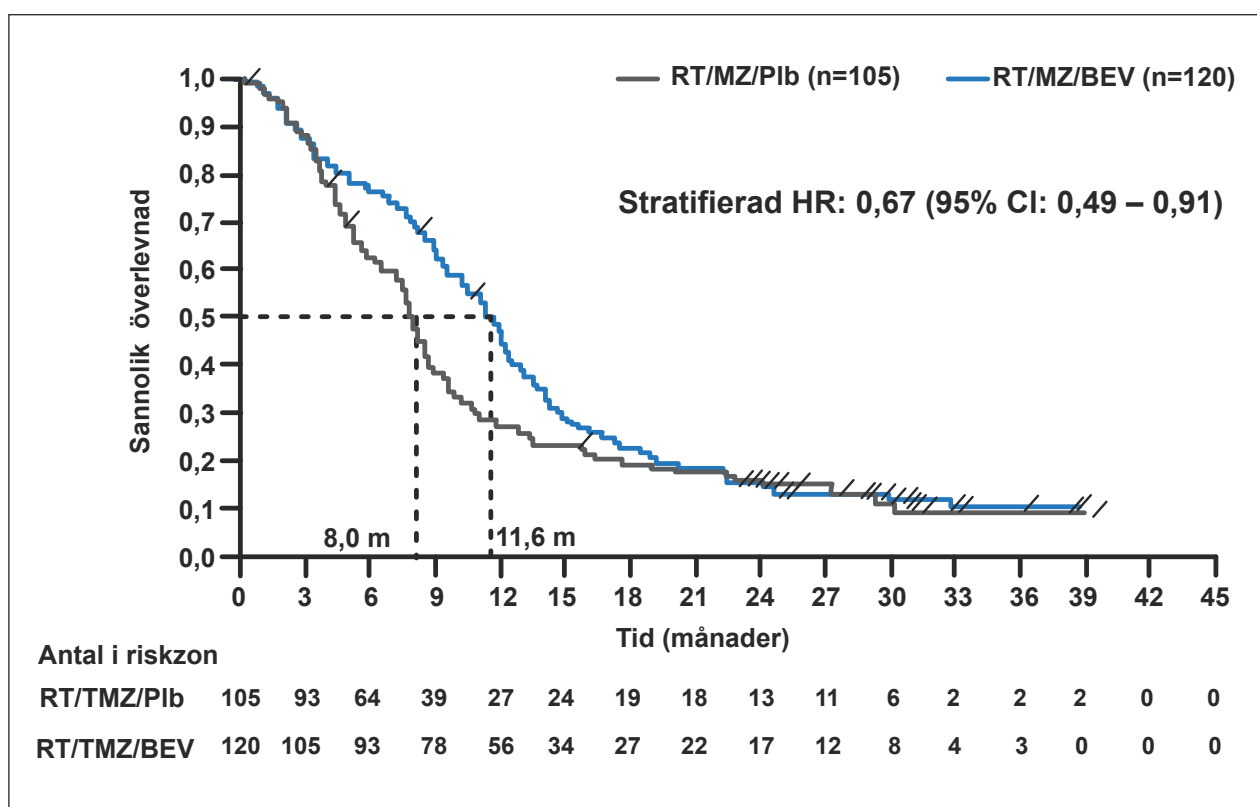


Fig 4

## AVSLAG FÖR BEVACIZUMAB SOM TILLÄGGSBEHANDLING

Europeiska läkemedelsmyndigheten, som ansvarar för utvärderingen av ansökningar om europeiskt marknadsföringstillstånd, avlog efter omröstning i den vetenskapliga gruppen ansökan om bevacizumab som tilläggsbehandling för patienter med glioblastom under den primära behandlingen. Beskedet skapade en del frågetecken om hur vi i framtiden skall förhålla oss till denna mediciner.

Uppföljande studier på datamaterialet från AVAGLIO presenterades under mötet av T Cloughesy (abstrakt 18). I studierna hade man tittat på överlevnaden för patienter som inkluderats i AVAGLIO, men som ej erhållit någon andra linjes terapi. Av de Totalt 921 som inkluderades erhöill 225 patienter ingen andra linjes terapi. Det som är intressant med denna (observera post-hoc analys) är att man kan se närmare på den initiala effekten av kombinationsbehandlingen. Data visade att som förväntat hade även denna grupp en förlängd progressionsfri

överlevnad (Fig 3). Intressant var att den förlängda progressionsfria överlevnaden resulterade i en förlängd generell överlevnad för denna subpopulation av patienterna. (Fig 4) Det belyser svårigheterna att tolka data i cancerstudier i vilka cancerläkemedel studeras i första linjens terapier.

I en annan subgruppsanalys noterades att den sk mindre proneurala subgruppen av glioblastom uppvisade en överlevnadsvinst men i de övriga subgrupperna av glioblastom, utgörande majoriteten, kunde inte någon positiv effekt ses. Uppenbarligen återstår det att på ett övertygande sätt påvisa de eventuella fördelarna av antiangiogenes-behandling vid glioblastom trots att ett av de främsta karakteristiska i denna tumör är just en hög grad av kärlbildning.

## ANDRA LINJENS BEHANDLING – NY LOVAND E BELOBSTUDIE

Amerikanska FDA (Food and Drug Administration) godkände 2009 behandling med bevacizumab i andra linjens behandling av patienter med progredi-

erande glioblastom. Beslutet baserades på ett flertal små fas I samt II studier som visat på effekt. Däremot avlog EMA godkännandet baserat på samma data. Detta resulterade i att en mängd olika studier initierades för att undersöka vilket som är den bästa cytostatikan att kombinera med bevacizumab.

I en randomiserad fas II studie som presenterades initialt 2012, den sk BELOB studien, deltog patienter med progredierande glioblastom till lomustin 110 mg/m<sup>2</sup> var 6 vecka, bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka eller kombinationen lomustin 110 mg/m<sup>2</sup> var 6 vecka och bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka. Baserat på hematologisk toxicitet sänktes dosen av lomustin till 90 mg/m<sup>2</sup>. Studien uppvisade att överlevnaden vid nio månader var 43% (95% CI 29–57) för patienterna som behandlats med enbart lomustin, 38% för patienterna som enbart behandlats med bevacizumab samt 59% (43–72) för kombinationsgruppen.

Vid SNO mötet presenterade Tall och kollegor (abstrakt 55) den slutgiltiga



# EN INSATS SOM GÖR SKILLNAD

RAINBOW: MEDIANVÄRDE FÖR  
TOTAL ÖVERLEVNAD (MÅNADER)<sup>1</sup>

**CYRAMZA**  
+ paklitaxel

**9,6**  
månader

**Placebo**  
+ paklitaxel

**7,4**  
månader

HR (95% KI)=  
0,807 (0,678; 0,962), P=0,017

HR=riskkvot, KI=konfidensintervall.

**Referenser:** 1. Wilke H., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014;15 (11):1224-1235. 2. Fuchs CS., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2014;383(9911):31-39.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Cyramza 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (ramucirumab) ATC-kod:** Ej tilldelat. **Indikationer:** Cyramza i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Cyramza monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varning:** Patienterna ska övervakas under infusionen för tecken på överkänslighet. Symtomen omfattade stelhet/tremor, ryggvärk/spasmer, bröstsmärta och/eller trängsel i bröstet, frossa, blodvällning, dyspné, väsande andning, hypoxi och parestesi. Vid allvarliga fall omfattade symtomen bronkospasm, supraventrikulär takykardi och hypotension. Ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en IRR av grad 3 eller 4. Patienter med okontrollerad hypertoni var exkluderade från studierna och behandling med ramucirumab ska inte påbörjas hos dessa patienter innan deras befintliga hypertoni är under kontroll. Ramucirumab ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig levercirros (Child Pugh B eller C), cirros med leverencefalopati, kliniskt signifikant ascites på grund av cirros eller hepatorenalt syndrom. **Datum för översyn av produktresumén:** 2014-12-19. **För ytterligare information och priser se** [www.fass.se](http://www.fass.se). Rx, ej F.



**Dags för en insats som gör skillnad?**

Välkommen att kontakta Medicinsk  
Information om du har frågor om Cyramza på  
[scan\\_medinfo@lilly.com](mailto:scan_medinfo@lilly.com) eller 08-737 88 00.

## ÖVERLEVNADSANALYS

|                                       | Lomustin | Bevacizumab | Bevacizumab /lomustin 90 mg/m2 | Bevacizumab / lomustin alla |
|---------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 9 månaders överlevnad                 | 43%      | 38%         | 59%                            | 63%                         |
| Median överlevnad                     | 8 mån    | 8 mån       | 11 mån                         | 12 mån                      |
| 6 månaders progressionsfri överlevnad | 13%      | 16%         | 41%                            | 42%                         |

Tabell 1

överlevnadsanalysen av studien (Tabell 1).

Dessa data talar för att kombinationsbehandling med Bevacizumab samt lomustin 90 mg/m2 kan användas i andra linjens terapi. BELOB studien har utökats till en större fas 3 studie och innan någon säker slutsats kan dras får man avvakta analysen av den.

## FÖRSTA LINJENS BEHANDLING LÅGGRADIGA GLIOM

År 2012 publicerade Shaw och kollegor i Journal of Clinical Oncology<sup>8</sup> en randomiserad studie i vilken 251 patienter med lågradiga gliom deltog. I studien observerades patienter med ålder < 40 år samt komplett resektion medan patienterna som definierades som hög risk dvs >40 år, subtotal resektion eller enbart

biopsi, randomiserades till extern strålbehandling 2-54 Gy med PCV eller enbart extern strålbehandling. Data från denna publikation visar att den progressionsfria överlevnaden är förlängd för de patienter som erhåller kombinationsarmen ( $p=0,005$ ) (Fig 5,6). Författarna kunde inte påvisa någon överlevnadsfördel i den initiala studien.

Buckner och kollegor presenterade en uppdatering av denna studie (abstrakt 13), med en ökad skillnad i PFS mellan grupperna. Enbart strålbehandling ger en överlevnad på 4 år jämfört med kombinationsbehandlingen där överlevnaden var 10,4 år. Dessutom kunde nu författarna påvisa en klar överlevnadsfördel för kombinationsarmen ( $HR=0,52$ ,  $p=0,002$ ) (RT enbart=7,8 år, kombinationsbehandlingen=13,3 år). Glädjande visade författarna att den kognitiva funktionen vid 5 års uppföljning inte påvisade någon större skillnad mellan grupperna. Författarna avslutade med att visa att förbättringen i överlevnad framför allt var störst i grupperna oligodendrogliom och oligoastrocytom.

## EPENDYMOM

Gilbert och kollegor (abstrakt 23) presenterade en randomiserad fas II studie i vilken patienter med recidiverande ependymom erbjöds behandling med lapatinib (1250 mg dagligen) i kombination med temozolomid 125-150 mg/m2 (dag 1-7, varannan vecka). I studien deltog 50 patienter och av dessa uppvisade en patient komplett respons, fyra partiell respons samt 33 patienter stabil sjukdom. Median progressionsfri överlevnad var 36 veckor och författarna drog slutsatsen att kombinationen var aktiv och väl tolererad.

## IMMUNTERAPI

Hjärnan utgör en del av kroppen som har ansetts vara mindre lämplig som target för olika immunterapeutiska interventioner. Till detta ska man också uppmärksamma att den behandling vi idag använder oss av är klart hämmande av immunförsvaret, även i hjärnan. Dock börjar ny kunskap komma fram som visar på möjligheterna att olika aspekter av immunterapi kan vara en väg att gå vid behandling även av maligna gliom. Under konferensen anordnades specifika sessioner om hur interaktion

## PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD

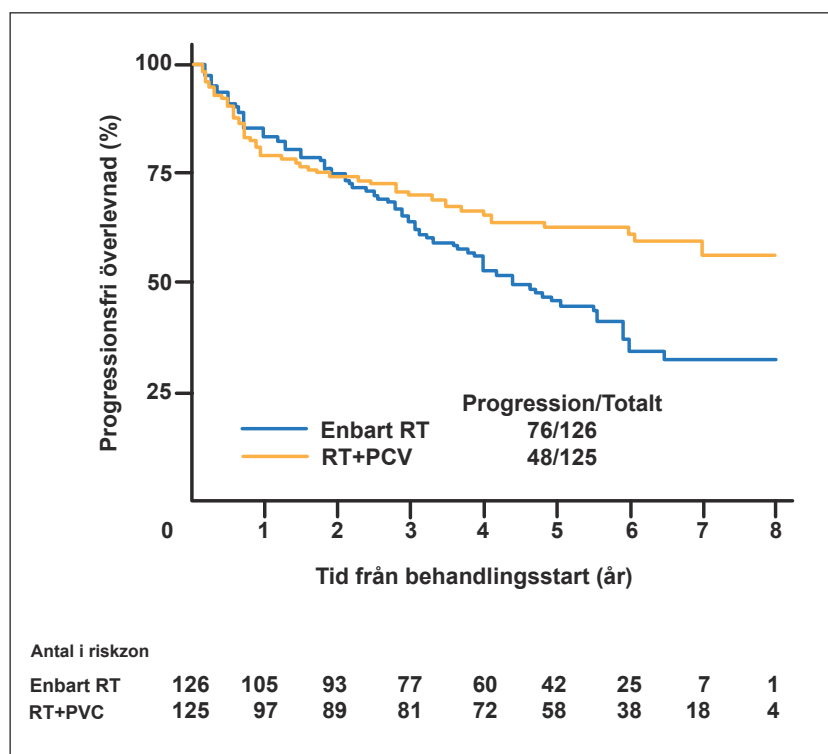


Fig 5. Progressionsfri överlevnad för alla patienter från startdatum, random assignment. PVC, procarbazine och vincristine; RT radiation therapy.



## GENERELL ÖVERLEVAD

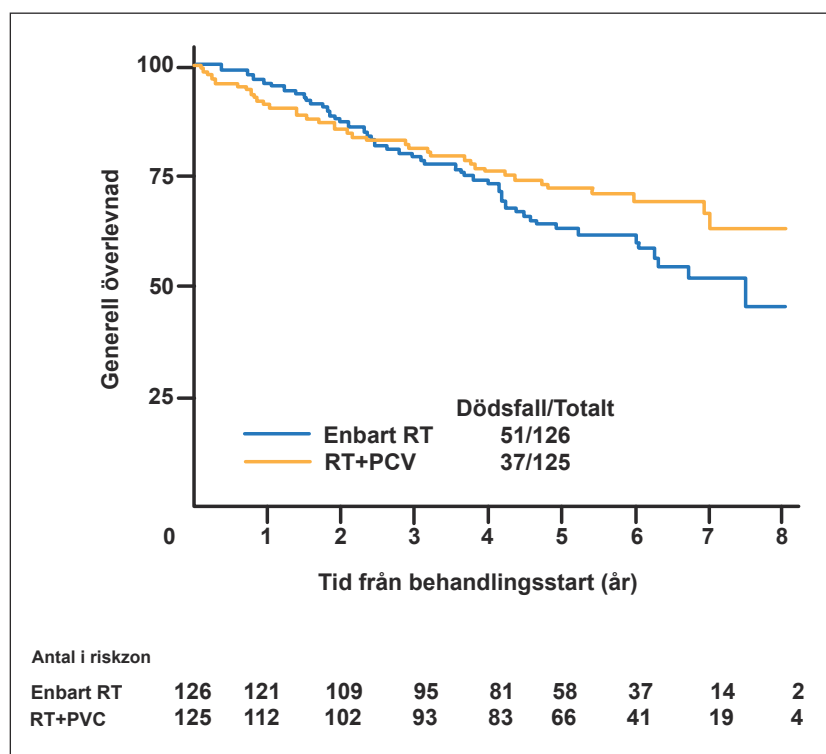


Fig 6. Generell överlevnad för alla patienter från startdatum, random assignment. PVC, procarbazine, lomustine och vincristine; RT, radiotherapy.

med immunförsvaret kan bli en möjlig terapi. Data presenterades för tidiga positiva resultat av liknande grad som vi ser inom andra områden. Detta inkluderar även effekter av de så kallade PD1 hämmarna där vi ser fascinerande resultat vid maligna melanom.

Till årets möte hade ett mycket stort antal abstrakts, 885 st, skickats in vilket talar för att framtiden för neuroonkologin ser lika spännande ut som för andra tumörområden. Vi i Sverige måste också se till att vi hänger med både vad gäller avsätta resurser och att stimulera medarbetare att arbeta med denna i många avseenden utmanande sjukdomsgrupp.

## REFERENSLISTA

1. Brain tumors in Sweden: Data from a population-based registry 1999-2012. Asklund T, Malmström A, Bergqvist M, Björ O, Henriksson R. Acta Oncol. 2014 Nov 10:1-8

2. Considerable improvement in survival for patients aged 60-84 years with high grade malignant gliomas -- data from the Swedish Brain Tumour Population-based Registry. Asklund T, Malmström A, Björ O, Blomquist E, Henriksson R. Acta Oncol. 2013 Jun;52(5):1041-3. doi: 10.3109/0284186X.2012.754993. Epub 2013 Feb 11.8

3. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.

4. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Lancet Oncol. 2012 Sep;13(9):916-26. Epub 2012 Aug 8

5. Eur J Cancer. 2012 Sep;48(14):2192-202. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.011. Epub 2012 May 18. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Stupp R1, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbaly V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH.

6. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):709-22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345

7. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.)

8. (Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP. J Clin Oncol. 2012 Sep 1;30(25):3065-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8598. Epub 2012 Jul 30.

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE, ADJUNGERAD PROFESSOR I ONKOLOGI, DIVISIONEN FÖR OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG, GÄVLE Sjukhus samt INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER OCH ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@LG.SE



ROGER HENRIKSSON, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR, CHEF REGIONALT CANCER CENTRUM STOCKHOLM/GOTLAND SAMT INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER OCH ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET

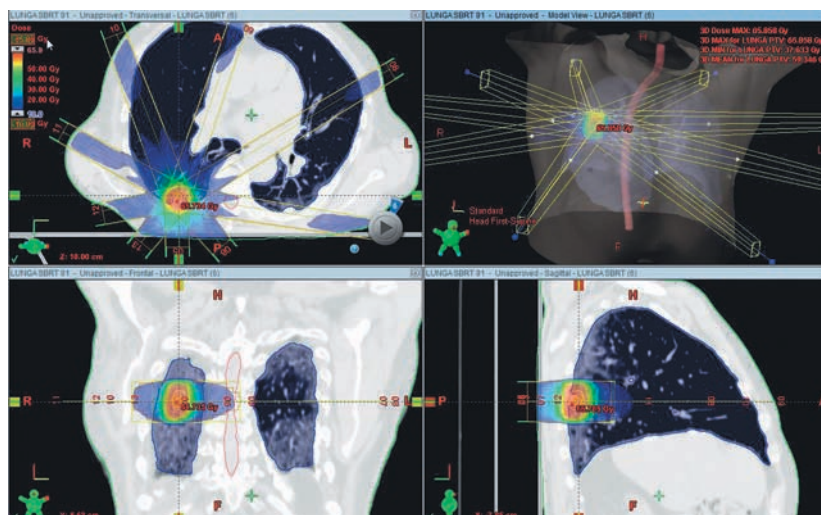




# STEREOTAKTISK STRÅLBEHANDLING

*vid onkologkliniken i Gävle*

Mindre toxicitet i närområden på grund av stor precision och färre behandlingstillfällen med Stereotaktisk strålbehandling än vid konventionell strålning. Onkologkliniken har goda resultat efter att använt behandlingsmetoden på 23 patienter. "Patienter som av olika orsaker inte kan behandlas med konventionell strålbehandling kan behandlas med SBRT, oftast utan besvärliga biverkningar", säger **Per Edlund** överläkare, Onkologkliniken, Gävle Sjukhus.



SBRT-behandling av lungtumör

fixationsutrustning som möjliggjorde behandling även av extrakraniella tumörer. Metoden har sedan kommit att användas allt mer i stora delar av världen.

Den vanligaste indikationen för SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) i Sverige idag är Icke småcellig lungcancer stadium 1-2 hos patienter som av medicinska skäl inte kan opereras. I socialstyrelsens riktlinjer får denna åtgärd en relativt hög rekommendationsgrad (3 på en 10-gradig skala). Fortfarande finns få randomiserade data för denna typ av behandling, men kohortstudier och retrospektiva studier har visat lovande resultat vad gäller lokal tumörkontroll (80-100%), överlevnad (43-72% treårsöverlevnad) och lungcancer-specifik överlevnad (68-88% på tre år). Dessa siffror är jämförbara med resultaten av kirurgisk behandling. Effekten på överlevnad är dock svårbedömd eftersom andra dödsorsaker än lungcancer är vanliga hos patientgruppen.

#### JÄMFÖRANDE STUDIE MELLAN SBRT OCH KONVENTIONELL STRÅLBHANDLING

I Skandinavien har man genomfört en randomiserad studie (SPACE), där man jämförde stereotaktisk hypofraktionerad strålbehandling (3 x 15Gy) med konventionellt fraktionerad strålbehandling (35 x 2 Gy) för patienter med stadium 1 icke småcellig lungcancer som inte var operabla av medicinska skäl. Studien tog in ca 100 patienter och enligt en första rapport sågs ingen skillnad mellan behandlingsarmarna när det gällde primär end-

*”SBRT är ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen då en betydande del av våra lungcancerpatienter av olika skäl inte kan genomgå kirurgi eller konventionell kemoradioterapi.”*

point, lokal kontroll efter tre år. Det fanns dock en betydande skillnad i toxicitet, till den stereotaktiska strålbehandlingens fördel. Med SBRT kan man uppnå hög precision med hjälp av speciell fixation och lokalisation - tumören bekräftad med CT. Detta gör att man kan ge en hög stråldos i tumören vid några få behandlingstillfällen och med minimal stråldos till omgivande vävnad. Patienter med dålig lungfunktion på grund av exempelvis KOL kan behandlas eftersom tekniken möjliggör att en mindre andel frisk lunga bestrålas. Toxiciteten är i de flesta fall mild. Biverkningar som förekommer är; hudrodnad, hosta, andnöd, smärta, frossa och trötthet. Allvarliga biverkningar anges i litteraturen till 3-30% och dödsfall har rapporterats vid behandling av centralt belägna tumörer.

**S**tereotaktisk strålbehandling av extrakraniellt belägna tumörer har utförts i Sverige sedan i början av nittioalet. Dessförinnan hade man nått framgångar med stereotaktisk strålbehandling av intrakraniella tumörer. På Karolinska Sjukhuset utvecklades metoder med bland annat speciell



PATIENTER BEHANDLADE MED SBRT VID ONKOLOGISKA KLINIKEN I GÄVLE

| Patient      | Diagnos                                               | Fractionsdos | Slutdos |
|--------------|-------------------------------------------------------|--------------|---------|
| Man 80 år    | Lungmetastas /Malignt melanom                         | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 76    | Lymfkörtelmetastas i mediastinum/<br>Skivepitelcancer | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 80 år | Lungmetastas/Coloncancer                              | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 80 år    | Lungmetastas/Rektalcancer                             | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 78 år | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 87 år    | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 81 år | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 85 år    | Binjuremetastas/Småcellig lungcancer                  | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 64 år | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 74 år    | Lungmetastas/Spottkörtelcancer                        | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 70 år | Lungmetastas/Chordom                                  | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 76 år    | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 66 år    | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 70 år    | Lymfkörtelmetastas mediastinum/<br>Rectalcancer       | 17 Gy        | 51 Gy   |
| Kvinna 69 år | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 82 år | Lungcancer/recidiv kontralateral lunga                | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 70 år | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 68 år    | Lungmetastas/Njurbäckencancer                         | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 80 år    | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 84 år    | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 80 år | Lungcancer                                            | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Kvinna 84 år | Lungmetastas/Bröstcancer                              | 15 Gy        | 45 Gy   |
| Man 73 år    | Lungmetastas/Rektalcancer                             | 15 Gy        | 45 Gy   |

**SBRT VID ONKOLOGISKA KLINIKEN I GÄVLE**

Onkologiska kliniken i Gävle har sedan 2012 behandlat 23 patienter med SBRT. De flesta är patienter med lungcancer som bedömts inoperabla av medicinska skäl, men även patienter med andra maligniter och singelmetastaser i lunga och andra organ har behandlats. (tabell) När target ritas utgörs CTV (clinical target volume) av tumören, GTV inkluderande den diffusa växten i tumörkanten. PTV är CTV+ 5mm i transversalplanet dvs. åt sidorna och CTV+10mm i longitudinell riktning. Vid behandling av små tumörer, < 30 mm som inte är fäst vid lungsäcken skall marginalen vara

10 mm åt alla håll eftersom små tumörer rör sig mer vid andning. Vid tumörer nära diafragma behöver man ofta öka marginalen något ytterligare eftersom andningsrörelserna påverkar mer här. Riskorgan att beakta vid behandling av lunga är ryggmärg, huvudbronker, luftstrupe, mats труpe samt hjärta. Vid behandling av tumörer i exempelvis lever och binjurar skall också magsäck och tarm anges som riskorgan.

Den vanligast använda fraktioneringen är 15 Gy x 3 där mellanrummet mellan strålningsstillfällena är 2-3 dagar. 15 Gy doseras till ytan av tumören vilket innebär att doser centralt i tumören blir ca 22 Gy per fraktion (totalt 66 Gy). Till

tumörer som är belägna hilusnära doserar man ofta 7 Gy x 8 på grund av närhet till riskorgan som större bronker.

Fixationen av patienten är extra viktig vid SBRT. Denna inkluderar bland annat bukpress för att minimera andningsrörelserna under behandlingen så mycket som möjligt. Det är viktigt att patienten instrueras att inte äta och dricka tre timmar innan behandlingen för att möjliggöra detta. Vid första behandlingen görs en genomlysning för att bedöma targetrörelsen. Cone-beam CT används inför varje behandlingsdos för att uppnå god överensstämmelse med dosplanen. Detta rör sig ofta om patienter som pga hög ålder och/eller att de har

# 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. Fastställt 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.

### *"Våra erfarenheter av SBRT i Gävle är hittills goda."*

fler sjukdomar, annars skulle blivit föremål för kirurgisk åtgärd i första hand. Toxiciteten har genomgående varit hanterbar hos de 23 patienter vi behandlat hittills. Fyra patienter har haft symptomgivande lunginflammation, en patient övergående värk i thorax, en patient matstrupskatarr och en strålreaktion i huden. Majoriteten av patienterna har dock inte haft någon toxicitet över huvud taget.

Vi har under uppstartsperioden haft mycket god hjälp av onkologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset som varit behjälpliga via videokonferenser med synpunkter på dosplaner och behandlingsupplägg. Vi rekommenderar samarbete med en större klinik där mer samlad erfarenhet av tekniken finns om man funderar på att komma igång med SBRT vid en mindre strålbehandlingsavdelning.

#### FRAMTIDA UTVECKLING

Hittills har vi företrädesvis valt att behandla mer perifert belägna tumörer i lungan då vi har befarat ökad risk för allvarliga biverkningar vid närhet av riskorgan som större bronker och matstrupe. Å andra sidan kan SBRT tekniken möjliggöra en högre stråldos i tumören jämfört med konventionell strålterapi eftersom marginalerna runt tumören kan hållas små.

I Sverige pågår för närvarande två studier som berör SBRT. Hilus-studien inkluderar patienter med centralt belägna tumörer i lunga (både primär lungcancer och lungmetastaser från annan cancer). Tumören skall vara belägen < 1 cm från centrala bronkträdets. Man doseerar här 7 Gy x 8 till tumörens periferi. Primär endpoint i studien är grad av lokal kontroll, men sekundära endpoints är grad och duration av toxicitet och total överlevnad.

Den så kallade oligo-studien inkluderar patienter med icke småcellig lungcancer och oligometastasering, här definierat som högst fem metastaslokaler. Metastaserna kan vara belägna i lunga, binjure eller lever. Det är en randomiserad fas II studie där bägge patientgrupperna får fyra kurer platinuminnehållande kombinationskemoterapi och en av grupperna får tillägg av SBRT mot samtliga metastaser i dosen 15 Gy x 3.

Våra erfarenheter av SBRT i Gävle är hittills goda. Det är ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen då en betydande del av våra lungcancerpatienter av olika skäl inte kan genomgå kirurgi eller konventionell kemoradioterapi. Patienterna kan erhålla en effektiv terapi på några få behandlingstillfällen och med i de flesta fall, mild toxicitet. Även patienter med kraftigt nedsatt lungfunktion kan behandlas. Behandlingstekniken kan också vara värdefull vid andra maligniteter än lungcancer, för att behandla enstaka mindre metastaser. Med nya effektiva läkemedel för fler tumörgrupper förväntas allt fler av våra patienter kunna leva längre med sin sjukdom och tekniken kan användas för att behandla enstaka progredierande metastaslokaler. Huruvida detta i slutändan kan bidra till förlängd överlevnad kommer förhoppningsvis pågående studier att ge svar på.

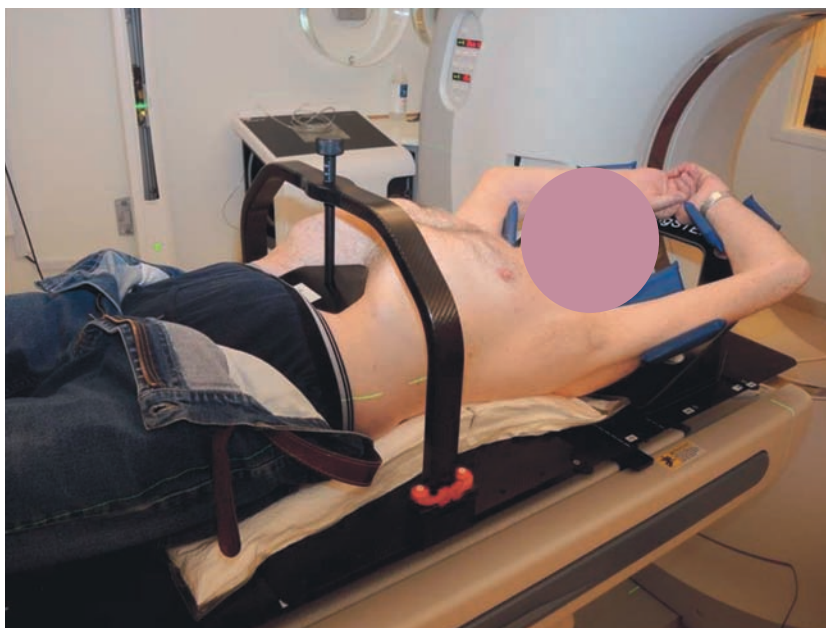
#### REFERENSER

Nationella riktlinjer för lungcancervård 2011. Socialstyrelsen.

Lewensohn R. et al. Oligo 1. A randomized phase-II study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) prior to chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NS-CLC). Protocol.

Lewensohn R. et al. Hilus. A phase-II study of SBRT in patients with centrally located tumours. Protocol.

The Scandinavian SRT study group. SPACE. Stereotactic and Conventional radiotherapy Evaluation. A multicenter phase II study of stereotactic hypofractionated radiotherapy with body frame versus conventionally fractionated radiotherapy for stage I medically inoperable non-small cell lung cancer. Protocol.



Fixationen av patienten är extra viktig vid SBRT





# 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)

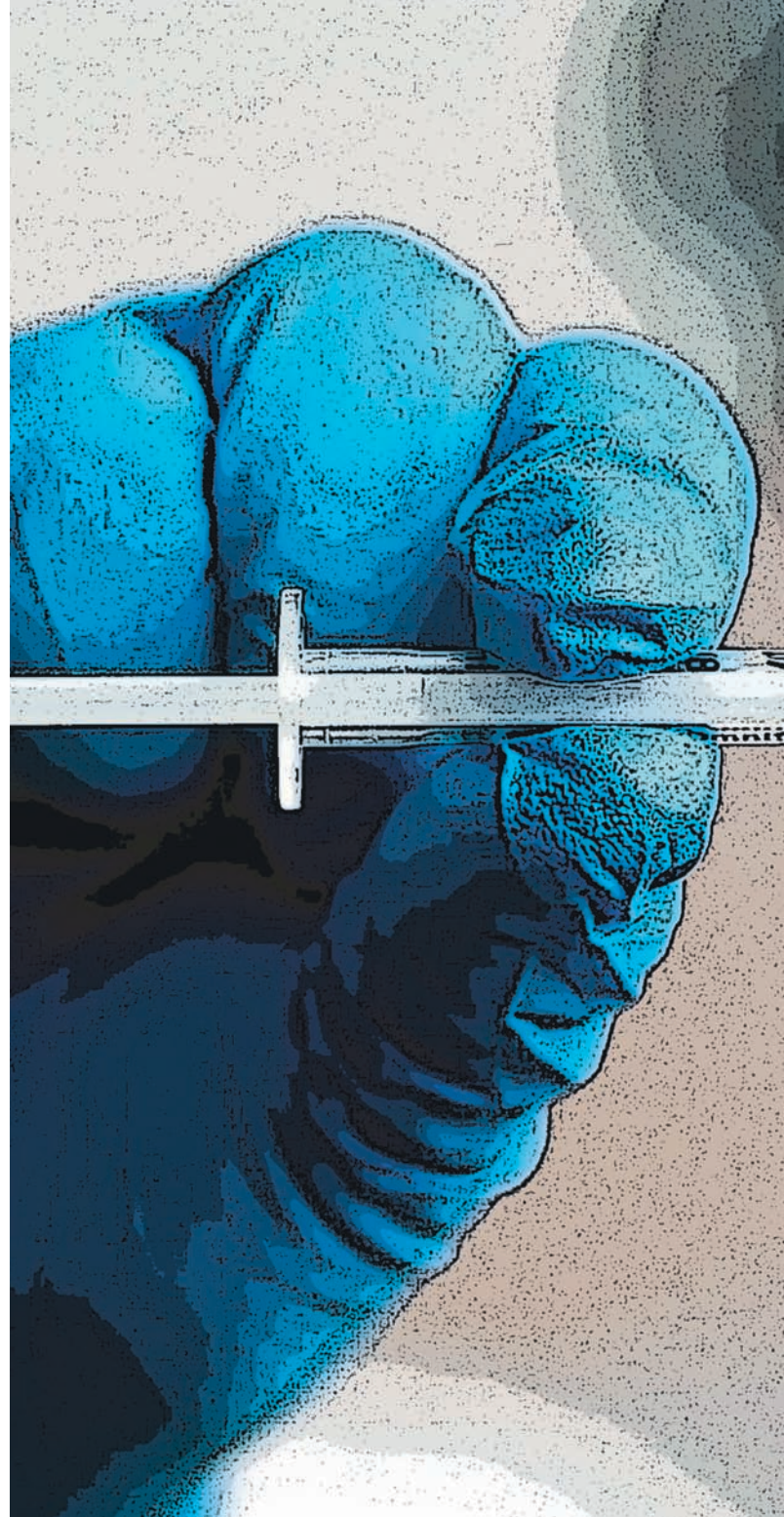
05030/p/201202



Terapeutisk vaccinering skulle kunna vara ett alternativ till behandling med monoklonala antikroppar vid cancer och inflammatoriska sjukdomar. "För att kringgå immunförsvaret riktar vi immunterapin mot tumörens blodkärl. Nu har vi fått lovande resultat med användningen av ett nytt, mildt men effektivt adjuvans som är godtagbart för klinisk användning. Det bör avsevärt kunna bidra till utvecklingen av terapeutiska vacciner riktade mot kroppsegna målmolekyler" säger **Anna-Karin Olsson**, docent vid Inst. för Medicinsk Biokemi and Mikrobiologi (IMBIM), Uppsala Biomedicinska Center (BMC).

**E**n av de stora framgångarna inom human- och veterinärmedicin under de senaste 100-150 åren är vacciner mot infektionssjukdomar. Vaccin har tillsammans med antibiotika sannolikt varit medicinens mest framgångsrika verktyg för människors och sällskapsdjurs hälsa. Breda vaccinationsprogram har hjälpt till att praktiskt taget utrota invalidiserande och livshotande tillstånd som polio, difteri och smittkoppor. Framgången med vacciner har ökat intresset för att använda dessa även för behandling av icke-smittsamma sjukdomar som allergier, autoimmunitet och cancer.

Utveckling av vaccin mot icke-infektiösa sjukdomar är emellertid betydligt mer utmanande, eftersom målmolekylen oftast är kroppsegen (ett själv-antigen).

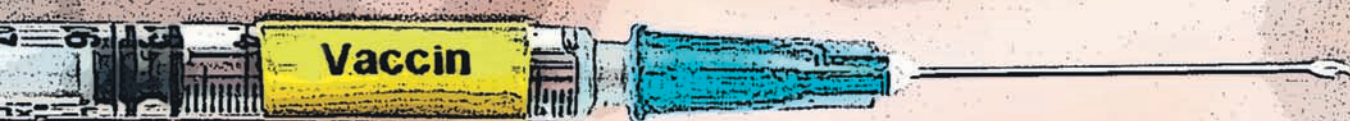


Det innebär att tumörceller har utvecklat strategier för att undkomma kroppens immunsystem. Man måste därför hitta sätt att kringgå immunsystemets tolerans för att skapa ett immunsvaret mot målmolekylen. Proteiner som istället uttrycks av tumörens blodkärl kan därför erbjuda intressanta alternativ för riktad behandling.

För att uppnå ett anti-själv svar behövs en effektiv immuniseringsstrategi samt ett effektivt och säkert adjuvans. Hittills har detta inte funnits.

En annan viktig aspekt är att målmolekylen har ett sjukdomsspecifikt uttrycksmönster, vilket säkerställer att immunsvaret inte ger oönskade biverkningar. Dessa aspekter lägger extra krav på ett terapeutiskt vaccin för icke-smittsamma





# VACCINERING MOT TUMÖRERS BLODKÄRL

sjukdomar, jämfört med de profylaktiska vacciner som de flesta av oss har fått i barndomen.

## TERAPI RIKTAD MOT TUMÖRENS BLODKÄRL

Utvecklingen av cancervacciner har hittills inte varit tillräckligt framgångsrik för att etablera dem som en standardbehandling i kliniken. Ett undantag är de vacciner (Cervarix, Gardasil) som skyddar mot infektion av vissa typer av humant papillomvirus (HPV). Eftersom HPV-proteiner kan inducera cervixcancer, ger vaccinet ett skydd mot denna tumörtyp. De flesta cancerformer har dock ingen tydlig koppling till en infektion och är därför ingen lätt måltavla för vaccination.

Anledningarna till att det är svårt att utveckla effektiva cancervacciner är alltså många. Som diskuterats ovan är de molekyler som är involverade i utveckling av cancer i huvudsak själv-antigener. Det är väl etablerat att även enstaka punktmutationer i viktiga proteiner kan generera kraftfulla onkogener. Dessa små modifieringar känns inte alltid igen av immunsystemet som främmande.

Tumörceller har utvecklat ett antal olika strategier för att undkomma igenkänning, samt för att undertrycka immunsystemet.

Ett alternativt tillvägagångssätt är därför att rikta immunterapin mot tumörens blodkärl, eftersom tumörens tillväxt



är beroende av dessa. Endotelcellerna som bygger upp blodkärlen är dessutom mer genetiskt stabila än tumörcellerna och har inte utvecklat samma strategier för att gömma sig för immunsystemet. En annan fördel är att blodkärlen är lättillgängliga för de immunceller och antikroppar som finns i cirkulationen. Det har uppskattats att en enda endotelcell stöder cirka 100 tumörceller, varför det finns en potentiell förstärkning av effekten genom att rikta immunsvaret mot tumörkärlen. Slutligen, det breda uttrycksmönstret av vissa tumörkärns-antigener gör det också möjligt att använda samma strategi för behandling av många olika tumörtyper<sup>1</sup>.

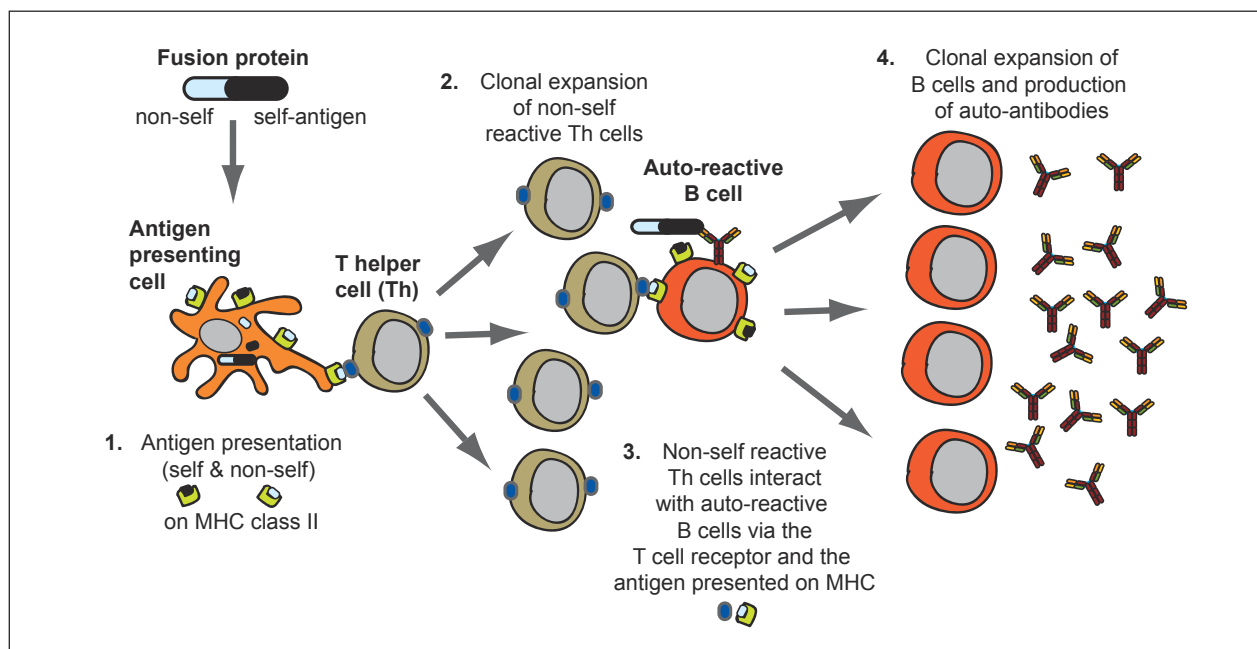
### ATT KRINGGÅ IMMUNOLOGISK TOLERANS

B- och T-celler som utgör det adaptiva immunsystemet är utbildade för att inte angripa vävnader i våra egna kroppar. Bortsortering av autoreaktiva T-celler sker i tymus under utvecklingen. Epitelcellerna i tymus presenterar då själv-antigen för de T-celler som bildas. Transkriptionsfaktorn AIRE spelar en avgörande roll i denna process och slår på uttryck av själv-antigener som normalt inte uttrycks i tymus, eller först senare i livet, för att möjliggöra ett negativt urval av autoreaktiva T-celler. Den centrala roll AIRE spelar i processen illustreras av det faktum att avsaknad av denna transkriptionsfaktor resulterar i svåra problem med autoimmunitet<sup>2</sup>. Autoreaktiva T-celler som av någon anledning undgår negativ selektion i benmärgen hålls i ett inaktivt tillstånd med hjälp av perifera toleransmekanismer såsom reglerande T-, B- eller myeloida celler och/eller brist på co-stimulerande aktiverings-signaler.

B-celler som visar stark affinitet för membranbundna själv-antigener i benmärgen under utvecklingen får signalen att gå i apoptos, om inte deras specificitet kan förändras genom så kallad "receptor-editering". En betydande del av de autoreaktiva B-celler som bildas i benmärgen släpps dock ut i cirkulationen. Dessa celler utgör inte ett problem för individen, eftersom de hålls inaktiva via toleransmekanismer i periferin (utanför benmärgen).

Dessa mekanismer inkluderar brist på aktiveringshjälp från autoreaktiva T-celler, eftersom dessa sorterats bort i tymus. Hjälp från T-celler krävs för aktivering, klonal expansion och antikropsproduktion av B-cellerna. Dessutom får B-cellen en signal för inaktivering när den möter sitt antigen utan samtidig hjälp från T-cellerna. Under hela vuxenlivet, kan nya specificiteter hos B-cellerna bildas (inklusive anti-själv reaktivitet) genom somatisk hypermutation, som äger rum i germinalcentra i perifera lymfoida organ. Detta illustrerar beroendet av perifera toleransmekanismer för att hålla autoreaktiva B-celler inaktiva och därmed förhindra autoimmunitet.

Närvaron av en relativt stor repertoar av autoreaktiva B-celler i våra kroppar kan utnyttjas för terapeutisk vaccination. Det är möjligt att kringgå den perifera B-cellstoleransen och inducera ett antikropsvar mot ett själv-antigen genom att använda sig av fusionsproteiner som består av en främmande (icke-själv) del fuserad till det själv-protein man vill skapa immunsvaret mot. Dessa fusionsproteiner kommer att "lura" T-celler att ge aktiveringshjälp till de autoreaktiva B-celler med specificitet mot själv-delen i fusionsproteinet<sup>3</sup> (Figur 1).



Figur 1. Fusionsproteinet tas upp av antigenpresenterande celler<sup>1</sup>, och peptider från både icke-själv och själv-delen av fusionsproteinet presenteras på MHC klass II. De främmande peptiderna känns igen av T-celler, vilket leder till expansion av den aktiverade T-cellen<sup>2</sup>. Själv-peptiderna känns inte igen av T-celler, eftersom autoreaktiva T-celler sorterats bort i tymus under utvecklingen. Däremot finns alltid autoreaktiva B-celler närvarande i kroppen. Dessa kommer selektivt att ta upp fusionsproteinet via sin B-cellsreceptor (IgM) och därefter presentera både själv- och icke-själv peptider på MHC klass II. De främmande peptider som presenteras av auto-reaktiva B-celler känns nu igen av de aktiverade T-cellerna<sup>3</sup>, som därmed aktiverar de autoreaktiva B-cellerna att expandera, producera antikroppar mot målmolekylen<sup>4</sup> och därmed initiera ett immunsvaret mot vävnaden som uttrycker målmolekylen.

I prekliniska modeller har denna teknik använts framgångsrikt för att bryta tolerans mot själv-antigener såsom IgE, IL-5, TNF- $\alpha$  och HER2<sup>3</sup> och kliniska prövningar har inletts för vaccination mot IgE (allergi), TNF- $\alpha$  (reumatoid artrit), och HER2 (bröstcancer). Det immunsvär som skapas med denna strategi är reversibelt (dvs antikropparna försvinner med tiden)<sup>4</sup>, vilket är fördel om biverkningar skulle uppträcka.

## **"Utveckling av vaccin mot icke-infektiösa sjukdomar är emellertid betydligt mer utmanande, eftersom mål-molekylen oftast är kroppseigen (ett själv-antigen)."**

### **EXTRA DOMÄN-A OCH -B HOS FIBRONEKTIN SOM MÅL-MOLEKYLER I TUMÖRKÄRL**

Ett litet antal molekyler har hittills identifierats som uttrycks specifikt av tumörkärl i den vuxne individen, antingen av endotelcellerna, pericyter eller av den omgivande extracellulära matrixen<sup>5</sup>. Avsaknaden av uttryck av dessa molekyler i frisk vävnad gör dem högtintressanta för riktade cancerterapi. Två exempel på dessa tumörkärlsmarkörer är extra domän-A och -B (ED-A och ED-B) hos fibronectin som uttrycks genom alternativ splicing vid bildandet av ett kärlsystem i embryot, men därefter i huvudsak inte kan uppträcka alls under normala förhållanden i den vuxna individen. Dessa domäner uttrycks emellertid på nytt i situationer med kärlnybildning, såsom sårsläkning och tumörtillväxt<sup>6</sup>. Fibronectin utgör en central del av det vaskulära basalmembranet<sup>6</sup>. Prekliniska studier i murina tumörmodeller med olika radiomärkta eller cytokin-kopplade monoklonala antikroppar riktade mot ED-A och ED-B visar en hög selektivitet för tumörkärl och imponerande terapeutiska svar, vilket stärker möjligheten att kunna genomföra vaccination mot samma antigen<sup>7</sup>.

Genom att immunisera möss med ett fusionsprotein som består av det bakteriella proteinet tioredoxin (TRX) och ED-B har vi visat att det är möjligt att kringgå tolerans mot ED-B och inducera ett starkt antikroppssvar mot ED-B. Immuniserade möss visade en minskning av tumörstorlek med 70% och nedsatt funktion hos tumörkärnen jämfört med kontroll-immuniserade möss utan anti-ED-B-antikroppar<sup>8</sup>. Histologisk analys av tumörvävnaden visade att immunisering mot ED-B framkallar flera förändringar som tyder på en attack av immunsystemet. Ett viktigt fynd var att sårsläkning inte påverkades av anti-ED-B immunisering.

### **DEN KLINISKA SITUATIONEN**

Även om dessa resultat utgör ett viktigt bevis för att tumörtillväxt kan begränsas genom att inducera ett immunsvär mot

dess kärl, kommer den kliniska situationen vara annorlunda.

I ED-B studien skapade vi ett immunsvär innan tumörtillväxten startades. I verkligheten kommer patienter som redan diagnostiserats med cancer, eller metastaser, att vara i behov av en effektiv behandling. Det var därför mycket viktigt att undersöka om tillväxten av redan etablerade tumörer kan begränsas med denna metod.

Av den anledningen använde vi oss av en musmodell för metastaserande bröstcancer och startade ett immunsvär mot ED-A (som uttrycks högt i bröstcancer) när tumörerna redan var tydligt etablerade. Vi fann att vaccinet hämmade tillväxten av brösttumörerna och gav en minskning av mängden metastaser med 80 procent, vilket är ett viktigt fynd med tanke på att en majoritet av alla cancer-relaterade dödsfall orsakas av tumörer som spridit sig i kroppen<sup>9</sup>.

En viktig aspekt av denna studie är att vaccinationsstrategin vi använt oss av inte är förebyggande utan terapeutisk. Immuniteten skapas när tumören redan bildats, ett scenario som efterliknar den kliniska situationen bättre än förebyggande vaccinering.

Dessa studier tyder på att terapeutisk vaccination mot tumörkärnsantigen skulle kunna erbjuda en ny och kraftfull behandlingsstrategi för solida tumörer och metastaserande cancer. Jämfört med behandling som baseras på monoklonala antikroppar är terapeutisk vaccinering dessutom ett kostnadseffektivt alternativ, vilket diskuteras längre fram i artikeln.

### **DEN CENTRALA ROLLEN AV ADJUVANS**

Trots flera mycket lovande prekliniska studier har utvecklingen av cancertvacciner hittills inte varit tillräckligt framgångsrik för att etablera dessa läkemedel som en standardbehandling på kliniken. En viktig orsak till frånvaron av terapeutiska vacciner som riktar sig mot själv-molekyler i kliniken, är bristen på effektiva, men samtidigt säkra och biologiskt nedbrytbara adjuvans för användning i människor. De flesta prekliniska studier utförs med Friends kompletta och inkompletta adjuvans, vilket är en mycket kraftfull men också relativt irriterande adjuvans. På grund av dess innehåll av mineralolja och avdödade mycobakterier är Friends inte godkänd för klinisk användning.

Vi genomförde därför en stor screen i syfte att identifiera ett mildare adjuvans som skulle kunna stödja ett antikroppssvar mot ett kroppseget protein<sup>10</sup>. Olika immunstimulerande föreningar adderades till det skvalen-baserade adjuvanset Montanide ISA 720 (MN720). Skvalen är en fettmolekyl och utgör en byggsten för kolesterol. Nivåerna av anti-själv antikroppar i närvaro av MN720 i kombination med de olika immunostimulerarna jämfördes med de antikroppsnivåer som inducerades i närvaro av Friends.

Två olika enkelsträngade CpG DNA-oligonukleotider ingick i screenen och visade sig vara lika potenta som Friends med avseende på produktion av anti-själv antikroppar. Därefter gjordes en detaljerad jämförelse av det immunsvär som skapades mot ED-B med hjälp av adjuvanset MN720/CpG, med svaret som framkallades i närvaro av Friends adjuvans<sup>11</sup>. I flera av de aspekter som analyserades (antikroppsnivåer och variation i svaret, affinitet hos antikropparna och hur



## ••• terapeutisk vaccinering

snabbt immunsvaret startade), visade sig MN720/CpG ha bättre egenskaper än Freund's, som allmänt anses som det mest potenta adjuvans vi känner<sup>11</sup>.

Dessa fynd bör avsevärt bidra till utvecklingen av terapeutiska vacciner riktade mot själv-antigener.

### KOSTNADSEFFEKTIVT ALTERNATIV

Terapier baserade på användandet av monoklonala antikroppar har gjort ett viktigt bidrag till nuvarande behandlingsstrategier för cancer och autoimmuna sjukdomar. Men kostnaden för dessa nya läkemedel innebär en betydande belastning på vårdekonomin, vilket resulterar i begränsad tillgång för patienter. Som ett exempel kan behandling med anti-VEGF-antikroppen bevacizumab (Avastin) kosta upp till 50 000 kr per månad<sup>12</sup>. Dessutom pågår diskussioner om hur man ska ta dessa kostnader i beaktande vid utformningen av kliniska prövningar. Detta står i kontrast till tanken att kliniska prövningar bör utformas endast på kliniska grunder. Baserat på dessa incitament är det högst relevant att undersöka potentialen hos alternativa terapier som ger likvärdig klinisk effekt, men till en lägre kostnad. Terapeutisk vaccination, definierad som induktion av ett kroppseget antikroppsvar, skulle kunna vara ett sådant alternativ. Medan antikroppsbaseade terapier kräver stora mängder högkvalitativt GMP (Good Manufacturing Practice)-producerat rekombinant protein (några hundra milligram, upp till gram per vecka), behövs vanligtvis 10 000-20 000 gånger lägre mängd rekombinant protein för vaccinering, vilket är betydligt mer kostnadseffektivt.

### FÖRFATTARENS TACK

Jag vill tacka Lars Hellman, Uppsala universitet, för intellektuell och experimentell input genom åren rörande alla aspekter av terapeutisk vaccination. Tack också till alla tidigare och nuvarande medlemmar i min grupp för deras värdefulla bidrag till arbetet med utvecklingen av terapeutiska cancertvacciner, i synnerhet Elisabeth JM Huijbers, Julia Femel och Falk Saupe. Finansieringen för projektet har erhållits från Cancerfonden, Vetenskapsrådet MH och Svenska Läkaresällskapet.

### REFERENSER

1. Matejuk, A., Leng, Q., Chou, S. T., and Mixson, A. J. (2011) Vaccines targeting the neovasculature of tumors, *Vasc Cell* 3, 7.
2. Liston, A., Lesage, S., Wilson, J., Peltonen, L., and Goodnow, C. C. (2003) Aire regulates negative selection of organ-specific T cells, *Nat Immunol* 4, 350-354.
3. Hellman, L. (2008) Therapeutic vaccines against IgE-mediated allergies, *Expert Rev Vaccines* 7, 193-208.
4. Verneris, M., Ledin, A., Johansson, J., and Hellman, L. (2002) Generation of therapeutic antibody responses against IgE through vaccination, *Faseb J* 16, 875-877.
5. Neri, D., and Bicknell, R. (2005) Tumour vascular targeting, *Nat Rev Cancer* 5, 436-446.
6. Astrof, S., and Hynes, R. O. (2009) Fibronectins in vascular morphogenesis, *Angiogenesis* 12, 165-175.
7. Pasche, N., Wulhfard, S., Pretto, F., Carugati, E., and Neri, D. (2012) The antibody-based delivery of interleukin-12 to the tumor neovasculature eradicates murine models of cancer in combination with paclitaxel, *Clin Cancer Res* 18, 4092-4103.
8. Huijbers, E. J., Ringvall, M., Femel, J., Kalamajski, S., Lukinius, A., Abrink, M., Hellman, L., and Olsson, A. K. (2010) Vaccination against the extra domain-B of fibronectin as a novel tumor therapy, *FASEB J* 24, 4535-4544.
9. Femel, J., Huijbers, E. J., Saupe, F., Cedervall, J., Zhang, L., Roswall, P., Larsson, E., Olofsson, H., Pietras, K., Dimberg, A., Hellman, L., and Olsson, A. K. (2014) Therapeutic vaccination against fibronectin ED-A attenuates progression of metastatic breast cancer, *Oncotarget*.
10. Ringvall, M., Huijbers, E. J., Ahooghalandari, P., Alekseeva, L., Andronova, T., Olsson, A. K., and Hellman, L. (2009) Identification of potent biodegradable adjuvants that efficiently break self-tolerance--a key issue in the development of therapeutic vaccines, *Vaccine* 28, 48-52.
11. Huijbers, E. J., Femel, J., Andersson, K., Bjorkelund, H., Hellman, L., and Olsson, A. K. (2012) The non-toxic and biodegradable adjuvant Montanide ISA 720/CpG can replace Freund's in a cancer vaccine targeting ED-B--a prerequisite for clinical development, *Vaccine* 30, 225-230.
12. Schmidt, C. (2009) Costly cancer drugs trigger proposals to modify clinical trial design, *J Natl Cancer Inst* 101, 1662-1664.

ANNA-KARIN OLSSON, PH.D, DOCENT, INST. FÖR MEDICINSK BIOKEMI AND MIKROBIOLOGI (IMBIM)  
UPPSALA BIOMEDICINSKA CENTER (BMC), ANNA-KARIN.OLSSON@IMBIM.UU.SE



# 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. *Hjälpsämnen:* 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





*"Den goda nybeten om ALK  
hämmare vid lungcancer ger  
hopp om möjligheten till  
behandling även för barn  
med neuroblastom"*



# ALK VERKAR PÅ MYCN

Lovande nya forskningsresultat för barn med neuroblastom. Forskare från Sahlgrenska akademien, Umeå universitet, London och Harvard visade i olika neuroblastommodeller att samtidig hämning av ERK5 och ALK aktiviteten ger en synergistisk effekt som ökar behandlingseffekten samt nedreglerar MYCN proteinet. Är detta framtidens behandlingsmetoder vid ALK muterad cancer och vilka andra angreppspunkter har vi idag?

**M**ikael Johansson, Institutionen för Strålningsvetenskaper, Onkologi, Umeå Universitet, Damini Chand, Ganesh Umapathy, Ruth Palmer och Bengt Hallberg, Institutionen för Biomedicin, avdelningen för medicinsk kemi och cellbiologi, Göteborgs Universitet berättar.

Generna ALK och MYCN är involverade i många cancersjukdomar, så även i barncancerformen neuroblastom. Sjukdomen uppstår med stor sannolikhet från neuralfårans celler av sympatiko-adrenalt ursprung, vilket innebär att sjukdomen kan visa sig i hela det sympatiska nervsystemet. De flesta primärtumörerna finns i buken, följt av hals, bröst och bäcken. Trots förbättrade kliniska behandlingar är den långsiktiga överlevnaden för barn med högrisk-neuroblastom fortfarande mindre än 40 procent och den står för cirka 15 procent av alla dödsfall hos barn med cancer<sup>1</sup>.

Anaplastisk lymfom kinas (ALK) är en receptor tyrosinkinas (RTK) som normalt är en cellytereceptor som tar emot signaler från omgivningen. ALK är också en onkogen vid många olika cancerformer och är då muterad eller onormalt högt uttryckt. ALK inhibitorn crizotinib är idag en etablerad behandling för patienter med ALK muterad metastaserad lungcancer. Behandling med ALK inhibitorer vid lungcancer uppvisar bät-

re respons och längre överlevnad jämfört med cytostatika, men botar ännu inga lungcancerpatienter.

ALK hämmare har tyvärr inte samma positiva effekt vid behandling av ALK positiva- MYCN (myelocytomatos viral oncogene) amplifierade neuroblastom.

Forskare från Sahlgrenska akademien har tidigare visat att normalt uttryck av ALK och oreglerat ALK-uttryck styr avläsningen av DNA i cellen och därmed produktionen av MYCN proteinet<sup>2</sup>. Nu har samma forskargrupp tillsammans med forskare från Umeå universitet, London och Harvard visat att kinaset ERK5 är en viktig förmedlare av signaler från ALK till MYCN i högriskfall av ALK positiva och MYCN amplifierade experimentella neuroblastom<sup>3</sup>. Hypotetisk borde då hämmare mot ALK eller ERK5 var för sig vara bra behandlingar och ge möjlighet till synergistiska effekter, vilket forskargrupperna visat. Intressant nog visar det sig att vid samtidig blockering av ALK och ERK5 uppstår mycket riktigt en synergieffekt som medför att uttrycket av MYCN minskar drastiskt och cellens förmåga till tillväxt försvinner.

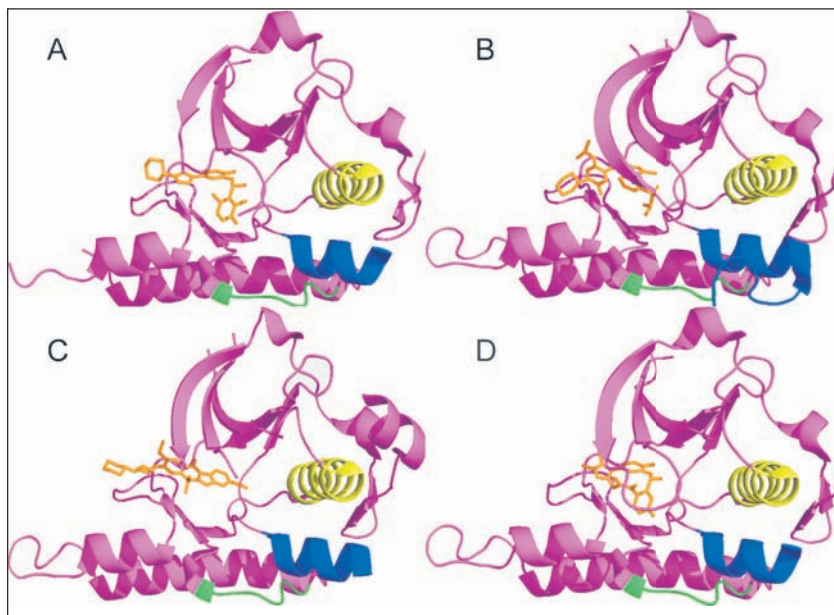
Denna synergieffekt uppstod när bara hälften så hög dos av hämmarna användes. I dagsläget är det svårt att spekulera i vad detta kan ha för betydelse för pa-

tienterna förutom bättre behandlingseffekt. Genom att använda lägre doser av hämmarna vid kombinationsbehandling kan givetvis biverkningarna av ALK hämmarna bli mindre uttalade och genom kombinationsbehandling kan möjligen resistensutveckling på sikt fördröjas.

Om vi går tillbaka endast sju år i tiden till 2007, rapporterades det att ALK var en onkogen i upp till 9% av alla fall av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) i världen. Hos NSCLC patienter visade sig ALK genen vara re-arrangerad och den vanligaste genetiska förändringen vara en EML4-ALK translokation<sup>4,5</sup>. Samma år publicerades det en artikel om en liten molekyl som kunde blockera aktivt ALK, ett precisionhämmare. Detta blev startskottet för läkemedelsindustrin att ta fram ALK-hämmare och idag finns det närmare tio olika blockerare som ingår i kliniska provningar runt omkring i världen (Fig 1)<sup>6</sup>.

Den första kliniskt användbara ALK hämmaren, crizotinib, prövades i en riktad fas I/II prövning vid ALK re-arrangerad icke småcellig lungcancer, NSCLC, och resultaten visade att upp till 60% av patienterna responderade på behandlingen<sup>7</sup>. För det första ska man vara medveten om att alla patienterna i studien hade blivit behandlade mellan två till sju gånger med andra läkemedel innan de fick crizotinib, varav ett flertal linjers

# KINASDOMÄNEN AV ALK OCH DESS INTERAKTION MED NÅGRA SMÅ UTVALDA MOLEKYLER SOM TESTAS KLINISKT



Figur 1. Strukturen vidar aminosyrorna 1,903-1,400 av den intracellulära delen av ALK bundet till olika inhibitorer (orange). A, crizotinib, B LKD378, C, AF802, D, PF04463922. Banddiagrammet visar den N-terminala delen av ALK's kinasdomän.  $\alpha$ -C helix (1,157-1,173; gul), katalutiska slingan (1,246-1,251; grön) och aktiveringsloopen (1,271-1,288; blå). Figuren är genererad med PyMol och publicerade koordinater (Protein Data Bank code: 2PC2, 4MKC, 3AOX och 4CLI).

cytostatikabehandling i många fall. För det andra var responsen uppseendeväckande hög då NSCLC är att betrakta som en kemoterapiresistent sjukdom. Resultaten blev uppmärksammade och medförde att crizotinib snabbt godkändes av amerikanska Food and Drug Administration (FDA) 2011 och året efter av European Medicines Agency (EMA). Godkännandet i såväl Nordamerika som Europa gällde metastaserande ALK re-arrangerad NSCLC efter svikt på första linjens kemoterapi. De tidiga resultaten infriades senare i randomiserade fas III studier<sup>8</sup>. Analys av EML4-ALK translokationer med Fluorescent in situ hybridization (FISH) blev således snabbt en rutinanalys för alla patienter med be-

handlingsbar metastaserande NSCLC. Tillsammans med epidermal growth factor receptor (EGFR) mutationsanalyser, blev således analyser av ALK re-arrangemang den andra molekylärpatologiska prediktiva markören som på kort tid blivit rutin vid utredning av icke småskalig lungcancer. Idag har aktivitet av den första generationens ALK hämmare också noterats vid proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1 (ROS1) re-arrangerad NSCLC<sup>9</sup>.

Trots de dramatiska behandlingseffekterna botas inga patienter med metastaserade NSCLC med crizotinib. Förr eller senare återkommer sjukdomen som då oftast förvärvat en resistensmutation mot crizotinib<sup>10</sup>. Tumörerna uppvisar då

nya mutationer i ALK kinasdomänen i 25% av fallen vilket leder till resistens mot läkemedlet.

Detta har naturligtvis initierat ytterligare ansträngningar från läkemedelsindustrin att ta fram effektivare hämmare som inte leder till resistensutveckling. I de andra fallen där resistens uppstår visar det sig att ALK verkar överuttryckas, vilket borde, men inte är bevisat, leda till liknande signalering som ständigt aktivt ALK. Detta kan även leda till att andra proto-onko receptorer aktiveras som en sideoffekt av överuttrycket. Detta är inte heller bevisat idag. Andra mutationer har också observerats i andra gener vilket kan förklara en del fall av resistensutveckling.

Den goda nyheten om ALK hämmare vid lungcancer ger hopp om möjlighet till behandling även för gruppen ALK positiva-MYCN amplifierade neuroblastom patienter. Det stora flertalet av ALK positiva neuroblastom bär på en hot-spot mutation, F1174L, som också är mest frekvent i de MYCN amplifierade neuroblastomfallen. Detta är en aggressiv undergrupp med dålig prognos där nya behandlingar är av stort kliniskt värde för de drabbade barnen.

Cell- och molekylärbiologiska undersökningar indikerar att ALK-mutationer tillsammans med MYCN amplifiering inte bara korrelerar utan även samverkar för att initiera sjukdom och tillväxt av sjukdom. Det är känt att aktivt ALK ökar initieringen av MYCN transkription, vilket leder till ökat uttryck av proteinet MYCN. Detta startar i sin tur tusentals andra processer som normalt inte ska vara påslagna, vilket ökar celltillväxten. Den ökade ALK aktiviteten medför även att MYCN proteinerna blir mer stabila så att de inte bryts sönder så snabbt. I en normal cell har MYCN proteiner en halveringstid på 20 minuter, ökas denna till en timme medför det att mängden MYCN proteiner i cellen ökar och därmed ökar även tillväxten<sup>11</sup>.

Nyligen avslutades en fas-I studie av crizotinib som visade god respons hos barn med ALK translokationer i storcelligt anaplastiskt lymfom, inflammatoriskt myofibroblastiskt lymfom och NSCLC<sup>12</sup>. Dessa sjukdomar är troligtvis framkallade av att ALK bildat ett fusionsprotein med andra gener<sup>13</sup>. En beviselse var dock att crizotinib hade

## TEST AV ALK-HÄMMARE

| Läkemedel          | Utvecklare | Target   | Fas          |
|--------------------|------------|----------|--------------|
| Crizotinib         | Pfizer     | ALK      | Godkänd      |
| Ceritinib (LDK378) | Novartis   | ALK      | Fas I/II/III |
| AF802              | Chugai     | ALK      | Fas I/II/III |
| ASP3026            | Astellra   | ALK/EGFR | Fas I/II     |
| AP 26113           | Ariad      | ALK/EGFR | Fas I/II     |
| X396               | Xcovery    | ALK      | Fas I        |

TABELL 1. Ett urval av ALK inhibitorer i klinisk utveckling. Crizotinib används kliniskt i Sverige.

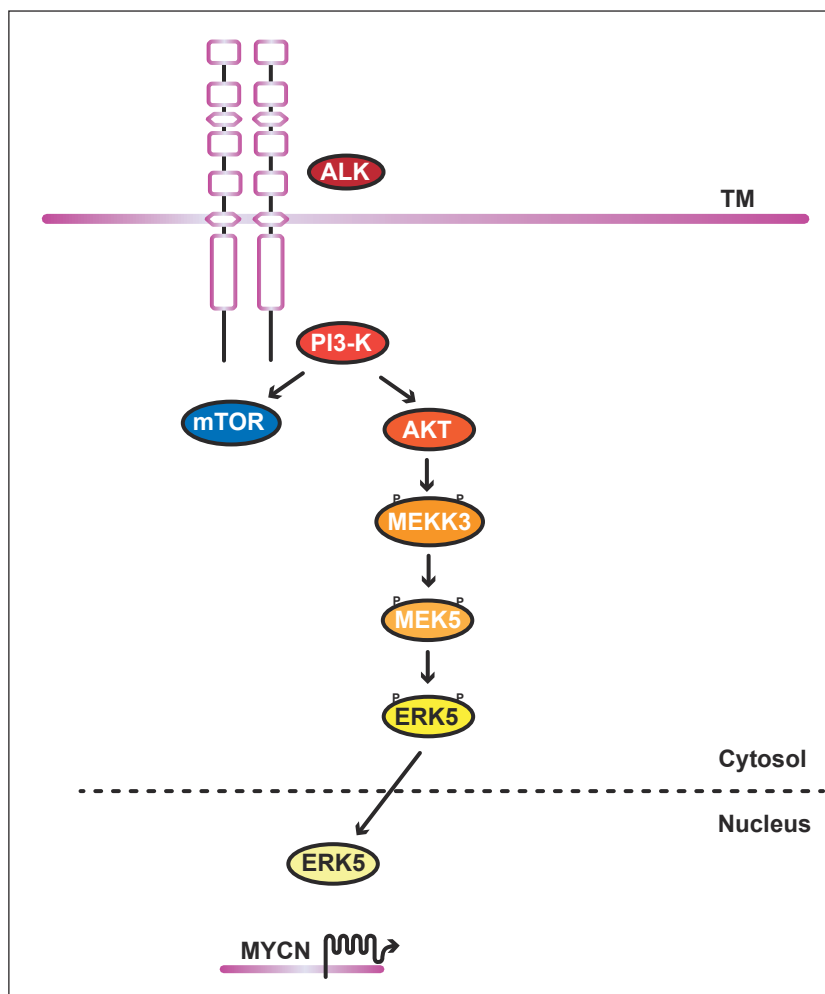
mindre god effekt mot pediatrika ALK positiva neuroblastom. En trolig anledning till detta kan vara att neuroblastom i alla kända fall har fler genetiska fel som 1p och 11q deletion och 17q amplifiering. Dessa regioner kan innehålla tumorsuppressorgener och amplifieringarna på kromosom 17 kan betyda ett överuttryck av ytterligare en proto-onkogen. Tyvärr, har vi ingen aning om vad dessa genetiska fel betyder för sjukdomsbilden idag, vare sig för initiering eller progression, men det pågår intensiv forskning på dessa regioner. En annan trolig orsak kan vara en förhöjd resistensgrad, eller att hämmarens inbindningsaffinitet till ALK är sämre hos dessa patienter. Det är känt att ALK mutation i position R1275Q kräver en högre dos av crizotinib jämfört med vildtyps ALK. En tredje orsak kan vara vetskapen att ALK aktiverar kaskader och signaler som medför att MYCN får förhöjda uttrycksnivåer. Det är känt att MYCN i sin tur aktiverar mer uttryck av ALK, en riktigt dålig autokrin loop för patienten som idag verkar svårstoppad.

ALK kan aktivera proteinet MYCN via en nyupptäckt signalkaskadväg som börjar med ALK och sedan vidare via PI3K-PKB/Akt-MEKK3-MEK5 som aktiverar ERK5, vilket leder till signaler för initiering av transkription, avläsning av oncogenen MYCN (Fig 2). Protein extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) är en representant av familjen mitogenaktiverade proteinkinase (MAPK) som ofta aktiveras av receptor tyrosin kinaser (RTK). Det har visat sig att ERK5 är nödvändig för embryonal utveckling och mer specifikt för blodkärlformering<sup>14</sup>

I en nyligen publicerad studie utnyttjades denna kunskap genom att kombinera ALK hämmaren crizotinib med en preklinisk ERK5 hämmare. Studien visar att hämning av ALK kinaset medför att en mängd signalkaskadvägar stängs av, samtidigt hämmar man ett nedströms ALK-målprotein, i detta fall ERK5. I och med detta uppnås inte en additiv effekt utan en synnerligen synergistiskt hämmande effekt på tillväxten av ALK beroende neuroblastomcell-linjer.

Studien visar även att tillväxten av transplanterade neuroblastom i möss

#### ERK5 OCH MYCN ÄR NEDSTRÖMS MÅLPROTEINER FÖR AKTIVT ALK



Figur 2. ERK5 aktiveras av ALK genom en linjär signalkaskad som börjar med att ALK aktiverar PI3-Kinase/PKB/Akt, som därefter fosforilerar MEKK2/3. Detta medför aktivering av MEK5 och ERK5. ERK5 transporteras till cellkärnan och initierar avläsning av genen MYCN tillsammans med flera andra i dagsläget icke kända aktörer.

blockeras av den kombinerade behandlingen. Inte nog med det, produktionen av MYCN proteiner slås av samtidigt. Denna nyhet är av stort intresse då MYCN är en gen som medverkar till tillväxt i flertalet cancertyper. Idag finns det ingen hämmare av varken initiering av MYCN proteiner eller av den aktivitet som MYCN har eller utför i cellen. MYCN och det snarlika MYC proteinet har studerats i mer än tre decennier och fortfarande står vi utan ledtrådar hur proteinet ska stoppas. Kan denna blockering av ERK5 vara ett mer vinnande koncept för att reducera MYC/MYCN proteiner i cellen? Studien visar inte i detalj hur ERK5 signalerar till MYCN, men den visar att ERK5 är en intressant kandidat som behandlingsbart målprotein och dess nödvändighet för MYCN

protein produktion. Är detta en framtida möjlighet för kombinationsbehandling vid ALK positiva neuroblastom i synnerhet och ALK positiv cancer i allmänhet?

Den aktuella studien stöder på en punkt en tidigare studie där det visades att monoterapi med crizotinib inte är tillräcklig utan att kombinationsbehandling har större effekt. I den studien kombinerade man ALK hämmaren crizotinib med en TORIN2 (en PI3K-AKT- mammalian target of rapamycin (mTOR) hämmare i samma typ av musmodell som i den aktuella studien. TORIN2 medför att den viktiga signalvägen för stabilisering av MYCN proteiner slås av och därmed degraderas MYCN proteinerna snabbare<sup>22</sup>. Hämmaren som används i studien av Umapathy et al är



en av de första ERK5 hämmare som visar att det finns en framtid, dock måste en mer förfinad blockerare produceras med högre affinitet och troligtvis kan specificitet också ökas för ERK5 jämfört med det som används av Umapathy et al. Däremot visar studien med klarhet att ERK5 är ett behandlingsbart målprotein plus att ERK5 har en central signaleringsroll i ultrahöggrisk neuroblastomsjukdom.

## ERK5 OCH NEUROBLASTOM

Denna studie är början till mer djuplodande studier om ERK5 och dess inverkan vid sjukdomen neuroblastom. Framförallt hur ERK5 förmedlar sina signaler vidare från ALK och hur ERK5 styr initiering av MYCN avläsning. Högriskfall av neuroblastom behöver mer angreppspunkter i framtiden, eftersom en fas 1 provning med ALK hämmaren inte verkar så bra. En kombinationsbehandling skulle kunna vara en modell för framtidens behandling.

Sammantaget finns det tre sätt att generera medicin till ett givet målprotein. För det första kan man generera specifika lågmolekylära inhibitorer som till exempel ALK hämmaren crizotinib och den tidiga ERK5 hämmaren som användes i den beskrivna studien. Dessa små molekyler kan binda såväl intrasom extracellulära mål och kan ha förmågan att blockera receptorsignalering, stora interaktionen mellan två proteiner, och stora nedströms intracellulära molekyler. Den klassiska metoden för att hitta en ny liten molekyl är att screena mycket stora kemiska bibliotek. Det absolut senaste inom denna genre är att sammanfläta två små molekyler till en<sup>23</sup>.

## ALTERNATIV VÄG

En alternativ väg är att hitta nya terapeutiska indikationer för redan godkända läkemedel, men för andra sjukdomar. Flera studier har bedömt potentiella anti-cancer egenskaper hos befintliga läkemedel eller naturliga föreningar som initialt används för behandling av icke-cancersjukdomar<sup>15</sup>. På senare tid har systembiologiska metoder tillämpats för att upptäcka nya effekter för befintliga läkemedel genom att analysera stora datamängder såsom genut-

trycksprofilerna<sup>16,17</sup>. I synnerhet sekvens- och strukturlikheter mellan läkemedelsmål har framgångsrikt använts för att hitta nya kliniska indikationer för existerande läkemedel.

För det andra; kan antikroppar som binder till ett extracellulärt målprotein hämma signalering effektivt. Nyligen utvecklade tekniker, såsom hybridom eller fag-display, har lett till effektiv generering av antikroppar mot givna mål<sup>18</sup>. Antikroppar mot ALK eller associerade proteiner är ännu oprövade i kliniken.

För det tredje; syntetiska peptider är en lovande klass av läkemedelskandidater. Deras egenskaper ligger någonstans mellan antikroppar och små molekyler. Det har förekommit många ansträngningar att skapa peptider som kan påverka intracellulära mål<sup>19,20</sup>. På samma vis som med antikroppar har flera metoder för att på ett systematiskt vis ta fram hämmande peptider utvecklats på senare tid<sup>21</sup>. En framgångsrik strategi för läkemedelsmål prediktion och validering, måste omfatta både en metod för att generera en lista av malkandidater och ett systematiskt tillvägagångssätt för att validera mål med användning av en eller flera av de sätt som beskrivs ovan.

Sammanfattningsvis är ALK hämmarna här för att stanna. Effekten vid NSCLC är påtaglig och fortsatt utveckling av nya ALK hämmare kommer att förbättra resultaten ytterligare. ALK hämmare vid andra ALK drivna tumörsjukdomar som lymfom och neuroblastom kommer sannolikt inom kort att introduceras och bidra till förbättrade behandlingsresultat för dessa grupper. För att motverka resistensutveckling och ta ytterligare ett steg mot ännu längre remissioner eller till och med bot är kombinationsbehandlingar sannolikt en viktig väg att utforska. ERK inhibitorer är en sådan lovande väg som kan innebära förbättrade behandlingsresultat för patienter med ALK positiv cancer inom en snar framtid.

## REFERENSER

1. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2202–11.
2. Schönherr C, Ruuth K, Kamaraj S, Wang C-L, Yang H-L, Combaret V, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) regulates initiation of transcription of MYCN in neuroblastoma cells. *Oncogene*. 2012 Dec 13;31(50):5193–200.

3. Umapathy G, Wakil El A, Witek B, Chesler L, Danielson L, Deng X, et al. The kinase ALK stimulates the kinase ERK5 to promote the expression of the oncogene MYCN in neuroblastoma. *Sci Signal*. 2014 Oct 28;7(349):ra102.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561–6.
5. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14;131(6):1190–203.
6. Chia PL, John T, Dobrovic A, Mitchell P. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *CLEP*. 2014 Nov;423.
7. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693–703.
8. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385–94.
9. Shaw AT, Ou S-H, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 27;140927034510006.
10. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1734–9.
11. Chesler L, Schlieve C, Goldenberg DD, Kenney A, Kim G, McMillan A, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase destabilizes Mycn protein and blocks malignant progression in neuroblastoma. *Cancer Res*. 2006 Aug 15;66(16):8139–46.
12. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Lalliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(5):472–80.
13. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J*. 2009 Jun 15;420(3):345–61.
14. Nithianandaram-Jones GN, Wilm B, Goldring CEP, Müller J, Cross MJ. ERK5: structure, regulation and function. *Cellular Signalling*. 2012 Nov;24(11):2187–96.
15. Telleria CM. Drug Repurposing for Cancer Therapy. *J Cancer Sci Ther*. 2012 Jul 21;4(7):ix–xi.
16. Peck D, Crawford ED, Ross KN, Stegmaier K, Golub TR, Lamb J. A method for high-throughput gene expression signature analysis. *Genome Biol*. 2006;7(7):R61.
17. Hu G, Agarwal P. Human disease-drug network based on genomic expression profiles. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6536.
18. Bradbury ARM, Sidhu S, Dübel S, McCafferty J. Beyond natural antibodies: the power of in vitro display technologies. *Nat Biotechnol*. 2011 Mar;29(3):245–54.
19. Vallespi MG, Fernandez JR, Torrens I, Garcia I, Garay H, Mendoza O, et al. Identification of a novel antitumor peptide based on the screening of an Ala-library derived from the LALF(32–51) region. *J Pept Sci*. 2010 Jan;16(1):40–7.
20. Ueyama H, Horibe T, Nakajima O, Ohara K, Kohno M, Kawakami K. Semaphorin 3A lytic hybrid peptide binding to neuropilin-1 as a novel anti-cancer agent in pancreatic cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011 Oct 14;414(1):60–6.
21. Aina OH, Sroka TC, Chen M-L, Lam KS. Therapeutic cancer targeting peptides. *Biopolymers*. 2002;66(3):184–99.
22. Moore NF, Azarova AM, Bhatnagar N, Ross KN, Drake LE, Frumm S, Liu QS, Christie AL, Sanda T, Chesler L, Kung AL, Gray NS, Stegmaier K, George RE. Oncotarget. 2014 Sep 30;5(18):8737–49.
23. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. Nature. 2013 Nov 28;503(7477):548–51. doi: 10.1038/nature12796



## Onkologi i Sverige för läsplatta!

Är du en av de som föredrar att läsa tidningen elektroniskt?  
Eller vill ha tidningen både i pappersformat och som blädderbar PDF?

Om svaret är JA på någon av frågorna ovan så anmäler du ditt intresse genom att skicka ett mail till [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se)

Du kan även samtidigt passa på att meddela att du gärna vill ha vårt nyhetsbrev med veckans cancernyheter.



# PATIENTTRYGGHET I CANCERVÅRDEN

Bli sedd och lyssnad på, ärlighet från vårdpersonal, information, lättet att få kontakt med läkare eller sjuksköterska, tillräckligt med tid på vårdbesöken. Detta är några exempel på vad som sammantaget skapar trygghet hos patienter och anhöriga inom cancervården.

**Eva-Maria Strömsholm**, utvecklingspsykolog, lärare, föreläsare och cancerpatient utvecklar sin syn på vikten av att patienter känner sig trygga och väl bemötta i vården.

**A**tt vara cancerpatient är inte lätt. Man går till labb, läkare, kanske på operation, får behandling, går på kontroller och på undersökningar.

Tryggheten för patienten bör därför uppkomma direkt i första mötet med en vårdare, eftersom en vårdssituation innebär ett givande både från vårdarens och patientens sida.

Jag, som patient, anser att en god vård bör ta hela människan i beaktande, inte enbart det fysiska, utan även det

psykiska och själsliga. Alla patienter är olika och som cancerpatient har man ofta en bred erfarenhet av en långvarig sjukdom. Att cancerpatienten kan mycket och efter ett tag är "proffs på sin egen sjukdom" och på sin egen kropp, är någonting som vården kunde bli bättre på att komma ihåg i mötet med patienten.

För att man som patient ska uppleva trygghet i vården behöver man känna sig sedd och lyssnad på. Att lyssna betyder



att man som vårdare ser den enskilda patienten; dennes önskemål och behov, kunskap och erfarenheter. Det hjälper patienten att bli delaktig i sin sjukdom och vård. Viktigt för cancerpatienten är också att de frågor patienten har besvaras så ärligt som möjligt av vårdpersonal.

#### **"FLYTANDE VÅRD"**

Cancerpatienter är ofta trötta, kanske till och med vårdtrötta. För att underlätta för patienterna, som också ofta är gamla, skulle det ur trygghetssynvinkel och patientsäkerhet vara bra om undersökningar, labb- och övriga besök kunde infalla under samma dag. Detta kunde kallas för "en flytande vård", för att vården skulle flyta på snabbare och inte stanna upp mellan besöken.

En flytande vård skulle underlätta för patienten, med följd att osäkerhet och vårdtrötthet skulle minska.

Det är av stor vikt i cancervården att fundera över hur man kan undvika vårdlidande hos patienten. Med en flytande cancervård torde patienten känna sig både sedd och trygg samt ha mer tid för att vila och tänka framåt.

En cancerpatient behöver mycket stöd i den situationen hen befinner sig i. Vårdtryggheten genom en flytande vård kunde vara ett sätt för patienten att verkligen orka tänka positivt och möjligen hantera sin sjukdom på ett sätt som känns tryggt. Om alla besök lades på samma dag skulle det underlätta patientens vardag.

Det är viktigt att tänka på patienternas mentala och psykiska hälsa under hela vårdprocessens gång; från undersökningar till diagnos och behandling.

En så kallad "flytande vård" är någonting man kunde tänka på som ett mål i framtiden. Är en "flytande vård" någonting man kan satsa mer på?

#### **TRYGG VÅRD**

Ur patientsynvinkel är även mindre saker viktiga för tryggheten, som att ha ett telefonnummer man kan ringa om man har frågor kring sin sjukdom.

En trygg vård kan även betyda att patienten har tillgång till psykiskt stöd, så som kurator, psykolog eller terapeut. Det psykiska stödet för cancerpatienter och dess anhöriga uppmärksammas i dagens läge för lite. Psykosocialt stöd finns att få, men är svår att hitta. Vårdpersonal bör ge tydlig information om det psykosociala stödet och var man som cancerpatient kan finna detta.

Otrygghet för cancerpatienter handlar mycket om att inte veta, att inte ha information och att inte känna till vad som kommer att hända. Därför är informationsgivning en viktig del för att skapa trygghet hos patienten.

För att känna sig trygg som patient behöver man också ha möjlighet att snabbt komma till vård. Inte behöva vänta flera veckor på svar från läkare, på operation eller behandling. De långa väntetiderna gör att cancerpatienterna ofta upplever otrygghet och att man försvinner i mängden. Hur kan detta ändras?

#### **LÄKEMEDEL OCH SÄKERHETEN**

För patienter och anhöriga är läkemedel ofta någonting som de måste lära sig leva med. Om cancerpatienten får en god förhandsinformation om vad läkemedlet innebär just för hen, är också patientsäkerheten till långt tryggad. Ju mer cancerpatienten vet om läkemedlen, dess verkan och biverkningar, desto tryggare känns behandlingarna.

Tar inte patienten rätt läkemedel, på rätt tid och rätt dos kan det vara farligt. Det är vårdpersonalens uppgift att informera alla patienter om vad läkemedlen är till för, hur de verkar i kroppen och eventuella biverkningar. Genom information kan man förebygga fel i läkemedelsbehandlingen och på det viset få en tryggare läkemedelsvård och även patientsäkerhet.

**"Att lyssna betyder att man som vårdare ser den enskilda patienten; dennes önskemål och behov, kunskap och erfarenheter."**

#### **ATT GE INFORMATION**

Ibland brister det i informationsgivningen och då är patienttryggheten och även säkerheten rubbad. Brist på information kan uppstå genom att en diagnos ges per telefon eller brev istället för vid ett läkarbesök. I mötet mellan patient och läkare skapas ett samarbete och en trygghet, en förståelse, där patienten kan ställa följdfrågor och läkaren kan avläsa patientens ansiktsuttryck och se om patienten förstått det som just sagts.

För cancerpatienten är det bra att ha med sig en anhörig vid läkarbesök. Genom att två personer hör vad som sägs uppstår en trygghet hos dem båda. Ofta kommer man som cancerpatient inte ihåg allt som sagts under ett läkarbesök. Frågor uppkommer ofta när man kommit hem från sjukhuset eller läkarbesöket. Tryggheten finns då kvar även när patienten kommer hem och kan diskutera besöket med den som varit med.

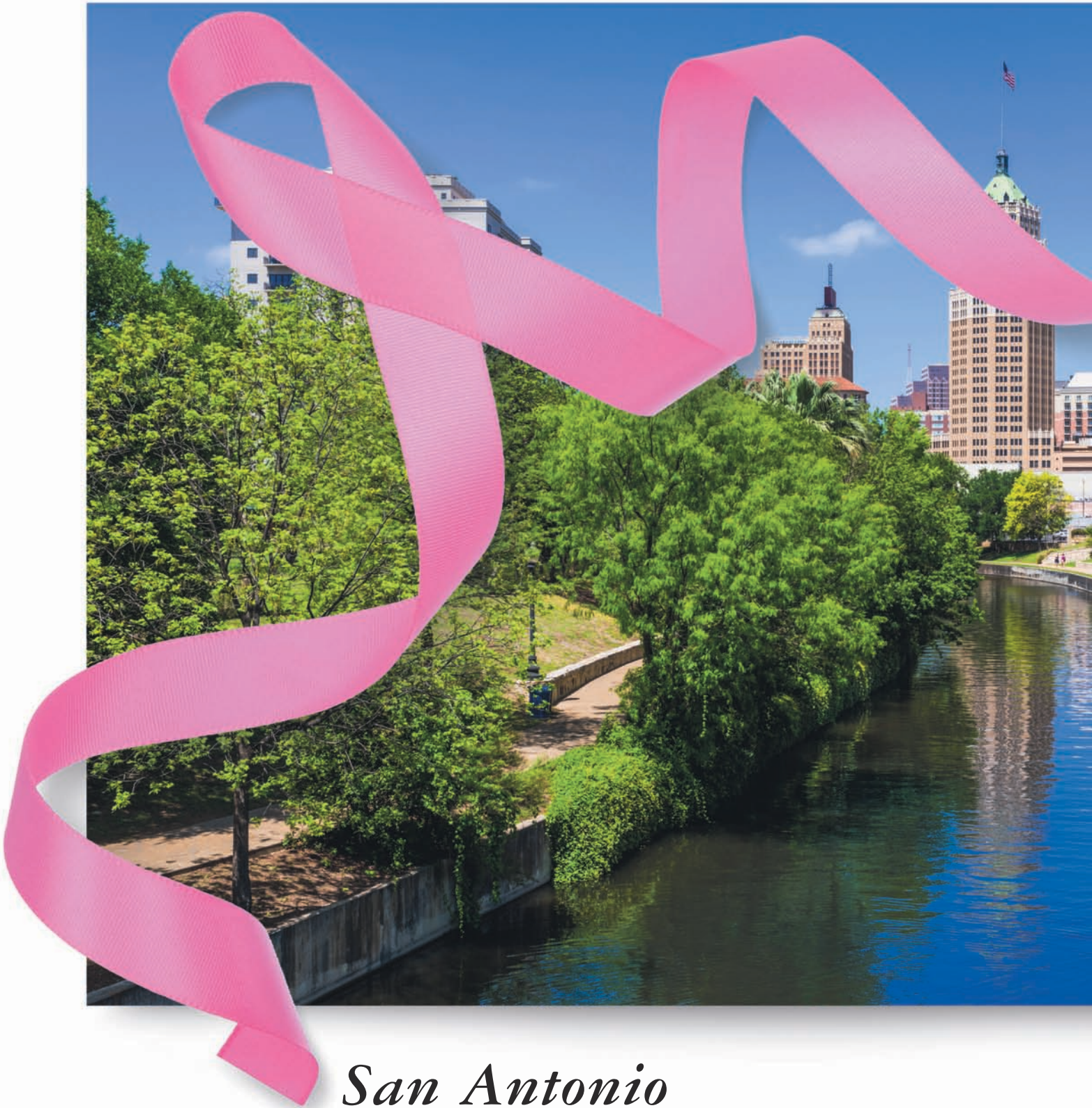
Att ge information både muntligt och skriftligt är också något som ökar cancerpatienternas trygghet. Alla patienter är olika och en del kommer ihåg information muntligt, medan en del behöver få den skriftligt och så långt som möjligt på eget modersmål.

Det är viktigt för patienten att förstå vården, terminologin och det som berör hen. För cancerpatienten är det också bra att skriva upp de frågor man har innan sjukhusbesöket och ta med sig lappen.

Att få den tid man behöver för att ställa sina frågor och reda ut funderingar gör att informationen också kommer fram på ett bra sätt. Då uppkommer en vårdtrygghet och ett gott samarbete mellan cancerpatient och sjukvårdspersonal.

EVA-MARIA STRÖMSHOLM, UTVECKLINGSPSYKOLOG, LÄRARE, FÖRELÄSARE, CANCERPATIENT  
EVAMARIA.STROMSHOLM@GMAIL.COM





# *San Antonio* Breast Cancer Symposium

Viktiga nyheter inom både kliniska studier och grundforskning inom bröstcancer presenterades av internationella kliniker och forskare. Den 37e årliga San Antonio Breast Cancer Symposium ägde rum 9-13 december 2014. **Theodoros Foukakis**, Överläkare, Docent Bröstcancer- och sarkomsektionen, Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, rapporterar därifrån.





*"Om detta fynd bekräftas i flera och större material, kan man förmodligen för första gången identifiera en subgrupp av patienter med HER2 positiva tumörer som inte behöver adjuvant trastuzumab."*

**D**en kliniska studien som uppmärksammades mest på konferensen var SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial), en internationell fas III studie av drygt 3000 premenopausala kvinnor med hormonreceptor positiv bröstcancer. Patienterna randomiserades till 5 års tamoxifen (T), eller tamoxifen + ovariell suppression (T+OFS), eller exemestane + ovariell suppression (E+OFS).

Dr Prudence Francis, från Peter MacCallum Cancer Centre, University of Melbourne, Australien, visade att ovariell suppression inte förbättrade den sjukdomsfria 5-års överlevnaden för hela studiepopulationen (86.6% för T+OFS mot 84.7% för T, HR=0.83, p=0.10). Däremot hade patienter i E+OFS-armen en 5 års sjukdomsfri överlevnad på 89%, vilket var signifikant bättre än i T-armen (HR = 0.68, 95% konfidensintervall 0.53-0.86).

Patienter med lågrisktumörer som inte fick adjuvant kemoterapi (N=1419) hade en mycket bra prognos i alla behandlingsarmarna med risk för fjärrmetastasering efter 5 år som var 1.4% eller mindre.

Högriskpatienterna (N=1628) hade som förväntat högre risk för återfall och 5-års sjukdomsfri överlevnad var 78%, 82.5% och 85.7% i T, T+OFS respektive E+OFS armen. E+OFS ledde således till en absolut minskning av återfallsrisken på 7.7% jämfört med T.

Ännu större var effekten hos patienter yngre än 35 år (totalt 350 patienter, 94% av dem fick kemoterapi) med en skillnad i 5-års sjukdomsfri överlevnad på 15.7% (83.4% mot 67.7%). I samband med presentationen publicerades SOFT studien online på New England Journal of Medicine.

#### ÖVRIG ENDOKRIN TERAPI

Dr. John Robertson, University of Nottingham, England visade resultaten av FIRST studien, som jämförde fulvestrant 500mg var 4e vecka (inklusive laddning under första cykeln) mot anastrozol som första linjens endokrina behandling mot metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer. 205 postmenopausala patienter randomiserades i denna fas II studie. Till skillnad från tidigare studier som använde lägre dos av ful-



vestrant, var tiden till progression signifikant längre i fulvestrant armen (23.4 månader) mot 13.1 månader i anastrozol armen (HR = 0.66,  $p=0.01$ ). Även total överlevnad var bättre med fulvestrant, 54.1 mot 48.4 månader, HR = 0.70,  $p = 0.041$ ). Resultaten av en större, fas III studie som pågår (FALCON studien) inväntas innan fulvestrant kan ersätta aromatas-hämmare som första linjens endokrinbehandling av metastatisk bröstcancer.

En intressant uppdatering av IBIS-1 studien presenterades av Dr Cuzick. IBIS-1 var en randomiserad, placebo-kontrollerad studie som undersökte värdet av 5-års tamoxifen som profylax hos kvinnor med hög risk för bröstcancer. Trots att behandlingen gavs i 5 år, minskade risken för bröstcancer ytterligare för kvinnor i tamoxifen armen efter en median uppföljning av 16 år. Den kumulativa risken för all bröstcancer efter 10 år var 4.6% för tamoxifen och 6.3% för placebo gruppen och efter 20 år 7.8% respektive 12.3%, med HR 0.71. Det fanns dock ingen skillnad i den totala överlevnaden mellan grupperna. Huruvida detta är ett resultat av den relativt korta uppföljningen eller av en ökad icke-bröstcancer dödlighet av tamoxifen är fortfarande oklart.

*”Det presenterades ovanligt många studier om konventionell kemoterapi på konferensen.”*

#### NYA TERAPIER

Dr. Rita Nanda från University of Chicago, USA, presenterade resultaten av en fas Ib studie av pembrolizumab som monoterapi hos patienter med metastatisk trippel-negativ bröstcancer. Pembrolizumab är en humaniserad antikropp mot PD-1 receptorn som har visat effekt vid melanom och andra tumörtyper. Enbart patienter med tumörer som var positiva för liganden (PD-L1) ingick i studien. Majoriteten hade tidigare behandlats med flera linjers kemoterapi. Pembrolizumab var väl tolererad och ledde till objektiva responser hos 5 patienter (18.5%). Tre av patienterna behandlades under minst 11 månader och bedömdes således ha en stor nytta av behandlingen. Enligt Dr. Nanda planeras en uppföljande fas II studie med pembrolizumab starta under 2015.

Två studier av PI3K hämmaren pictilisib (GDC-0941) rapporterades. Dr. Ian Krop, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA, presenterade FERGI, en internationell fas II randomiserad, placebo-kontrollerad studie med 170 patienter som undersökte tillägget av pictilisib till fulvestrant vid metastatisk bröstcancer. Pictilisib hade en förväntad biverkningsprofil (grad 3 hudutslag 17%) och ökade den progressionsfria överlevnaden (PFS) från 5.1 till 6.6 månader, vilket dock inte var statistiskt signifikant ( $p = 0.0959$ ). PIK3CA mutation var inte prediktiv för en bättre effekt av pictilisib.

Dr. Peter Schmid från Barts Cancer Institute, London, England visade resultaten av en preoperativ ”window of opportunity” studie av pictilisib. Tillägget av pictilisib till anastrozol under två veckor före operation ledde till en halvering av tumörens proliferation (Ki67) i 86% av fallen, mot 54% med enbart anastrozol ( $p=0.003$ ). Som vid FERGI studien, var PIK3CA mutationen inte prediktiv. Däremot sågs den antiproliferativa effekten av pictilisib endast i luminal B tumörer.

Dr. Sara Hurvitz, UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, USA presenterade BOLERO-1, en fas III randomiserad, placebo-kontrollerad studie av everolimus (N=480) eller placebo (N=239), i kombination med trastuzumab och paclitaxel som första linjens behandling av HER2-positiv metastaserad bröstcancer. Biverkningsprofilen av everolimus var förenlig med tidigare rapporterade resultat från BOLERO-3 studien. Sjutton (3.6%) behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades i everolimus armen (mot noll i placeboarmen), vilket understryker vikten av försiktighet och erfarenhet vid kombinationen av everolimus med kemoterapi. Ingen signifikant skillnad i median PFS sågs mellan behandlingsarmarna (15 och 14.5 månader för everolimus respektive placebo armen). Dock vid en predefinierad subgruppsanalys av patienter med östrogenreceptor (ER) negativa tumörer sågs en stark trend till förbättrad median PFS i everolimus armen (20 mot 13 månader, hazard ratio (HR) = 0.66,  $p=0.0049$ ).

#### KEMOTERAPI

Det presenterades ovanligt många studier om konventionell kemoterapi på konferensen. Den tyska bröstcancergruppen, genom Dr. Untch, presenterade resultaten av Geparsepto studien. De jämförde nab-paclitaxel mot paclitaxel som neoadjuvant kemoterapi. 606 respektive 598 patienter behandlades med nab-paclitaxel respektive paclitaxel veckovis i 12 veckor och alla patienter fick även 4 cykler epirubicin och cyklofosfamid (EC). Grad 3-4 perifer neuropati var vanligare med nab-paclitaxel (10.3% mot 2.7%). Andelen patienter med patologisk komplett respons (pCR) var signifikant högre med nab-paclitaxel (38% mot 29%,  $p=0.001$ ). Det behövs en längre uppföljning för att visa om nab-paclitaxel även förbättrar överlevnaden.

Den tyska bröstcancergruppen presenterade också den adjuvanta Fas III ICE studien, som undersökte capecitabine monoterapi som adjuvant behandling hos patienter äldre än 65 år. Dr von Minckwitz visade att 6 cykler med capecitabine (2000mg/m<sup>2</sup> dagligen, dag 1-14 var 21e dag) inte ledde till någon förbättring av 5 års DFS (78.8% i capecitabine armen

A large, flowing pink ribbon graphic that starts from the top left, loops around, and extends towards the bottom right, framing the text on the left side of the page.

och 75% i kontrollarmen, HR 0.96,  $p=0.7$ ) eller överlevnad.

TVÅ nordamerikanska studier om adjuvant kemoterapi presenterades. De undersökte de viktiga kliniska frågorna om behandlingens längd och det optimala sättet att använda taxaner adjuvant. Dr. Samuel Wilson, från NSABP gruppen visade resultaten av NSABP-B36 Fas III studien. 2722 patienter med lymfkörtelnegativa tumörer randomiserades till 4 cykler AC mot 6 cykler FE100C. Efter en median uppföljning på 82 månader och 400 händelser, fanns det ingen skillnad i den sjukdomsfria överlevnaden (DFS, 82.3% för AC och 82.1% för FE100C) eller total överlevnad (OS, 91.2% resp. 92%) mellan behandlingsgrupperna, vilket tyder på att åtminstone för patienter utan lymfkörtelmetastaser är 4 cykler av adjuvant kemoterapi tillräckliga. Studien ifrågasätter dessutom värdet av 5-FU som adjuvant behandling vid bröstcancer, i linje med ICE studien ovan och med den italienska GIM2 studien som presenterades på förra årets San Antonio möte.

Dr Sparano presenterade en uppdatering av E1199, en 4-armad fas III studie som jämförde paclitaxel och docetaxel, veckovis eller som 3 veckors schema. Efter 12 års median uppföljning är huvudbudskapet av studien samma som vid den ursprungliga publikationen (NEJM 2009). Veckovis paclitaxel och tre-veckors docetaxel leder till en bättre sjukdomsfri överlevnad och marginellt bättre OS jämfört med tre veckors paclitaxel. Hos patienter med trippel-negativa tumörer (N=1025) var veckovis paclitaxel överlägsen med sjukdomsfri överlevnad på 75.1% mot 65.6-68.7% för de övriga armarna och total överlevnad på 69% mot 56.8-62.3%.

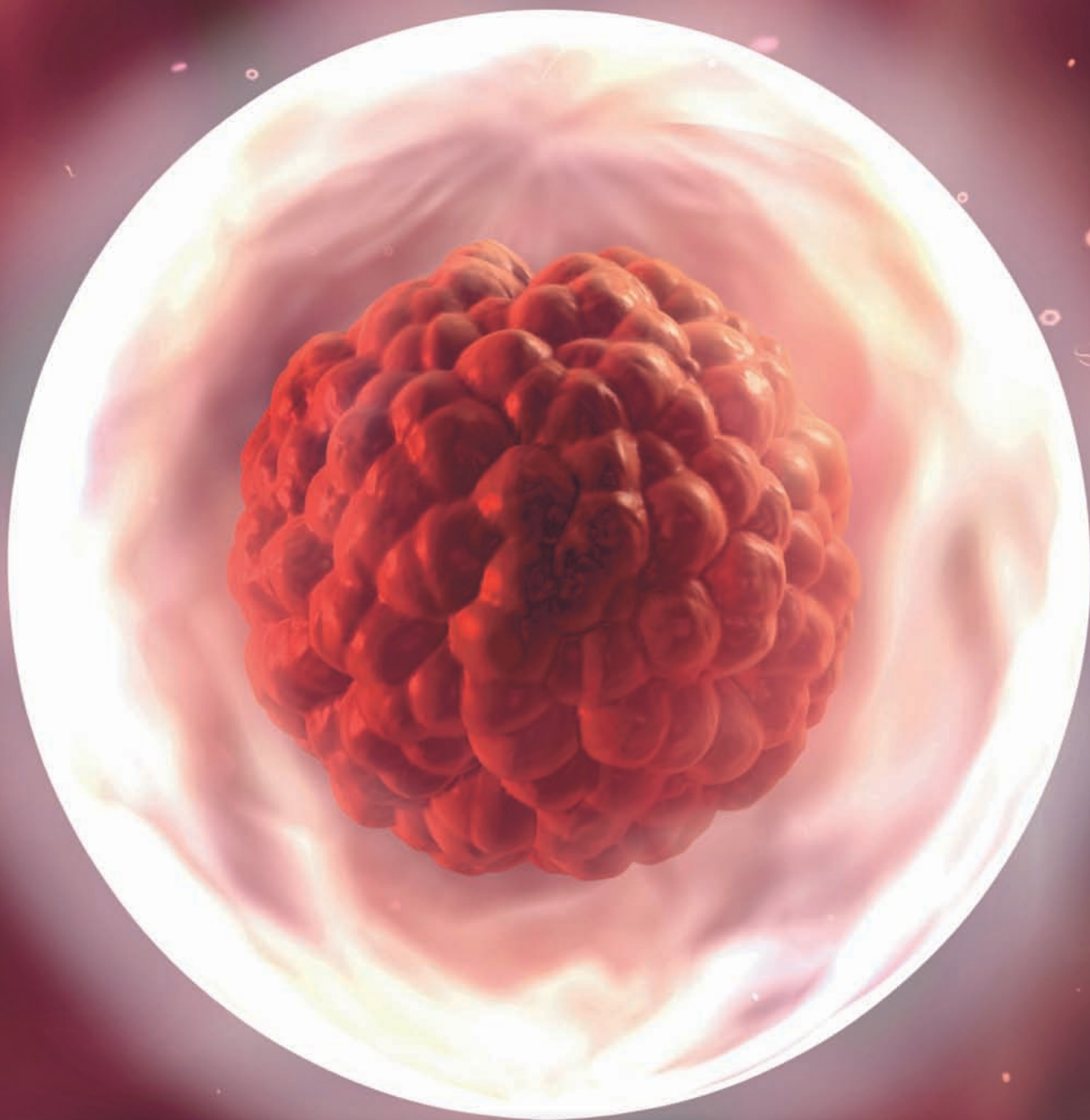
#### TRANSLATIONELL FORSKNING

Dr. Edith Perez, Mayo Clinic Florida, USA och medarbetare undersökte det prediktiva värdet av stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) i N9831 studien av adjuvant trastuzumab som tillägg till standard kemoterapi. Av totalt 945 patienter (489 och 456 i armen utan respektive med trastu-

zumab), hade 94 tumörer som bedömdes positiva för TIL (48 resp. 46 i varje arm). Hos patienter som fick enbart kemoterapi, var TIL, i enlighet med tidigare studier, en positiv prognostisk faktor (HR=0.19,  $p=0.005$ ). Hos patienter som fick trastuzumab var däremot förekomsten av TIL inte associerad till bättre sjukdomsfri överlevnad (HR = 1.01,  $p = 0.98$  i en multivariat analys). Om detta fynd bekräftas i flera och större material, kan man förmodligen för första gången identifiera en subgrupp av patienter med HER2 positiva tumörer som inte behöver adjuvant trastuzumab.

THEODOROS FOUKAKIS, ÖVERLÄKARE, DOCENT, BRÖSTCANCER- OCH SARKOMSEKTIONEN  
ONKOLOGISKA KLINIKEN, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET SOLNA,  
THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE





Fertilitet tillbaka efter  
cancerbehandling genom  
retransplantation av  
äggstocksvävnad

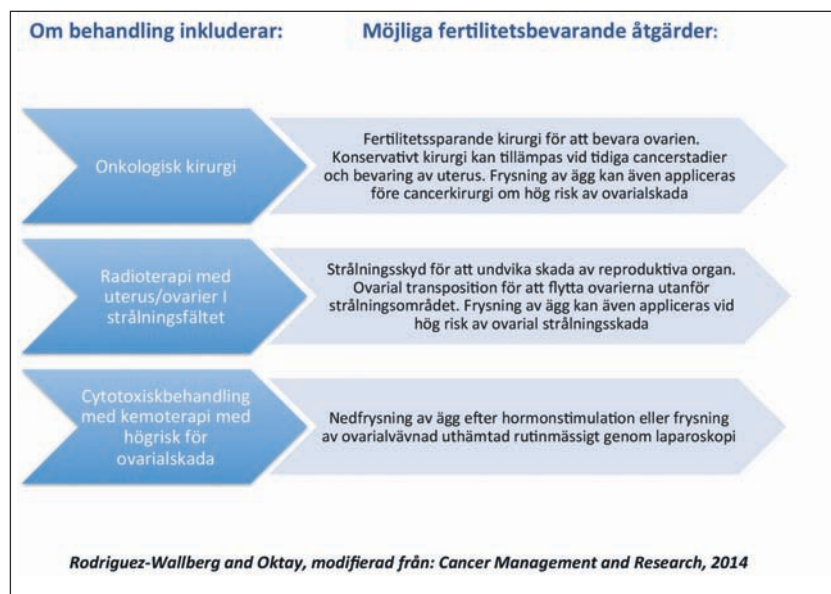


Minst var tredje person i Sverige kommer att få en cancerdiagnos under sin livstid. Infertilitet efter cancerbehandling ger försämrad livskvalité. Därför satsas det nu på att utveckla fertilitetsbevarande åtgärder. **Kenny Rodriguez-Wallberg**, Docent, överläkare, Reproduktionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för Onkologi-Patologi Karolinska Institutet, Stockholm, berättar om den senaste forskningen.

**D**ata från år 2010 visar att 1845 patienter som fick en cancerdiagnos i Sverige under detta år tillhörde de yngre grupperna, tonåringar och unga vuxna, 15 - 39 år.<sup>1</sup> Tack vare de förbättringar som skett i cancerbehandling under de senaste decennierna är chans till bot allt större och flera cancerpatienter överlever, särskilt de som tillhör de yngre patientgrupperna<sup>2</sup>. Att ha blivit infertil efter cancerbehandling har vid uppföljning av långtidsöverlevare upplevts som en stor saknad. Infertilitet som bestående men efter cancerbehandling har erkänts som orsak till en försämrad livskvalité hos canceröverlevare<sup>3</sup>. Åtgärder för att bevara livskvalité hos canceröverlevare står därför nu i fokus, och man har särskilt utvecklat dem som riktar till att bevara fertiliteten<sup>4</sup>.

Fertilitetsbevarande åtgärder, "fertility preservation" på engelska, är en modern disciplin. Kunskapen om reproduktionsmedicin och assisterad reproduktionsteknik används inom ramen för maligna sjukdomar i första hand, men även vid benigna tillstånd för att skapa möjligheter till att få genetiskt relaterade barn senare i livet, i fall behandling orsakar sterilitet<sup>5</sup>. De första internationella riktlinjerna för bevarande av fertilitet hos patienter med cancer gavs ut

#### FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER



Beroende på vilken behandling patienten får kan olika fertilitetsbevarande åtgärder erbjudas.

redan 2006 av ASCO<sup>6</sup> och dessa uppdaterades 2013<sup>7</sup>. I originalpublikationen, 2005, reviderade expertpanelsarbetsgruppen 1675 tillgängliga artiklar om fertilitetsbevarande åtgärder och identifierade samtliga arbeten som rapporterade fertilitetsresultat. Gruppen kunde presentera evidens-baserade riktlinjer, vilka gäller fortfarande, och artikeln re-

kommenderas att läsa. Den vanligaste indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder inkluderar systemisk cancerbehandling med cytostatika, men även onkologisk kirurgi och regional radioterapi kan innebära risker för infertilitet för båda könen, särskilt om reproduktiva organ, befinner sig i strålningsområdet<sup>8</sup>, (Figur 1.)

#### FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER

| Publikationsår | Artiklar om vuxna                                                                                              | Artiklar om barn |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1990-1995      |                                                                                                                |                  |
| 1995           | 1 artikel (om spermienedfrysning för män)                                                                      |                  |
| 1996           | 18 artiklar (varav cirka hälften om fertilitetssparandekirurgi för kvinnor, och hälften om spermienedfrysning) |                  |
| 1997-1999      | 34                                                                                                             | 9 rörande barn   |
| 2000           | 24                                                                                                             | 7                |
|                | Första rapport av retransplantation av fryst upptinad ovarievävnad <sup>17</sup>                               |                  |
| 2001           | 30                                                                                                             | 12               |
| 2002           | 25                                                                                                             | 7                |
| 2003           | 36                                                                                                             | 9                |
| 2004           | 47                                                                                                             | 13               |
|                | Första rapport om barn fött efter retransplantation <sup>18</sup>                                              |                  |
| 2005           | 66                                                                                                             | 16               |
| 2006           | 68                                                                                                             | 18               |
| 2007           | 79                                                                                                             | 23               |
| 2008           | 113                                                                                                            | 23               |
| 2009           | 127                                                                                                            | 32               |
| 2010           | 163                                                                                                            | 39               |
| 2011           | 195                                                                                                            | 48               |
| 2012           | 281                                                                                                            | 71               |
| 2013           | 284                                                                                                            | 59               |
|                | Sammanställning av 30 barn födda efter retransplantation av äggstocksvävnad <sup>13</sup>                      |                  |
| 2014           | 258                                                                                                            | 50               |

Tabell 1. Antal publikationer funna genom PubMed med nyckelorden: Cancer och fertility preservation.

De senaste åren har bevarande av fertilitet börjat märkas som en del av cancervården. En ökande forskning och ett intresse för medicinska och vårdvetenskapliga discipliner i fertilitetsbevarande åtgärder, syns i en kontinuerlig ökning av antal publikationer om både vuxna patienter och även barn (Tabell 1).

#### ASSISTERAD REPRODUKTIONSTEKNIK I FERTILITETSBEVARANDE SYFTE

Assisterad reproduktion erbjuds i Sverige i offentlig regi. Frysning av gameter, spermier eller ägg, embryon eller gonadvävnad för fertilitetsbevarande behandlingar är möjliga att erbjuda när en medicinsk indikation finns<sup>9</sup>. Vår forskning har dock visat att tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor i Sverige är mer begränsad än för män<sup>10</sup>. Möjliga förklaringar är att fertilitetsbevarande åtgärder för män är i stort sätt okontroversiella. Män har oftast mogna spermier i ejakulatet. Det är klart bevisat att frysning av spermier och användning av dem i fertilitetsbe-

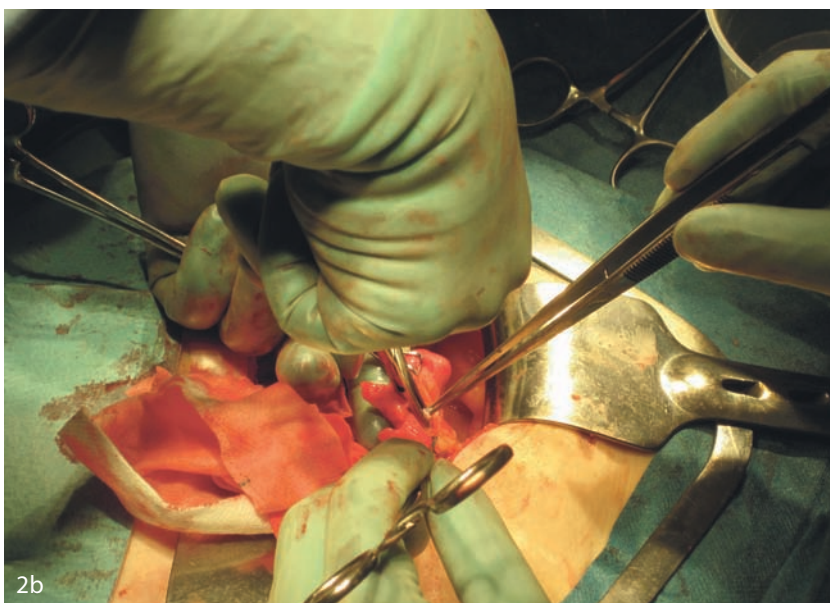
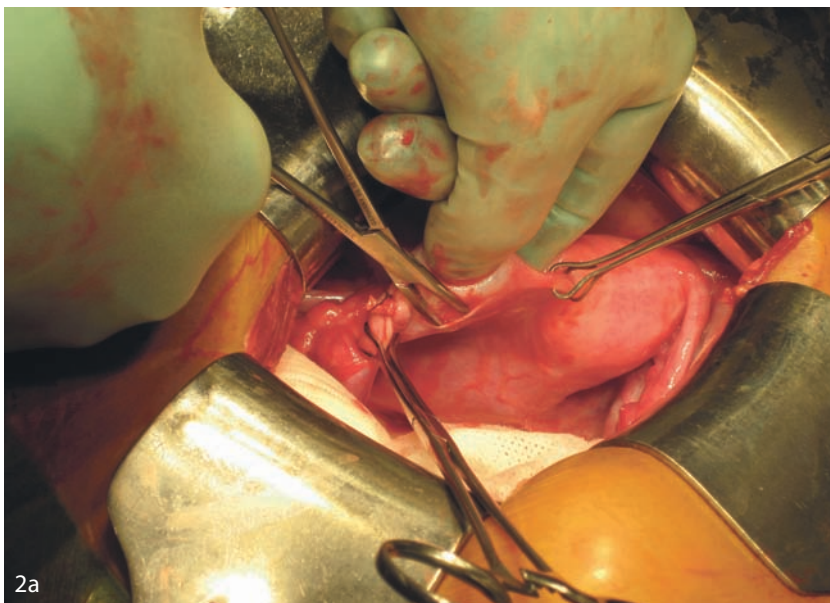
*”Det finns hopp om utveckling av metoden för odling av ovarialvävnad in vitro, och dessa pågår på flera centra i världen.”*

handlingar är effektiva. Många barn har fötts efter dessa åtgärder<sup>8</sup>.

För kvinnor är situationen annorlunda. Den kvinnliga äggreserven består av mycket omogna ägg som finns i äggstockarna sedan födseln. Dessa ägg går inte att befrukta direkt. Efter puberteten växer och utvecklas en växande kohort av folliklar i början av varje menstruationscykel, men den resulterar endast i ett ägg som mognar och ägglossas. De resterande äggen i kohorten går i atresi.

För att fler befruktningsdugliga ägg ska kunna utvecklas under samma tidsperiod kan man använda konstgjord hormonell behandling. Det praktiseras rutinmässigt vid provrörsbefruktningsbehandling, (in-vitro fertilisering, IVF). Denna hormonella farmakologiska be-

handling stödjer hela follikelkohorten och de fysiologiska mekanismer som urskiljer utveckling av en enda follikel blir verkningslösa. Fler ägg kan växa till moget stadium och tas ut. Kvinnor med partner har länge erbjudits denna möjlighet i fertilitetsbevarande syfte, och äggen har kunnat befruktas genom IVF och bli nedfrysade som embryon. Eftersom denna metod är etablerad sedan 1980-talet och dess effektivitet är hög, har frysning av embryo erbjudits i fertilitetsbevarande syfte under mer än 20 år<sup>8</sup>. Äggen kan även frysas ned obefrukta, men utvecklingen av denna metod utvecklades långsammare och metoden är effektiv sedan mindre än 10 år tillbaka. Äggfrysning blev erkänd som en etablerad metod 2013<sup>7</sup>.



Replantation av ovarievävnad

#### FRYSNING AV OVARIEVÄVNAD

Många kvinnliga patienter har dock inte möjlighet att genomgå hormonell stimulation innan den onkologiska behandlingen startas, eftersom ovarial stimulering tar cirka två veckor. För dem är enda möjligheten att frysa ner helt omogna ägg, i den kortikala ovarievävnad där de befinner sig. Frysningssmetoden har visat goda resultat genom bevarandet av samtliga vävnadskomponenter och kan rädda ett högt antal ägg. För att återfå fertiliteten är det nödvändigt att retransplantera ovarievävnaden tillbaka i kroppen så att äggen kan uppnå mognadsstadier som gör dem befruktningssugliga<sup>11</sup>.

I nuläget betraktas nedfrysningen av ovarievävnad i fertilitetsbevarande syfte fortfarande som experimentell<sup>7</sup>. Samtliga internationella rekommendationer understryker att kliniskt etablerade metoder ska tillämpas i första hand, om möjligheten finns. Därför praktiseras nedfrysning av ovarievävnad i stort sätt bara vid avsaknad av tid för stimulering och vid komplicerade fall där kontraindikation finns för att genomgå hormonell stimulering eller äggplockning. Metoden är också den enda som kan erbjudas mycket unga pre-pubertala flickor<sup>12</sup>. Samtliga internationella experter erkänner att även om metoder för nedfrysning är utvecklade, så är metoderna för trans-

plantation fortfarande under utveckling och mindre än 40 barn i världen har fötts efter retransplantation av nedfryst ovarievävnad under de senaste 10 åren<sup>13</sup>.

På flera reproduktivmedicincentra i Europa, USA, Australien, Israel och Asien har kliniska program för fertilitetsbevarande åtgärder etablerats. De flesta har också börjat publicera rapporter om sin erfarenhet med ovarievävnadsfrysning och transplantation. Data tyder dock på att även om många kvinnor har genomgått nedfrysning i världen, har endast en mindre proportion använt den frysta vävnaden för retransplantation<sup>13</sup>. Möjligtvis finns det genomförda transplantationer som inte har rapporterats och därför är det i nuläget mycket svårt att skatta den riktiga effektiviteten av metoden.

En av de mest utvecklade programmen i Norden finns på Rigshospitalet i Köpenhamn, där den största gruppen kvinnor som återfått fertiliteten efter retransplantationsingreppet har rapporterats<sup>14,15</sup>. I Sverige finns utvecklade program för fertilitetsbevarande åtgärder i samtliga reproduktionsmedicinavdelningar på universitetssjukhusen och varje landsting har möjlighet att ange riktlinjer och gällande regelverk. Både i Norge och Danmark är programmen nationella och centraliserade. På Karolinska Universitetssjukhuset där programmet har funnits i snart 20 år, har kvinnor som valt att frysa äggstocksvävnad tillhört de yngre gruppkategorierna. Huvudanledning till att man har valt denna metod inkluderar att cancerbehandlingen kunde initieras direkt, men en mindre grupp kvinnor har valt metoden för att man inte önskat att genomgå hormonell stimulation eller transvaginal äggplockning. Äggstocksvävnaden kan med fördel bli uthämtad genom ett minimalt invasivt laparoskopiskt ingrepp som kan planeras inom bara några dagar.

#### FÖRSTA BARNET FÖTT I SVERIGE EFTER RETRANSPLANTATION AV ÄGGSTOCKSVÄVNAD

På Karolinska sjukhuset har vi nyligen lyckats få det första barn som fötts efter retransplantation av äggstocksvävnad i Sverige. Fallet har nyligen rapporterats<sup>16</sup>. Vår erfarenhet är i nuläget begränsad till ett fåtal kvinnor som har genomgått transplantation och har återfått ovarie-



funktion. Bild 2 visar hur vävnaden som ska ta emot transplantatet förbereds intraoperativt genom att öppna en peritoneal ficka (Bild 2a) för att insätta de små fragmenten av ovariekortext som har varit nedfrysade under lång tid, oftast flera år, och som nu har tinats upp för att bli re-transplanterat (Bild 2b).

Frysning av ovarievävnad tillämpas särskilt för unga kvinnor och flickor eftersom de har ett högt antal folliklar i sina ovarier, och därför förväntas metoden vara mer effektiv hos dem. Hos unga pre-pubertala flickor är dessutom denna metod den enda som kan praktiseras. Vävnaden behöver bli re-transplanterad in i kroppen för att återfå funktionalitet och tillåta utmognad av ägg som kan bli befruktbare. Hos patienter med hematologiskt spridd sjukdom vid tiden för nedfrysning av äggstocksvävnad kommer re-transplantation av gonadal vävnad inte att kunna bli aktuell på grund av risken för re-introduktion av maligna celler i samband med gonadal vävnadstransplantation.

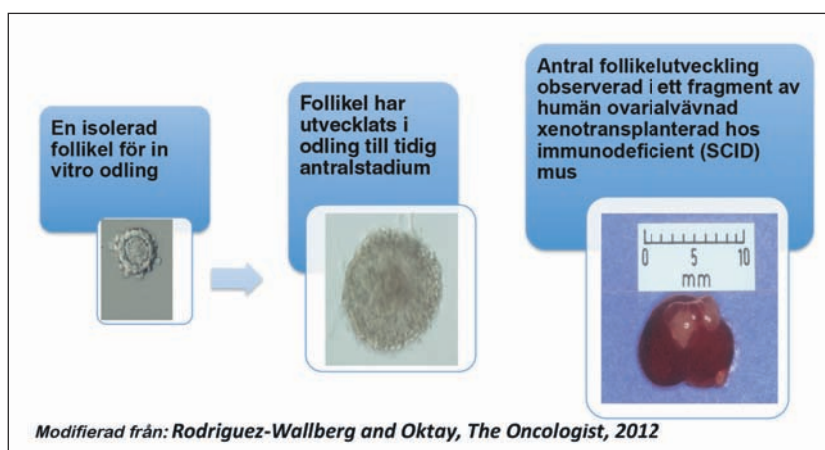
Det finns hopp om utveckling av metoden för odling av ovarialvävnad in vitro, och dessa pågår på flera centra i världen. Metoden är dock inte färdigutvecklad ännu.

Patienter bör bli korrekt informerade om att nedfrysningen erbjuder en chans för framtiden, men att metoderna fortfarande behöver utvecklas och några av dessa inklusive transplantationsprocedurer är i experimentellt stadium.

## REFERENSER

1. Socialstyrelsen, Cancer i siffror. 2011: Stockholm
2. Cancer i siffror 2013, Socialstyrelsen & Cancerfonden
3. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Brin-gelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and expe-riences. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):697-709.
4. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA. State of fertility preservation for cancer survi-vors. *American Society of Clinical Onco-logy, ASCO News and Forum letter* 2009 (April):14-15.
5. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of can-cer treatment: impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2012; 732:1-8.

## FRAMTIDA MÖJLIGHETER



Figur 3. Fragment av ovarialvävnad kan bli nedfrysade för senare in vitro odling av ägg. I bilden illustreras både in vitro odling av ovarialfolliklar och xeno-transplantation. Båda forsknings-metoderna har målet att erhålla mogna ägg utanför kroppen. Dessa metoder behöver utvecklas vidare och ingen metod är ännu tillräckligt framgångsrik för att användas kliniskt.

6. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Bren-nan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24 (18), 2917-31.
7. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wal-lace WH, Oktay K. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
8. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014 Mar 4;6:105-17.
9. Rodriguez-Wallberg KA, Borgström B, Ho-vatta O. [Preserved fertility despite disease with a risk of infertility in young age]. *The Swedish Medical Journal (Lakartidningen)* 2014 Apr 29-May 13;111(18-19):796-8.
10. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, Lampic C. Sex differences in fertility-re-lated information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2147-53.
11. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryo-preservation and transplantation. *Best Prac-tice & Research Clinical Obstetrics & Gynae-cology*, 2012a Jun;26(3):391-405.
12. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility Preservation Medicine: Options for Young Adults and Children with Cancer. *J Pediatric Hematol Oncol*, 2010 Jul;32(5):390-6.
13. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restora-tion of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplanta-tion. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1503-13.
14. Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Ras-mussen PE, Loft A, Byskov AG, Andersen AN, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online*. 2011 Feb;22(2):162-71.
15. Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT. Cryopreservation of ovarian tis-sue for fertility preservation in young fema-le oncological patients. *Future Oncol*. 2012 May;8(5):595-608.
16. Rodriguez-Wallberg KA, Karlström PO, Rezapour M, Castellanos E, Hreinsson J, Ras-mussen C, Sheikhi M, Ouvrier B, Bozóky B, Olofsson JI, Lundqvist M, Hovatta O. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Dec 24.
17. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked au-tologous ovarian tissue. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1919.
18. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Ja-doul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Mad-rid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreser-ved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16-22;364(9443):1405-10.





## 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.