

A microscopic image of several cancer cells, likely mesothelioma, characterized by their irregular, rounded shapes and numerous long, thin, radiating spines. The cells are a deep red color, contrasting with a light blue background that shows other cellular structures and some white, cloud-like formations.

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

EHA 20 ÅR
– VAD HAR HÄNT OCH
VAD HÄNDER NU?

DEBATT

Etik och juridik kring information om
osubventionerade cancerläkemedel

Översikt över cytostatikabehandling vid
MALIGNT MESOTELIOM

REFERAT

Frontiers in **Cancer**
Research and Therapy

**Vi tillmötesgår patienters behov
genom forskning.**

**För att tillhandahålla
livsavgörande läkemedel.**



Mycket har hänt inom hematologin de senaste 20 åren!

Med anledning av att European Hematology Association firar 20 år är jag glad att vi lyckats få till ett antal artiklar som belyser både hur det började och vad som hänt under åren. Vissa av er har varit med och sett utvecklingen ta fart sedan dess. Vi kan bara hoppas att nästa tjugoårsperiod bjuder på lika stora framsteg.

I förra numret hade vi ett reportage från Klinisk molekyllär patologi på Sahlgrenska. Vi missade tyvärr att få med fotografier på de som jobbar där vilket vi rättat i den elektroniska versionen. Ni som vill se hur de ser ut kan ladda ner den från vår hemsida.

I detta nummer kan ni bland annat läsa en debattartikel i frågan om och i så fall hur, läkare ska informera sina patienter om de behandlingar som sjukvården inte erbjuder. Ni hittar också en intervju med Kerstin Sollerbrant som är forskningschef på Barncancerfonden, en översikt över cytostatikabehandling vid malignt mesoteliom, ett par artiklar om prostatacancer, en på engelska om HPV som en riskfaktor och lite till.

Trevlig läsning och skön sommar!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

P.S. Du kan även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Mejla till: ois@pharma-industry.se så ser vi till att den kommer på det sätt du önskar framöver. D.S.

redaktionsråd



Sören Lehmann
Professor
Överläkare i hematologi
Akademiska sjukhuset
Uppsala



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



Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

Nytt läkemedel för tidigare behandlade patienter med KLL eller FL

- ZYDELIG® (idelalisib) är först i läkemedelsklassen perorala PI3Kδ-hämmare och har en påvisad effekt vid tidigare behandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och follikulärt lymfom (FL)¹⁻³
- ZYDELIG har en godtagbar biverkningsprofil vid behandling av patienter med vissa former av B-cells cancer⁴

Ingår nu
i läkemedels-
förmånen

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.

▼ **Zydelig®** (idelalisib), Rx, F, 100/150 mg filmdragerade tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel (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. **Varningar och försiktighet:** 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. 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 symtomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid). 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 symtomatisk pneumonit. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare bör undvikas. 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. Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit. Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling. 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. **Ytterligare information:** Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 09-2014. Zydelig ingår i Läkemedelsförmånen (generell subvention) sedan 25-02-2015. AUP: 34 997 kr (se www.tlv.se).

▼ Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

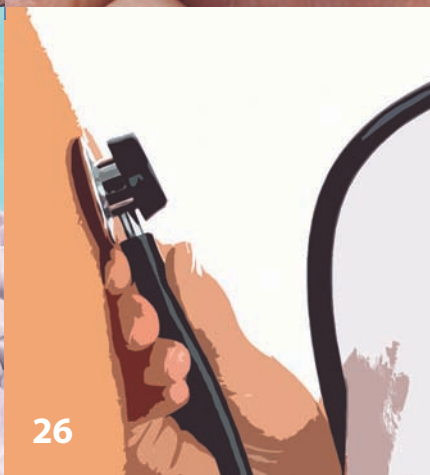
Referenser:

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. Furman 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



Hematologi EHA 20 år

Vi satte Europa på hematologi-forskningens karta 14
Helene Wallskär

Samarbete ger trygghet och kontinuitet i norrländsk blod-cancervård 16
Helene Wallskär

Snabb utveckling av myelombehandling ökar överlevnaden varje år 18
Helene Wallskär

Fortsatt snabba framsteg inom KML-området 20
Helene Wallskär

Nästa genombrott på leukemi-området – redan ett faktum? 22
Helene Wallskär

Porträtt

Möt Barncancerfondens forskningschef 24
Helene Wallskär

Mesoteliom

Översikt över cytostatika-behandling vid malignt mesoteliom 26
Carl Blomberg

Rehabilitering

Ny specialdesignad rehabilitering för patienter med huvud-halscancer 38
Lotta Aschberg

Prostatacancer

Överdiagnostik vid PC-screening: riskfaktorer och förbättringsområden 42
Rebecka Arnsrud Godtman

Äldre män underbehandlas 68
Ola Bratt

Breakthrough insight into the HPV infection as an emerging risk factor in Prostate cancer 76
Neha Singh

Patientinformation

Hemgång efter cancerkirurgi 50
Maria Lithner

Referat

Frontiers in Cancer Research and Therapy 2015 56
Dudi Warsito

Debatt

Etik och juridik kring information om osubventionerade cancer-läkemedel 64
Ola Bratt

Utbildning

Karolinska Hematology Seminar 78

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Zelboraf[®]

vemurafenib



Nu ingår Zelboraf i läkemedelsförmånen till nytt listpris.

Välj Zelboraf – den **enda** BRAF-hämmaren med bevisad överlevnadsvinst – för dina patienter med BRAF-muterat, metastaserat melanom.¹⁻²

1. Zelboraf, produktresumé, www.fass.se;

2. Chapman PB, Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507–16

Zelboraf[®] (vemurafenib)

Indikationer: Vemurafenib är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med BRAF V600 mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom.

Dosering: Den rekommenderade dosen vemurafenib är fyra tabletter à 240 mg två gånger dagligen. **Beredningsform och förpackningar:** Filmdragerade tabletter à 240 mg vemurafenib i blisterförpackningar om 56 tabletter. **Varningar och försiktighet:** Solkänslighet, skivepitelcancer, avvikande levervärden, förlängd QT-tid.

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

Produktresumé uppdaterad juni 2014. (L01XE15, Rx, F)

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



För mer information: www.fass.se.

Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se, SE.ZEL.1504.01, April 2015

Zelboraf[®]
vemurafenib



Lungcancer stipendium till Rolf Lewensohn

Stipendiet, som i år utdelas för sjunde året i rad av Svenska Lungcancerstudiegruppen, SLUSG, syftar till att uppmärksamma personer som gör extraordinära insatser inom ett av våra svåraste sjukdomsområden, lungcancer. Stipendiesumman är 75 000 kronor och är instiftad för att möjliggöra framtida insatser till fördel för svenska lungcancerpatienter.



Rolf Lewensohn är professor i onkologi vid Karolinska Institutet, överläkare vid Karolinska Sjukhusets onkologiska klinik och leder en forskargrupp med cirka 20 medarbetare på institutionen för onkologi-patologi.

Av motiveringen till SLUSG-stipendiet 2014 framgår att:

”Rolf Lewensohn har tilldelats Svenska Lungcancerstudiegruppens stipendium som ett stöd till fortsatta studier rörande lungcancer. Han har genomfört många värdefulla studier inom tidig utveckling av nya cancerläkemedel och strålterapi av framför allt lungcancer och även starkt bidragit till kunskaper om värdet av och risker med stereotaktisk strålbehandling vid lungcancer och därmed bidragit till att denna behandlingsform ökat kraftigt till stor nytta för många patienter. Han har också arbetat för större och bättre biobanker, en mycket betydelsefull faktor för fortsatta molekylärbioologiska studier och som utgör grunden för studier kring individualiserad behandling. Det är med stora förväntningar om fortsatt värdefullt arbete för lungcancerpatienternas bästa, som Rolf tilldelas 2015 års lungcancerstipendium.”

Källa: Astrazeneca.

Positiva resultat för inotuzumab ozogamicin vid ALL

Fas 3-studien INO-VATE ALL med prövningsläkemedlet inotuzumab ozogamicin uppnår sin första primära endpoint. Resultaten visar en statistiskt signifikant högre andel patienter med komplett hematologisk remission hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär CD22-positiv akut lymfatisk leukemi (ALL) som fått inotuzumab ozogamicin. Det jämfört med patienter som fått standardbehandling i form av kemoterapi.

Studien har två primära effektmått, andel patienter med komplett hematologisk remission och total överlevnad. Studien fortsätter för att mäta total överlevnad.

Inotuzumab ozogamicin är ett antikropps-konjugat som kombinerar en monoklonal antikropp riktad mot ytantigenet CD22 med ett cytostatikum.

Källa: Pfizer.

Zykadia godkänt vid avancerad icke småcellig lungcancer

Europeiska kommissionen har godkänt Zykadia (ceritinib) för behandling av vuxna patienter med ALK+ NSCLC som tidigare behandlats med Crizotinib. ALK+ NSCLC tumörtillväxt orsakas av en translokation av ALK-genen vilken svarar för cancer hos 2-7% av patienterna med NSCLC. Translokationen medför en ökad tillväxt hos cancercellerna och kan identifieras med ett molekyllärt test. Godkännandet baseras på två studier som visade på krympta tumörer hos patienter som tidigare behandlats med crizotinib.

Källa: Novartis

MR kan bli framtidens prostatacancer-test

En metod där traditionella PSA-tester kombineras med magnetkameraundersökning av prostatan upptäcker betydligt fler cancerfall och ökar screeningens träffsäkerhet. Det visar en delstudie i världens största forskningsprojekt om prostatacancer. Nu ska metoden testas på 40 000 män i Göteborg. Inom ett stort europeiskt forskningsprojekt har man testat en metod där PSA-provet kombineras med magnetkameraundersökning (MR). Studien, som genomförts på 384 svenska män visar att metoden kan öka möjligheten att hitta den mer aggressiva formen av prostatacancer.

– Resultaten måste bekräftas i fortsatta studier, men vår pilotstudie visar att en kombination av PSA-test och MR leder till att färre behöver biopseras. Beroende på vilken PSA-gräns som används kan vi öka upptäckten av potentiellt aggressiv cancer. Samtidigt minskar vi upptäckten av lågrisk-tumörer, vilka i de flesta fall inte har någon klinisk betydelse, säger doktoranden Anna Grenabo-Bergdahl vid Sahlgrenska akademien som tillsammans med professor Jonas Hugoson lett studien.

– Om vi lyckas upprepa de goda resultaten från pilotstudien, kan det leda till ett paradigmskifte för prostata-screening och i grunden förändra hur vi hanterar tidig upptäckt av prostatacancer, säger Anna Grenabo-Bergdahl.

Den svenska pilotstudien presenterades i slutet av mars vid European Association of Urologys konferens i Madrid. Där vann den pris för bästa abstract.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Nivolumab får positivt CHMP-utlåtande i EU för avancerad melanom

Nivolumab är den första och enda PD1 (programmed death receptor -1) immuncheckpoint-hämmaren för behandling av melanom som har fått accelererad bedömning av CHMP. Utlåtandet baseras på resultat från två fas 3-studier. CheckMate -066 är den ena och den visar överlägsen överlevnad hos obehandlade patienter och CheckMate -037 är den andra, vilken visar förbättrat tumörsvår hos tidigare behandlade patienter. Ansökan stödjer användning av nivolumab hos patienter med melanom av både muterad och icke-muterad (vildtyp) BRAF.

Källa: Bristol-Myers Squibb.

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



Signifikant förlängd
PFS vid behandling
av avancerad NET
i pankreas.²



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. Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom. Behandling av patienter med akromegali när kirurgisk behandling är olämplig eller ineffektiv, samt under interimsperioden till dess strålbehandling fått full effekt. Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom, när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling, hos patienter för vilka kirurgi är olämplig, hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Vid upprepade injektioner alterneras mellan höger och vänster sida. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. För patienter som inte tidigare behandlats med Sandostatin LAR rekommenderas en kort testperiod med subkutant Sandostatin för att säkerställa att patienten tolererar oktreotid. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. Om symptom vid akromegali inte är adekvat kontrollerade efter 3 månader med en dos på 30 mg, kan dosen ökas till 40 mg var fjärde vecka. För tumörkontroll vid NET rekommenderas 30 mg var fjärde vecka. **Varningar och försiktighet:** Oktreotid kan bland annat påverka leverfunktion, glukosmetabolism, hjärta-kärl, gallblåsan, fertilitet. För fullständig information se kapitel 4.4 i produktresumé. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2015-02-12. ATC-kod H01CB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor (everolimus). **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus. 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 symptomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatshämmare. 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. **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. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2015-02-26.

Ny screeningmetod visar bröst i tre dimensioner och hittar fler tumörer

Efter många års intensiv forskning finns nu en metod som underlättar tidig upptäckt av bröstcancer, brösttomosyntes. Både träffsäkerhet och komfort överglänser vad som är möjligt med nuvarande mammografiscreening. Resultaten framkommer i en stor gemensam screeningstudie från Skånes universitetssjukhus i Malmö och Lunds universitet. Studien är den första, i större skala, där brösttomosyntes jämförs med den screeningteknik som är standard idag. Totalt 7 500 kvinnor i åldrarna 40-74 år har deltagit i studiens första hälft, som ligger till grund för forskningsresultaten.

– I studien upptäckte vi ungefär 40 procent fler tumörer med den nya tekniken jämfört med traditionell mammografiscreening. Samtidigt kunde vi halvera tryckbelastningen mot bröstet i samband med undersökningen, berättar Sophia Zackrisson och Kristina Lång, båda röntgenläkare vid Skånes universitetssjukhus och forskare vid Lunds universitet.

Källa: Lunds universitet.

Ny forskning om underlivsbesvär hos bröstcancerpatienter

Kvinnor som har östrogenkänslig bröstcancer får ofta antiöstrogen behandling som minskar östrogennivåerna i blodet. Denna behandling leder ofta till underlivsbesvär som ofta är svårare än vad som är normalt efter klimakteriet. Tyvärr kan dessa kvinnor inte använda lokal östrogenbehandling i vagina och många av dagens hormonfria behandlingsalternativ är otillräckliga.

Det finns idag nästan ingen kunskap om hur antiöstrogen behandling påverkar vaginalslemhinnan i detalj och möjliga förutsättningar för att behandla dessa kvinnor saknas. Syftet med studierna i Theodora Kunovac Kallaks avhandling har varit att öka kunskapen om hur hormoner påverkar vaginalslemhinnan.

I avhandlingen visar Theodora Kunovac Kallak att låga östrogennivåer leder till lågt uttryck av gener viktiga för vaginalslemhinnans nybildning och mognad, vilket visar att östrogen är viktigt för att undvika besvär som orsakas av torr vaginalslemhinna. Aquaporin 3, ett protein som är viktigt för cellernas transport av vatten och glycerol, verkar vara en viktig faktor för vaginal torrhet och kan spela en viktig roll för cellernas nybildning och utmognad. Avsaknad av nybildning och sämre utmognad av celler, snarare än en tillbakabildning, leder till sämre funktion hos vaginalslemhinnan vilket troligtvis ger upphov till de symtom som uppstår i underlivet vid låga östrogennivåer. Denna kunskap kan leda till en möjlighet att utveckla nya behandlingsstrategier för att lindra de symtom som uppstår som en följd av bröstcancerbehandling.

Källa: Uppsala Universitet.

Lungcancerpatienter med högt uttryck av biomarkören PD-L1 har bäst behandlingssvar

Vid den onkologiska kongressen AACR (American Association for Cancer Research) presenterades lungcancerdata från studien KEYNOTE-001 där pembrolizumab studerades vid icke-småcellig lungcancer. Hos de 313 patienterna, som var både tidigare obehandlade och behandlade, var behandlingssvaret mätt som objektiv responsfrekvens (ORR) 45.4 % (95 % konfidensintervall (CI), 33.5-57.3) hos de patienter som hade tumörceller där 50 % eller mer av cellerna uttryckte tumörmarkören PD-L1 (n=73).

Hos den grupp patienter (n=103) där 1-49 % av tumörcellerna uttryckte PD-L1 var behandlingssvaret (ORR) 16.5 % (95 % CI, 9.9-25.1) och hos de patienter (n=28) där mindre än en procent av tumörcellerna uttryckte PD-L1 var behandlingssvaret 10.7 % (95 % CI, 2.3-28.2). I den totala studiepopulationen var behandlingssvaret (ORR) 19.4 % (95 % CI, 16.0-23.2) (n=495). Resultaten publiceras även i tidskriften New England Journal of Medicine. Resultaten visar att PD-L1 kan vara en relevant biomarkör för att identifiera patienter som kan ha störst nytta av en PD-1 hämmare. PD-L1 är ett protein som kan vara överuttryckt i tumören och som mekanistiskt kan bidra till en hämmad immunrespons.

Källa: MSD.



Kaffe skyddar mot återfall av bröstcancer

Flera forskningsstudier har visat att kaffe har en skyddande effekt mot bröstcancer. Men nu visar en ny studie i Lund att kaffe hämmar tillväxten av tumören och minskar risken för återfall hos kvinnor som fått diagnosen bröstcancer.

– Nu har vi till skillnad från den tidigare studien kombinerat information om patienternas livsstil och klinisk data med studier på bröstcancer-celler. Och för de patienter som druckit minst två koppar kaffe om dagen minskar risken för återfall jämfört med de som drack en mindre mängd kaffe eller inget kaffe alls, säger Ann Rosendahl, en av forskarna vid Lunds Universitet.

Källa: Clinical Cancer Research.

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



Vuokko Elner

Richard Palmqvist

Tarmcancerpriset 2015 till Vuokko Elner och professor Richard Palmqvist

Vuokko Elner, Göteborg, var 40 år när hon fick cancerbeskedet. För sin dotter förklarade hon: "Lilla gumman, det kan vara så att det är cancer som ska dö och inte jag."

Det blev en mardrömsresa där sjukvården misslyckades på flera allvarliga sätt. Men Vuokko Elner överlevde sin tarmcancer och efter fyra års skrivande har hon samlat sina tankar och erfarenheter i boken "Livets sköra tråd".

Prismotiveringen lyder:

Med sin bok bidrar Vuokko Elner till ökad öppenhet om att som relativt ung, 40 år, få tarmcancer och leva med stomier. Därtill synliggör hon strukturer i sjukvården som borde kunna förbättras. Boken är dessutom en positiv livsberättelse, trots det svåra ämnet, och kan fungera som stöd för andra drabbade och deras anhöriga.

Tarmcancerpriset 2015 delas med Richard Palmqvist, överläkare och professor vid Institutionen för medicinsk biotvetenskap, Umeå Universitet. Han får priset för framgångsrik forskning kring orsaker till tarmcancer och hur tumörceller sprider sig.

Prismotiveringen lyder:

Med hjälp av unikt material från medicinska biobanken i Umeå har Richard Palmqvist kunnat påvisa livsstilsfaktorer av betydelse för kolorektal cancer och dess orsaksmekanismer.

Bland annat har han undersökt folsyrans roll och dessa resultat har fått betydelse i diskussionen om eventuell folatberikning av livsmedel i Sverige.

I flera studier har han undersökt vilka faktorer som är involverade när aggressiva tumörceller invaderar sin omgivning och sprider sig i kroppen. I biologiska termer är kolorektal cancer inte en enda sjukdom, utan den kan delas upp i flera olika undergrupper, och Richard Palmqvist har studerat den kliniska betydelsen av detta.

Tarmcancerpriset 2015 består av ett diplom och 12 500 kronor vardera. Priset delades ut på Tarmcancerdagen ILCO och Mag- och tarmförbundet med stöd av Roche AB.

Källa: ILCO och Mag- och tarmförbundet.

Årets Bröstvänner 2015 – Ulrika och Anna-Maria

Årets Bröstvän nomineras av allmänheten. Pristagarna utses av en jury som består av Elisabet Lidbrink, överläkare på Radiumhemmet, Elizabeth Bergsten Nordström, ordförande för Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, BRO, samt Cecilia Wilhelmsson, skådespelerska och Årets Bröstvän 2006. Priset består av ett specialdesignat smycke av guldsmeden Suzanne Färnert i kategorin privatperson. I kategorin sjukvårdsanställd är priset ett stipendium att använda till vidareutbildning inom sitt yrkesområde. Båda pristagarna får dessutom ett diplom och en blomsterbukett.

Juryns motiveringar lyder:

Ulrika Rydh, Ärjäng, privatperson

"Genom att ändra sina arbetstider för att kunna följa med sin väninna på provtagningar, undersökningar, operation och behandlingar, har Ulrika varit den trygghet och det stöd en bröstcancerdrabbad kvinna behöver. Stödet gjorde behandlingarna till en mer positiv upplevelse, och har hjälpt hela stora familjen. Ulrika är en sann Breast Friend."

Anna-Maria Hasselgren-Häll, Stockholm, vårdanställd.

"Med erfarenhet, kunnande och handlingskraft, kombinerat med lugn, vänlighet, empati och humor, lotsar Anna-Maria patienterna genom cancerresan. Hon finns tillgänglig och ger kraft, så att de drabbade orkar kämpa. Anna-Maria är en sann Breast Friend."

Källa: Roche.



För att ha gett stöd och visat engagemang utöver det vanliga har Ulrika Rydh (till höger) och Anna-Maria Hasselgren-Häll (till vänster) tilldelats utmärkelsen Årets Bröstvän 2015. Fotograf: Anneli Nygårds.

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.¹

Risken för återkommande VTE är tre
gångar högre vid cancersjukdom.²

Risken för VTE ökar signifikant när
patienter med cancer blir immobiliserade.³

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



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). Injektionsvätska. 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. Trombosprofilax vid kirurgi. 4. Profilax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofilax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra låg molekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbing. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlossning 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 2014-11-19.** För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se. FRA20150219PSE04



EHA-GRUNDAREN MAGNUS BJÖRKHOLM INFÖR 20:E KONGRESSEN:

*”Vi satte Europa på **hematologi-**forskningens karta”*

I början av 1990-talet bildade en liten grupp av eldsjälar inom hematologin European Hematology Association, EHA.

– Vi ville få fart under galoscherna, samarbeta mer inom Europa och både konkurrera och interagera med USA, berättar professor **Magnus Björkholm**, som var en av grundarna.

Och fart under galoscherna blev det. I sommar samlas tusentals hematologer från hela världen i Wien när EHA håller sin 20:e kongress. Vid den första europeiska kongressen, i Bryssel 1994, var deltagarantalet blygsammare, men EHA-grundarna tvivlade inte på sin idé.

– Två år senare vågade vi ha vår andra kongress, i Paris. Alltihop tog fart ganska snart, säger Magnus Björkholm.

EHA och dess kongresser kom till och utvecklades i en tid när kunskapsutvecklingen inom hematologin accelererade. Tidigare hade inte mycket behandlingsmässigt hänt på flera decennier. I en tidningsintervju i slutet av 1970-talet gav Magnus Björkholm en bild av dåtidens situation inom hematologin; inga större nyheter fanns att vänta inom de närmaste fyra åren.

– Det var inget konstigt med det, det var så det var i början, säger han.

Magnus Björkholm hade efter medicinstudierna och åren inom histologin med forskning på marsvinsbenmärg kommit fram till att han ville bli kliniker. 1973 tog han sin läkarexamen och sökte sig till Serafimerlasarettet där han medverkade när professor Göran Holm öppnade landets förmodligen första avdelning för specialiserad hematologivård. 1980 stängdes Serafen och Magnus Björkholm blev i stället chef för hematologienheten på Danderyds sjukhus. 1986 kallades han över till chefsjobbet på medicinkliniken vid Karolinska sjukhuset.

SÅ BÖRJADE DET

Snart började han och andra kliniker och forskare inom hematologin i Europa diskutera att bilda en europeisk organisation för att stimulera utvecklingen på området. The American Society of Hematology, ASH, (bildad 1958) och dess årliga kongresser var en inspirationskälla. En annan var EU-samarbetet.

– Vi tyckte att interaktionen inom hematologin i Europa behövde förbättras. Samtidigt ville vi också sätta Europa på

kartan och utmana USA, säger Magnus Björkholm, som skrev den nya organisationens första stadgar och satt i EHA-styrelsen 1992-2000.

Självklart skulle EHA, liksom ASH, ha en egen tidskrift. Magnus Björkholms inte alltför allvarligt menade namnförslag ”New Blood” väckte munterhet men röstades ned (ASH:s tidskrift heter ”Blood”). Så småningom blev ”Haematologica” EHA:s officiella organ.

Den tredje EHA-kongressen hölls i Amsterdam 1998 och från och med då kunde kongresserna göras årliga. Alltså var det dags för jubileum 2005 när Magnus Björkholm var kongresspresident för det 10:e mötet som hölls i Stockholm, med jubileumsbankett i Blå Hallen och dans i Gyllene Salen i Stadshuset.

– Det var ett enormt jobb att förbereda det. Men det är ett fint minne! säger han.

RÄDD ATT DET BLIR FÖR STORT

EHA och kongresserna fortsatte att växa. Till den 19:e kongressen i Milano i fjol sommar kom det, som Onkologi i Sverige tidigare rapporterat, för första gången fler än 10 000 besökare. Även antalet studier som presenterades slog rekord. Den 20:e kongressen i Wien 11-14 juni 2015 kommer sannolikt att bli minst lika stor. Kalendermässigt läggs Europakongresserna med ordentligt tidsavstånd till ASH-kongressen. Och många i både Europa och USA väljer numera att delta i båda kongresserna.

Magnus Björkholm tycker att hans och de andra grundarnas vision har förverkligats.

– Europa har blivit ”mindre” genom att vi lärt oss att samverka mycket bättre och visst har EHA bidragit till detta. Utbytet med USA har också utvecklats mycket och vi har hittat bra sätt att samarbeta med amerikanska grupperingar. Oftast fungerar det enligt min erfarenhet av praktiska skäl bäst att till exempel göra en randomiserad studie i USA och en i Europa och därefter väga samman resultaten. Att göra



Magnus Björkholm tycker att hans och de andra EHA-grundarnas vision har förverkligats. "Utbytet med USA har också utvecklats mycket och vi har hittat bra sätt att samarbeta med amerikanska grupperingar".

en enda större studie i båda världsdelen har visat sig vara väldigt krångligt.

När det gäller kongresserna är han glad över den expansiva utvecklingen, men samtidigt lite orolig:

– Jag är rädd att det till slut kan bli för stort. Det är inte optimalt när programmet innehåller åtta parallella sessioner som du är intresserad av. Och 10 000 besökare – hur många klarar att ta hand om det?

Själv gillar han egentligen mindre, ämnesfokuserade vetenskapliga möten bäst. Som de årliga utbildningsmöten han sedan länge arrangerar under rubriken "Karolinska Hematology Seminars". Dit bjuds verksamma från hematologin i Sverige och övriga Norden in för att ta del av state-of-the-art-föreläsningar om olika teman samt diskutera och utbyta erfarenheter.

– Dessa möten ger också unga kliniker och kliniska forskare möjlighet att på ett informellt sätt kommunicera med mycket framstående företrädare för olika hematologiska områden. Det är viktigt att det finns sådana arenor, säger Magnus Björkholm.

"EN FANTASTISK RESA"

Han fyller 67 år i år vilket enligt honom själv betyder att Karolinska Institutet och landstinget "slutar betala min lön" samt att han är på väg att försöka dra ned sin arbetstid som oftast varit en bra bit över 100 procent. Han har genom åren lyckats kombinera forskning, undervisning, patientarbete och administrativt ledningsarbete på olika chefsposter. Sedan 1995 är han professor i medicin vid Karolinska Institutet.

– Jag är nog den sista renodlade medicinprofessorn i landet. När jag lämnar den kommer min professur att göras om till en professur i hematologi, berättar han.

Som forskare är han bred och har studerat biologi, epidemiologi och behandling av många hematologiska maligniteter, men ändå med ett fokus på lymfom och akut myeloisk leukemi. Han har publicerat långt över 400 vetenskapliga originalartiklar och ett hundratal andra artiklar.

Samtidigt har han hela tiden fortsatt att arbeta med patienter. Till för ungefär ett år sedan hade han patientmottagning på torsdagar och tjänstgjorde regelbundet som bakjour.

– Utan engagemang i patientarbetet tappar man trovärdigheten, säger han.

– Göran Holm lärde mig att basen måste vara en god sjukvård. När vården fungerar kan man börja göra forskning.

Under sina hittills 42 år som hematolog har han varit med om en närmast explosionsartad kunskapsutveckling och stora förbättringar av behandlingsmöjligheterna. Nya läkemedel, effektivare användning av befintliga läkemedel och bättre diagnostik har ökat överlevnaden när det gäller så gott som alla de hematologiska cancersjukdomarna. Ett exempel är myelom där talidomid och proteosomhämmare ökat överlevnaden kraftigt och där ännu mer effektiva läkemedel är på väg. Ett annat exempel är kronisk myeloisk leukemi där tyrosinkinasi-inhibitorerna inneburit en stor förbättring. Ytterligare ett positivt exempel är kronisk lymfatisk leukemi där en rad nya läkemedel – bland andra monoklonala antikroppar och kinashämmare – förändrat situationen för patienterna på ett genomgripande sätt.

– Det är en enastående utveckling och det har varit en fantastisk resa att få vara med och bidra till den. De kommande 42 åren kommer ekonomi att vara det enda som sätter gränser för hur långt man kan komma när det gäller att förbättra behandling och överlevnad.

HELENE WALLSKÅR
FOTO: BOSSE JOHANSSON



SAMARBETE GER TRYGGHET OCH KONTINUITET I **NORR- LÄNSK BLODCANCERVÅRD**

Stort ansvar och mycket jobb. Så sammanfattar Kjell Lundkvist jobbtillvaron som överläkare med ansvar för hematologivården vid Örnsköldsviks sjukhus. Här behandlas blodcancerpatienter med många olika kroniska tillstånd och patienter med högmaligna, akuta diagnoser remitteras vidare till de större Norrlandssjukhusen.

– Vi har ett väldigt gott samarbete i norra regionen och det är viktigt för patienterna, säger Kjell Lundkvist.

Han är internmedicinare och onkolog med ett specialintresse för hematologi. 1991 lämnade han Stockholm och Radiumhemmet för det ångermanländska länsdelssjukhuset. Här har han jobbat sedan dess, med några avbrott för tjänstgöring vid universitetssjukhuset i Umeå.

Geografiskt upptar Norrbotten, Västerbotten, Västernorrland och Jämtland/Härjedalen tillsammans ungefär hälften av Sveriges yta och deras sammanlagda folkmängd är en knapp miljon. Att organisera avancerad hematologivård i denna region erbjuder av naturliga skäl delvis annorlunda utma-

ningar än att göra det i mer tätbefolkade delar av vårt land. Länsdelssjukhuset är en viktig del i vårdkedjan för att så många patienter som möjligt ska kunna få kvalificerad vård inom någorlunda rimligt reseavstånd. Samarbetet mellan det lilla och de större sjukhusen och en gemensam strävan efter att minimera alla väntetider för patienterna är nödvändiga förutsättningar för att man ska kunna tala om en god och tillgänglig vård.

Kjell Lundkvist tycker att samarbetet med övriga sjukhus fungerar väl. En viktig bidragande orsak till detta är, anser

Överläkare Kjell Lundkvist har arbetat inom hematologin i flera decennier och sett stora behandlingsframsteg för många olika diagnoser. "En härlig resa!" säger han.



han, de kollegiala diskussionerna i länsgemensamma expertgrupper där man tillsammans utvärderar vården och gör utvecklingsplaner. Hans bild stämmer väl med Socialstyrelsens senaste årsrapport om arbetet med den nationella strategin för cancervården. Enligt den senaste rapporten är den norra regionen den av de sex regionerna i landet som efter två års arbete uppfyller samtliga kriterier för vårdens utveckling. Bland de styrkor som Socialstyrelsen framhåller finns viljan och vana att samverka.

– Vi känner varandra och det finns förtroende och bra relationer, säger Kjell Lundkvist.

TRYGGHET OCH KONTINUITET FÖR PATIENTERNA

I bemanningsplanen för hematologin vid Örnsköldsviks sjukhus finns en överläkartjänst, en ST-läkartjänst och en sjukskötersketjänst. I praktiken turas Kjell Lundkvist och en kollega om som hematologläkare liksom två sjuksköterskor turas om som hematologsjuksköterska. ST-läkaren är för närvarande föräldraledig och en pensionerad hematolog hoppar vid behov in som förstärkning. Arbetsbelastningen är hög.

– Vi har egentligen mer än vi mäktar med, säger Kjell Lundkvist.

Det är han som tar hand om nya patienter som remitteras till sjukhuset med misstänkta hematologiska diagnoser.

– Vanligtvis är det en distriktsläkare som ringer och vill att jag ska titta på en patient. Vi tar då oftast emot patienten utan väntetid, ibland får de komma och ta prover samma dag. Proverna skickas till Umeå och Sundsvall och vi får svar samma eller nästa dag, berättar han.

– Om det handlar om akuta leukemier eller andra riktigt högmaligna tillstånd där behandlingen kräver stora kringresurser, skickar vi patienten vidare till Sundsvall eller till Umeå. Även det kan ske samma eller nästa dag. När patienterna väl är uppfångade har vi ingen fördröjning i vårddedjan.

Patienter med kroniska och något mindre allvarliga hematologiska diagnoser kan få sin behandling vid Örnsköldsviks sjukhus, som är en trygg punkt i livet med sjukdomen för många blodcancerpatienter i Västernorrland.

– Många säger att det känns bra att vara patient här på en mindre enhet där man inte är anonym utan alla i personalen vet vem man är. De tycker att det känns mer lättsamt, man har lätt att få kontakt med oss och att få komma om man snabbt behöver hjälp. Vi försöker skapa trygghet och kontinuitet, säger Kjell Lundkvist och berättar att avdelningen även tar emot en del patienter från andra delar av landet.

– Vi säger aldrig nej till en patient som vill få sin behandling hos oss.

Självklart får patienterna här tillgång till läkemedelsframsteg i samma utsträckning som patienterna vid större sjukhus. För ett par år sedan var exempelvis Kjell Lundkvist först i landet med att behandla patienter med myelofibros med det då nylanserade läkemedlet ruxolitinib (Jakavi), något som även uppmärksammades i lokala medier.

Dock deltar hematologin i Örnsköldsvik numera sällan i kliniska behandlingsstudier.

– Vi får betydligt färre erbjudanden från läkemedelsföretagen om att medverka i kliniska studier i dag än tidigare. Mitt intryck är att det generellt är så för mindre sjukhus nu-förtiden. Jag vet inte vad det beror på, men jag tycker det är synd, säger han.

PATIENTERNA GÅR FÖRE ADMINISTRATIONEN

De flesta av de blodcancerpatienter som behöver komma till sjukhus för att få behandling, kan få den i Örnsköldsvik om de önskar. I undantagsfall blir patienter för att få sin behandling dock tvungna att resa runt mellan vårdenheter som ligger många mil från varandra. När Örnsköldsviks-patienter ska genomgå autolog stamcellstransplantation sker detta i Umeå (som för alla patienter i norra regionen). Sedan får de efterföljande vård i Sundsvall innan de återkommer till Örnsköldsvik.

– I det fallet blir det lite hattigt för en del patienter, men riktlinjerna styr och det är så vi måste göra, säger Kjell Lundkvist.

Så långt som möjligt anstränger sig han och hans medarbetare för att göra vården lättillgänglig för patienterna genom att erbjuda behandling vid sjukhusets dagvårdsavdelning. Där ges behandling inte bara för hematologiska diagnoser och andra cancersjukdomar utan även för en lång rad andra sjukdomstillstånd. Det handlar bland annat om cytostatikabehandlingar, blodtransfusioner och immunologiska behandlingar mot bland annat MS och reumatiska sjukdomar. Egentligen alla typer av behandlingar som behöver ges vid en avancerad behandlingsenhet, men inte kräver att patienten är kvar över natten.

Dagvårdsavdelningen öppnades 1999 och verksamheten har sedan dess vuxit lavinartat. En specialistläkare, en underläkare och fem-sex sjuksköterskor bemannar avdelningen varje dag. Avdelningen utformades ursprungligen för att ta emot 500 patientbesök per år, men har byggts ut och tar i dag emot 4 500 patientbesök om året.

– Vi gör nog lite nytta, säger Kjell Lundkvist lakoniskt.

Under sina arbetsdagar prioriterar han patientarbetet framför det administrativa arbete som också hör till hans uppgifter.

– Administrationen har vuxit enormt. Det kommer alldeles för mycket i mejlen. Jag ligger efter där, säger han och förklarar att detta känns som en stor belastning.

Vill man snabbt få kontakt med Kjell Lundkvist är det bättre att ta fram telefonen än att skicka e-post. Han svarar nästan alltid.

– Att ringa är ett utsökt sätt att kommunicera!

Hög arbetsbelastning och stort ansvar avskräcker inte – Kjell Lundkvist trivs på jobbet och föredrar det mindre sjukhuset som arbetsplats framför de större.

– Man rör sig mer själv. Och personalstyrkan är stabil, vi är ett sammansvetsat gäng som jobbat tillsammans länge och för det mesta kommer bra överens.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: HÅKAN NORDSTRÖM





SNABB UTVECKLING AV MYELOMBEHANDLING ÖKAR ÖVERLEVNADEN VARJE ÅR

– Myelom var tidigare en på olika sätt försummad sjukdom med små behandlingsmöjligheter. Nu ser bilden helt annorlunda ut. Överlevnaden ökar hela tiden tack vare många nya behandlingar – de överlevnadssiffror som gäller i dag kommer att vara inaktuella redan om ett år.

Det säger Hareth Nahi, en av landets ledande experter på myelom. Han är överläkare vid hematologmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge samt leder en forskargrupp som studerar de biologiska mekanismerna vid myelom och myelombehandling. Gruppen håller till i ett litet laboratorium som Hareth Nahi tagit över efter sin mentor professor Gösta Gahrton.

På Karolinska Universitetssjukhuset har sedan några år tillbaka många diagnoser en diagnosansvarig specialistläkare. Hareth Nahi är myelomansvarig och arbetar nästan uteslutande med myelompatienter. Hematologmottagningen i Huddinge tar emot omkring 1 900 besök av myelompatienter per år.

– När systemet infördes att varje doktor sysslar med en sjukdom var jag, liksom många kollegor, tveksam. Det är mänskligt att vilja kunna allt. Men med facit i hand anser jag att den nya organisationen är bättre och tryggare för patienterna. Jag är ganska säker på att det vore positivt om en liknande specialisering implementerades i hela Sverige, säger han. – Genom att följa ett så stort antal myelompatienter under lång tid förstår jag sjukdomsförloppet på ett sätt som jag annars inte skulle kunna göra. Det gynnar både det kliniska arbetet och forskningen.

NÄST VANLIGASTE BLODCANCERN

Myelom (kallas även myelomatos eller multipelt myelom) är den näst vanligaste blodcancersjukdomen (efter lymfom). Cirka 600 nya fall rapporteras i Sverige varje år. De flesta som insjuknar är över 65 år, men myelom förekommer även sporadiskt ända ned i 30-årsåldern. Myelom är något vanligare hos män än hos kvinnor.

Sjukdomen uppkommer i det lymfatiska B-cellssystemet där malignt omvandlade plasmaceller då börjar infiltrera benmärgen. Ordet myelom kan översättas med "benmärgstumör" och myelomcellerna finns framför allt inne i benmärgen. Det händer dock även att de bildar tumörer utanför benmärgen, så kallade plasmocytom.

Sjukdomsutvecklingen är oftast långsam och i tidigt skede märks sällan några symtom. Det är inte ovanligt att myelom upptäcks som ett bifynd vid provtagning när personen sökt vård för andra problem och SR visar sig vara mycket hög. När symtom börjar komma, är det vanligaste symtomet skelettsmärter. Andra vanliga symtom är frakturer, trötthet, feber och ökad infektionskänslighet. Nedbrytning av skelettet kan leda till hyperkalcemi som bland annat visar sig i uttorkning, avmagring och förvirring. Vid kraftig hyperkalcemi kan även hjärta och njurar påverkas. En dryg tiondel av patienterna drabbas av amyloidos med patologisk inlagring av protein i till exempel mjälte, njurar, lever och tarmar. Detta ger bland annat känselstörningar och mag-tarmproblem.

"ENORM UTVECKLING"

När Hareth Nahi gjorde sin ST-utbildning i hematologi på Akademiska sjukhuset i Uppsala i början av 2000-talet var myelom en sjukdom där inga stora saker hänt behandlingsmässigt på decennier. Standardbehandlingen hade varit densamma i mer än 40 år – cytostatikumet melfalan (Alkeran) i kombination med prednisolon. Med den behandlingen var medianöverlevnaden cirka tre år, för patienter under 60 år något halvår mer.

I dag har medianöverlevnaden som helhet mer än fördubblats om man slår ihop utvecklingen i alla åldersgrupper.

– Det har varit en enorm utveckling de senaste 15 åren. Med dagens terapier, går det att få behandlingsrespons hos 100 procent av patienterna, säger Hareth Nahi.

Ett viktigt steg var utvecklingen av det som kallas högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Vid högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation skördas patientens egna blodstamceller efter förbehandling med kemoterapi. Sedan ges högdosbehandling med melfalan varefter de autologa stamcellerna återförs till patienten.

– Stamcellstransplantation är en mycket effektiv behandling, men passar bara för omkring 35 procent av patienterna.

Vi har ingen övre åldersgräns, men generellt är denna behandling oftare lämpligare för yngre patienter än för äldre, säger Hareth Nahi.

NYA LÄKEMEDEL

Det första nya tumörcellhämmande läkemedlet vid myelom som kom under 2000-talet var talidomid (Celgene), (ö-)känt under produktnamnet Neurosedyn för sina fosterskadande effekter, men numera ett värdefullt hjälpmedel i behandlingen av myelom. Inom samma läkemedelsgrupp utvecklades senare ytterligare två preparat.

Nästa viktiga steg var introduktionen av ännu en ny läkemedelsklass inom myelombehandlingen – proteasomhämmarna. Dessa läkemedel dödar cancerceller genom att blockera proteasomerna som är cellens proteinnedbrytande organ. År 2004 godkände EU-kommissionen den första proteasomhämmaren bortezomib (Velcade) och i dag finns sammanlagt fyra proteasomhämmare som är godkända eller under utveckling för myelombehandling.

Nya effektiva läkemedel är en stor förbättring inte minst för den majoritet av myelompatienterna som det inte är lämpligt att ge högdosbehandling och stamcellstransplantation. Till förbättrad överlevnad bidrar även utveckling av nya behandlingsprinciper som gör att läkemedlen används på ett ännu mer effektivt sätt. Ett exempel på detta är att experterna nu ifrågasätter traditionen att göra uppehåll i behandlingen när man uppnått remission och sedan återuppta den när sjukdomen blir mer aktiv igen.

– Jag anser att man inte bör sluta behandla när man når en stabil sjukdom, man ska i stället mala på för att underhålla behandlingsresultatet, säger Hareth Nahi.

Ofta försämras behandlingssvaret efter en tid. Då kan man vanligen ta kontroll över sjukdomen på nytt genom att byta läkemedel eller lägga till ytterligare ett läkemedel. Även här sker framsteg och nya tilläggsbehandlingar utvecklas. Ett exempel är pan-dac-hämmaren panobinostat som i fas 3-studier förlängt tiden utan sjukdomsprogress med fyra månader när den använts som tillägg till standardbehandling med bortezomib och dexametason.

– Vi kan ännu inte bota myelom, men ta kontroll över sjukdomen så att patienten kan må bättre, med så få symtom och läkemedelsbiverkningar som möjligt, förklarar Hareth Nahi.

– Minst lika viktigt som bra mediciner är ett bra omhändertagande av patienterna och även där har det skett förbättringar. Jag tänker framför allt på att vi inom hematologin fått kontaktsjuksköterskor, som är en enorm tillgång för patienterna och även för läkarna.

Vid forskningshorisonten syns nu också lovande resultat som kan innebära att myelom i framtiden inte längre kommer att vara en obotlig sjukdom. Behandling med monoklonala antikroppar riktade mot tumörcellerna är under utveckling och väcker stora förhoppningar.

– Antikroppsbehandling kan komma att betyda en revolution för myelombehandlingen – förhoppningsvis kommer vi så småningom att börja kunna prata om bot vid myelom.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: BOSSE JOHANSSON



”Jag hoppas att vi i framtiden kommer att kunna bota myelom”, säger överläkare Hareth Nahi, hematologmottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.





FORTSATT SNABBA FRAMSTEG INOM **KML-OMRÅDET**

”Nya läkemedel har gjort behandlingen både lättare och svårare”

Diagnosen kronisk myeloisk leukemi, KML, betyder inte längre att det är stor risk att man bara har några få år kvar att leva.

– Tack vare nya läkemedel har framstegen varit stora sedan början av 2000-talet. Det har faktiskt gjort KML-behandling både lättare och svårare, säger professor **Johan Richter**, en av Sveriges ledande experter på kronisk myeloisk leukemi.

Kronisk myeloisk leukemi, KML, är en ovanlig blodcancersjukdom med cirka 90 nya fall per år i Sverige. Två av tre nydiagnostiserade är över 50 år. Sjukdomen uppträcks vanligen i den så kallade kroniska fasen, då patienten oftast har milda eller inga symptom alls. Utan effektiv behandling blir sjukdomen efter en tid mer aggressiv och övergår i det som kallas en blastisk fas eller en blastkris. Då är andelen blastceller (omogna vita blodceller) i blodet och benmärgen så hög att kroppen inte klarar det längre. Prognosen är då dålig och det är därför viktigt att förhindra att sjukdomen går över till detta stadium.

Tidigare avled ungefär sju av tio KML-patienter inom fem år efter diagnosen.

– För nästan alla övergick sjukdomen så småningom i blastkris. Det var bara hos de yngre patienter som kunde transplanteras med stamceller som vi kunde bromsa sjukdomsutvecklingen, säger Johan Richter, professor och överläkare vid hematologikliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund, och fram till nyligen ordförande i Svenska KML-gruppen.*

REVOLUTIONERANDE UPPTÄCKT

Orsaken till sjukdomen är fortfarande okänd, men viktiga sjukdomsmekanismer har upptäckts under de senaste decennierna. Personer med KML har nämligen en förvärvad förändring i sina cancerceller, den så kallade Philadelphiakromosomen. Denna är resultatet av en translokation där kromosomerna 9 och 22 byter material med varandra. Detta leder till bildning av ett nytt, tumorspecifikt protein med enzymaktivitet, ett tyrosinkinase.

Upptäckten av Philadelphiakromosomen vid KML i början av 1960-talet var banbrytande. Forskarna hade länge disku-

terat ett eventuellt samband mellan cancer och kromosomförändringar, men detta var första gången som bevis för ett sådant samband publicerades.

Upptäckten ledde även fram till helt nya behandlingsmöjligheter för personer med KML. Det handlar om de tyrosinkinashämmare läkemedlen, där imatinib (Glivec) var det första. Vid den internationella hematologikonferensen ASH 2001 presenterades de första lovande resultaten för behandling av KML med imatinib. De förhoppningar som väcktes, infriades snart. Imatinib och de ytterligare tyrosinkinashämmare som senare tagits fram har revolutionerat behandlingen av KML. För de flesta patienter är sjukdomen i dag ett kroniskt tillstånd som de lever med under lång tid. Nio av tio är fortfarande i livet efter sju år.

– I dag kan vi ha en hög målsättning när vi inleder behandlingen av en nyligen diagnostiserad patient. Jag brukar direkt säga till patienten att ”målet med behandlingen är att sjukdomen inte ska förkorta ditt liv”, förklarar Johan Richter.

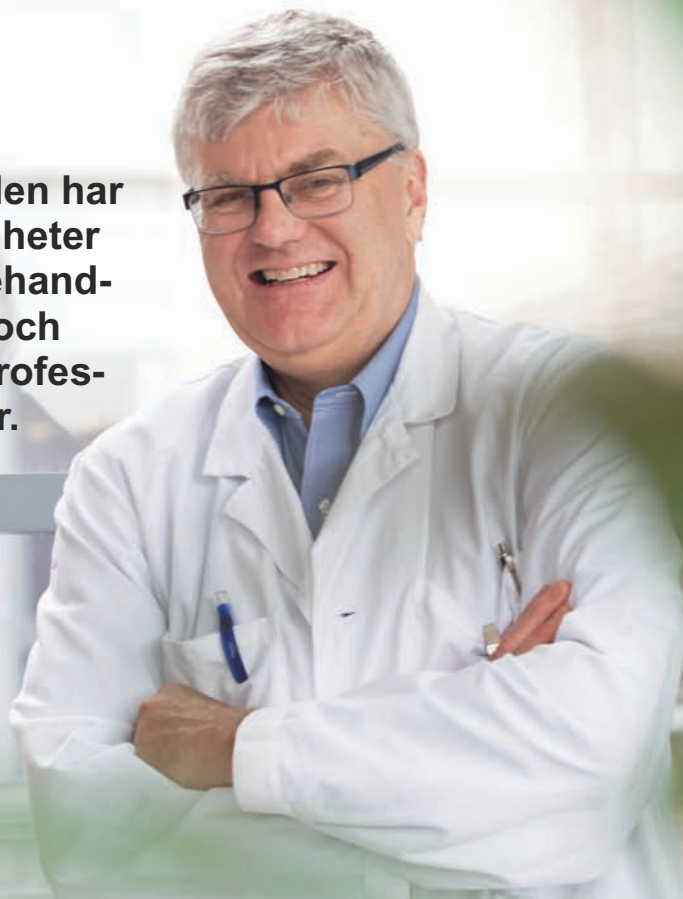
FLERA LÄKEMEDEL ATT VÄLJA MELLAN

Den enda behandling som hittills visats helt kunna bota kronisk myeloisk leukemi är allogen benmärgstransplantation. Eftersom de nya läkemedlen är så effektiva rekommenderas benmärgstransplantation dock bara för patienter som inte tolererar eller är resistent mot tyrosinkinashämmare och bedöms lämpliga för transplantation. Det senare gäller vanligen främst personer under 60-65 år.

– För omkring 2-3 procent av patienterna behöver vi fortfarande tillgripa transplantation, säger Johan Richter.

I övriga fall rekommenderar Svenska KML-gruppen någon av de två tyrosinkinashämmarna imatinib (Glivec) och nilo-

”De nya läkemedlen har gett fler valmöjligheter och gjort KML-behandling både lättare och svårare”, säger professor Johan Richter.



Tack vare framgångsrik behandling är det allt fler personer som lever med kronisk myeloisk leukemi. Johan Richter bedömer att det för närvarande finns mellan 1 200 och 1 300 personer i Sverige som har KML och de flesta behandlas med tyrosinkinashämmare.

tinib (Tasigna) som första linjens behandling i kronisk fas av sjukdomen. Ytterligare tre tyrosinkinashämmare är godkända och rekommenderas för andra och tredje linjens behandling, dasatinib (Sprycel), bosutinib (Bosulif) och ponatinib (Iclusig).

KOMPLEXA BESLUT

De fem tyrosinkinashämmare som för närvarande är tillgängliga skiljer sig på en del viktiga punkter från varandra. Det gäller bland annat biverkningsprofilen. Dels tolereras medlen olika väl av olika personer och dels har biverkningar som drabbar hjärta, kärl eller lungor efter längre tids användning rapporterats för några av preparaten.

– Eftersom det i de flesta fall handlar om en livslång behandling är det extra viktigt att väga in och följa biverkningarna när man väljer läkemedel. Livskvaliteten måste bli så god som möjligt och man måste vara medveten om att vissa biverkningar visar sig först efter lång tid, säger Johan Richter.

Om första linjens behandling inte hjälper, understryker KML-gruppen att det krävs en mutationsanalys. Hos en del av patienterna uppstår nämligen mutationer (genförändringar) i BCR-ABL1 och i dessa fall kan man behöva byta tyrosinkinashämmare för att få effekt mot sjukdomen.

Som Johan Richter sammanfattar läget; det har blivit både lättare och svårare att behandla KML-patienter.

– Tack vare att det nu finns flera tyrosinkinashämmare så har vi i dag större valmöjligheter. Samtidigt har behandlingsbesluten blivit mer komplexa. Det krävs noggranna överväganden för att välja rätt läkemedel till rätt patient.

Genom att behandlingen blivit så bra och överlevnaden så god är det allt fler personer som lever med kronisk myeloisk

leukemi. En studie om prevalens och incidens pågår i Sverige. Johan Richter bedömer att det för närvarande finns mellan 1 200 och 1 300 personer i Sverige som har KML och de flesta behandlas med tyrosinkinashämmare.

De kliniska forskarna har nu börjat undersöka om en del KML-patienter efter en tids behandling med god effekt kan klara sig utan läkemedel. I så kallade stoppstudier testar man att under strikt kontrollerade former avbryta läkemedelsbehandlingen om behandlingssvaret är mycket bra. Patienten följs noga och behandling sätts in på nytt vid minsta tecken på sjukdomsaktivitet. Svenska centra deltar i en stor europeisk stoppstudie med totalt 800 patienter, varav 120 svenska. Studien är nu stängd för nya patienter och utvärdering pågår.

– Det brukar visa sig inom sex månader ifall sjukdomen kommer tillbaka och det händer i omkring hälften av fallen. Nu försöker vi ta reda på om det finns specifika faktorer som avgör vilka patienter som kan avsluta behandlingen och vilka som inte kan göra det, säger Johan Richter.

– Jag hoppas och tror allt fler patienter i framtiden kommer att kunna avsluta behandlingen för gott. Sannolikt behöver dagens läkemedel kompletteras med nya om vi ska nå dit. Jag hoppas också att vi ska få bättre verktyg för att hjälpa den lilla grupp med avancerade sjukdomsformer som vi fortfarande har svårt att behandla framgångsrikt.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: PER LINDSTRÖM



* Den 22 april i år togs ordförandeskapet över av docent Leif Stenke, överläkare vid Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset.

NÄSTA GENOMBROTT PÅ LEUKEMIOMRÅDET – REDAN ETT FAKTUM?

Framgångarna inom behandling av kronisk myeloisk leukemi har varit den stora inspirationen på blodcancerområdet: Från att ha varit en diagnos med usel prognos och hög dödlighet har Glivec och därefter andra tyrosinkinashämmare förvandlat sjukdomen till ett behandlingsbart tillstånd där man rentav börjar våga tala om bot – eller åtminstone om behandlingsfri remission. Vilken hematologisk malignitet står på tur för ett liknande genombrott? I en intervju med Dagens Medicin för ett år sedan gav Håkan Mellstedt, professor i onkologisk bioterapi vid Karolinska Institutet, ett kvalificerat tips, nämligen kronisk lymfatisk leukemi, KLL.

”Förut var kronisk lymfatisk leukemi en tråkig sjukdom att behandla. Vi hade endast ett alternativ. I dag har vi ett tiotal olika alternativ.”

Och kanske håller han på att bli sannspådd. När ASCO, American Society of Clinical Oncology, tillkännagav Advance of the Year, 2014 års viktigaste kliniska framsteg, var det just behandlingen av KLL som lyftes fram. Dels pekar man på de två antikropparna obinutuzumab och ofatumumab, som ges vid tidigare obehandlad sjukdom, dels på BTK-hämmaren ibrutinib och PI3K-hämmaren idelalisib, som ges vid återfall eller när de vanliga terapierna inte längre förslår.

I samband med att studieresultaten för den senare presenterades i New England of Journal of Medicine i januari uttalade sig huvudprövaren Richard R. Furman, docent i hematologi och onkologi vid Weill Cornell Medical College i minst sagt optimistiska ordalag. För det första konstaterade han att konventionell KLL-behandling ofta är värre än sjukdomen i sig, med många och svåra biverkningar – till och med dödsfall. Det må så vara att KLL inte kommer att låta sig botas, menar Furman, men väl behandlas med en tablett som en kronisk sjukdom – ”ungefär som högt blodtryck”.

Men det kanske mest citerade av Furmans uttalanden var nog det om att ”Vi såg otroliga behandlingssvar. Cancern smälte bort snabbt, även hos patienter som inte hade svarat på cytostatika”. Liknande glada tillrop har hörts om ibrutinib vid behandling av terapiresistenta KLL och hos patienter som fått återfall. Och för nydiagnostiserade patienter är nu behandlingsarsenalen alltså förstärkt med två kraftfulla antikroppar.

De kommande åren lär visa om KLL är nästa framgångssaga. Ytterligare en indikation får vi i samband med den stundande EHA-kongressen i Wien.



HELENE WALLSKÄR

FOR THE NOW

FOR THE FUTURE

Ny
indikation

inom multipelt myelom

REVLIMID[®] (lenalidomid)

Första linjens behandling för långsiktig sjukdomskontroll¹

Revlimid är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation¹



Celgene AB
Kista Science Tower
Besöksadress:
Färögatan 33 164 51 Kista
Tel: 08-703 16 00
medinfo.se@celgene.com
www.celgene.se


Revlimid[®]
(lenalidomid)

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Revlimid[®] (lenalidomid), hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg ATC kod: L04AX04, Rx, F, Indikation: Revlimid är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. Revlimid är indicerat för behandling av patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbingar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, njursvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboembolism. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar (för 2,5 mg och 5 mg, även 7 kapslar). Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2015-03-17 **Celgene AB**, Kista Science Tower, 164 51 Kista, Tel: 08-703 16 00, Fax: 08-703 16 01

1. REVLIMID SPC 2015 NS-REV150005 May 2015

MÖT **BARNCANCERFONDENS** FORSKNINGSCHEF

”Vårt mål är att alla barn med cancer ska överleva”

Kerstin Sollerbrant tycker att hon har ett drömjobb. Hon är forskningschef på Barncancerfonden, som har satt som sitt mål arbete med att stödja forskning och utbildning om barncancer. Barncancerfonden vars m forskare.g finansieras självklart forskargruppatt utrota barncancer.

– Cancersjukdomarna är fortfarande den vanligaste dödsorsaken i åldrarna 1-14 år. Vårt mål är att alla ska överleva och att behandlingarna inte ska orsaka några sena komplikationer.

Varje år insjuknar omkring 300 barn i Sverige i en cancersjukdom. Det rör sig om många olika diagnoser, de två vanligaste är leukemier och hjärntumörer som står för ungefär en tredjedel vardera av barncancerfallen.

Överlevnaden för barn som drabbas av cancer har förbättrats snabbt under de senaste fem decennierna. I dag överlever i genomsnitt fyra femtedelar av barnen och är fortfarande friska efter fem år.

– Framstegen är enastående. Ändå är det samtidigt frustrerande att överlevnadskurvorna planar ut på 80 procent. Vi ger oss inte förrän vi når 100 procent! säger Kerstin Sollerbrant.

Att vara med och anta den utmaningen tillsammans med engagerade medarbetare är, tycker hon, ett av de roligaste jobb man kan ha.

– Jag hade faktiskt spanat in jobbet redan innan det blev ledigt!

Som ansvarig för Barncancerfondens arbete med att stödja forskning och utbildning om barncancer arbetar hon med en budget på omkring 200 miljoner kronor om året. En mindre del går till olika typer av utbildning, fortbildning och annan kompetensutveckling för läkare och sjuksköterskor inom barncancer vården. Barncancerfonden finansierar bland annat ST-läkartjänster och olika typer av praktiktjänstgöring.

DÄRFÖR BEHÖVS RIKTAD FORSKNING OM BARNCANCER

Det mesta av pengarna i forsknings- och utbildningsbudgeten går till forskning – grundforskning, translationell forskning,

kliniska studier och vårdforskning. Barncancerfondens ambition är att ha en god spridning när det gäller typen av forskning som får stöd och att exempelvis se till att inte forskning om mer ovanliga diagnoser glöms bort. Anslagsbesluten fattas av en forskningsnämnd och Kerstin Sollerbrant och hennes medarbetare hjälper till att förbereda besluten.

– En viktig arbetsuppgift är omvärldsbevakningen. Att förstå vilka forskningsbehov som finns och vad vi ska satsa på, säger hon.

Kerstin Sollerbrant får ibland frågan om det verkligen behövs en särskild organisation som arbetar med forskning och annan kunskapsutveckling kring cancer hos barn. Räcker det inte med en cancerfond i Sverige?

– Barncancerfonden behövs absolut. Barncancer och cancer hos vuxna är på många sätt väldigt olika. Hos barn har cancer exempelvis ofta helt andra orsaker än cancer hos vuxna. Barncancer beror inte på livsstilsfaktorer, som ju är en viktig cancerorsak bland vuxna, säger hon.

– Dessutom behövs ett aktivt arbete för att få läkemedelsföretagen att vilja satsa även på cancerläkemedel till barn. Vuxencancer är en stor marknad, men så är det inte med barncancer och företagen är inte alltid intresserade av att utveckla läkemedel för behandling av barn med cancer.

– Den kliniska forskningen på barncancerområdet har stannat av och det arbetar Barncancerfonden för att ändra på. Om inte forskningsresultaten utvecklas vidare till behandlingar så hjälper det inte hur mycket vi än forskar.

ENGAGEMANGET IMPONERAR

Antalet ansökningar till Barncancerfonden ökar för varje år. Det beror både på att Barncancerfonden numera tar emot ansökningar från hela Norden och på att fler forskare intresserar sig för barncancerområdet. År 2014 beviljades 40 procent av ansökningarna och 18 procent av det totala sökta beloppet.

– Vi skulle vilja både bevilja fler ansökningar och höja beloppen generellt.

GRUNDADES AV FÖRÄLDRAR TILL CANCERDRABBADE BARN

Barncancerfonden grundades 1982 av föräldrar till cancerdrabbade barn. Dess ändamål är att ge stöd till forskning om barncancer, stödja de drabbade barnen och deras familjer samt informera om barncancer.

Sedan starten har Barncancerfonden delat ut över två miljarder kronor till forskning om cancersjukdomar hos barn.

Barncancerfonden har en riksorganisation som bland annat sköter utdelningen av forskningsstöd och informationsarbete. Organisationen har även sex lokala föreningar som till stor del arbetar med familjestöd och vars verksamhet främst bygger på ideellt arbete.

Ansökningarna gäller för det mesta väldigt bra projekt, säger Kerstin Sollerbrant.

Hon är imponerad av det engagemang som hon möter, både hos forskarna och hos Barncancerfondens givare.

– Många barncancerforskare är forskare som verkligen känner ett kall. Och givarna är helt fantastiska. Många tar små eller stora egna insamlingsinitiativ för att kunna hjälpa till ännu mer, säger hon.

Barncancerfonden samlar in mer pengar för varje år och delar samtidigt ut mer pengar än vad som samlas in. Alla pengar som delas ut kommer från insamlade medel och deras avkastning.

– Vi ska inte samla pengar på hög utan försöka se till att de gör största möjliga nytta. Det är ett stort ansvar att svara upp mot givarnas förtroende.

KÄNNER FORSKNINGENS VARDAG

Kerstin Sollerbrant är docent i cell- och molekyllärbiologi och vid sidan av arbetet på Barncancerfonden leder hon en forskargrupp på Institutionen för Kvinnors och Barns hälsa vid Karolinska Institutet. Gruppen studerar bland annat lymfkärlnybildning vid normala och patologiska tillstånd, bland annat med hjälp av musmodeller.

– Det är kanske säkrast att påpeka att vi inte har några anslag från Barncancerfonden, inflikar Kerstin Sollerbrant.

Hon berättar att hon i arbetet som forskningschef har stor nytta av att själv vara forskare:

– Det är bra att förstå forskningens vardag när man sitter och bestämmer om pengar till forskning. Min egen erfarenhet gör till exempel att jag är starkt medveten om hur viktigt det är med en bra infrastruktur för forskningen, som exempelvis Barncancerregistret.

En annan av Barncancerfondens infrastruktursatsningar som hon är extra stolt över är BarnTumörBanken, en biobank med vävnadsprover från olika barntumörer.

– Den kommer att möjliggöra forskning som tidigare inte kunde göras och därmed hjälpa till att öka kunskapen om sjukdomsmekanismerna vid barncancer.

JOBBAR PÅ BÅDA SIDOR OM BRON

Forskarbanan var från början inget självklart yrkesval för Kerstin Sollerbrant. Det som först låg närmast till hands efter uppväxtåren med kommunala musikskolan var att bli musiklärare. Men hon tänkte om och utbildade sig i stället till laboratorieassistent (numera biomedicinsk analytiker), fick jobb vid ett företag inriktat på molekyllär diagnostik, läste in kemistlinjen och flyttade över till det stora läkemedelsbolaget Kabi-Gen (nuvarande Biovitrum).

I början av 1990-talet påbörjade hon forskarstudier vid Karolinska Institutet och 1996 disputerade hon på en avhandling om mekanismerna när adenovirus tar över en värdcell. Därpå följde inte mindre än tre post doc-tjänstgöringar – i Paris, på KI och slutligen vid Ludwig-institutet för cancerforskning i Stockholm. Vid Ludwiginstitutet fortsatte hon efter post doc-tiden som forskare fram till 2008. Då tillträdde hon jobbet som chef för forskningsavdelningen vid Barncancerfonden och ungefär samtidigt sitt nuvarande forskarjobb på KI.

Fyra dagar i veckan arbetar hon på Barncancerfonden på Hälsingegatan i Stockholm och arbetsveckans femte dag på KI på andra sidan Solnabron.

– Det är svårt att hinna med forskningen, erkänner hon. Det är frustrerande, men jag vill inte klaga för båda mina jobb är jätteroliga och de kompletterar varandra så bra.

Lösningen blir att ägna många kvällar och helger åt forskningsjobbet och att kombinera detta med att vara med familjen. Denna består av man, två barn på 12 respektive 16 år samt två kaniner.

– Barnen är ju ganska självgående nu, men jag vill vara där när de behöver mig, säger hon.

När hon har tid för fritidsintressen så läser hon gärna även annat än vetenskapliga studier och är med i en bokklubb. Musiken är också fortfarande viktig för henne och hon beskriver sig som en musikalisk allätare.

– Om jag hade haft tid så skulle jag ha lyssnat mer på musik. Det ger så mycket.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: BOSSE JOHANSSON



ÖVERSIKT ÖVER CYTOSTATIKA- BEHANDLING VID MALIGNT MESOTELIOM



MPM är en aggressiv tumör med dålig prognos. Tumören har en höggradigt invasiv tillväxt som påverkar omgivande vävnader, även om den har en låg tendens att bilda metastaser. Medianöverlevnad (OS) vid lokalt framskriden eller metastatisk sjukdom utan behandling har under 80- och 90-talet varit 4-13 månader och effektiv behandling har saknats.

Multimodal behandling som kombinerar cytostatika, kirurgi och strålbehandling är ett fungerande alternativ endast för en mycket liten selekterad undergrupp av patienter. Systemisk behandling utgör det huvudsakliga behandlingsalternativet.

Tumörens unika tillväxtsätt försvårar bedömning av tumörrespons. Detta, samt den relativa sällsyntheten hos MPM har gjort behandlingsstudier komplicerade.

Det senaste decenniet har prognosen för patienter med MPM förbättrats genom bättre cytostatikabehandling, utbyggd palliativ vård samt nya diagnostiska metoder. Denna

översikt syftar till att beskriva tillgängliga randomiserade studier avseende systemisk medicinsk behandling för denna patientkategori.

MATERIAL OCH METODER

Vi sökte efter randomiserade studier som jämförde olika systemiska medicinska behandlingar eller systemiska medicinska behandlingar i relation till "best supportive care" (BSC). Vi uteslöt studier som inkluderade kirurgisk behandling och/eller strålbehandling. Vi uteslöt också alla icke-randomiserade studier, studier som inte var skrivna på engelska samt studier där majoriteten av patienterna inte led av MPM.

Studierna identifierades genom en systematisk sökning av Medline och www.clinicaltrials.gov fram till och med oktober 2014. Dessutom sökte vi systematiskt igenom referenserna i alla översiktsartiklar om MPM som publicerats sedan 2006.



En ny översiktsstudie har granskat det vetenskapliga underlaget för cytostatika-behandling vid malignt pleuralt mesoteliom. Malignt pleuralt mesoteliom (MPM) är en relativt sällsynt malign sjukdom och i Sverige insjuknar drygt 100 patienter årligen av MPM. **Carl Blomberg**, överläkare, Lungenheten, Gävle sjukhus redogör för studien.

RESULTAT

Vi hittade 12 randomiserade studier av MPM som motsvarade våra urvalskrav, 10 studier av cytostatika-naiva patienter som omfattade mellan 16 och 448 patienter och två studier av andra linjens-behandling av MPM som omfattade 222-243 patienter. Vi fann också fyra abstracts avseende opublicerade randomiserade studier av systemisk behandling av MPM. Studierna av cytostatika-naiva patienter inkluderade tre stycken randomiserade fas III-studier och sju randomiserade fas II-studier. De två studierna avseende andra linjens-behandling utgjordes av randomiserade fas III-studier. Endast en av första linjens-behandlingsstudierna och de två andra linjens-studierna jämförde systemisk behandling i relation till BSC.

Merparten av studierna tillät patienter med performance status (PS) 0-2 (alternativt Karnofsky score ≥ 70) att delta, men i samtliga studier fanns det endast ett fåtal patienter med PS 2 eller Karnofsky score 70. Kriterierna för bedömning av tumörrespons varierade mellan de olika studierna, även om

merparten av studierna använde de två radiologiska mätsystemen RECIST eller modified RECIST. Endast tre av de tolv studierna rapporterade utvärdering av livskvalitet (QoL), även om alla studierna utom en har beskrivit behandlingsbiverkningar.

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING

De få randomiserade studier som genomfördes på 80- och 90-talen var små och hade inte tillräcklig "power" för att påvisa några avgörande slutsatser. **Vogelzang *et al.***⁶ publicerade 2003 en studie som utvärderade 448 patienter som randomiserats till antingen cisplatin och pemetrexed eller till enbart cisplatin (EMPHACIS-studien). OS för behandlingsarmen pemetrexed/cisplatin var 12,1 månader jämfört med 9,3 månader i kontrollarmen ($p=0,02$). TTPD var avsevärt längre i behandlingsarmen pemetrexed/cisplatin (5,7 månader jämfört med 3,9 månader; $p=0,001$). RR var 41,3% i behandlingsarmen pemetrexed/cisplatin jämfört med 16,7% i behandlings-

”Det finns idag ingen rutinmässig terapi för andra linjens behandling av mesoteliom eftersom det inte finns tillräckliga bevis för någon sådan rekommendation.”

armen cisplatin ($p < 0,0001$). Sedan 117 patienter hade inkluderats i studien, justerades försöksmodellen för att låta patienterna i armen som behandlats med pemetrexed få tillskott av folsyra och vitamin B12 för att minska toxiciteten. Skillnaderna i OS var mest slående hos de patienter som fått tillskott av folsyra och vitamin B12 (13,2 månader jämfört med 9,4 månader). Av 574 patienter som gav sitt skriftliga medgivande, var det endast 456 som genomgick randomiserad behandling. Skälen till att 118 patienter försvann mellan medgivande och randomisering framgår ej av studien. QoL beskrivs ej i studien, men ”Lung Cancer symptom Scale” användes och livskvalitetsdata presenterades vid American Society of Clinical Oncology meeting 2002^{7,8}. Andnöd och smärta minskade signifikant hos patienterna i pemetrexed-behandlingsarmen.

I en fas III-studie randomiserade Van Meerbeek *et al.*⁹ 250 patienter till cisplatin och raltitrexed eller till enbart cisplatin. Medianöverlevnaden för cisplatin/raltitrexed-armen var 11,4 månader jämfört med 8,8 månader i cisplatinarmen ($p = 0,048$). RR (24% jämfört med 14%, $p = 0,056$). Progressionsfri överlevnad (PFS) (5,3 månader jämfört med 4,0 månader; $p = 0,058$) var bättre för cisplatin/raltitrexed-armen men ej statistiskt signifikant. Ingen skillnad i QoL observerades.

Muers *et al.*¹⁰ utvärderade 409 patienter som randomiserats till aktiv symtomkontroll (ASC) eller till ASC samt mitomycin, vinblastin och lågdos cisplatin (50mg/m²) (MVP) eller till ASC samt vinorelbin. Patienterna inkluderades i studien mellan 2001 och 2006, och i enlighet med studieplanen behövdes totalt 840 patienter (280 i varje grupp). På grund av långsam inklusionstakt justerades studiens utförande under 2004, och de båda cytostatika-armarna kombinerades inför analys. RR bedömdes inte systematiskt utan behandlande kliniker tillfrågades om de ansåg att tumören hade förbättrats eller ej. Med denna mätmetod hade 14% av ASC-patienterna förbättrat sitt tillstånd, medan detsamma gällde för 29% av MVP-patienterna och 31% av vinorelbinpatienterna, 15 veckor efter randomisering. Ingen signifikant överlevnadsfördel kunde noteras vid jämförelse av de gemensamma cytostatika-armarna och ASC-armen. Medianöverlevnaden var 7,6 månader hos ASC-patienterna och 9,5 månader hos vinorelbinpatienterna, med en överlevnadsfördel för vinorelbin jämfört med ASC med två månader (riskkvot (HR)=0,80; (0,63–1,02); $p = 0,08$), även om denna fördel inte kunde påvisas i MVP-armen. Det fanns ingen signifikant fördel vad gällde QoL vid jämförelse av de två behandlings-armarna.

Kindler *et al.*¹¹ utvärderade 108 patienter som randomiserats till antingen cisplatin/gemcitabin och bevacizumab eller till cisplatin/gemcitabin och placebo. Median-PFS var 6,9 månader för bevacizumab-armen, och 6,0 månader för placebo-armen. Generell mediantid för total överlevnad var 15,6 och 14,7 månader för bevacizumab- respektive placebo-armarna, ($p = 0,91$), och bevacizumab kunde inte åstadkomma någon signifikant ökning av OS.

Habib *et al.*¹² randomiserade 40 patienter för att jämföra cisplatin/gemcitabin med karboplatin/pemetrexed. Det fanns ingen signifikant skillnad i OS vid jämförelse av de två armarna, men RR var överlägsen i karboplatin/pemetrexed-armen ($p = 0,041$).

Krug *et al.*¹³ utvärderade 63 patienter som randomiserats till cisplatin/pemetrexed med eller utan CBP501. CBP501 är en syntetisk dodekapeptid, som ökar upptaget av cisplatin i tumörceller. Det fanns ingen signifikant fördel vad gällde RR eller OS vid jämförelse av de två armarna. Median-OS var 13,3 månader i CBP501-armen och 12,8 månader i placeboarmen.

I en opublicerad studie utvärderade Millenson *et al.*¹⁴ 29 patienter som randomiserats till pemetrexed och karboplatin eller till pemetrexed och gemcitabin. I pemetrexed/karboplatin-armen, var median-OS 13 månader (95% konfidensintervall (CI)= 5,6–21,9 månader) och RR 19%. Median-OS var sex månader i pemetrexed/gemcitabin-armen, (95% CI=3,9–14,0 månader) och RR 0%. Författarna drog slutsatsen att det inte fanns bevis som stödde vidare studier av kombinationen pemetrexed/gemcitabin i förstalinjens behandling av MPM.

I en annan opublicerad studie, undersökte Szlosarek *et al.*¹⁵ 214 patienter med MPM, av vilka uppskattningsvis hälften var kemoterapi-naiva och hälften var tidigare behandlade med platinabaserad kombinationscytostatika. Av dessa hade 68 patienter tumörer med icke existerande eller lågt argininosuccinate synthase 1 (ASS1) vid immunhistokemi. De 68 patienterna randomiserades (2:1) till antingen argininhämmaren pegylated arginine deiminase (ADI-PEG20) eller till best supportive care (BSC). Genomsnittlig OS var 12,8 månader för patienter som valts ut för BSC och 14,5 månader för de som också fick ADI-PEG 20 ($p = 0,53$). Median-PFS ökade från 1,9 månader med BSC till 3,2 månader med tillägg av ADI-PEG 20 (HR=0,51; $p = 0,012$).

ANDRA LINJENS BEHANDLING

Jassem *et al.*¹⁶ randomiserade 243 patienter till antingen pemetrexed eller BSC. Patienterna hade fått återfall efter första linjens kemoterapi (som inte omfattat pemetrexed). Ingen signifikant skillnad sågs i OS sågs mellan behandlingsalternativen. OS 8,4 månader för pemetrexed och 9,7 månader för BSC. Partiell respons noterades hos 18,7% i pemetrexed-armen och hos 1,7% i BSC-armen. Pemetrexed åstadkom en signifikant ökning av median-PFS (3,6 månader jämfört med 1,5 månader). Efterbehandling med kemoterapi var avsevärt mer omfattande bland BSC-patienter jämfört med pemetrexed-patienterna (51,7% jämfört med 28,5%, respektive). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan armarna vad gällde QoL.

Buikhusen *et al.*¹⁷ randomiserade 222 patienter till talidomid eller till aktivt stödjande vård (ASC). Patienterna hade

Pamorelin är den mest använda GnRH-analogen vid val av administrering var 6:e månad*



Pamorelin finns som:

1 månad	3,75mg
3 månader	11,25mg
6 månader	22,5mg

*IMS jan 2015

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonatropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad 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 22,5 mg. **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 2013-10-15, 2013-04-11 respektive 2013-04-11. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

PAM-2015-9

tidigare genomgått som minst fyra cykler av första linjens-behandling innehållande åtminstone pemetrexed. Det fanns ingen signifikant skillnad i PFS eller OS mellan armarna (OS=10,6 månader för talidomid och 12,9 månader för ASC, respektive). Ingen analys av QoL rapporterades.

Reck *et al.*¹⁸ randomiserade 413 patienter i en opublicerad studie, med doxorubicin med eller utan ranpimase (Onconase). En linjes kemoterapi tilläts före behandlingen. Totalt fanns ingen signifikant överlevnadsfördel i studien, men vid en tidigare planerad analys av en subgrupp som omfattade 130 förbehandlade patienter återfanns en signifikant överlevnadsfördel i doxorubicin/ranpimase-armen (10,5 månader jämfört med 9,0 månader).

I den hittills största randomiserade studien som är opublicerad, randomiserade Krug *et al.*¹⁹ 661 patienter med antingen vorinostat eller placebo. Patienterna hade progress av MPM efter att tidigare behandlats med 1-2 cytostatikabehandlingar, innehållande pemetrexed och antingen cisplatin eller karboplatin. Det fanns ingen signifikant skillnad i OS mellan vorinostat- och placeboarmarna (30,7 veckor jämfört med 27,1 veckor). PFS var något bättre i vorinostatarmen (6,3 jämfört med 6,1 veckor; $p < 0,001$). Det fanns ingen skillnad mellan armarna vad gällde RR.

”Det råder fortfarande brist på högkvalitativa studier kring vilken roll som systemisk behandling spelar vid behandling av MPM.”

DISKUSSION

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM) är en relativt sällsynt malign sjukdom som huvudsakligen uppträder i lungsåcken. Trots att det är en mycket aggressiv tumörbildning har överlevnaden ökat till 9–17 månader under senare år. Med hjälp av fas III-studierna som rapporterades i mitten av 2000-talets första årtionde, etablerades en ny standard för cytostatikabehandling av MPM med en kombinationsterapi med cisplatin och pemetrexed. Det har varit svårt att utveckla nya behandlingsstrategier på grund av den relativa sällsyntheten hos denna tumör.

Det finns flera sätt att bedöma kliniska fördelar av tumörbehandling; RR, ”disease control rate” (CDR), PFS och OS. OS har utgjort huvudsaklig endpoint i samtida randomiserade försök. Både RR och PFS har använts som surrogat för effektivitet i äldre studier. I MPM-studier finns det två radiologiska mätsystem som bedöms med hjälp av datortomografi: RECIST och modified RECIST. Modified RECIST mäter lungsåckssvälen eller tumörtjockleken lodrätt i förhållande till bröstkorgsväggen på två ställen och på tre separata nivåer vid en CT thorax. Summan av dessa sex mått används för att definiera responsen med hjälp av RECIST-kriterier. På grund av svårigheten att bedöma responsen hos mesoteliom,

bör man dock vara extra försiktig vid jämförelser av RR mellan icke-randomiserade mesoteliomstudier.

Inom första linjens behandling av malignt mesoteliom finns bara en enda studie som jämför medicinsk systemisk behandling med BSC. Studien kunde inte påvisa någon statistiskt signifikant förbättring av OS eller QoL. Därmed finns det inga absoluta bevis för att medicinsk behandling är överlägsen BSC vad gäller OS och QoL. Dock, under förutsättning att cisplatin som singel-behandling inte minskar OS, vilket verkar mycket osannolikt, finns det signifikanta bevis för att kombinationsbehandlingen med cisplatin och en antifolat (pemetrexed eller raltitrexed) förlänger OS. I äldre, icke-randomiserade studier framstod behandling med cisplatin som den singel-behandling som var den mest aktiva och effektiva cytostatikabehandlingen i jämförelse med andra singel-behandlingar. Förbättringen av OS i kombinationsbehandlingsarmen i EMPHACIS-studien var ungefär densamma som i cisplatin/raltitrexed-studien (2,8 månader jämfört med 2,6 månader). Däremot såg man en signifikant förbättring av RR och PFS samt även QoL vad gällde andfäddhet och smärta i EMPHACIS-studien, till skillnad från i cisplatin/raltitrexed-studien. Skillnaderna mellan cisplatin/pemetrexed och cisplatin/raltitrexed skulle eventuellt kunna bero på skillnader i studiernas ”power”, men sedan 2003 har kombinationsbehandlingen med cisplatin och pemetrexed utgjort standarden för cytostatikabehandling av MPM.

Kombinationen karboplatin/pemetrexed ersätter ibland cisplatin/pemetrexed för att minska toxiciteten. Det finns inga randomiserade bevis som stödjer denna ersättningsmodell, men det finns icke-randomiserade studier och analyser som ger stöd för att detta skulle kunna vara ett behandlingsalternativ om cisplatin-toxiciteten är problematisk. I studien av Habib *et al.*¹³ fanns det en signifikant förhöjd RR till fördel för karboplatin/pemetrexed jämfört med cisplatin/gemcitabin.

Kindlers *et al.* studie¹² av cisplatin/gemcitabin med eller utan bevacizumab är intressant eftersom median-OS var uppskattningsvis 15 månader för båda behandlingsarmarna, ett resultat som överstiger den OS som iakttogs för cisplatin/pemetrexed. Detta kan spegla skillnader i patienturval, behandlingserfarenhet och påverkan från efterföljande behandlingar mellan studierna. Patienter som genomgick behandling med blodförtunnande medel uteslöts från Kindlers studie, vilket kan ha medfört en urvalsselektion. På grund av den höga kostnaden finns pemetrexed inte tillgängligt för en del patienter i länder med begränsad hälsovård, och det finns därför en pågående randomiserad fas II-studie i Slovenien som jämför cisplatin/pemetrexed med cisplatin/gemcitabin.

Det finns förhållandevis få patienter med performance status 2, alternativt Karnofsky score = 70 inkluderade i de randomiserade studierna. Det är därför oklart huruvida dessa patienter drar nytta av systemisk behandling eller ej.

I andra linjens behandling av malignt mesoteliom finns inga bevis för att systemisk behandling är överlägsen BSC vad gäller OS eller QoL. I den studie som utfördes av Jassem *et al.*¹⁷ gav pemetrexed en signifikant ökning av PFS men förbättrade inte OS eller QoL. Thalidomid, ranpimase/doxorubicin och vorinostat har inte uppvisat några betydande positiva effekter jämfört med BSC. Det finns idag ingen rutin-

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



X Skelettmetastaser?^{1,2}

I **ALSYMPCA** hade patienterna ≥ 2 skelettmetastaser. Positiva lymfkörtlar < 3 cm i diameter (korta axeln) var tillåtna. Kända visceral metastaser var exklusionskriterium.

X Första tecknen på symtom?^{1,2}

I **ALSYMPCA** definierades symtom som regelbunden användning av analgetika eller behov av extern strålbehandling (EBRT)^a.

Användning av analgetika vid inklusion (för Xofigo-patienterna): 42 % använde smärtstillande motsvarande paracetamol eller NSAID-preparat, 57 % använde opioider.

Överväg **Xofigo®** för att förlänga överlevnaden^{1,b}

ALSYMPCA vanligste biverkningar:

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 %).^{1,2}

NLT:s rekommendation

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att: överväga behandling med Xofigo till patienter med symptomgivande metastasbörda i skelettet.³

a. Extern strålbehandling riktad mot smärtande skelettmetastaser.
b. Vid kastrationsresistent prostatacancer.

Ref: 1. Xofigo® (radium Ra-223-diklorid) solution for injection produktresumé (SPC). 01/2015. 2. Parker C, et al. NEJM. 2013;369(3):213–23. 3. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande Xofigo® (Radium-223): [http://www.janus-info.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-\(Xofigo\)-140828_2.pdf](http://www.janus-info.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-(Xofigo)-140828_2.pdf)

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

www.xofigo.se

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, uppkastningar. 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:** Januari 2015. L.SE.02.2015.1565

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Bayer HealthCare

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

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION

mässig terapi för andra linjens behandling av mesoteliom eftersom det inte finns tillräckliga bevis för någon sådan rekommendation. De vanligast förekommande behandlingsalternativen i andra linjen inkluderar pemetrexed, vinorelbin eller gemcitabin som singelbehandling.

I svenska nationella vårdprogrammet för lungcancer 2015 föreslås att hos patienter som responderat på kemoterapi i första linjen, radiologiskt och/eller med symtomlindring och där tumörprogression visar sig 3–4 månader eller senare efter avslutad behandling, kan man överväga att upprepa behandlingen med platinum plus pemetrexed.

Sammanfattningsvis finns det signifikanta bevis som stödjer behandling av MPM hos patienter med god funktionsstatus (PS 0–1) med kombinationen cisplatin och en antifolat som första linjens behandling. Det råder fortfarande brist på högkvalitativa studier kring vilken roll som systemisk behandling spelar vid behandling av MPM och ytterligare studier behövs. Många nya studier pågår och vidare framsteg emotses förväntansfullt.

ACKNOWLEDGEMENTS

Tack till våra medförfattare Michael Bergqvist, Professor, Överläkare, Onkologkliniken Gävle, Institutionen för strålningsvetenskap Umeå Universitet, Per Edlund, Överläkare, Onkologkliniken Gävle, Linda Adwall, MD, Specialistläkare, Kirurgkliniken UAS, Simon Ekman, MD, Överläkare Onkologkliniken UAS och Daniel Brattström MD, Överläkare, Onkologkliniken UAS.

REFERENSER (Utförligare referenslista återfinns i referensartikel 1. Blomberg *et al.*)

1. Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, Edlund P, Bergqvist M, Adwall L, Ekman S, Brattström D, Bergström S: Randomized trials of systemic medically treated malignant mesothelioma: A systematic review. *Anticancer Research* 35, 2015.
2. Sorensen PG, Bach F, Bork E och Hansen HH: Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 69: 1431–1432, 1985.
3. Cantwell BM, Franks CR och Harris AL: A phase II study of the platinum analogues JM8 and JM9 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 18: 286–288, 1986.
4. Samson MK, Wasser LP, Borden EC, Wanebo HJ, Creech RH, Phillips M och Baker LH: Randomized comparison of cyclophosphamide, imidazole carboxamide, and Adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced stage malignant mesothelioma: a Sarcoma Intergroup Study. *J Clin Oncol* 5: 86–91, 1987.
5. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Modas C, Herndon JE 2nd, Aisner J, Ellison RR och Leone L: Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 11: 1559–1565, 1993.
6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C och Paoletti P: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636–2644, 2003.
7. Boyer MJ, Jassem J och Liepa AM: Symptom and quality of life advantages for pemetrexed + cisplatin versus cisplatin in treatment of malignant pleural mesothelioma (abstract). *Lung Cancer* 41: S19, (suppl 2) 2003.

8. Vogelzang NJ, Rusthoven J och Paoletti P: Phase III single-blinded study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin alone in chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: A5, 2002.
9. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C och Giaccone G: Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 23: 6881–6889, 2005.
10. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, Nicholson AG, O'Brien M, Peake M, Rudd R, Snee M, Steele J, Girling DJ, Nankivell M, Pugh C och Parmar MK: Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 371: 1685–94, 2008.
11. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR Lu C, Krug LM, Stevenson JP, Jänne PA, Quinn DI, Koczywas MN, Brahmer JR, Albain KS, Taber DA, Armato SG 3rd, Vogelzang NJ, Chen HX, Stadler WM och Vokes EE: Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 30: 2509–15, 2012.
12. Habib EE och Fahmy ES: Chemotherapy management of malignant pleural mesothelioma: a phase II study comparing two popular chemotherapy regimes. *Clin Transl Oncol* 15: 965–968, 2013.
13. Krug LM, Wozniak AJ, Kindler HL Feld R, Koczywas M, Morero JL, Rodriguez CP, Ross HJ, Bauman JE, Orlov SV, Ruckdeschel JC, Mita AC, Fein L, He X, Hall R, Kawabe T och Sharma S: Randomized phase II trial of pemetrexed/cisplatin with or without CBP501 in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 85: 429–34, 2014.
14. Millenson MM, Lee J, Hanna NH, Langer J, Hoang T, Graham DL, Okuno SH och Schilleret JH: Pemetrexed plus gemcitabine or carboplatin in patients with advanced malignant mesothelioma: A randomized phase II trial (abstract). *J Clin Oncol* 28, (suppl; abstr e18053), 2010.
15. Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer JF, Lind MJ, Bomalaski JS, Fennell DA och Hackshawet A: Randomized trial of arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 32: 5s (suppl; abstr 7507), 2014.
16. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, Blatter J, Adachi S, Hanauske A och Manegold C: Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 26: 1698–704, 2008.
17. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD Korse CM, van Klaveren RJ, Schramel FM, Pavlakakis N, Nowak AK, Custers FL, Schouwink JH, Gans SJ, Groen HJ, Strankinga WF och Baas P: Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 14: 543–51, 2013.
18. Reck M, Krzakowski M, Jassem J, Eschbach C, Kozilewski J, Costanzi JJ, Gatzemeier U, Shogen K och von Pawel J: Randomized, multicenter phase III study of ranpirnase plus doxorubicin versus doxorubicin in patients with unresectable malignant mesothelioma *J Clin Oncol* 27: 15s (suppl; abstr 7507), 2009.
19. Krug LM, Kindler H, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, Lubiniecki GM, Sun X, Smith M och Baas P: Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have failed prior pemetrexed and either cisplatin or carboplatin therapy: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Eur J Cancer* 47, 2–3, 2011.

STILL ACHIEVING

Nu mer än fyra års uppföljning med ZYTIGA® plus prednisolon som första linjens behandling vid mCRPC¹

- 34,7 månaders medianöverlevnad, samt signifikant överlevnadsvinst på 4,4 månader jämfört med prednisolon enbart
- 10 månaders förlängd tid till behov av opioider 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 tabletter. Vita till benvita, ovala tabletter, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tabletter på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. Den rekommenderade dosen av prednison eller prednisolon är 10 mg dagligen. **ATC-kod:** L02BX03 Receptbelagt. Ej Förmån. **Indikation:** ZYTIGA är tillsammans med prednison 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

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

 **Zytiga®**
abiraterone acetate
Time for life

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

TABELL I. RANDOMISERADE STUDIER AV SYSTEMISKT BEHANDLAT MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM

Författare	Antal patienter	Regim	Histologi Epi/Sar/Blandad/ Övrigt %	PS 2 (%) /KS	Median-ålder
Krug <i>et al.</i> , 2014 ¹³	63	Pem500mg/m ² +Cis 75mg/m ² + CBP50125mg/m ²	75/15/10/0	PS2=3%	64 år
		<i>jämfört med</i> Pem500mg/m ² +Cis 75mg/m ²	70/22/9/0	PS2=0%	66 år
Habib <i>et al.</i> , 2013 ¹²	40	Pem500mg/m ² +CarboAUC5mg/mL7min, bothq3wk	79/0/21/0	PS2=11%	52 år
		<i>jämfört med</i> Cis80mg/m ² + Gem1000mg/m ² (d.1,8,15), bothq4wk	62/0/38/0	PS2=24%	62 år
Kindler <i>et al.</i> , 2012 ¹¹	108	Cis75mg/m ² +Gem1250mg/m ² (d.1+8) +Bev15mg/kgq3wk	74/0/0/26	PS2=0%	62 år
		<i>jämfört med</i> Cis75mg/m ² +Gem1250mg/m	67/0/0/33	PS2=0%	65 år
Muers <i>et al.</i> , 2008 ¹⁰	409	Aktiv symptomkontroll (ASC)	74/0/8/18	PS2=13%	65 år
		<i>jämfört med</i> ASC +MVP(6/6/50mg/m ² q3W x4cykel)	74/0/10/16	PS2=14%	65 år
		Eller ASC +vinorelbin	73/0/13/14	PS2=15%	65 år
Van Meerbeek <i>et al.</i> , 2005 ⁹	250	Ral3mg/m ² +Cis80 mg/m ² , bothd1 q3wk	75/14/4/7	PS2=13%	58 år
		<i>jämfört med</i> Cis80mg/m ² d1q3wk	60/24/6/1		59 år
Vogelzang <i>et al.</i> , 2003 ⁸	448	Pem500mg/m ² +Cis 75mg/m ² , bothd1 q3wk	69/8/16/7	KS<80:37%	61 år
		<i>jämfört med</i> Cis75mg/m ² d1q3wk	69/11/16/4	KS<80:31%	60 år
Chahinian <i>et al.</i> , 1993 ⁵	70	Cis75mg/m ² +Mit10 mg/m ² q4wk	69/0/0/31	PS2=26%	37% >60 år
		<i>jämfört med</i> Cis75mg/m ² +Dx60 mg/m ² q4wk	69/0/0/31	PS2=14%	62% >60 år
Samson <i>et al.</i> , 1987 ⁴	76	Cy500mg/m ² +Dx 50mg/m ² d1q3wk	45/17/19/19	PS2=16%	56 år
		<i>jämfört med</i> Cy+Dx som ovan+ IC250mg/m ² d1-5	52/8/12/28	PS2=22%	62 år
Cantwell <i>et al.</i> , 1986 ³	16	Carbo:400mg/m ² månatligen	Ej angivet	Median PS=2	58 år
		<i>jämfört med</i> JM9:300mg/m ² månatligen		Median PS=2	58 år
Sorensen <i>et al.</i> , 1985 ²	30	Dx60mg/m ² q3wk	Generellt	PS2=0%	Ej angivet
		<i>jämfört med</i> Cy1500mg/m ² q3wk	28/22/50/0		
		Alla patienter behandlades med den alternativa medicinen i händelse av sjukdomsprogression			
ANDRA LINJENS BEHANDLING					
Buikhuisen <i>et al.</i> , 2013 ¹⁷	222	Thalid200mg dagl. +BSC	86/0/0/14	PS2=4%	64 år
		<i>jämfört med</i> BSC	85/0/0/15	PS2=2%	64 år
Jassem <i>et al.</i> , 2008 ¹⁶	243	Pem500 mg/m ² q3wk +BSC	73/0/0/27	KS50-80:50%	60 år
		<i>jämfört med</i> BSC	72/0/0/28	KS50-80:43%	61 år

ASC, aktiv symptomkontroll; Bev, bevacizumab; BSC, best supportive care; Carbo, karboplatin; Cis, cisplatin; Cy, cyclofosfamid; Dx, doxorubicin; Epi, epitel; Gem, gemcitabin , Hematox, hematologisk toxicitet; IS, dakarbazin; JM9, platinaanalog; KS, Karnofsky score; Mit, mitomycin; MVP, mitomycin +

	ORR (%)	PFS/TPPD	OS	Hematox, Grad 3 / 4 (%)	Dominerande icke-hematox Grad 3 / 4 (%)	QoL
	31%	5,1 månader	13,3 månader	Anemi 8% Leukopeni 6%	Fatigue 18% Dehydrering10%	Ej angivet
	10%	3,4 månader	12,8 månader	Anemi 4% Leukopeni 4%	Fatigue 13% Dehydrering 17%	
	79%	Ej angivet	Kumulativ överlevnad efter 18 månader var 57,8%	Leukopeni 10% Trombocytopeni 5%	Ingen Illamående 33%	Ej angivet
	48%		<i>jämfört med</i> 41%	Leukopeni 38% Trombocytopeni 14%	Hörselnedsättning5%	
	24%	6,9 månader	15,6 månader	Neutropeni 41% Trombocytopeni 38%	Hypertoni 23% Ventrombos 17%	Ej angivet
	21%	6,0 månader	14,7 månader	Neutropeni 40% Trombocytopeni 25%	Hypertoni 9% Ventrombos 9%	
	14%	5,1 månader	7,6 månader	Ej angivet	Andnöd 34% Bröstsmärtor 27%	Ingen signifikant skillnad mellan armarna
	29%	5,1 månader	NS från ASC	Ej angivet	Andnöd 31% Letargi 27%	
	31%	6,2 månader	9,5 månader	Neutropeni 41%	Andnöd 29% Letargi 24%	
	24%	5,3 månader	11,4 månader	Anemi (3%) Neutropeni 16%	Illamående (14%), Fatigue (12%)	Ingen signifikant skillnad mellan armarna
	14%	4,0 månader	8,8 månader	Anemi (2%) Neutropeni (8%)	Illamående (10%), Fatigue (6%)	
	41%	5,7 månader	12,1 månader	Trombocytopeni 6% Neutropeni 28%	Illamående (15%), Fatigue (10%)	Ej angivet (Minskad smärta och andnöd i Pem + Cis-armen)
	17%	3,9 månader	9,3 månader	Neutropeni 2%	Illamående (6%), Fatigue (9%)	
	26% <i>jämfört med</i> 14%	3,6 månader <i>jämfört med</i> 4,8 månader	7,7 månader <i>jämfört med</i> 8,8 månader	Trombocytopeni 43% Anemi 29%	Illamående 23% Viktnedgång 26%	Ej angivet
				Leukopeni 46% Anemi 40%	Illamående 26% Viktnedgång 20%	
	11%	3,2 månader	6,7 månader	Leukopeni 38%	Ej angivet	Ej angivet
	13%	2,1 månader	5,5 månader	Leukopeni 46%		
	22%	Ej angivet	Ej angivet	Ingen	Illamående 16%	Ej angivet
	0%			Anemi 6%	Illamående 31%	
	0% <i>resp.</i> 0%	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet
	Ej angivet	3,6 månader	10,6 månader	Neutropeni 13% Trombocytopeni 6%	Utmattning 4% Tromboembolism 3%	Ej angivet
		3,5 månader	12,9 månader	Neutropeni 9% Trombocytopeni 10%	Hjärtinfarkt etc 3% Fatigue 1%	
	19%	3,6 månader	8,4 månader	Anemi 6% Neutropeni 7%	Andnöd 17% Utmattning 16%	Ingen signifikant skillnad mellan armarna
	2%	1,5 månader	9,7 månader	<i>jämfört med</i> 0%	<i>jämfört med</i> Andnöd 16% Fatigue 11%	

vinblastin + cisplatin; NS, icke signifikant; ORR, total responsfrekvens; PFS, progressionsfri överlevnad; TPPD, tid till progressiv sjukdom; Pem, pemetrexed; PS, performance status; pts, patienter; q, varje; QoL, Livskvalitet; Ral, raltitrexed; Sar, sarkomatös; Thalid, thalidomid.

TABELL II. RANDOMISERADE ABSTRACTS UR OPUBLICERADE STUDIER MED SYSTEMISKT BEHANDLAT MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM.

Författare	Antal patienter	Regim	Histologi Epi/Sar/Blandad/ Övrigt %	PS 2 (%) /KS	Median-ålder
Krug <i>et al.</i>, 2011¹²	660	BSC+vorinostat3dq3wk <i>jämfört med</i> BSC	83/0/0/17 81/0/0/19	Median KS= 90% Median KS= 85%	64 år <i>resp.</i> 65 år
Millenson <i>et al.</i>, 2010¹⁴	29	Pem500mg/m ² + CarboAUC5bothq3wk <i>jämfört med</i> Pem500mg/m ² + Gem1000mg/m ² (d.1,8), bothq3wk	Ej angivet	PS2=0% PS2=0%	71 år
Szlosarek <i>et al.</i>, 2014¹⁵	68	ADI-PEG20(36.8mg/m ² vecka) + BSC <i>jämfört med</i> BSC	Ej angivet	PS2=0% PS2=0%	Ej angivet
Reck <i>et al.</i>, 2009¹⁸	413	Dx60mg/m ² q3wk + Ran240-480mikrog/m ² vecka <i>jämfört med</i> Dx60mg/m ² q3wk	Ej angivet	PS2=0% PS2=0%	62 år 62 år

ADI-PEG20, argininhämmande pegylerat arginindeiminas; BSC, best supportive care; Carbo, karboplatin; Dx, doxorubicin; Epi, epitel; Gem, gemcitabin, Hematox, hematologisk toxicitet; KS, Karnofsky score Mit, mitomycin; NS, icke-signifikant; ORR, total responsfrekvens; PFS, progressionsfri överlevnad; TTPD, tid till progressiv sjukdom; Pem, pemetrexed; PS, perforancestatus; pts, patienter; q, varje; QoL, livskvalitet; Ran, ranpimase; Sar, sarkomatös.



CARL BLOMBERG, ÖVERLÄKARE, LUNGENHETEN, GÄVLE SJUKHUS, CARL.BLOMBERG@LG.SE



JONAS NILSSON, LEG. LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS.



GEORG HOLGERSSON, LEG. LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS.



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS



ORR (%)	PFS/Tid till PD	Generellt Överlevnad	Hematox, Grad 3 / 4 (%)	Dominerande icke-hematox Grad 3 / 4 (%)	QoL
Ingen signifikant skillnad mellan armarna	6,3 veckor 6,1 veckor	30,7 veckor 27,1 veckor	Ingen signifikant skillnad mellan armarna	Ingen signifikant skillnad mellan armarna	Ej angivet
19%	4,1 månader	13,0 månader	Neutropeni 19% Anemi 19%	Fatigue 13%	Ej angivet
0%	3,3 månader	6,0 månader	Neutropeni 77% Anemi 15%	Fatigue 23%	
0%	3,3 månader	13,0 månader	Neutropeni 11%	Fatigue 7%	Ej angivet
0%	2,0 månader	10,6 månader	Trombocytopeni 5%	Anafylaktoida reaktioner 7%	
Ej angivet	Ej angivet	11,1 månader 10,7 månader	Ej angivet	Ingen signifikant skillnad mellan armarna	Ej angivet

Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snabbat upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till redaktionen@pharma-industry.se så ordnar vi detta. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen onkologiisverige.se och fylla i formuläret där. (Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se,
se, www.onkologiisverige.se



Veckan är resultatet av ett samarbete mellan öron-, näsa- och halskliniken på Karolinska sjukhuset och frivilligorganisationen Cancer-RehabFonden.

Stockholms läns landsting erbjuder alla cancerpatienter rehabiliteringsveckor på internat, så kallad specialiserad cancerrehabilitering. Den syftar till att hjälpa patienterna att återgå till ett normalt liv. Det har länge funnits ett önskemål om att patienter som behandlats för cancer i huvud-hals-

området skulle få en samlad riktad rehabilitering som tar hänsyn till just deras problem.

– Vi har gjort trevande försök att bearbeta landstinget så att de eventuellt skulle kunna skapa ett rehabiliteringsinternat för våra patienter. Men jag såg inte hur detta skulle kunna åstadkom-



*Ny specialdesig-
nad rehabilite-
ringsvecka för
patienter med
färdigbehandlad
huvud-halscancer.*

*Åtta patienter
provade i höstas.*

mas inom rimlig tid, säger Britt Nordlander, docent och överläkare på Karolinska Sjukhuset.

Varje år diagnostiseras cirka 1300 patienter med huvud- och halscancer som är ett samlingsbegrepp för tumörer i läpp, munhåla, svalg, struphuvud, näsa, bihålor och spottkörtlar. Överlevnaden för denna patientgrupp är 76 procent efter fem år, men varierar mellan 29 och 92 procent beroende på diagnosgrupp.

– Är man opererad och/eller strålad mot halsen eller munnen innebär det oftast svårigheter som tar tid att lära sig hantera, säger Britt Nordlander.

FUNKTIONSNEDSÄTTNINGAR TILL FÖLJD AV SJUKDOMEN

Listan på funktionsnedsättningar till följd av en cancerbehandling kan göras lång och varierar från individ till individ, beroende på vilken typ av tumör som behandlats. Britt Nordlander listar de vanligaste:

Muntorrhet, som kan leda till en försämrad tandhälsa och kräver noggrann tandhygien. Segt slem. Svårigheter att svälja, vilket ibland kräver att näringslösning måste tillföras direkt till magsäcken via en sond. Detta kräver råd och stöd och en särskild anpassad kost. Svårigheter att gapa, vilket kräver särskild träning. Röst- och talproblem. Stelhet i musklerna i nacke och axlar till följd av strålning. Lymfödem i ansikte och hals.

– Visserligen får patienterna under vårdtiden träffa dietist, sjukgymnast, tandhygienist, kurator och ofta logoped på sjukhuset. Men efter den intensiva behandlingen som pågår under flera veckor, upplever många patienter ett tomrum. De känner sig ofta övergivna med sina problem, berättar Britt Nordlander.

PLATSERNA FYLLEDES SNABBT

Kursen är resultatet av ett samarbete mellan öron-näsa-halskliniken på Karolinska sjukhuset och frivilligorganisatio-

"Mycket bra att träffa andra med samma sjukdom. Samtalen med dem har varit fantastiska för mig i mitt arbete att komma framåt".

Kursdeltagare



nen CancerRehabFonden. För snart ett år träffades Britt Nordlander och Eva Hansen, generalsekreterare på CancerRehabFonden, som är en obunden frivilligorganisation med 90-konto. Eva Hansen var inbjuden till Regionalt Cancercentrum (RCC) Stockholm/Gotland, för att berätta om organisationens arbete.

– Jag frågade Eva Hansen om inte CancerRehabFonden skulle kunna tänka sig att finansiera ett specialdesignat rehabiliteringsprogram för dessa patienter, berättar Britt Nordlander.

Det kunde hon. En arbetsgrupp på Karolinska sjukhuset tog sig an uppgiften att tillammans med Bräcke diakoni i Solna, utarbeta ett rehabiliteringsprogram på fem dagar. Ett schema växte fram och rehabiliteringsveckan för huvud- och halscancerpatienter kunde hållas under senhösten 2014.

Förutom de klassiska inslagen i en rehabvecka så som stavgång, vattengymnastik, medicinsk yoga, samtal med sjukgymnast, gruppsamtal och individuella samtal med terapeut, innehöll schemat tid med dietist tandhygienist, logoped och med läkare. Britt Nordlander var själv där och träffade patienterna.

Det blev flera frågestunder med olika experter. Patienterna fick tid att ställa de

där frågorna man alltid glömmer när man är hos doktorn. Gruppsamtalen, då patienterna får tillfälle att träffa andra i samma situation, var väldigt uppskattade.

Att hitta patienter som ville åka på en rehabiliteringsvecka var inte heller svårt.

– De åtta platserna blev snabbt fyllda. Det enda vi krävde var att de skulle ha avslutat sin cancerbehandling för minst tre månader sedan, berättar Britt Nordlander.

UPPSKATTAD VECKA

Före hemresan fick deltagarna fylla i ett utvärderingsformulär där de betygsatte olika aspekter av veckan. Siffran ett var sämst och sju ett toppbetyg. Genomsnittet i enkäten blev 6,9, vilket är en mycket hög siffra. Så här skrev en av deltagarna i utvärderingen:

"Mycket bra att träffa andra med samma sjukdom. Samtalen med dem har varit fantastiska för mig i mitt arbete att komma framåt."

En annan patient sammanfattar veckan så här:

"Gruppen har givit mig styrka och lugn. Att träffa andra som kommit längre och de som är tidigare i processen

hjälppte oerhört. Jag har kommit till större insikt och tror jag kommer att ha mycket hjälp med mig från den här veckan."

"Tack för en fantastisk vecka, med inspirerande kursledare och deltagare. Jag känner mig privilegierad som fick chansen att komma hit."

Britt Nordlanders önskan är att fler rehabiliteringsveckor för patienter med huvud- och halscancer anordnas i framtiden. Samarbetet mellan sjukhuset och CancerRehabfonden fungerade utmärkt.

Eva Hansen tycker att kursen på Bräcke Diakoni i höstas är ett bra exempel på hur CancerRehabFonden kan fungera som ett komplement till den landstingsdriva sjukvården.

– När det finns önskemål för andra specifika cancergrupper hjälper vi gärna till. Redan idag har vi grupper för bröstcancerpatienter och för unga vuxna med cancer. Så vi kan tänka oss att skapa fler skraddarsydda rehabiliteringsprogram, säger Eva Hansen.

CancerRehabfondens verksamhet bygger på insamlade pengar.

– Ju mer pengar vi får in, desto fler människor kan vi hjälpa, säger Eva Hansen.

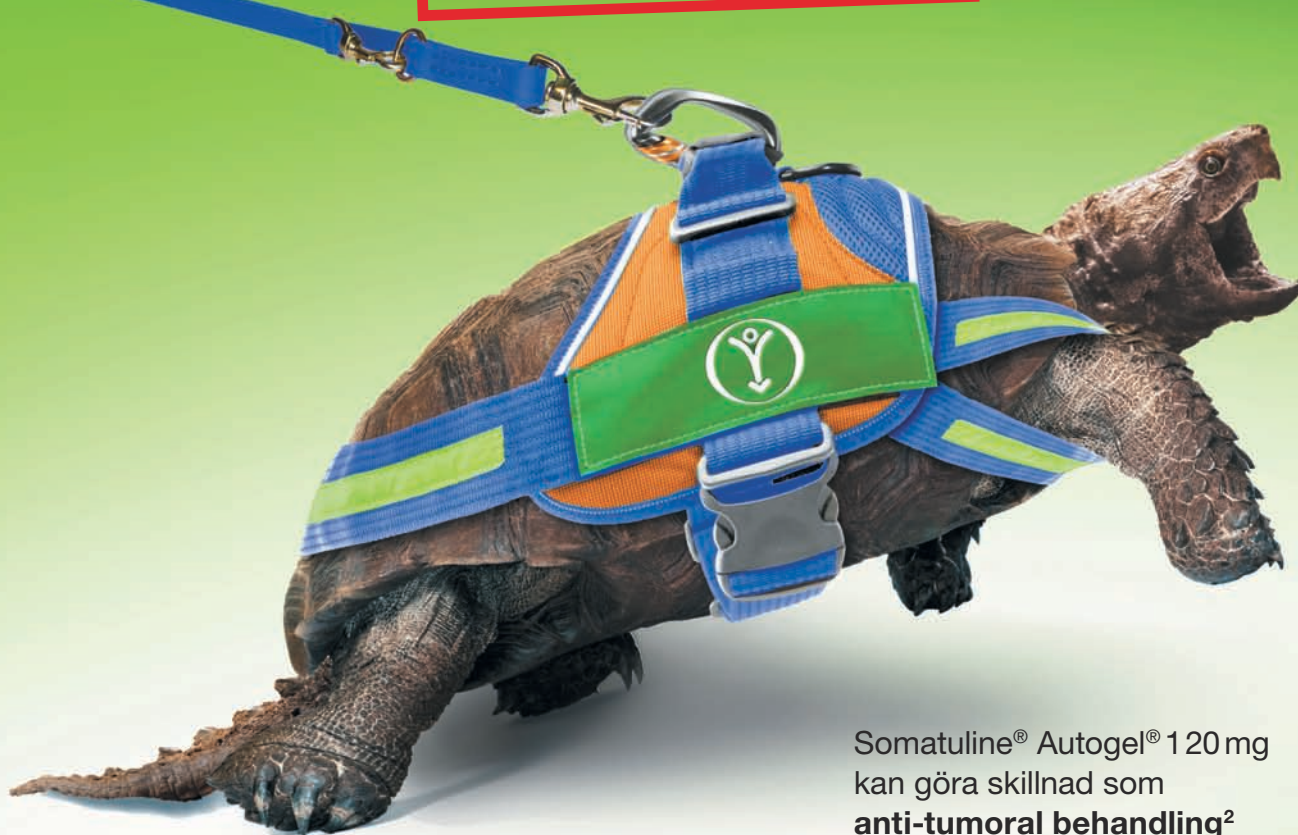
LOTTA ASCHBERG,
FRILANSJOURNALIST



HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

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



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



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

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

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

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

IPSEN
Innovation for patient care



Överdiagnostik vid **PROSTATACANCERSCREENING** - riskfaktorer och förbättringsområden

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige. Varje år får ca 9000 män diagnosen. Sverige har dessutom en av världens högsta prostatacancer-mortaliteter. Cirka 2400 män dör årligen i sjukdomen.¹ I Sverige tillämpas nationella screeningprogram för livmoderhals- bröst- och sedan en tid också tjocktarmscancer. Motsvarande program för prostatacancer saknas. Många män gör istället PSA-tester på eget initiativ, så kallad opportunistisk screening. Opportunistisk PSA-screening är utbrett och man uppskattar att ungefär hälften av männen i screeningålder (55-69 år) har

PSA-testat sig.² Det finns dock ingen nationell rekommendation för hur ett sådant testprogram skall vara utformat och det finns heller inte vetenskapliga bevis för att denna form av screening är effektiv.

Man uppskattar att ungefär hälften av de män som diagnostiseras med screeningupptäckt prostatacancer kan vara överdiagnostiserade.³ Med överdiagnostik menas diagnos av en cancer som i avsaknad av screening inte hade diagnostiserats under mannens livstid. Överdiagnostik leder till att "friska" män får en cancerdiagnos och riskerar att behandlas i

onödan (överbehandling). Den botande behandlingen för prostatacancer, radikal prostatektomi och strålbehandling, är förknippad med biverkningar som till exempel nedsatt potens, urinläckage och tarmbesvär vilka har en negativ effekt på livskvaliteten.⁶

“Det finns flera möjliga förbättringsområden som skulle kunna ha en positiv effekt på PSA-screenings balans mellan för- och nackdelar.”

AKTIV MONITORERING

En strategi för att minska överbehandlingen är aktiv monitorering. Med denna strategi följs mannen med regelbundna kontroller (PSA och förnyade prostatabiopsier). Om tumören visar tecken på att växa eller bli mer aggressiv går man vidare med operation eller strålbehandling. Förhoppningen är att mannen helt kan avstå, alternativt skjuta upp behandling och efterföljande biverkningar ett antal år utan att chansen till bot missas. Aktiv monitorering har visat lovande resultat under begränsad uppföljningstid men huruvida denna strategi är säker också med längre uppföljning är oklart.

Med vilket intervall bör män testa sig? Spelar det någon roll om screeningen sker organiserat eller opportunistiskt? Kan aktiv monitorering av prostatacancer användas för att minska överbehandling? Är det en säker behandlingsstrategi för män med screeningupptäckt prostatacancer? Nedan följer en sammanfattning av resultaten från avhandlingen.⁷

MATERIAL OCH METOD

Avhandling består av fyra delarbeten⁷⁻¹⁰ som alla är sprungna ur en screeningstudie för prostatacancer i Göteborg. Denna studie startades 1994 under ledning av Professor Jonas Hugosson vid Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet. Av alla män boende i Göteborg och som var födda mellan 1930 och 1944 (totalt 32,298 män) randomiserades 10 000 män till en screeninggrupp och 10 000 män till en kontrollgrupp (figur 1). Män i screeninggruppen har vartannat år inbjudits till att kontrollera PSA. De med ett PSA över gränsnivån (2,5 ng/ml sedan 2005) har erbjudits vidare utredning med palpation per rektum, transrektalt ultraljud och prostatabiopsier. Män med godartade fynd på biopsierna och de med ett PSA under gränsnivån återinbjöds efter två år. Screeningen avslutades vid en ålder av 67-71 år (69 år i snitt). Våren 2014 avslutades den 10:e och sista screeningomgången men studiepopulationen följs fortfarande. Databasen som innehåller både screening- och kontrollgrupp samkörs var tredje månad med Svenska Cancerregistret och Folkbokföringsregistret. För alla män med prostatacancerdiagnos insamlas relevanta journaler. En mer detaljerad beskrivning av screeningstudien i Göteborg har publicerats tidigare.⁴

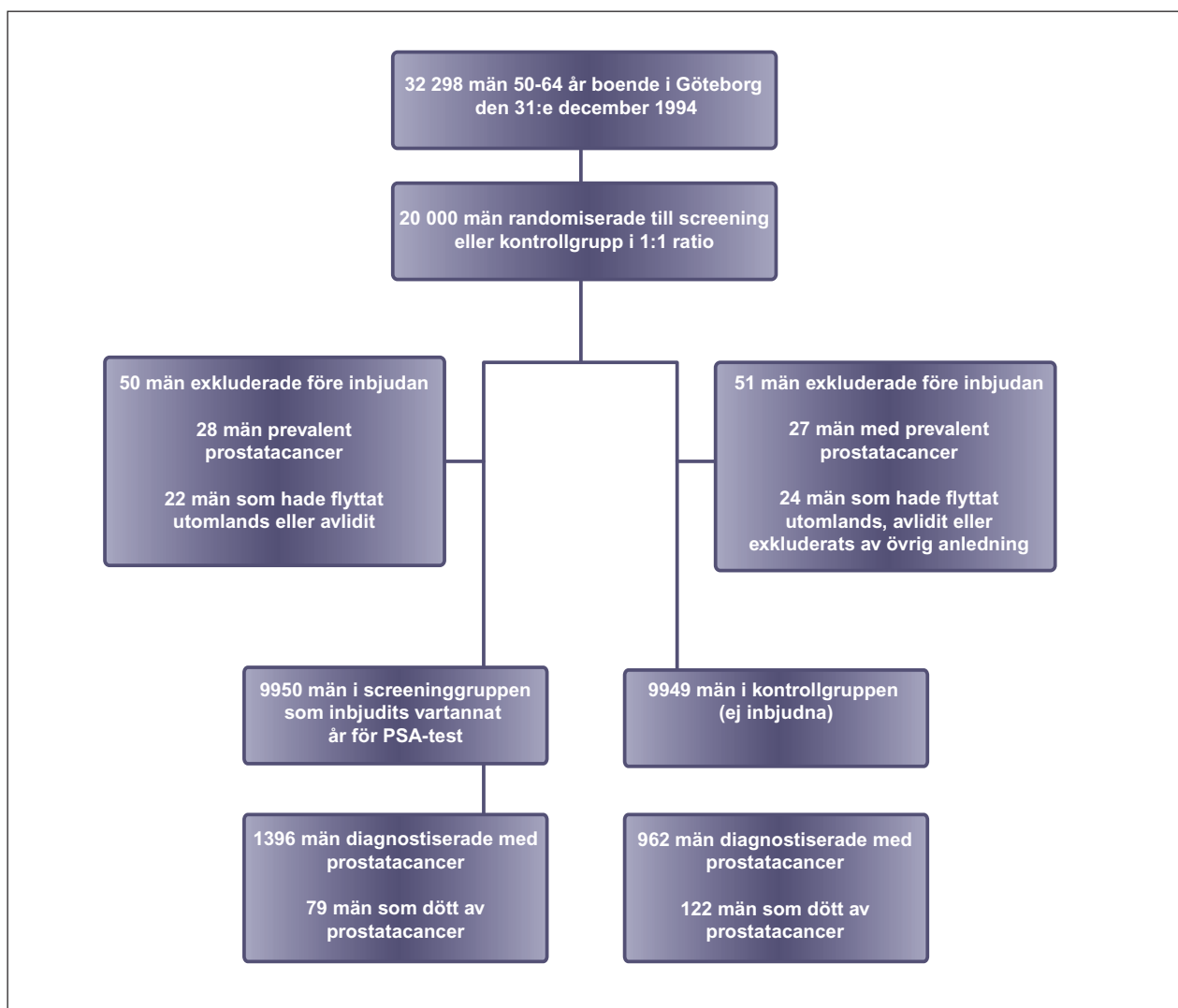
Organiserad PSA-screening för prostatacancer är en av de mest kontroversiella frågorna inom urologisk forskning idag. Sedan några år finns det evidens för att organiserad PSA-screening minskar risken att dö i prostatacancer med 21-44%. Det främsta problemet med metoden, som den ser ut idag, är överdiagnostik och överbehandling. En ny avhandling har belyst frågor kring screening och aktiv monitorering. **Rebecka Arnsrud Godtman**, PhD, ST-läkare, Institutionen för Kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet respektive Verksamhet Urologi vid Sahlgrenska, redogör för studien.

PSA-screening är således en svår balansgång där det finns möjligheter att kraftigt minska dödligheten i sjukdomen men till ett högt ”pris” i form av överdiagnostik och överbehandling.

Det finns flera obesvarade frågor som behöver studeras närmare innan det kan bli aktuellt att införa allmän screening i Sverige. I avhandlingen ”Prostate Cancer Screening – Aspects of Overdiagnosis” har man sökt finna svaren på några av dessa frågor; mellan vilka åldrar skall man screena för att maximera överlevnadsvinsten men minimera överdiagnostiken?

EN JÄMFÖRELSE MELLAN ORGANISERAD OCH OPPORTUNISTISK SCREENING

Sedan PSA introducerades för tidig diagnostik av prostatacancer i början av 1990-talet har antal män som diagnostiseras med prostatacancer ökat kraftigt medan dödligheten på grund av sjukdomen har varit i stort sett oförändrad.¹ Detta tyder på att den opportunistiska screeningen som har bedrivits i Sverige inte har varit effektiv när det gäller att minska dödligheten i sjukdomen. För att undersöka detta närmare gjorde vi en jämförelse mellan organiserad och opportunistisk



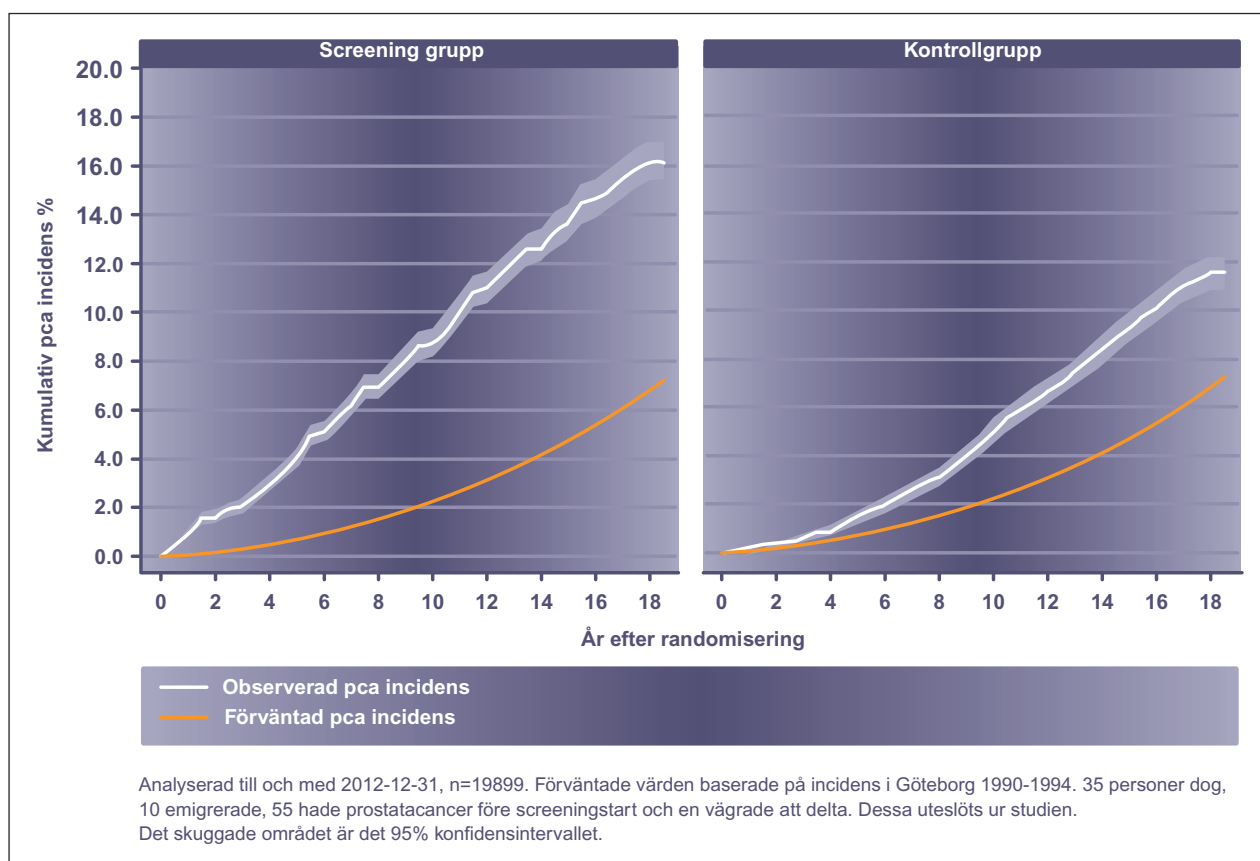
Figur 1. Göteborgs screeningstudie för prostatacancer (uppföljningstid 1 jan 1995-31 dec 2012)¹⁰

screening.¹⁰ Screeninggruppen i Göteborgsstudien har sedan studiens start inbjudits till organiserad screening. Kontrollgruppen har under samma period exponerats för opportunistisk screening, det vill säga PSA-testning på vårdcentralen i samband med hälsokontroller eller som del i utredning av till exempel vattenkastningsbesvär.

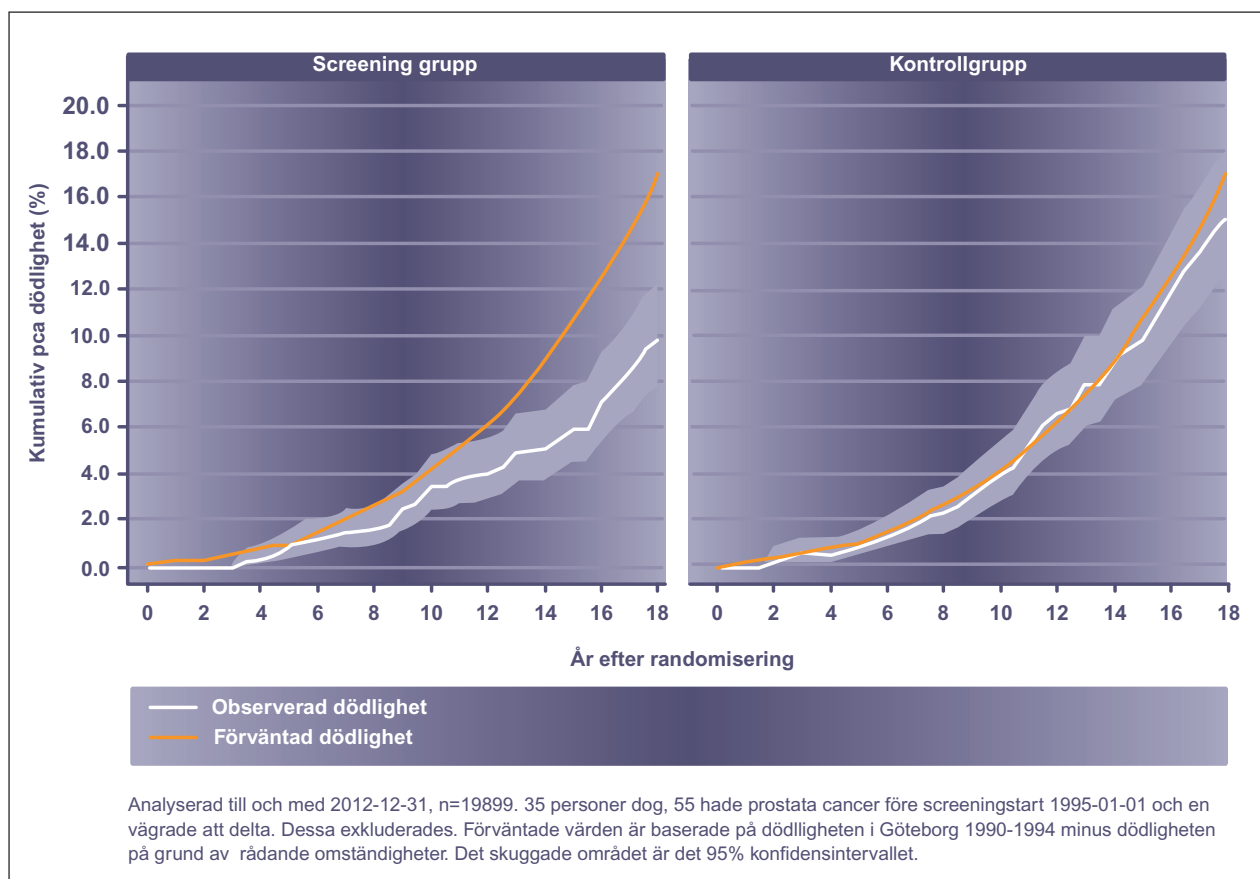
Genom att jämföra *förväntad* med *observerad* incidens (antal fall över tid) och mortalitet i screening respektive kontrollgrupp kunde effekten av organiserad och opportunistisk screening studeras. Den förväntade incidensen och mortaliteten i prostatacancer i avsaknad av någon form av PSA-screening uppskattades med hjälp av historiska data från 1990-94 (innan PSA var utbrett som screeningtest). Den förväntade incidensen och mortaliteten beräknad med Ederer II-estimat och de observerade estimaterna beräknades med "life-table"-metodik. "Numbers needed to invite" (NNI) och "number needed to diagnose" (NND) beräknades för organiserad (screeninggrupp) och opportunistisk screening (kontrollgrupp). NNI ger ett mått på hur många män som måste bjudas in till screening för att förhindra ett dödsfall i prostatacancer med en viss tids uppföljning. NND visar överdiagnostiken i relation

till den minskade dödligheten, dvs hur många män måste få diagnosen prostatacancer för att förhindra ett dödsfall i sjukdomen.

Resultaten visar att organiserad screening är mer effektiv än opportunistisk screening när det gäller att minska mortaliteten i prostatacancer. Båda screeningformerna resulterade i en ökning av personer diagnostiserade med prostatacancer (incidensen) (figur 2). Med 18 års uppföljning hade organiserad screening gett en kraftig minskning i prostatacancermortaliteten (absolut reduktion 0,72% [95% CI 0,5-0,94%], relativ reduktion 42% [95% CI 28-54%]). Opportunistisk screening å andra sidan resulterade i en mycket måttlig, icke-signifikant, mortalitetsreduktion (absolut reduktion 0,20% [95% CI -0,06-0,47%] och relativ reduktion 12% [95% CI -5-26%]) (figur 3 och tabell 1). Efter 18 års uppföljning var NNI 139 (95% CI 107-200) för organiserad screening och 493 (95% CI 213-1563) för opportunistisk screening. Dessutom resulterade opportunistisk screening i mer överdiagnostik än organiserad då NND för opportunistisk screening var 23 medan motsvarande siffra för organiserad screening var 13 (tabell 1).¹⁰



Figur 2. Observerad och förväntad incidens i prostatacancer i screening- och kontrollgrupp (återges med tillstånd från European Urology, Elsevier)¹⁰



Figur 3. Förväntad och observerad mortalitet i prostatacancer i screening- och kontrollgrupp (återges med tillstånd från European Urology, Elsevier)¹⁰

••• prostatacancer

	Förväntad incidens	Observerad incidens	Förväntad mortalitet	Observerad mortalitet	
Screeninggrupp (organiserad screening)	6.8%	16%	1.7%	0.98%	NNI 139 NND 13
Kontrollgrupp (opportunistisk screening)	6.9%	11%	1.7%	1.5%	NNI 439 NND 23

Tabell 1.

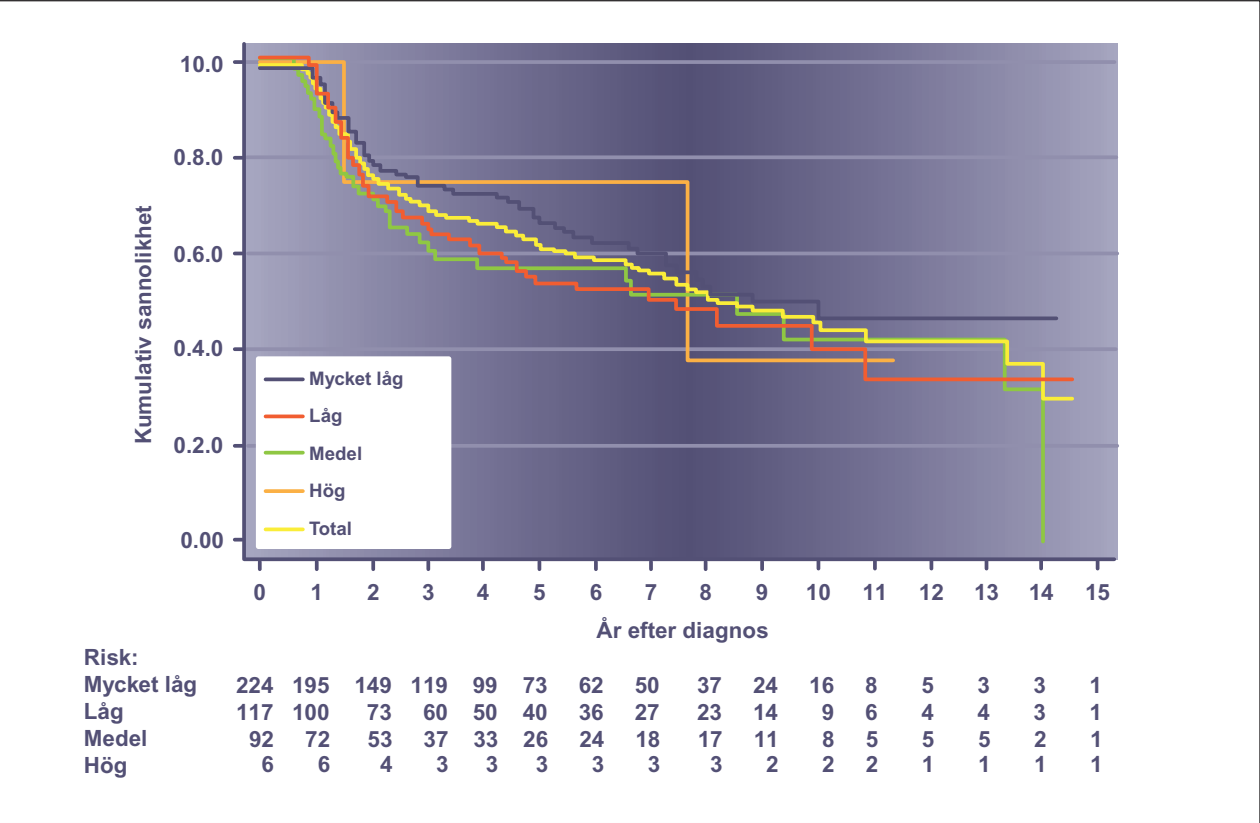
ÖVERDIAGNOSTIK – EFFEKT AV ÅLDER OCH ANTAL SCREENINGTILLFÄLLEN

Den optimala screeningalgoritmen som maximerar mortalitetsreduktionen men minimerar överdiagnostiken är hittills okänd. Screeningstudien i Göteborg har visat att de män som börjar screena sig i tidig ålder (runt 50 år) har bättre effekt av screening än dem som påbörjar screening senare i livet.⁴ Stigande ålder och antal PSA-tillfällen har utpekats som möjliga riskfaktorer för överdiagnostik.

I följande studie jämfördes därför risken att bli diagnostiserad med prostatacancer vid olika åldrar och antal screeningtillfällen.⁷ Eftersom männen i screeninggruppen var mellan 50 och 64 år vid screeningens start hade de möjlighet att ge-

nomgå mellan 3 och 10 screeningtillfällen innan de nådde åldern för screeningens avslut (67-71 år). Genom att studera de män som deltagit i alla screeningtillfällen som de hade inbjudits till så undersöktes hur den kumulativa risken (Kaplan Meier-metodik) att bli diagnostiserad med prostatacancer, och därmed troligen också risken att bli överdiagnostiserad, påverkades av ålder vid screeningens start och slut samt antalet gånger en man kontrollerat PSA.

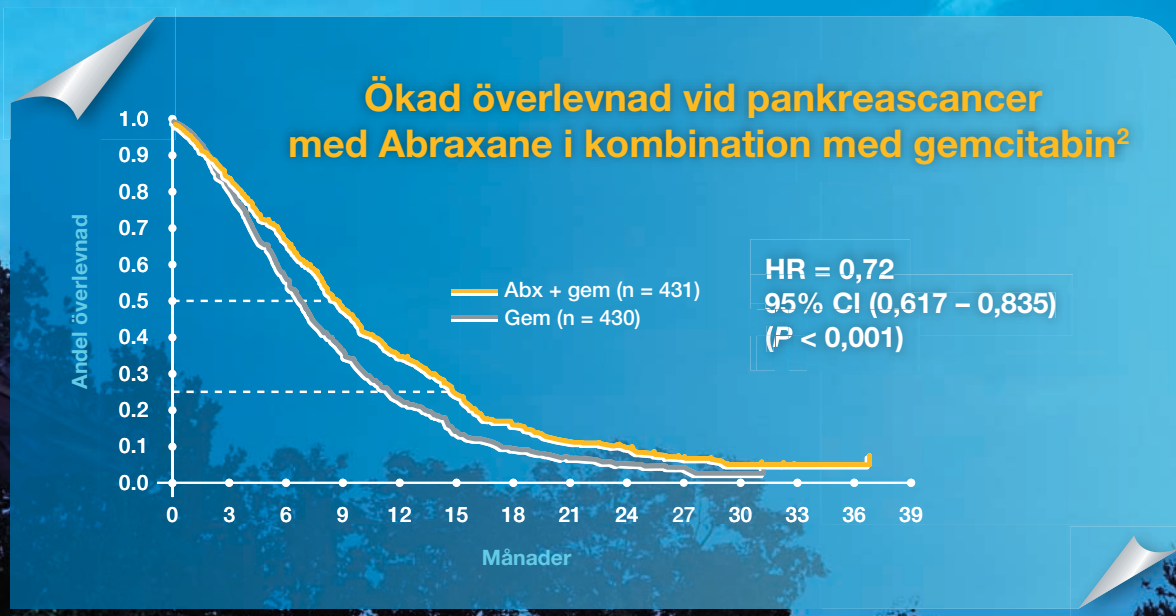
Vid screeningens avslut (70 år) så var det ingen signifikant skillnad i kumulativ risk för prostatacancerdiagnos för de som hade genomgått fem, sex, sju, åtta eller nio screeningtillfällen. Däremot var risken att bli diagnostiserad kraftigt beroende av ålder. Till exempel, om en man hade kontrollerat PSA fem



Figur 4. Tid till behandling för män på aktiv monitorering (återges med tillstånd från European Urology, Elsevier)⁹

Rekomenderas
nu av NLT-
gruppen!³

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



Anpassad efter Von Hoff DD, et al.¹

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

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

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

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

Rx. Ingår inte i förmånssystemet.

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

För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se. Celgene AB, Tel: 08-703 16 00, 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 | www.celgene.se

Abraxane®
nanoparticle albumin
bound paclitaxel

gångar vid 60 års ålder var risken för prostatacancerdiagnos 8.4% medan motsvarande risk vid 65 års ålder var 13% och 21% vid 70 års ålder.⁷

Resultaten indikerar att risken för överdiagnostik är mer kopplad till åldern vid screeningens avslut än till åldern vid screeningens start och antal screeningtillfällen.

“Resultaten visar att organiserad screening är mer effektiv än opportunistisk screening när det gäller att minska dödligheten i prostatacancer.”

AKTIV MONITORERING - EN STRATEGI FÖR ATT MINSKA ÖVERBEHANDLING

Socialstyrelsen rekommenderar att aktiv monitorering skall vara första behandlingsalternativ för män med mycket låg och lågrisk prostatacancer.¹ Tidigare studier har antytt att aktiv monitorering är en säker behandlingsstrategi för utvalda män under en begränsad tid men långtidsuppföljningar har saknats. I ett av avhandlingsarbetena studerades därför utfallet hos de män som hade aktiv monitorering som första behandlingsstrategi i Göteborgs screeningstudie.⁹

Av alla män med screeningupptäckt prostatacancer i studien hade 60% (581/968) mycket låg- eller lågriskcancer och skulle därmed kunna vara lämpliga kandidater för aktiv monitorering.⁹ Totalt så handlades 45% (439/968) av männen med screeningupptäckt prostatacancer med denna strategi; 51% hade mycket lågrisk-, 27% lågrisk, 21% intermediär risk och 1.4% högrisk prostatacancer. Under den upp till 16 år långa uppföljningstiden avbröt 162 män (37%, 162/439) aktiv monitorering och gick vidare med operation, strålbehandling eller hormonbehandling. Den kumulativa risken att avbryta aktiv monitorering och påbörja behandling var 24%, 39% och 55% vid 2, 5 och 10 års uppföljning (1-Kaplan Meier estimat, figur 4). Den vanligaste anledning till att avbryta aktiv monitorering var en ökad volym cancer eller ökad Gleasonsumma i ombiopsier. Endast 4 män (4/162, 2.5%) uppgav att de avbröt aktiv monitorering med hänvisning till att de upplevde den som orosfylld.

Aktiv monitorering förefaller vara en säker monitoreringsstrategi för män med mycket låg eller lågriskcancer, i alla fall under en begränsad tid (i denna studie median 6 år). Av de 439 männen avled endast en man till följd av prostatacancer och en annan man utvecklade metastaserad prostatacancer. Båda dessa män hade intermediärisk prostatacancer. För män med intermediär- eller högriskcancer tycks aktiv monitorering vara mer riskfylld. Gruppen med intermediärisk-tumörer hade en fyra gånger ökad risk (hazardratio 3,7 p=0.002) att misslyckas med aktiv monitorering (definierat som död i

prostatacancer, diagnos av prostatacancermetastaser, PSA-recidiv efter operation och/eller strålbehandling eller påbörjande av hormonbehandling) jämfört med män med mycket lågriskcancer.

SLUTSATSER

Resultaten från avhandlingen visar att överdiagnostik är vanligt vid PSA-screening och ökar kraftigt med stigande ålder. Om en välinformerad man önskar PSA-testning bör detta ske inom ramen för ett organiserat program. Screening bör starta vid en ålder runt 50 år och ske med relativt täta intervall tex vartannat år, med noggrann uppföljning. Aktiv monitorering bör vara ett alternativ för utvalda män med screeningupptäckt prostatacancer av lågrisktyp i syfte att minska onödig behandling. För många män innebär dock aktiv monitorering att behandling skjuts några år på framtiden snarare än att de slipper den helt. För män med intermediärisk-tumörer så tycks aktiv monitorering mer riskfylld. Om en man med denna tumörtyp önskar aktiv monitorering bör han tydligt informeras om att det finns risk att missa chansen att bli botad vid senarelagd operation eller strålbehandling.

Sammanfattningsvis finns det flera möjliga förbättringsområden som skulle kunna ha en positiv effekt på PSA-screenings balans mellan för- och nackdelar:

- organisera PSA-screeningen inom ramen för ett screening-program
- screena mer selektivt; undvik screening av äldre män och de med annan sjuklighet
- undvik onödig omedelbar aktiv behandling med operation eller strålbehandling för män med cancer av mycket låg- och lågrisktyp genom att erbjuda aktiv monitorering.

FRAMTIDEN

Det pågår mycket forskning för att hitta bättre verktyg för screening och tidig diagnostik av prostatacancer. Multiparametrisk magnetkameraundersökning (mp-MR) är en metod som verkar lovande. En nyligen publicerad SBU-rapport konkluderade dock att det vetenskapliga underlaget för mp-MRI hittills är otillräckligt och man rekommenderar vidare forskning på området.¹¹ Under våren 2015 kommer Göteborg-2 studien att starta under ledning av Professor Jonas Hugosson vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet. Det är en trearmad randomiserad studie där 40-60 000 män i Västra Götalandsregionen kommer att inkluderas. Syftet med studien är att analysera värdet av PSA tillsammans med mp-MR för screening av prostatacancer. Genom att endast undersöka MR-positiva män med riktade biopsier (till skillnad från 10-12 systematiska biopsier som används idag) är hypotesen att man dels kan öka sensitiviteten men framför allt minska risken för överdiagnostik. Göteborg-2 studien blir den första stora screeningstudien i världen för prostatacancer som inkluderar MR och förhoppningen är att ge vetenskapligt stöd för ett paradigmskifte i hur den framtida diagnostiken för prostatacancer skall ske.

REFERENSER

1. Nationellt vårdprogram för prostatacancer. 2014. ISBN:978-91-87587-02-3. <http://www.cancercentrum.se>
2. Jonsson H, Holmstrom B, Duffy SW, Stattin P. Uptake of prostate-specific antigen testing for early prostate cancer detection in Sweden. *Int J Cancer* 2011; 129(8): 1881-8.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384(9959): 2027-35.
4. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 725-32.
5. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6): 374-83.
6. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 595-605.
7. Arnsrud Godtman R. Prostate Cancer Screening - Aspects of Overdiagnosis Gothenburg: University of Gothenburg; 2014.
8. Godtman R, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. High accuracy of Swedish death certificates in men participating in screening for prostate cancer: A comparative study of official death certificates with a cause of death committee using a standardized algorithm. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(4): 226-32.
9. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013; 63(1): 101-7.
10. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening, outcome after 18 years in the Göteborg Randomized Population-Based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2014.[Epub ahead of print, 2014-12-31]
11. SBU. Bilddiagnostik vid misstänkt prostatacancer". Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014. SBU Alert-rapport nr 2014-01. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>

REBECCA ARNSRUD GODTMAN, PHD, ST-LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET RESPEKTIVE VERKSAMHET UROLOGI VID SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET. E-MAIL: R.GODTMAN@GMAIL.COM



Anslag till cancerforskning

Stiftelsen Dagmar Ferbs minnesfond delar ut totalt 140 000 kr till ett eller flera projekt under 2015. Fonden stöder kliniskt orienterad cancerforskning som inte använder sk genetikologi, främst nya projekt med begränsade resurser. Kostnader för löner och resor täcks inte. Anslagen förvaltas av fonden för att undvika förvaltningskostnader.

Ansökan ska innehålla uppgift om sökt belopp, kostnadsmotivering, uppgifter om den sökandes/gruppens beviljade och sökta anslag inom området, projektbeskrivning och meritförteckning samt institutionstillhörighet och e-adress för huvudmannen. I tillämpliga fall krävs utlåtande från etisk kommitté. Särskilda ansökningsformulär krävs inte.

Elektronisk ansökan om högst 6 A4-sidor ska senast 2015-05-26 sändas in till petergunven@gmail.com. Samma adress kan användas för förfrågningar.

An illustration of a middle-aged woman with dark hair tied back, wearing a white turtleneck sweater. She is sitting on a couch with her arms crossed, looking off to the side with a thoughtful or slightly concerned expression. A hand is resting on her right shoulder, suggesting support. In the background, a staircase with a wooden handrail and metal balusters is visible. The overall style is soft and painterly.

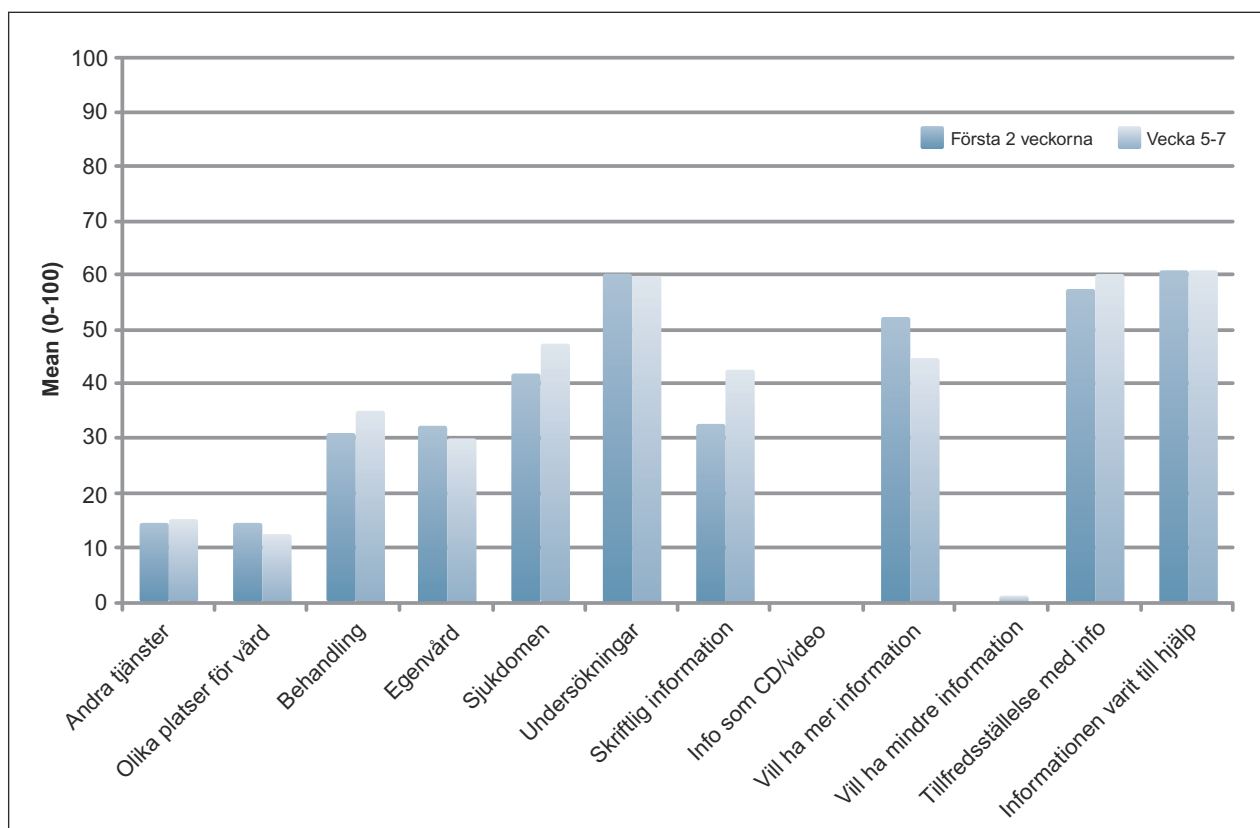
*Hemgång efter
cancerkirurgi*



En ny studie har undersökt behovet av information till patienter och anhöriga under första tiden hemma efter operation för kolorektal cancer. Deltagarna upplever stora luckor i informationen och känner sig inte förberedda på det som väntar. Den första tiden hemma är en sårbar period för patienter och närstående. **Maria Lithner**, sjuksköterska, Institutionen för Hälsovetenskaper, Lunds universitet berättar om studien.

Att ha tillgång till information under cancersjukdomens förlopp är oerhört viktigt för både patienter och närstående. Trots att detta varit känt under åtskilliga årtionden så fortsätter patienter och deras familjer att visa sin otillfredsställelse med den information som erbjuds från sjukvården. Informationen upplevs sakna viktiga delar och inte förbereda patienten på det som väntar, vilket skapar mer oro och otrygghet.

Kolorektal cancer drabbar drygt 6 000 personer i Sverige varje år¹. Operation är den traditionella behandlingen och numera används ofta ett accelererat vårdförlopp, ett multidisciplinärt behandlingsprogram avsett att minska den kirurgiska stressen för kroppen i samband med operation². Förutom operationen kan cytostatika behövas som tilläggsbehandling efter operation.



Figur 1 Patienternas bedömning av erhållen information enligt QLQ-INFO25 (höga värden = fått mer info)

STUDIEN UNDERSÖKER BEHOV AV INFORMATION

När patienten lämnar sjukhuset och återvänder hem efter en operation för kolorektal cancer innebär det en stor omställning. De är inte återställda efter den stora bukoperationen och upplever olika symtom som smärta, tarmbesvär och stor trötthet. Eftersom vårdtiderna blir allt kortare har deras återhämtning bara påbörjats på sjukhuset och de kommer hem med fler postoperativa symtom än tidigare². De närstående påverkas i hög grad av detta och behövs som praktiskt och känslomässigt stöd under de första veckorna i hemmet. Just denna övergång från sjukhusvård till hemmet är sårbar och därför undersöktes behovet av information under den första tiden hemma.

Syftet med de fyra delstudier som sammanfattas här var att undersöka patienters och närståendes erfarenheter av information och deras behov av information efter hemgång. Syftet var också att identifiera faktorer som kan påverka patienternas uppfattning av information. Datainsamlingen omfattade de första sju veckorna efter hemgång. Den skulle omfatta både de första påfrestande dagarna

”Kvinnor, de som bodde ensamma och de med sämre preoperativt hälsotillstånd angav att de fått mindre och sämre information.”

och veckorna i hemmet, samt det uppföljande besöket på sjukhuset där information om operationsresultat och prognos för framtiden förmedlades.

Patienter, vilka hade opererats för kolorektal cancer vid tre olika sjukhus i södra Sverige, tillfrågades om att delta i studien. Ett hundra personer över 18 år deltog, varav 45 kvinnor. Medelåldern var 69,9 år för hela gruppen³. Patienter med stomi deltog inte i studien då de får utökad information av stomiterapeut. I de två första kvantitativa delstudierna deltog dessa 100 patienter, i de två intervjustudierna deltog 16 patienter och den närstående som de bodde tillsammans med. Av patienterna som deltog i intervjuer behövde åtta tilläggsbehandling med cytostatika och några hade hunnit påbörja behandlingen före den andra intervjun.

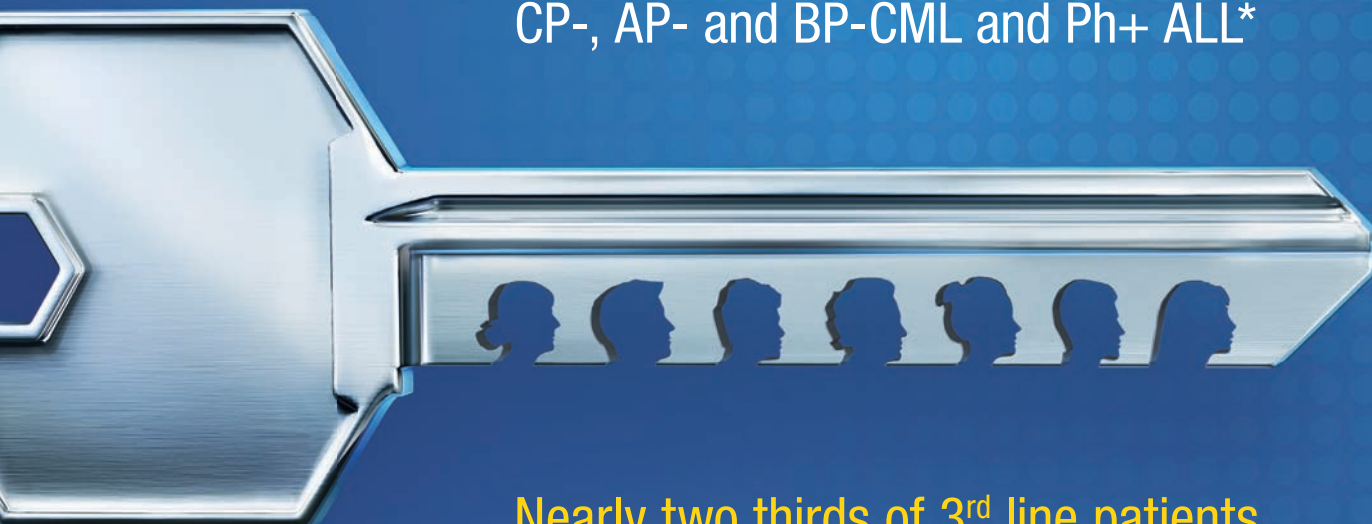
INFORMATION INFÖR HEMGÅNG

De första två delstudierna undersökte hur patienter uppfattade informationen inför hemgång, vilka behov av information de hade och faktorer som kunde relateras till detta. EORTCs frågeformulär QLQ-C30, QLQ-CR38 och QLQ-INFO25 användes för att mäta hälsorelaterad livskvalitet, erhållen information och behov av mer information. Känsla av sammanhang⁴, preoperativt hälsostatus (ASA), yrke och tumörstadium undersöktes också. Datainsamlingen utfördes vid två tillfällen; en till två veckor efter hemgång och en månad senare.

Patienterna svarade generellt att de inte fått tillräckligt med information. Antingen hade de inte fått informationen eller så kom de inte ihåg den. Hälften av patienterna önskade mer information än de fått, Figur 1. De områden där

Iclusig® (ponatinib)

Iclusig is indicated in
CP-, AP- and BP-CML and Ph+ ALL*



Nearly two thirds of 3rd line patients
with CP-CML achieved MCyR with Iclusig²

- 81 % MCyR after 1 prior TKI²
- 61 % MCyR after 2 prior TKIs²
- 46 % MCyR after 3 prior TKIs²

- Once daily
- Can be taken
with or
without food¹

* Iclusig is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) indicated in adult patients with¹

- chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML)
 - who are resistant to dasatinib or nilotinib;
 - who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate;
 - or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL)
 - who are resistant to dasatinib;
 - who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate;
 - or who have the T315I mutation


ICLUSIG®
(ponatinib)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

References: 1. Iclusig (ponatinib). Latest Summary of Product Characteristics (January 2015). 2. Cortes JE et al. Presentation at the 55th Annual Meeting of the American Society of Haematology, 7–10 December 2013, New Orleans, Louisiana (Abstract #163).

ARIAD Pharmaceuticals (Nordic) AB. All rights reserved. Date of preparation: January 2015; SE/ICLG/15/01

Iclusig (ponatinib) 15 mg och 45 mg filmdragerade tabletter.

Rx. EF. ATC-kod: L01XE24. Indicerat för vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation. Kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen. Associeras med svår trombocytopeni, neutropeni och anemi. En komplett blodstatus bör tas varannan

vecka under de första 3 månaderna och därefter varje månad eller så ofta som det är kliniskt motiverat. Arteriell och venös okklusion, inklusive fatal myokardinfarkt, stroke, stenosis i stora arteriella kärl i hjärnan, svår perifer vaskulär sjukdom, och behov av brådskande ingrepp för revaskularisering har uppkommit hos patienter som behandlats med ponatinib. Patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen ska inte behandlas med ponatinib, såvida inte den möjliga nyttan med behandling överväger den potentiella risken. För dessa patienter bör även andra behandlingsalternativ övervägas innan behandling inleds. Behandling ska sättas in av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med leukemi. Före behandling ska kardiovaskulär status bedömas och riskfaktorer

hanteras. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas under behandlingen. Överväg att avbryta behandlingen om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månader. Försiktighet rekommenderas vid gravt nedsatt leverfunktion och vid en beräknad kreatininclearance på <50 ml/min eller njursvikt i terminalfas. Under graviditet ska ponatinib användas endast då det är absolut nödvändigt. Amning ska avbrytas under behandling. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. **Förpackningar:** Filmdragerad tablett 15 mg, 60 tabletter/filmdragerad tablett 45 mg, 30 tabletter. ARIAD Pharma Ltd, Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannien. Produktresumén uppdaterad 2015-01. Besök www.fass.se för ytterligare information.

de erhållit mest information var; undersökningsresultat, information om cancersjukdomen och behandling. Det var små och inte signifikanta skillnader i uppfattningarna om informationen mellan en till två veckor efter hemgång jämfört med en månad senare⁴. Detta kan tolkas som att informationen som erhöles vid återbesöket efter operation inte påverkade patienternas upplevelse av informationen i någon stor utsträckning. När det gäller livskvaliteten däremot hade patienterna mer fysiska symtom och sämre funktioner precis när de kommit hem jämfört med en månad senare, men ingen koppling till informationen kunde urskiljas. De faktorer som kunde kopplas till information var; sämre preoperativ hälsostatus, att vara kvinna och att bo ensam. Dessa grupper av patienter uppfattade att de hade fått mindre information. Detta tyder på en ökad sårbarhet hos dessa grupper när det gäller information och förberedelser vid hemgång.

INFORMATIONSMÖTET VIKTIGT

I den tredje delstudien blev 16 av patienterna intervjuade två gånger, en till två veckor efter hemgång och en månad senare. Frågorna fokuserade på hur de uppfattat informationen inför hemgång och vad de hade behövt för att klara den första tiden hemma. De utskrivna texterna analyserades med metoden innehållsanalys, där både de mer påtagliga delarna av texten lyfts fram men också den mer underliggande innebörden av det patienterna berättat under intervjuerna.

Resultatet visade att patienterna upplevde att de förlorade en stor del av sin kontroll i samband med cancersjukdomen och att de behövde information för att återfå den. De önskade vara mer delaktiga i planeringen inför hemgången. För att förstå vad cancersjukdomen egentligen innebar för just dem som individer behövde de mer kunskap om den och om varför de fick just sin behandling. Alla deltagarna i studien hade blivit opererade men vissa fick tilläggsbehandling med cytostatika. Det upplevdes som en stor motgång och ökade oron för sjukdomens prognos samt gav upphov till nya behov av information. Patienterna ville veta hur mycket cytostatikabehandlingen ökade chansen för till-

frisknande, vilka biverkningar den kunde ge och när den skulle påbörjas. En del patienter beskrev tiden mellan cytostatikainformationen vid det kirurgiska återbesöket tills de fick träffa onkolog-läkaren som en svår period. De var oroliga för att inte behandlingen påbörjades snabbt nog och visste inte vart de skulle vända sig med sina frågor.

"Efter utskrivning ska det finnas en person att kontakta på kliniken, dit man kan ringa och få råd och stöd."

MER INFO OM HEMGÅNGSDAGEN ÖNSKAS

Deltagarna i studien ville också veta mer om vad som händer hemgångsdagen, när utskrivningssamtalen skulle ske och med vem. De behövde också mer kunskap om praktiska saker den första tiden hemma, såsom vilken fysisk träning som är bäst i början, mat och dryck, vad normal tarmfunktion är och hur operationssåret ska skötas. Intervjuerna visade också hur viktigt informationsmötet de hade med olika personer bland vårdpersonalen var. Deltagarna önskar en ömsidighet under mötena och att de är stödjande för patienten. Här vill behöver de hjälp att hantera oron inför framtiden. Kvaliten på det mötet påverkade i stor utsträckning vilken uppfattning de hade av vården de erhållit.

Även de 16 närstående som levde tillsammans med de intervjuade patienterna fick genomgå individuella intervjuer vid två tillfällen. Intervjufrågorna fokuserade på hur de som närstående uppfattat informationen och vad de hade behövt veta för att kunna ta hand om patienten på ett bra sätt hemma.

Intervjuerna med de närstående visade att de behövde ha tillgång till mer information för att kunna klara av de påfrestningar som deras nya funktion som stöd åt patienten innebar. De ville delta mer i patientens liv under cancerförloppet. Tillgången till information var en nödvändig förutsättning för detta. Liksom patienten saknade de kunskap om själva cancersjukdomen och dess behandling. De ville ha rak och ärlig information från vårdpersonalen och värderade också själ-

va informationsmötet som oerhört viktigt. Det var påfrestande för de närstående att se patienten vänta på olika slags information och vändas under väntetiden. När det saknades information om vad nästa steg i processen innebar eller när olika saker skulle ske, ökade oron och osäkerheten. Samtidigt påverkades hemlivet negativt och sociala aktiviteter fick skjutas på framtiden.

HEMGÅNG EFTER OPERATION ÄR EN SÅRBAR PERIOD

Sammanfattningsvis visar resultaten att hemgång från sjukhuset efter kolorektal canceroperation utgjorde en sårbar period. Både patienter och närstående önskade bli betydligt mer delaktiga i informationen och planeringen inför hemgången. De behövde mer kunskap för att förstå sjukdomen och kunna hantera symtom den första tiden av återhämtning i hemmet. De beskrev inte bara behovet av information utan också hur viktigt det var att bli lyssnad på och respekterad, samt få känslomässigt stöd och bekräftelse under samtalen. Vikten av att identifiera patientens och familjens informationsbehov tidigt i cancerförloppet framkom i intervjuerna. Vårdpersonalen behöver också veta mer om varje familjs tidigare erfarenheter av cancer och på vilket sätt de helst söker och önskar få information.

De närstående artikulerade tydligt i intervjuerna att de hade egna behov av information och att de ville vara med vid de tillfällen då patienten fick information. Genom att låta de närstående delta i informationen i större utsträckning skulle deras tillfredsställelse öka. De skulle då också kunna vara ett stöd för patienten i att komma ihåg vad som sagts. Den närstående kan också hjälpa till att tydliggöra vilket informationsbehov familjen har.

Samtalen och förberedelserna inför hemgång upplevdes ofta som ostrukturerade och stressiga. Vissa grupper av patienter visade sig vara mer sårbara när det gäller informationen inför hemgång.

Kvinnor, de som bodde ensamma och de med sämre preoperativt hälsotillstånd angav att de fått mindre och sämre information. Det är viktigt att identifiera de mest sårbara patienterna tidigt i vårdförloppet, före operationen, så att planering och information under sjukhusvistelsen kan underlätta den första tiden hemma.

Tillgången till information förändras ständigt i vårt samhälle och patienter och närstående behöver olika informationskällor som kompletterar varandra. Den generella delen av informationen från sjukvården kan med fördel erbjudas i skriftlig eller webbaserad form. Utskrivande läkare och sjuksköterska kan då fokusera på att möta patientens individuella behov av information och emotionellt stöd vid utskrivningssamtalet. För

att närstående ska ha möjlighet att vara med behöver samtalen vara tidsbestämda. Efter utskrivning ska det finnas en person att kontakta på kliniken, dit man kan ringa och få råd och stöd. Patienter och närstående kan också få support från olika grupper inom sociala medier där man kan dela känslor och upplevelser med andra i liknande situation.

(Avhandlingens titel: Let me be part of the plan - Experiences of information and information needs after colorectal cancer surgery)

REFERENSER

1.Socialstyrelsen & Cancerfonden (2013) CANCER I SIFFROR 2013, www.cancerfonden.se

2.Jakobsson J., Idvall E. & Wann-Hansson C (2014) Patient-reported recovery after enhanced colorectal cancer surgery: a longitudinal six-month follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 29, 989-998.

3.Lithner M, Johansson J, Andersson E, Jakobsson U, Palmquist I, Klefsjard R (2012) Perceived information after surgery for colorectal cancer - an explorative study. *Colorectal Dis*. 2012 Nov;14 (11):1340-50.

4.Lithner M, Jakobsson U, Andersson E, Klefsjard R, Palmquist I, Johansson J (E-Pub 2014) Patients' perception of information and health-related quality of life 1 month after discharge for colorectal cancer surgery. *J Canc Educ*. DOI 10.1007/s13187-014-0735-6.

MARIA LITHNER, SJUKSKÖTERSKA, INSTITUTIONEN FÖR HÄLSOVETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET
MARIA.LITHNER@MED.LU.SE



www.medicininstruktioner.se

Mer än 130 instruktionsfilmer inom 33 terapiområden*
– tillgängliga 24 timmar om dygnet

**För dina patienter på
föreskriven behandling**

PATIENT

PATIENT

**För er inom vården
vid behandling på klinik**

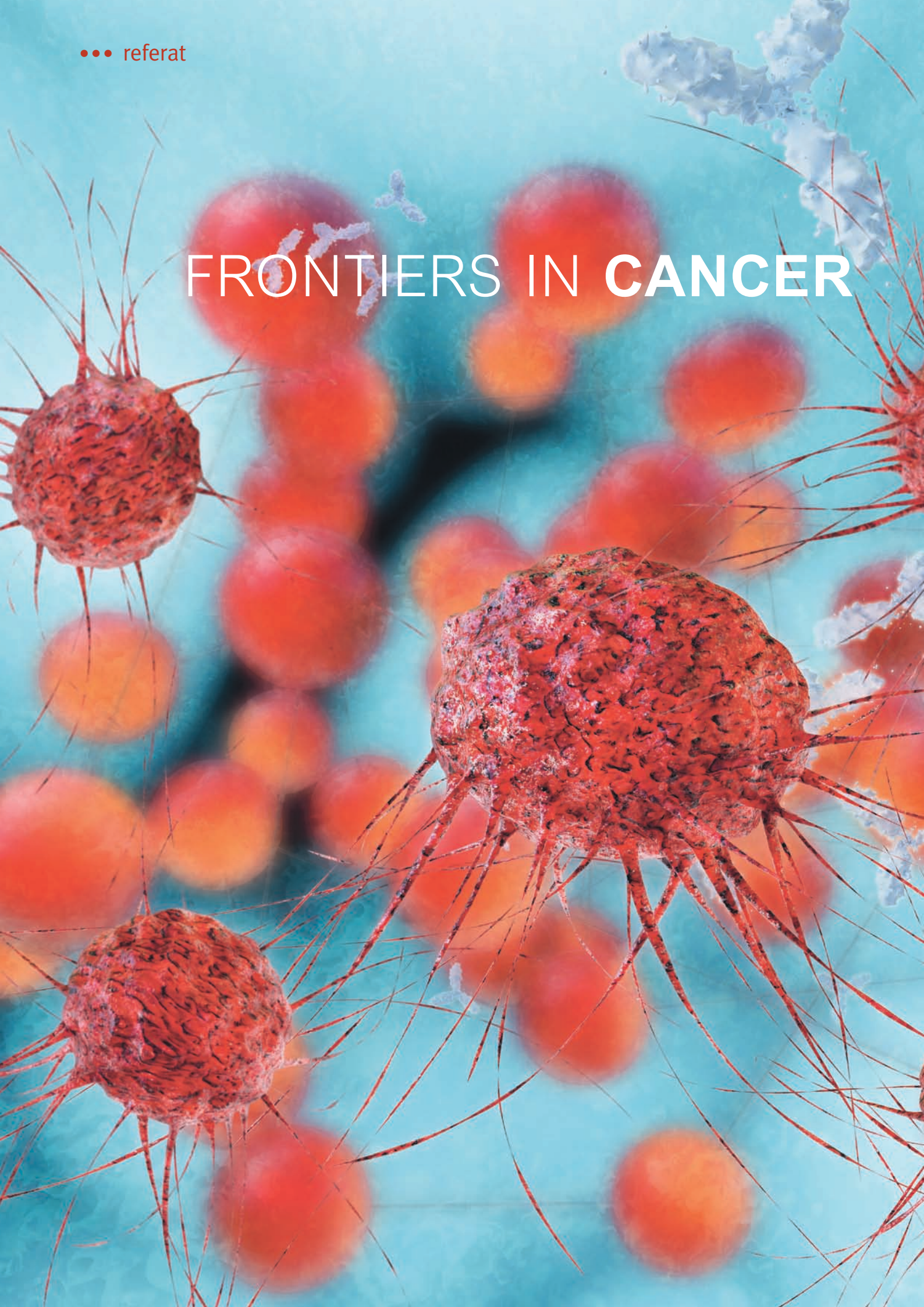
SJUKVÅRSPERSONAL

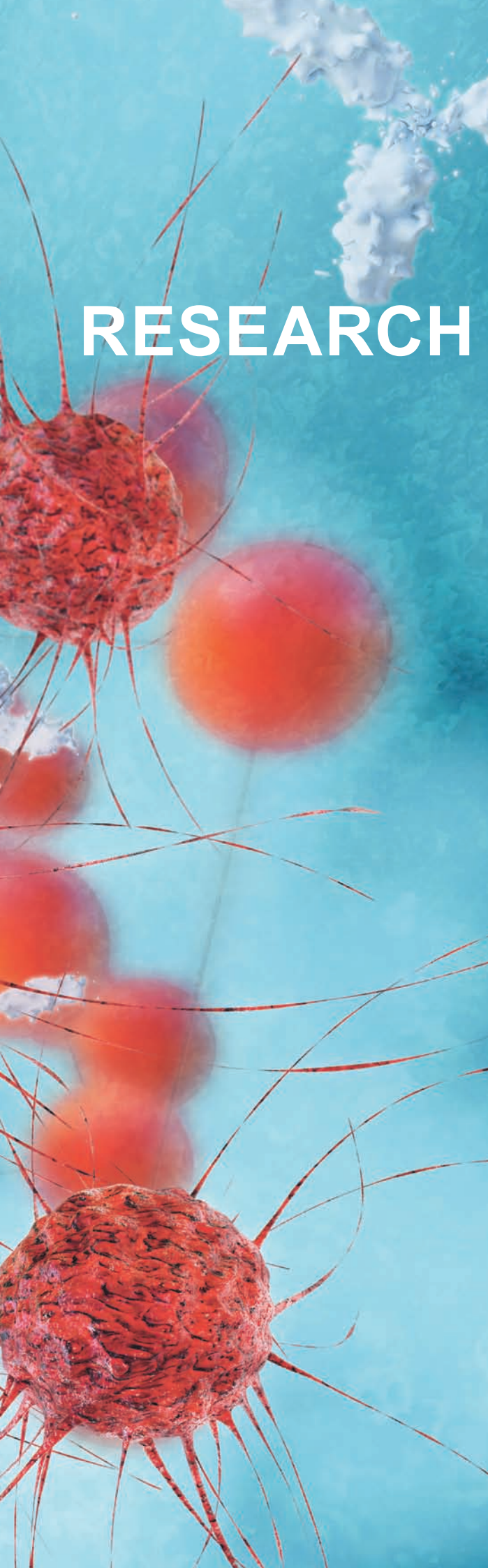
SJUKVÅRSPERSONAL

* Akne – Akromegali – Akutläkemedel – Anemi – Andningshjälpmedel – Antibiotika – Astma/Kol/Allergi – Benskörhet – Blodpropp
Blödarsjuka – **Cancer** – Diabetes – Fertilitet – Glaukom – Gynekologi – Hudsjukdomar – Immunbrist – Laxermedel
Mage/Tarm – MS – Nagelsvamp – Njursjukvård – Parkinsons sjukdom – Potensproblem – Psoriasis – RA
Schizofreni – Smärta – Spondylartrit – Tillväxtstörning – Urologi – Ögonsjukdomar – Öron/Näsa/Hals



FRONTIERS IN CANCER





RESEARCH AND THERAPY

Cancerceller som utnyttjar sin omgivning för att bilda tumörer. Hur immunsystemet kan omprogrammeras för att attackera cancerceller. Nya strategier för att angripa cancer. Detta var några teman på årets Frontiers in Cancer Research & Therapy på institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet. **Dudi Warsito**, PhD Karolinska Institutet, berättar om några av föreläsningarna.

Cancerceller som växer i antal och bildar tumörer är inte en process som sker isolerat från resten av sin omgivning. Emily Wang, Beckman Research Institute of City of Hope, USA, talade om hur cancerceller utnyttjar sin närliggande miljö (mikromiljö) för att kunna växa och bilda tumörer. MikroRNA (miR) molekyler, som Emilies lab studerar, påverkar cellerna runtomkring cancercellerna. Cancerceller har förmågan att producera och kapsla in dessa miR molekyler i så kallade exosomer inuti cellen. Exosomerna utsöndras sedan av cancercellerna och cirkulerar i blodet tills de tas upp av normala celler. I cellerna släpps miR molekylerna ut från exosomerna och binder RNAmolekyler som i sin tur nedreglerar genuttryck. Denna process resulterade i att mänskliga bröstcancerceller började växa snabbare och tumörer bildades i möss. Labbet kunde även identifiera miR-122 som en av de miRmolekyler som utsöndras. Gener som nedregleras av miR-122 visade sig vara viktiga för glukosupptag och celler som tagit upp miR-122 förlorar denna förmåga vilket resulterar i ett överskott av glukos. Detta ledde i sin tur till att cancercellerna tar upp glukosöverskottet och använder det som energi för att fortsätta växa och bilda tumörer. Blockering av upptaget av miR-122 hos de normala cellerna, ledde till att cancercellerna slutade växa och återställde de normala cellernas förmåga att ta upp glukos. Emily påpekade att hennes studier visar att övervikt och för mycket socker är skadligt eftersom socker fungerar som bränsle för cancerceller. Dessutom betonade hon att hennes studier även visar möjligheterna att använda miRmolekyler som cirkulerar i blodet som biomarkörer för att identifiera olika subtyper av bröstcancer. En stor fördel med att använda miRmolekyler som biomarkörer för cancer är att man endast behöver ta ett blodprov.

Ett av årets stora dragplåster var **Douglas Hanahan**, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Schweiz. Han belyste under sin föreläsning betydelsen som angiogenes (nybildandet av blodkärl) spelar för cancer. Douglas Hanahan skrev år 2000 tillsammans med Robert Weinberg den numera välkända artikeln "The hallmarks of cancer" som för första gången beskrev de grundläggande processerna som leder till cancerutveckling. Han berättade att normala celler utsöndrar signalmolekyler som framkallar eller förhindrar nybildandet av blodkärl och att det finns en balans mellan dessa signaler så att det inte blir för få eller för många blodkärl. I cancer är denna balans rubbad till fördel för nya blodkärl. Denna rubbning kallas för "angiogenic switch". Douglas förklarade att VEGF-A har visat sig spela en viktig roll för denna rubbning som leder till angiogenes i bukspottskörtelcancer. Studier från Douglas lab visade att behandling med läkemedlet Sunitinib, som blockerar VEGF-A, leder till att bukspottskörteltumörer hos möss minskar och dess livslängd ökar signifikant. Dock visade det sig att resistens mot Sunitinib utvecklades med tiden. Denna resistens kunde förklaras med att ett annat protein, mTOR, uppreglerades och kunde därmed kompensera för blockeringen av VEGF-A. Genom att även blockera mTOR med rapamycin, förhindrade man resistensen mot Sunitinib.

Douglas konstaterade att det är viktigt att kombinera olika cancerterapi för att få bästa effekt.



Douglas Hanahan

"Övervikt och för mycket socker är skadligt eftersom socker fungerar som bränsle för cancerceller."



Kari Alitalo

Kari Alitalo från Helsingfors Universitet, Finland inledde, liksom Douglas Hanahan, med att gå igenom "The hallmarks of cancer" och fokuserade även han sin föreläsning på angiogenes. Då celler behöver syre och näring för att kunna växa, behövs blodkärl som kan förse cellerna med just detta. Tumörer som växer och tar upp plats i kroppen resulterar oftast i syrebrist. Tumörceller har förmågan att utsöndra VEGF molekyler som leder till nybildning av blodkärl som förser tumörcellerna med syre och de kan därmed fortsätta växa. Kari förklarade att en strategi för att stoppa tumörceller att växa och bilda tumörer är att förhindra nybildandet av blodkärl.

Studier på möss från Karis lab har visat att om man blockerar receptorn VEGFR2 så förhindrar man nya blodkärl att bildas och tumören minskar i storlek. Han visade även att om man blockerar VEGF-C/D med antikroppar ser man liknande effekt. Bevacizumab, som idag används i kliniken för att blockera angiogenes, ger en betydlig bättre effekt om man kombinerar behandlingen med VEGF-C/D antikroppar. Karis slutsats var att man bör satsa på kombinationsterapi istället för monoterapi. Då cancer är så komplext och patienter i många fall utvecklar resistens mot ett visst läkemedel, så är kombinationsterapi en strategi för att överkomma detta problem.

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)¹
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)¹

* 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. ▼ 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
Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se





Brian Ruffell

Brian Ruffell, Oregon Health & Science University, USA talade om interaktionen mellan tumörer och immunsystemet. Brian berättade att tumörer inte endast består av cancerceller utan även till stor del av immunceller och att dessa immunceller har en viktig roll för att tumörer ska kunna växa. Makrofager (en typ av vita blodkroppar) som ingår i immunförsvaret återfinns i tumörer. Brian visade att tumörer med en större andel makrofager kunde växa sig större och framkalla metastaser. Därmed kunde mängden makrofager eventuellt användas för att ställa prognos. Studier på möss i Brians lab visade att makrofager i tumörer utsöndrar IL-10 molekyler som resulterar i att omgivande celler börjar växa. Genom att blockera IL-10 med antikroppar minskade tumörer i storlek hos möss. I kombination med läkemedlet Paclitaxel gav det en större effekt.

”Med hjälp av det nya systemet Sleeping Beauty kan man omprogrammera T-celler så att de börjar angripa cancer celler.”



Peter Bitterman

Då cancerceller växer betydligt snabbare än normala celler, behövs en ökad aktivitet av proteintranslation. Proteintranslation är en av de mest grundläggande processerna i celler. Försök att hitta sätt att blockera denna process i cancerceller är därmed en lovande strategi för att angripa cancer. **Peter Bitterman** från University of Minnesota, USA, talade under sin föreläsning om just denna process. Peter studerar proteinet eIF4E som har en central roll i proteintranslation. Nästan alla signaler som cellerna tar emot utifrån leder till att eIF4E aktiveras så att proteintranslation kan ske. Peter berättade att gravida och ammande har en tillfälligt högre nivå av eIF4E och studier har visat att eIF4E nivåer är högre i bröstcancer. Peters lab påvisade att höga nivåer av eIF4E i bröstcancerceller är korrelerat med DNA skador och mutationer. Detta i sin tur resulterar i att cellerna växer snabbare. Labbet identifierade att en av generna som muterades var VEGF genen. Som tidigare nämnts så är VEGF viktig för angiogenes som tumörer är beroende av för att kunna växa.

Jerry Pelletier, McGill University, Canada fortsatte på temat proteintranslation. Jerrys lab forskar på det närbesläktade eIF4F proteinet och studerar hur man kan blockera proteinet i cancer. Både eIF4E och eIF4F är en del av ett större proteinkomplex och målet är att bryta upp detta komplex för att stoppa proteintranslation i cancer. Jerry berättade att man för tillfället arbetade med tre kemiska ämnen; Silvestrol, Hippuristanol och Pateamin som bryter upp komplexet. Xenotransplantationsstudier visade positiv effekt av Silvestrol på tumörstorlek. En fördel med Silvestrol är att den är relativt stabil i plasma vilket innebär mindre risk för leverskador då man inte behöver ge flera doser. Jerrys lab kunde även visa att myelom-

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.^{1,2}

 **Xtandi**[®]
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 1 671 patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, av ett krampfall. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:** för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **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 28.01.2015 och baserad på produktresumé daterad 16.01.2015. För ytterligare information, se www.fass.se. XTA-141825-SE 04.2015

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

celler som är resistenta mot läkemedlet dexamethasone, förklarar denna resistens när de först behandlats med Silvestrol. Då eIF4E och eIF4F spelar en central roll i många olika typer av cancerceller, så argumenterade Jerry för att strategin att försöka blockera dessa proteiner i cancer är rätt väg att gå.



Jerry Pelletier

Laurence Cooper från MD Anderson Cancer Center, USA, introducerade en helt ny teknik. Laurence berättade hur man med hjälp av nya systemet *Sleeping Beauty* kan omprogrammera T-celler så att de börjar angripa cancerceller. Tekniken baseras på det faktum att vissa gener i celler kan hoppa från en plats till en annan i DNA molekylen i en process som kallas för genetic transposition. Labbet utnyttjade denna process för att introducera gener i T-cellernas DNA för att omprogrammera dem. Rent praktiskt så börjar man med att skapa en DNA vektor som innehåller de element som behövs för att en gen ska kunna hoppa. Sedan stoppar man in den gen man är intresserad av i vektorn. Denna DNA-vektor förs sedan in i T-celler genom elektroporering. Genen i vektorn kan hoppa och integreras i T-cellernas DNA. T-cellerna börjar då uttrycka den nya genen. Med denna teknik kunde Laurences lab omprogrammera T-celler så att de började angripa cancerceller. I och med att cancerceller har högre nivåer av cancer-specifika proteiner på cellytan, kunde man med hjälp av *Sleeping Beauty* systemet föra in receptorgener i T-celler som känner igen proteinerna på cancercellernas yta. När dessa T-celler uttrycker receptor genen börjar T-cellerna angripa cancercellerna. Fördelen med denna teknik är att den hoppande genen inte integreras i generna hos T-cellerna (och därmed muteras), vilket kan ske med andra metoder som t.ex. virus. En annan fördel är att man med *Sleeping Beauty* systemet slipper jobba med virus. Förhoppningen är att man i framtiden ska kunna behandla cancerpatienter med T-celler som är omprogrammerade för att angripa specifika cancerceller.

Sandra Demaria, New York University, USA, fortsatte på temat immunsystemet och cancer. Sandra talade om att försöka hitta metoder för att stoppa tumörtillväxt genom att utnyttja interaktionen mellan immunsystemet och cancerceller. Som tidigare talare redan nämnt, så berättade Sandra att



Laurence Cooper



Sandra Demaria

en stor del av tumörer består av lymfocyter. Man har visat att strålbehandling av tumörer leder till att immuncellerna dör. Genom att kombinera strålbehandling och antikroppar mot CTLA-4 proteinet som uttrycks av T-celler, kan man initiera en anti-tumör respons hos T-cellerna i möss. Detta resulterade i minskad tumörstorlek och ökad livslängd. Sandras lab visade även i co-kulturer där man odlar cancerceller och T-celler tillsammans, att strålbehandling av cellerna resulterade i att cancercellerna uppreglerade nivåerna av stressproteinet NKG2D medan T-cellerna uppreglerade NKG2D receptorn. Detta leder till att T-cellerna attraheras till cancercellerna och börjar förstöra dessa.

När det gäller att hitta strategier för att behandla patienter så ligger mycket fokus i dagsläget på individbaserad behandling. Att identifiera vilken typ av cancer en patient har och sedan bedöma vilken behandlingstyp som passar för just den specifika cancertypen. Det individbaserade tankesättet avspeglas också i cancerforskningen. En stor del av forskningen som syftar till att hitta nya läkemedel är inriktade på att hitta sätt att blockera specifika proteiner i en viss cancertyp. **Thomas Helleday** från Karolinska Institutet var av en annan åsikt då han istället argumenterade för att fokusera på proteiner som är viktiga för cellers basala funktioner och därmed komma åt flera cancertyper. Denna strategi lyftes även av tidigare talare, Peter Bitterman och Jerry Pelletier som inriktade sig på proteintranslation. Thomas lyfte fram proteiner viktiga för DNA-reparationssystemet. Då cancerceller generellt har en högre aktivitet av DNA-reparation för att kunna överleva jämfört med normala celler, så resonerade Thomas att man borde förhindra DNA reparation för att förhindra cancertillväxt. Studier från hans lab identifierade TH588, ett ämne som blockerar DNA-reparation i cancerceller. TH588 fungerar genom



Thomas Helleday

att blockera MTH1, ett protein som spelar en central roll för DNA-reparation och visat sig vara viktigt för tumörtillväxt. Kliniska studier på malignt melanom-tumörer har visat att tumörstorleken minskar signifikant när de behandlats med TH588. Thomas kunde dessutom visa att behandling av cancerceller som utvecklat resistens mot cisplatin, ett läkemedel som skapar DNA skador, med TH588 resulterade i celledöd. Baserat på sina studier på TH588 och DNA reparationssystemet, så resonerade Thomas att hans tes om att skifta fokus från att försöka identifiera och blockera proteiner i specifika cancertyper för att istället fokusera på proteiner som är viktiga för alla cancer är bättre.

De inbjudna föreläsarna visade att statusen på cancerforskningen idag är mycket god. Bredden på forskningen, från grundvetenskapliga studier till att utveckla bättre metoder för att diagnostisera och angripa cancer, kommer att resultera i förbättrade behandlingsmetoder i framtiden.

DUDI WARSITO, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA
KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, DUDI.WARSITO@KI.SE

FOTO: EMARNDREENA H. CHETE H





ETIK OCH JURIDIK KRING INFORMATION OM OSUBVENTIONERADE CANCERLÄKEMEDEL

Allt fler nya cancerläkemedel bedöms vara för dyra för att användas inom den godkända indikationen. Är det etiskt rätt att berätta för patienten om en livsförlängande behandling som hen inte kan få? Är det bättre att låta bli att nämna de behandlingar som inte bekostas av den offentliga sjukvården? Socialstyrelsen och tre etikgrupper ger svar.

Fram tills för några år sedan var det bara enstaka cancerbehandlingar som vi i Sverige inte kunde använda på grund av att de var för dyra. Det blev en högljudd debatt i massmedia när onkologkliniken i Lund för tio år sedan begränsade användningen av Herceptin för att klara sin budget. Till slut sköts medel till så att kvinnor med bröstcancer inte skulle behöva dö i förtid. Dess-

värre var detta bara en droppe som varslade om regnet. Allt fler nya cancerläkemedel bedöms vara för dyra för att användas inom den godkända indikationen. I prostatacancersjukvården började "ransoneringen" när Zytiga registrerades 2011. Sedan dess har det registrerats ytterligare fyra läkemedel som vi bara får använda för en del av de patienter som behöver dem. Situationen är på intet vis

unik för prostatacancersjukvården. För många cancerbehandlande läkare är det numera vardag att välja bort den bästa behandlingen för sin patient av ekonomiska skäl.

Frågan är om och i så fall hur vi ska informera våra patienter om de behandlingar som sjukvården inte erbjuder. Arbetsgruppen för det nationella vårdprogrammet för prostatacancer ställde frå-

gan till Socialstyrelsen, Statens medicinsk-etiska råd, Läkaresällskapets etik-delegation och Läkarförbundets etik- och ansvarsråd. Nedan följer en bakgrund till våra frågor och därefter de olika svaren, som bör vara av intresse för alla som behandlar eller behandlas för cancer.

BAKGRUND: DE NYA BEHANDLINGARNA FÖR PROSTATACANCER

Zytiga och Xtandi är hormonellt verkan- de behandlingar i tablettform, med mycket lindriga biverkningar. Xofigo är en radionukleid som ges intravenöst 6 gånger med fyra veckors intervall, nästan utan biverkningar. Jevtana är ett cytotostatikum som ges intravenöst var tredje vecka, med ganska vanliga biverkningar från magtarmkanalen och benmärgen. Dessa fyra nya behandlingar förlänger var för sig livet med i genomsnitt 3-4 månader för män med kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer som tidigare fått docetaxel (ett cytotostatikum). Zytiga, Xtandi och Xofigo har minst lika god effekt för dem som inte tidigare fått docetaxel.

Kostnaden för Zytiga och Xtandi är 30 000 kr per månad. Man ger tre månaders behandling för att utvärdera effekten och därefter upp till flera år, om effekten är god. Xofigo kostar omkring 200 000 kr för 6 injektioner. Jevtana kostar 40 000 kr per injektion (något billigare om man kan fördela innehållet i en ampull till två patienter); vanligen ges 6-8 injektioner. Jevtana och Xofigo kan bara ges vid onkologiska kliniker, medan Zytiga och Xtandi kan förskrivas på recept.

Det tillkommer drygt 3 000 patienter per år med kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer. De allra flesta av dem kan behandlas med Zytiga/Xtandi och Xofigo, medan mindre än hälften av dem är aktuella för behandling med Jevtana. Detta motsvarar en total läkemedelskostnad på i storleksordningen 2 miljarder kronor per år. Till detta kommer kostnader för mottagningsbesök, röntgenundersökningar och slutenvård.

DET ETISKA OCH JURIDISKA DILEMMAT KRING INFORMATIONEN

Ett exempel: Kurt är 83 år och före detta skogsarbetare. Han har haft en hjärtinfarkt, men har ett aktivt liv. Hans pro-

statacancer med skelettmestaser börjar nu tillväxa trots kastrationsbehandling. Han börjar få lite ryggvärk som troligen beror på metastaser, men inte värre än att han klarar sig med Alvedon. Jag bedömer att behandling med cytotatika (docetaxel) förmodligen skulle innebära mer risker och biverkningar än vad den skulle göra nytta. Kurt själv håller med; han vill inte riskera att bli sjuk av cytotatikabiverkningar. Han bor för övrigt i skogen utan bil och har inte lust att resa 10 mil var tredje vecka för att få cytotatika. Däremot skulle förstås tablettbehandling med Zytiga eller Xtandi gå bra. Om behandlingseffekten är god, skulle hans smärtor försvinna och hans liv kanske förlängas med ett halvår eller mer.

Nu kommer problemet: Zytiga och Xtandi finansieras bara av sjukvården för män som tidigare har fått cytotatikabehandling. Kurt skulle få betala 100 000 kr för att hämta ut ett recept för en första testperiod och sedan ytterligare 100 000 kr för varje tremånadersperiod. Om effekten är god, blir behandlingstiden kanske ett par år. Det skulle i så fall kosta honom 700 000 kr. Ska jag berättat om denna möjlighet för honom? Av hans utseende och livshistoria att döma verkar det osannolikt att han skulle ha råd med behandlingen. Vilken glädje har han av att veta att han kunde ha fått en bra behandling, om han hade varit rik och inte bara en "Medelsvensson"? Vi ställde frågan till Socialstyrelsen och till tre olika etikgrupper.

SOCIALSTYRELSEN CITERAR PATIENTLAGEN

Socialstyrelsen konstaterade vad som står i den nya Patientlagen, tredje kapitlet, första paragrafen: "Patienten ska få information om ... de metoder som finns för undersökning, vård och behandling". De avstod däremot från att ge svar på vår fråga om de etiska aspekterna.

Lagen är naturligtvis rimlig, även när det gäller dyra läkemedel som patienten får betala själv. Vad vet jag om Kurt har en miljon i madrassen eller inte? Men man kan fråga sig hur "metoder för behandling" avgränsas. För Kurts del finns också en immunologisk behandling (Provenge) som varit registrerad i USA några år och sedan en tid även i EU, men

inte används i Sverige. Inget i Patientlagen antyder att jag inte också måste informera Kurt om denna behandling, som han måste resa utomlands för att få och betala en miljon kronor för.

STATENS MEDICINSK-ETISKA RÅD (SMER)

Smer publicerade januari 2015 en rapport med titeln "Med- och egenfinansiering i vården – etiska aspekter". Där drogs slutsatsen att "att medfinansiering i syfte att få/nå en högre vårdkvalitet inte är etiskt godtagbart." När det gäller nya cancerläkemedel skriver Smer "Eftersom bara relativt få patienter skulle ha råd, är egenfinansiering inte förenlig med hälso- och sjukvårdens portalparagraf om vård på lika villkor efter behov, inte heller med prioriteringsplattformens människovärdes- och behovs-/solidaritetsprinciper".

Dessa slutsatser låter rimliga, men det blir en märklig situation om vi måste informera patienterna om olika behandlingar som de inte ens kan få om de betalar ur egen ficka. Detta uppmärksammades av Dagens Medicin, som kontaktade Smers ordförande Kjell Asplund för en kommentar. Asplund svarade att detta är "ett äkta etiskt dilemma", men att läkare i den offentliga sjukvården kan skriva ut ett dyrt läkemedel som patienten får betala för själv, "om patienten är fullt informerad om vad behandlingen innebär" (Dagens Medicins nätupplaga 2015-02-25).

Smers rapport skrevs innan vårt brev nådde dem, men de har svarat att de kommer att bevaka frågan om cancerläkemedel framöver.

LÄKARFÖRBUNDETS ETIK- OCH ANSVARSRÅD

"Vi ser att det kan bli besvärligt och en etisk konflikt för behandlande läkare när ett dyrt läkemedel som kan hjälpa patienten inte erbjuds i den offentligt finansierade vården. Vi ser dock att man inte kan undanhålla patienten information om befintliga behandlingsmetoder trots att vårdens resurser är begränsade. Vi ser vidare att det är av största vikt att beslut om vilka behandlingar som subventioneras fattas på gott beslutsunderlag och utifrån bästa möjliga kunskap liksom att offentligt finansierad vård ges på lika villkor i hela landet."

LÄKARESÄLLSKAPETS ETIK- DELEGATION

Läkarsällskapets etikdelegation gjorde en noggrann etisk analys och skrev ett utförligt svar, som sammanfattades av ordföranden Ingemar Engström i Läkartidningen (2015;112:DEU6). Några citat:

”Kärnfrågan är vad som ligger i begreppet »rimliga kostnader«, vilket vi menar är en värderingsfråga. Lagstiftaren har angett att detta begrepp ska ses från tre olika synpunkter; den medicinska, den humanitära och den samhälls-ekonomiska. Vår erfarenhet är att TLV hittills lagt alltför stor tonvikt vid den samhälls-ekonomiska synpunkten. Om endast personer med god ekonomi är de som i praktiken får tillgång till behandlingen anser delegationen att detta står i strid med den av riksdagen beslutade människovärdesprincipen. Vi menar att alla patienter bör få samma vård och behandling, som är medicinskt motiverad, oavsett socioekonomisk status.”

”I sammanhanget bör man påminna om att samhällets totala kostnader för läkemedel minskat påtagligt de senaste tre åren. Frågan är om inte denna utveckling kan ses som ett tecken på att gränsen för det »rimliga« överskridits. Med tanke på att hälso- och sjukvårdens totala kostnader är tämligen låga i Sverige sett ur ett europeiskt perspektiv, och att kostnaderna för läkemedel minskat under senare år, bör vi se på rimlighetsfrågan i ljuset av denna utveckling. Detta betyder emellertid inte att det ska vara »carte blanche« för hälso- och sjukvården att bedriva vilken sorts vård som helst utan prövning av kostnadseffektiviteten. Frågan är dock om nuvarande lösning är det bästa sättet att

allokera resurserna, givet de alternativ som står till buds.”

”Att möjligheten till fortsatt liv med minskad smärta, ska kunna avgöras av patientens betalningsförmåga är också etiskt problematiskt.” ... ”Vi anser att detta är ett system som inte är etiskt acceptabelt i det samhälle vi önskar oss. Om det av politiska skäl anses att hälso- och sjukvårdslagens portalparagrafer inte längre är möjliga eller önskvärda att upprätthålla bör detta tydliggöras för medborgarna.”

”En smygransonering via TLV är inte en rimlig väg att lösa det grundläggande problemet med finansiering av nya och kostsamma läkemedel. Politikerna måste i så fall tydliggöra för patienterna att trots att möjligheten till effektiv medicinsk behandling finns ska resurserna inom sjukvården inte användas till detta: det får de patienter som har möjlighet betala ur egen ficka.”

”Detta är en ytterst problematisk slutsats. Vi ser därför fram emot en fördjupad diskussion mellan professionen, politiker och myndigheter kring denna principiellt viktiga fråga som med stor sannolikhet kommer att växa sig allt större i framtiden.”

EGNA SLUTSATSER

För mig är det uppenbart att den medicinska utvecklingen har nått en nivå, där kostnaderna för de allra bästa behandlingarna (inte bara för cancer) inte är möjliga att finansiera med skatter, inte ens i rika länder som Sverige (därmed inte sagt att vi för närvarande satsar tillräckligt mycket skattemedel på sjukvård). De flesta av våra svenska patienter tror emellertid att vi alltid kan ge dem

den bästa behandlingen. Tyvärr är motsatsen nu så vanlig, att ledande politiker och sjukvårdstjänstemän snarast möjligt måste göra klart för det svenska folket att vi inte längre kan förvänta oss att alltid få den bästa behandlingen inom den offentliga sjukvården. Det skulle underlätta oerhört för oss som arbetar i sjukvården om patienterna vet att det är så den svenska sjukvården numera fungerar. I ett globalt perspektiv är detta inget konstigt. Befolkningen i de flesta länder i världen, även i många rika länder som USA, vet att de måste ta en privat försäkring för att få den bästa vården när de blir sjuka.

Om patienten redan från början känner till dessa förutsättningar, blir det inte så konstigt att fråga: ”Vill du att jag berättar även om de dyra behandlingar som du måste betala för själv och om dem du måste resa utomlands för att få?”. För de patienter som svarar ”Ja, tack!” måste man dock organisera för hur de ska få detaljerad information om dessa behandlingar och hur de ska få tillgång till dem; sådana diskussioner är inget som ryms på den kvartslånga mottagningstiden. Förmodligen kommer det att öppnas en marknad för privata, försäkringsfinansierade onkologiska kliniker.

För mig, som formats av en uppväxt i sjuttioalets folkhemsideal, är dessa framtidsutsikter dystra, men jag ser ingen annan möjlighet. Vad jag INTE kan stå ut med är att politiker och högre tjänstemän lägger dimridåer för att befolkningen ska fortsätta att tro att de alltid kan få den bästa sjukvården när de behöver den.

ORÄTTVIST

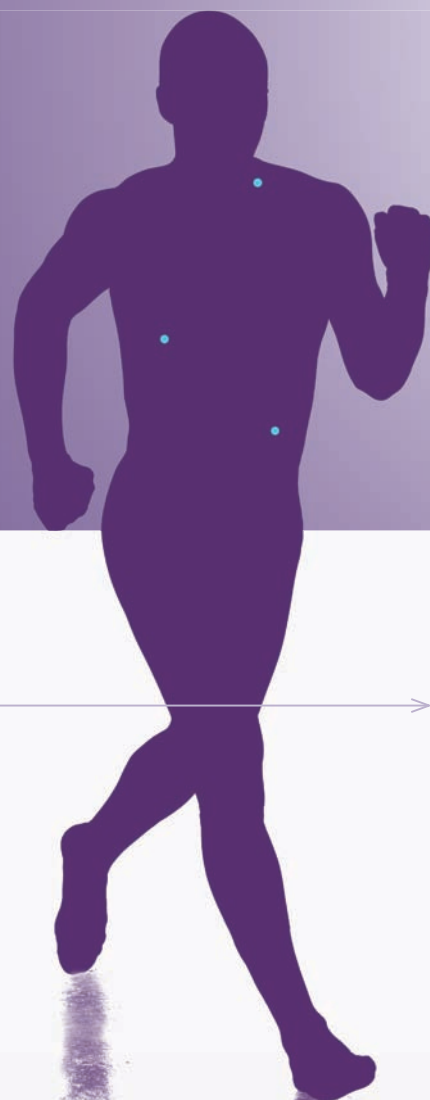
OLA BRATT, UROLOG, ORDFÖRANDE I DEN NATIONELLA VÅRDPROGRAMSGRUPPEN FÖR PROSTATACANCER
E-POST: OLA.BRATT@MED.LU.SE



≤10% BCR-ABL

MMR

MR4.5



DIAGNOS

3 MÅNADER

12 MÅNADER

NÅ BEHANDLINGSMÅLEN¹ – för dina patienters skull

Tidig och djup respons minskar risken för sjukdomsprogression vid kronisk myeloisk leukemi (KML).¹ Fler patienter som behandlas med Tasigna® uppnår tidigare och djupare respons vilket minskar risken för allvarlig sjukdomsprogression jämfört med Glivec.^{2,3} I den Svenska KML gruppens riktlinjer betonas vikten av tidig och snabb respons samt noggrann utredning och uppföljning av patienter för att säkerställa att de uppsatta målvärdena nås.¹

Referenser: 1. Svenska KML gruppen, Nationella riktlinjer för utredning och behandling av kronisk myeloisk leukemi. 2014-12-01 2. Larson RA, et al. Blood. 2014;[abstract 4541] 3. Signorovitch J, et al. CMRO. 2014;1-8 4. www.fass.se

 **Tasigna**[®]
(nilotinib)

Tasigna®(nilotinib)

En hård kapsel innehåller 150 mg respektive 200 mg nilotinib (som hydrokloridmonohydrat), 112 styck i blister. **Indikation:** Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Samt, Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där Glivec ingått. **Dosering:** Rekommenderad dos av Tasigna är: - 300 mg två gånger dagligen till nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas, - 400 mg två gånger dagligen till patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Kardiovaskulära händelser har rapporterats i en randomiserad fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter samt observerats i rapporter efter marknadsintroduktion. Patienter bör rådas att omedelbart söka läkarvård vid akuta tecken eller symtom på kardiovaskulära händelser. Kardiovaskulär status bör utvärderas och kardiovaskulära riskfaktorer bör övervakas och hanteras aktivt hos patienter enligt standardiserade riktlinjer vid behandling med Tasigna. Lämplig behandling bör ordinerats för att hantera kardiovaskulära riskfaktorer. För ytterligare information gällande varningar och försiktighet se fass. **Produktresumén uppdaterad 2014-12-03.** Rx. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se. Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, tel 08-732 32 00. Fax 08-732 32 01, www.novartis.se

Äldre män underbehandlas

Ny svensk studie visar att många äldre män med högrisk för prostatacancer underbehandlas. Men skillnaderna är stora regionalt. **Ola Bratt**, docent i urologi vid Lunds universitet presenterar en helt färsk studie. Friska män mellan 70 och 80 års ålder strålbehandlas eller opereras inte i den utsträckning som är befogad. Denna patientgrupp kan leva länge om de botas från sin cancer, visar studien.

Överbehandling av prostatacancer diskuteras mycket. Allt fler män med lågriskcancer påbörjar aktiv monitorering istället för att behandlas. Att det i Sverige finns en utbredd underbehandling av män med en potentiellt botbar högrisk prostatacancer utan spridning har inte uppmärksammats lika mycket. Det är mycket stora skillnader mellan olika landsting i behandlingen av denna patientgrupp.

EN HISTORISK BAKGRUND

Sedan blodprovet PSA infördes för prostatacancerdiagnostik kring år 1990 har ett stort antal män diagnostiserats med en liten, organbegränsad, högt eller medelhögt differentierad prostatacancer. Till att börja med var entusiasmen stor för att operera eller strålbehandla män med denna typ av prostatacancer. Resultaten blev utmärkta. De flesta männen kunde botas.

Aggressiv, lågt differentierad prostatacancer skulle man däremot inte ge sig på, eftersom en stor andel av patienterna fick återfall. De eventuella vinsterna med en lokal behandling bedömdes inte uppväga biverkningarna från urinvägar, ändtarm och sexuell funktion. Ett exempel på denna pessimistiska inställning är att män med lågt differentierad cancer inte ingick i den numera världsberömda studien SPCG-4, i vilken män med lokaliserad prostatacancer randomiserades mellan operation (radikal prostatektomi) och exspektans med senare hormonell behandling^{1,2}. Eftersom man begränsade sig till att operera och strålbehandla män med mer beskedlig prostatacancer, var det praxis att inte erbjuda botande behandling till män över 70 år. De förväntades dö av andra orsaker innan deras prostatacancer skulle hinna utveckla sig till en dödlig sjukdom. Inte oväntat begränsade sig överlevnadsvinsten med operation i SPCG-4 till män under 65 år, medan man inte påvisade någon positiv effekt av att operera män över 65 års ålder¹.



RISKGRUPPSINDELNING AV PROSTATACANCER UTAN METASTASER

LÅGRISK: T1–T2a, Gleasonsumma ≤ 6 och PSA < 10 µg/l.

MELLANRISK: T2b och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19,9 µg/l.

HÖGRISK: T2c–T3 och/eller Gleasonsumma 8–10 och/eller PSA ≥ 20 µg/l.

KOMMENTAR: Gleasonsumman anger differentieringsgraden på en skala från 6 till 10. I stort sett motsvarar summa 6 en högt differentierad prostatacancer, summa 7 en medelhögt och summa 8–10 en lågt differentierad prostatacancer. T1–2 är organbegränsad och T3 lokalt avancerad cancer.

EVIDENS FÖR STRÅLBEHANDLING AV HÖGRISK PROSTATACANCER

Sedan millennieskiftet har vi allt mer insett att optimismen kring behandling av de beskedligaste formerna av prostatacancer var missriktad. Visst var det trevligt att lyckas bota så stor andel av de som opererades och strålbehandlades, men med tiden började vi förstå att de flesta av dessa män i själva verket inte behövde någon behandling alls. Istället började bevisen hoppa sig för att det är män med en lokalt avancerad eller lågt differentierad prostatacancer som har mest att vinna på en operation eller en strålbehandling. Den första randomiserade studien som visade detta var nordisk: SPCG-7/SFUO-3³. I den randomiserades 875 män under 76 års ålder (median 67 år) med lokalt avancerad (78 %) eller lokaliserad, lågt differentierad (22 %), icke metastaserad prostatacancer till antingen kontinuerlig hormonbehandling enbart eller kontinuerlig hormonbehandling plus lokal strålbehandling. Trots att stråldosen var ganska låg med dagens mått mätt (70 Gy) var dödligheten i prostatacancer efter 10 års uppföljning 12 procentenheter lägre bland de män som hade fått den kombinerade behandlingen (relativ risk 0,44) och den var lika stor för män över som under medianåldern 67 år. Den absoluta minskningen i prostatacancerdödlighet efter 10 år var dubbelt så stor i SPCG-7/SFUO-3 som minskningen bland de män som opererats för en mer beskedlig prostatacancer inom ramen för SPCG-4^{1,3}. År 2011 publicerades en brittisk/nordamerikansk och 2012 en fransk studie med snarlika upplägg och resultat som de i SPCG-7/SFUO-3^{4,5}.

Även om icke randomiserade jämförelser talar för en minst lika god effekt av operation för män med högrisk prostatacancer, finns det ännu inga resultat från randomiserade studier som stödjer kirurgisk behandling för denna patientgrupp. Förra året påbörjades en nordisk studie (SPCG-15) som ska randomisera 1200 män under 75 år med lokalt avancerad prostatacancer utan metastasering till antingen primär operation, eventuellt följd av strålbehandling eller hormonbehandling, eller primär strålbehandling och två års hormonbehandling. Resultaten förväntas år 2027.

Alternativet till operation och strålbehandling vid lokalt avancerad eller lågt differentierad prostatacancer är hormonbehandling enbart, antingen direkt eller vid symtom. Hormonbehandling är utan tvekan den bästa behandlingen för mycket gamla eller i övrigt sjuka män. De slipper biverkningarna av den lokala behandlingen och hormonbehandlingen kan oftast hålla prostatacancer i schack tills patienten dör av någon annan orsak.

”Man kan dra slutsatsen att i många svenska landsting underbehandlas ett stort antal för övrigt friska män mellan 70 och 80 års ålder.”

BAKGRUND TILL DEN AKTUELLA STUDIEN

I Nationella prostatacancerregistret (NPCR) noterade vi för några år sedan att det endast var en liten andel av män över 70 års ålder med lokalt avancerad eller lågt differentierad prostatacancer utan metastasering (så kallad högrisk prostatacancer, (se faktaruta) som fick en potentiellt botande behandling (operation eller strålbehandling). Samtidigt var det svårt att veta vad som var en rimlig andel. För många äldre män är hormonbehandling tillräcklig, särskilt för dem som har en betydande samsjuklighet. Det är förstås inte åldern i sig som ska avgöra hur en man med prostatacancer ska behandlas, utan den förväntade kvarvarande livstiden om mannen botas från cancer.

Via Statistiska centralbyrån (www.scb.se) kan man se hur lång den genomsnittliga kvarvarande livstiden är för män och kvinnor i olika åldrar. Man kan däremot inte se i statistiken hur sjukligheten samspelar med åldern i påverkan på den förväntade kvarvarande livstiden. Vi ville ta reda på detta och se hur män med högrisk prostatacancer utan metastasering behandlades i Sverige i förhållande till den förväntade kvarvarande livstid de skulle ha om de kunde botas från sin prostatacancer.

DEN AKTUELLA STUDIEN

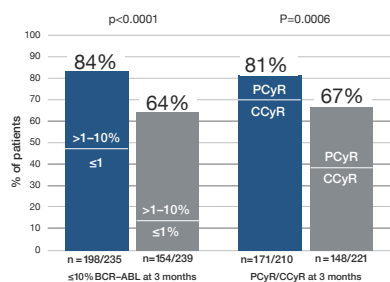
Studien omfattade samtliga 19 000 män under 80 års ålder som diagnostiserades med högrisk prostatacancer utan metastasering i Sverige mellan 2001 och 2012⁶. Uppgifter om deras prostatacancersjukdom och -behandling hämtades ur NPCR. Vi analyserade också den kvarvarande livstiden för 96 000 åldersmatchade kontroller till dessa män i forskningsdatabasen PCBaSe. Den innehåller information från flera nationella register, inklusive NPCR samt diagnos- och förskrivningsregister⁷. Vi jämförde sedan andelen män som fick en kurativt syftande behandling för högrisk prostatacancer utan metastasering med deras förväntade kvarvarande livstid, med hänsyn både till deras ålder och övriga sjukdomar.



SPRYCEL[®] (dasatinib) är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen, men subventioneras ej för nydiagnosticerade KML-patienter i kronisk fas.

In newly diagnosed CP-CML patients compared to imatinib SPRYCEL[®] (dasatinib) provides fast and deep responses in early treatment^{1,2}

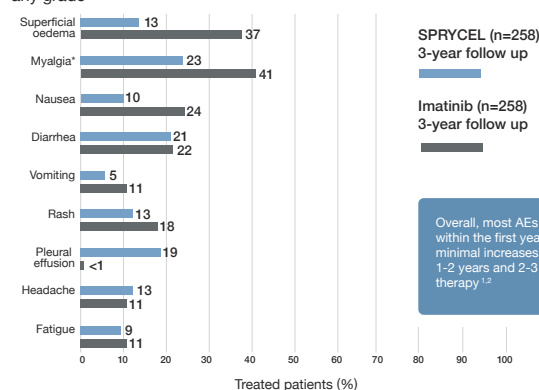
Higher efficacy for SPRYCEL vs imatinib at 3 months^{1,2}



1. Jabbour et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 23 January 2014, 123:494-500.
2. SPRYCEL[®] (dasatinib) Summary of Product Characteristics March 2015

In newly diagnosed CP-CML patients SPRYCEL[®] (dasatinib) offers a manageable safety profile^{1,2}

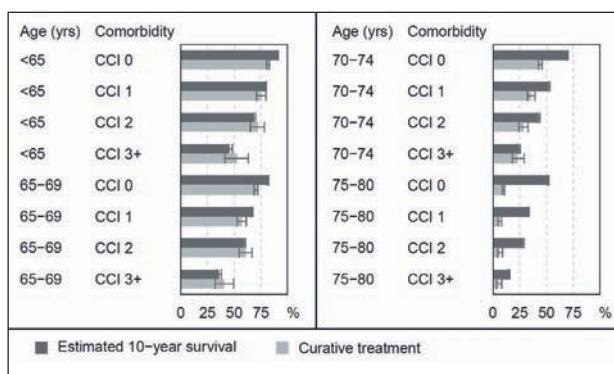
Rates of drug-related nonhematologic adverse events that occurred in ≥10% of patients, any grade¹



* Includes myalgia, muscle spasms, and musculoskeletal pain.

SPRYCEL[®] (dasatinib) RX, (F)

Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06. **Indikationer:** SPRYCEL[®] (dasatinib) är indicerat för behandling av vuxna patienter med: 1) *nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fas, 2) KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat, 3) Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. **Varningar/försiktighet:** Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före initiering av dasatinib-behandling. Dosreduktion bör övervägas vid påverkan på blodbild (se produktresumén), vid icke-hematologiska biverkningar >grad 2 eller vid svår vätskeretention. Vid konfirmerad pulmonell arteriell hypertension (PAH) ska dasatinib-behandlingen avslutas. Patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärt- eller lungsjukdom bör noggrant monitoreras. Dasatinib bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc-intervall. SPRYCEL[®] (dasatinib) kan interagera med läkemedel eller substanser som metaboliseras av CYP3A4, tex. grapefruktjuice. Sexuellt aktiva män och kvinnor skall använda effektiva preventivmetoder under behandling med SPRYCEL[®] (dasatinib). SPRYCEL[®] (dasatinib) skall endast användas under graviditet då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dasatinib. **Styrkor och förpackningar:** 20 mg, 50 mg, 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 80 mg, 100 mg, 140 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. **Ytterligare information:** *SPRYCEL[®] (dasatinib) är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen, men subventioneras endast för vuxna patienter i grupp 2 och 3 under indikationer. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 19-mars-2015. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se

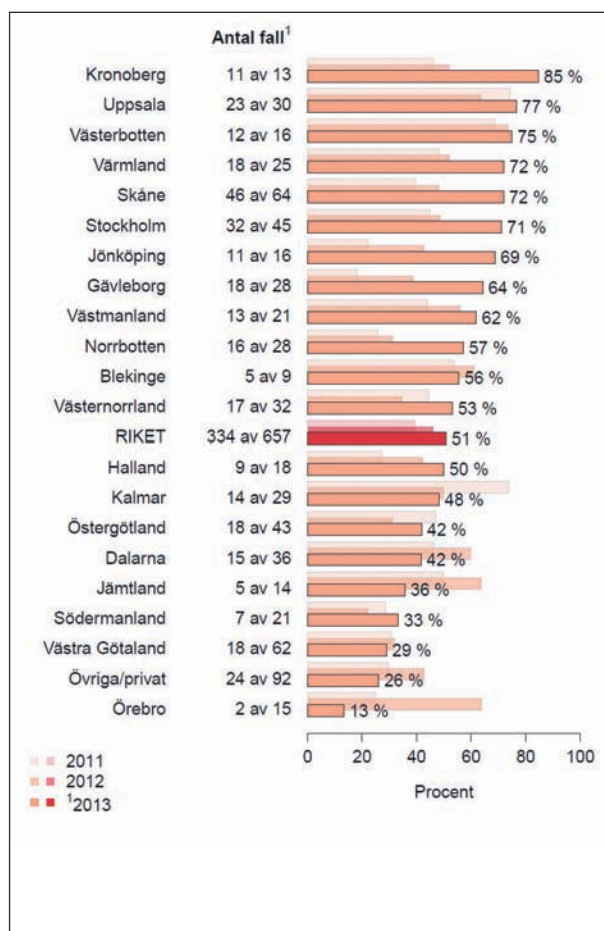


FIGUR 1: Sannolikheten för män utan prostatacancer att leva ytterligare 10 år (mörkgrå staplar) och proportionen män med högrisk prostatacancer utan metastasering som behandlades med operation eller kurativt syftande strålbehandling i Sverige år 2001 till 2012 (ljusgrå staplar), beroende på ålder och samsjuklighet mätt med Charlson Comorbidity Index (CCI). Linjerna med tvära ändrar motsvarar de 95-procentiga konfidensintervallen.

Resultatet syns i figur 1. Användningen av operation och strålbehandling samvarierade väl med den förväntade kvarvarande livstiden för män som var under 70 år gamla. Övrigt väsentligen friska män över 70 år opererades och strålbehandlades däremot i klart mindre utsträckning än yngre män med samma förväntade kvarvarande livstid. Ett par exempel: För övrigt friska män mellan 75 och 80 års ålder hade 52 procents chans att leva 10 år till, men endast 10 procent fick en kurativt syftande behandling. Denna andel (10 procent) ska jämföras med 52 procent av män yngre än 65 år med samma förväntade kvarvarande livstid på grund av samsjuklighet. Andelen för övrigt friska män mellan 70 och 74 år som opererades eller strålbehandlades var 44 procent, medan den var 72 procent bland yngre män med lika stor sannolikhet att leva 10 år till.

Vi analyserade också hur andelen som fick kurativt syftande behandling utvecklade sig över tid och hur den varierade mellan olika landsting. Det var en tydlig ökning av operation och strålbehandling för män mellan 70 och 80 år, från 15 till 38 procent mellan 2001 och 2012, men det var en upp till trefaldig variation mellan olika landsting. I den senare tredjedelen av studieperioden varierade andelen mellan 25 och 77 procent bland 70- till 79-åriga, för övrigt väsentligen friska män. I figur 2 visas 2013 års uppgifter i den helt officiella statistiken från NPCR (www.npcr.se).

”Många cancerbehandlande läkare underskattar troligen den kvarvarande livstiden för friska män i sjuttioårsåldern.”



FIGUR 2: Andel män med högrisk prostatacancer utan metastasering som behandlades med operation eller kurativt syftande strålbehandling i Sverige år 2011 till 2013. Källa: Nationella prostatacancerregistrets årsrapport (www.npcr.se).

SLUTSATSER

Även om det inte går att fastställa den optimala andelen som ska erbjudas operation eller strålbehandling för högrisk prostatacancer utan metastasering, kan man dra slutsatsen att i många svenska landsting underbehandlas ett stort antal för övrigt friska män mellan 70 och 80 års ålder. Sannolikt skulle man i denna patientgrupp kunna vinna betydligt fler levnadsår än vad man gör hos de yngre män som idag opereras eller strålbehandlas för en lågriskcancer eller liten mellanriskcancer.

Många cancerbehandlande läkare underskattar troligen den kvarvarande livstiden för friska män i sjuttioårsåldern. Förhoppningsvis kan våra resultat bidra till att öka kunskapen om hur ålder och övriga sjukdomar påverkar den kvarvarande livstiden.

Det är svårt att tro att svenska mäns uppfattning om fördelar och nackdelar med operation, strålbehandling och enbart hormonbehandling skulle skilja sig trefaldigt mellan olika landsting. Troligare är att urologer och onkologer i olika delar av Sverige har varierande uppfattningar om behandling av högrisk prostatacancer och överför dem på sina patienter. Den primära handläggningen av denna patientgrupp är dessutom spridd på väldigt många händer. De handläggs på

Det handlar om tid.

Nyhet!



Vargatef® (nintedanib) är en oral trippel angiokinashämmare som i kombination med docetaxel ger en överlevnad på 12,6 månader i andra linjens behandling av adenocarcinom*¹.

Indikation: I kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

*Jämfört med 10,3 månader för docetaxel i monoterapi.

 **Vargatef®**
nintedanib

Pris- och subventionsansökan handläggs för närvarande av TLV.

Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

Vargatef® (nintedanib), 100 mg och 150 mg, mjuka kapslar. Cytotoxiskt medel, Proteinkinashämmare. Rx, EF. **Indikation:** Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** Vargatef är kontraindicerat vid jordnötsallergi och sojaprodukter. Diarré, illamående och kräkning var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningen, varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Administrering av nintedanib var förenad med en stegring av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP) eller bilirubin, med en potentiellt högre risk för kvinnliga patienter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2015-03-10. För ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-721 21 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Boehringer Ingelheim AB, Box 47608, 117 49 Stockholm,
Tel: 08-721 21 00, Fax: 08-710 98 84,
www.boehringer-ingelheim.se

samtliga sjukhus i Sverige och dessutom på ett stort antal små mottagningar i privat regi. Detta försvårar möjligheterna att förändra förlegade behandlingsrutiner. Det finns ett betydande utrymme för förbättringar när det gäller hur äldre män med högrisk prostatacancer informeras och vägleds fram till ett behandlingsbeslut. Det nya kravet på att deras behandling ska diskuteras på en multidisciplinär konferens är ett steg i rätt riktning.

”Förhoppningsvis kan våra resultat bidra till att öka kunskapen om hur ålder och övriga sjukdomar påverkar den kvarvarande livstiden.”

DEN IDEALA BEHANDLINGSDISKUSSIOEN

En god behandlingsdiskussion bör enligt Elwyn och medarbetare ske i tre steg⁸:

1. Få patienten att förstå att det finns olika alternativ med olika för- och nackdelar (“Choice talk”).
2. Beskriv objektivt de olika alternativens möjliga effekter och bieffekter (“Option talk”).
3. Utforska tillsammans med patienten hur just han värderar de olika riskerna och möjligheterna. Först därefter nås och tas ett gemensamt behandlingsbeslut som har störst sannolikhet att vara rätt just för honom (“Decision talk”).

En översiktsartikel om denna modell för delat beslutsfattande rekommenderas varmt⁸, liksom en av onkologen van Laarhoven om hur man kan nå en balans i läkarens och patientens ansvar för behandlingsbeslutet⁹. För att lyckas genomföra en optimal behandlingsdiskussion som resulterar i ett sant delat beslutsfattande måste man naturligtvis lämna den auktoritära läkarrollen bakom sig, men också undvika att lämna hela ansvaret till patienten. Detta är en svår konst, men att behärska den är en förutsättning för att vi som behandlar män med prostatacancer ska lyckas ge rätt behandling till rätt patient.

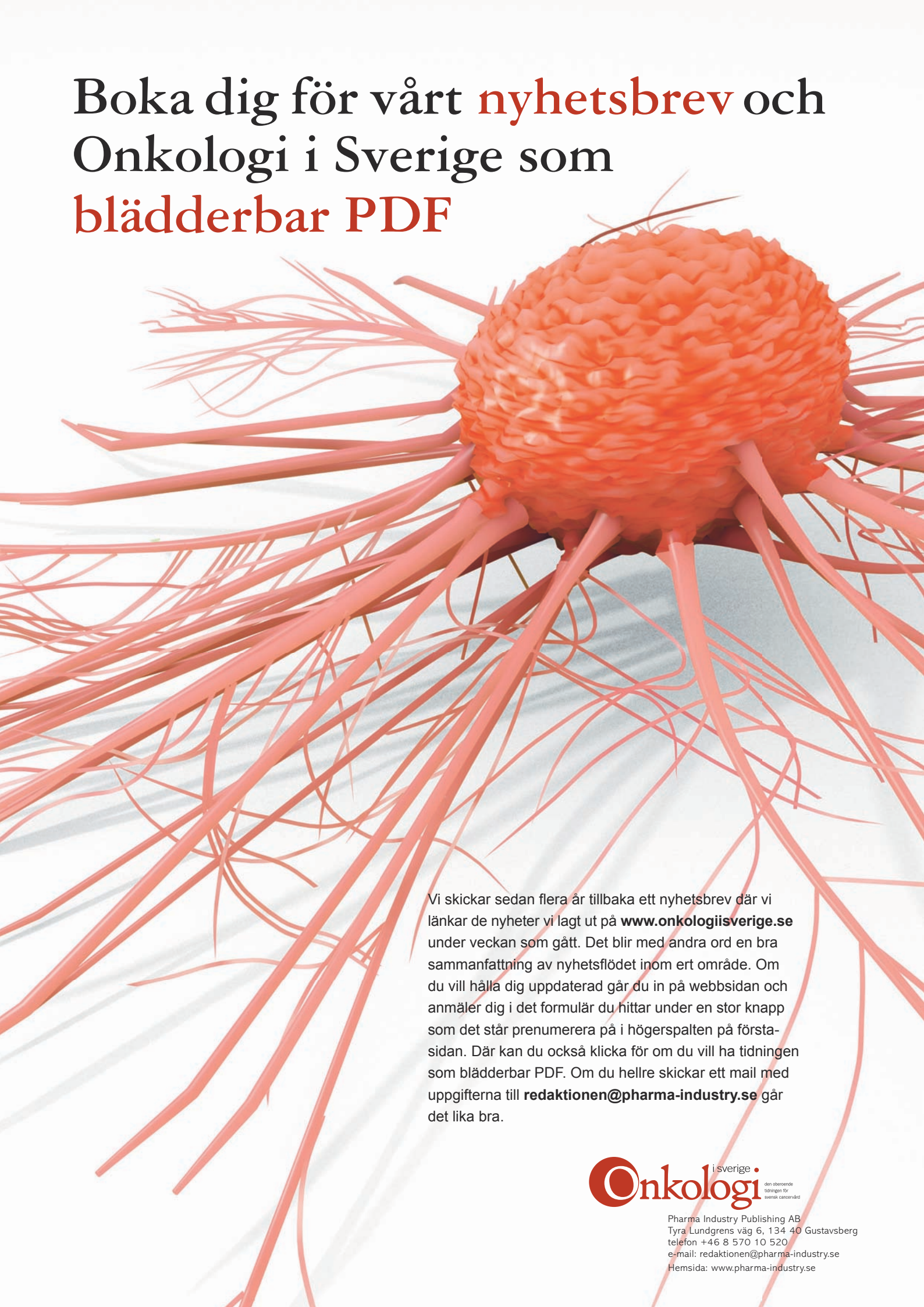
REFERENSER

1. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42.
3. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
4. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):213-9.
5. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.
6. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjelm-Eriksson M, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015, e-publ 23 March 2015
7. Van Hemelrijck M, Wigertz A, Sandin F, et al. Cohort Profile: the National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer data Base Sweden 2.0. *Int J Epidemiol*. 2013 Aug;42(4):956-67.
8. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Int Med*. 2012 Oct;27(10):1361-7.
9. van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist*. 2014 Apr;19(4):433-6.

OLA BRATT. DOCENT I UROLOGI VID LUNDS UNIVERSITET, CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON, CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS, ENGLAND, E-POST: OLA.BRATT@MED.LU.SE



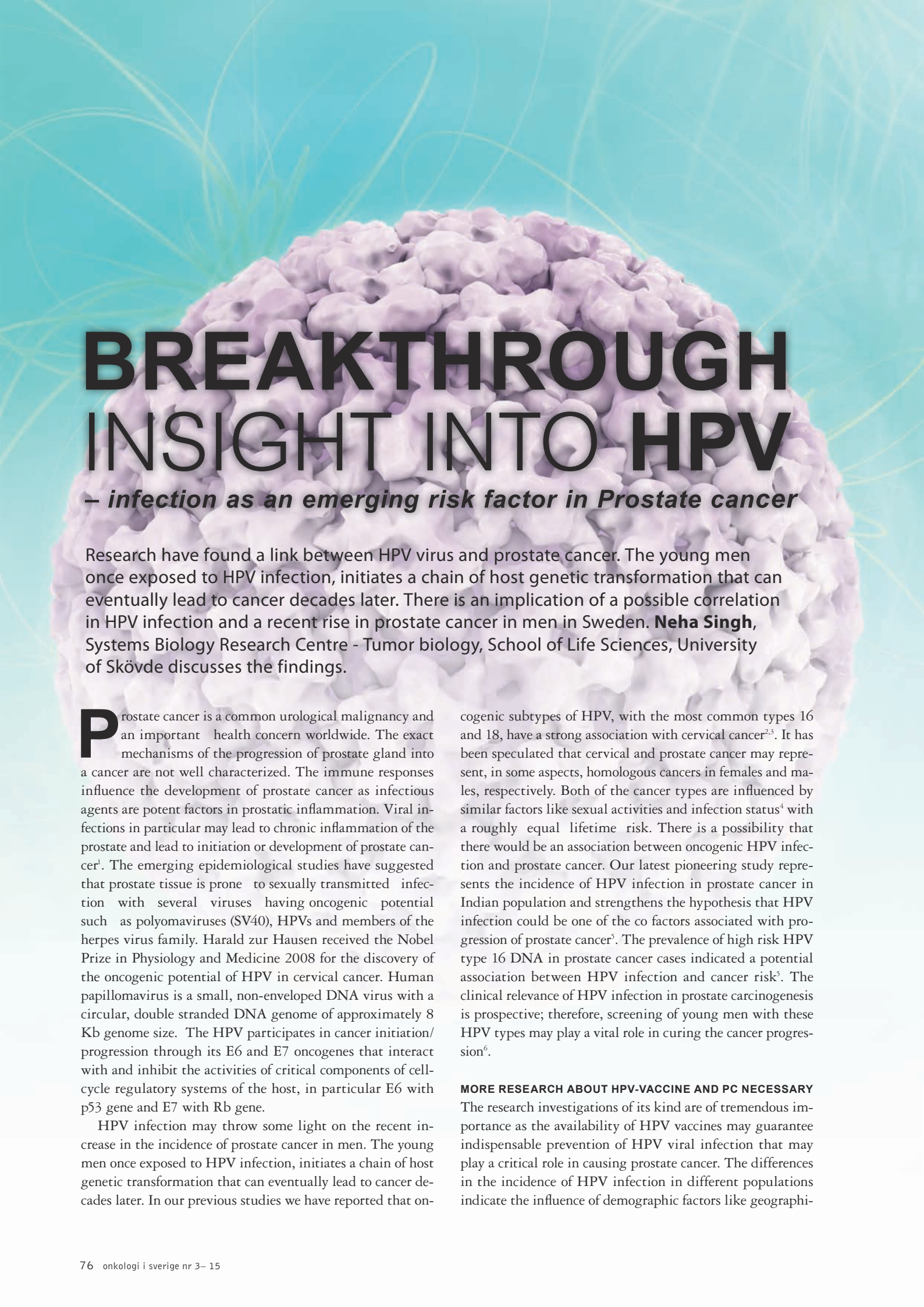
Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**



Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.onkologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se



BREAKTHROUGH INSIGHT INTO HPV

– infection as an emerging risk factor in Prostate cancer

Research have found a link between HPV virus and prostate cancer. The young men once exposed to HPV infection, initiates a chain of host genetic transformation that can eventually lead to cancer decades later. There is an implication of a possible correlation in HPV infection and a recent rise in prostate cancer in men in Sweden. **Neha Singh**, Systems Biology Research Centre - Tumor biology, School of Life Sciences, University of Skövde discusses the findings.

Prostate cancer is a common urological malignancy and an important health concern worldwide. The exact mechanisms of the progression of prostate gland into a cancer are not well characterized. The immune responses influence the development of prostate cancer as infectious agents are potent factors in prostatic inflammation. Viral infections in particular may lead to chronic inflammation of the prostate and lead to initiation or development of prostate cancer¹. The emerging epidemiological studies have suggested that prostate tissue is prone to sexually transmitted infection with several viruses having oncogenic potential such as polyomaviruses (SV40), HPVs and members of the herpes virus family. Harald zur Hausen received the Nobel Prize in Physiology and Medicine 2008 for the discovery of the oncogenic potential of HPV in cervical cancer. Human papillomavirus is a small, non-enveloped DNA virus with a circular, double stranded DNA genome of approximately 8 Kb genome size. The HPV participates in cancer initiation/progression through its E6 and E7 oncogenes that interact with and inhibit the activities of critical components of cell-cycle regulatory systems of the host, in particular E6 with p53 gene and E7 with Rb gene.

HPV infection may throw some light on the recent increase in the incidence of prostate cancer in men. The young men once exposed to HPV infection, initiates a chain of host genetic transformation that can eventually lead to cancer decades later. In our previous studies we have reported that on-

cogenic subtypes of HPV, with the most common types 16 and 18, have a strong association with cervical cancer^{2,3}. It has been speculated that cervical and prostate cancer may represent, in some aspects, homologous cancers in females and males, respectively. Both of the cancer types are influenced by similar factors like sexual activities and infection status⁴ with a roughly equal lifetime risk. There is a possibility that there would be an association between oncogenic HPV infection and prostate cancer. Our latest pioneering study represents the incidence of HPV infection in prostate cancer in Indian population and strengthens the hypothesis that HPV infection could be one of the co factors associated with progression of prostate cancer⁵. The prevalence of high risk HPV type 16 DNA in prostate cancer cases indicated a potential association between HPV infection and cancer risk⁵. The clinical relevance of HPV infection in prostate carcinogenesis is prospective; therefore, screening of young men with these HPV types may play a vital role in curing the cancer progression⁶.

MORE RESEARCH ABOUT HPV-VACCINE AND PC NECESSARY

The research investigations of its kind are of tremendous importance as the availability of HPV vaccines may guarantee indispensable prevention of HPV viral infection that may play a critical role in causing prostate cancer. The differences in the incidence of HPV infection in different populations indicate the influence of demographic factors like geographi-

"The role of HPV in prostate carcinogenesis is still debatable and needs to be elucidated"

cal area, ethnicity, lifestyle in its prevalence in prostate cancer. However, the role of HPV in prostate carcinogenesis is still debatable and needs to be elucidated. The study further strengthens the hypothesis that the prostate gland in males represents a complex niche where multiple infections with oncogenic DNA viruses like HPV occur and implicates the potential role of these viruses in progression of prostate cancer. It is very important to establish the clinical relevance of HPV infection in prostate carcinogenesis that has been underestimated until date. The epidemiological investigations of HPV infection in the males are essential for understanding the HPV natural history, transmission of the infection and the ideal use of HPV vaccines. The need to screen HPV in young men becomes all the more important with the fact that HPV infection in men is often asymptomatic, resulting in a large number of asymptomatic carriers⁷. This could be of particular importance among men in Sweden owing to their sexual lifestyle that comprises of high sexual activity, early intercourse and multiple sexual partners that increases the risk of prostate cancer in later age. There is an implication of a possible correlation in HPV infection and a recent rise in prostate cancer in men in Sweden.

The most common cancer among Swedish men is prostate cancer which accounts for 30.5 percent of cases in 2013 and

the age-specific incidence has increased for younger age groups⁸. Once young men are infected to HPV it initiates a chain of genetic alterations that can eventually lead to prostate cancer decades later. HPV vaccines have been shown to be highly effective in preventing infection with high-risk type HPV types in cervical cancer. In future it would be excellent if the rates of prostate cancer also decrease by administering these vaccines in men if HPV is established as a risk factor.

REFERENCES

1. De Marzo, A.M. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7, 256-69 (2007).
2. Singh, N. et al. Downregulation of tumor suppressor gene PML in uterine cervical carcinogenesis: impact of human papillomavirus infection (HPV). *Gynecol Oncol* 128, 420-6 (2013).
3. Sobti, R.C. et al. Aberrant promoter methylation and loss of suppressor of cytokine signalling-1 gene expression in the development of uterine cervical carcinogenesis. *Cell Oncol (Dordr)* 34, 533-43 (2011).
4. Henderson, B.E. & Feigelson, H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21, 427-33 (2000).
5. Singh, N. et al. Implication of high risk human papillomavirus HR-HPV infection in prostate cancer in Indian population--a pioneering case-control analysis. *Sci Rep* 5, 7822 (2015).
6. Hebnés, J.B. et al. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 11, 2630-44 (2014).
7. Dunne, E.F., Nielson, C.M., Stone, K.M., Markowitz, L.E. & Giuliano, A.R. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 194, 1044-57 (2006).
8. Health and Medical Care Cancer Incidence in Sweden 2013. *Official Statistics of Sweden* (2013).

NEHA SINGH, DOCENT, FORSKNINGSCENTRUM FÖR SYSTEMBIOLOGI, -TUMÖRBIOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR BIOVETENSKAP, HÖGSKOLAN I SKÖVDE, NEHA.SINGH@HIS.SE



Karolinska Hematology Seminar XIII

3 - 4 september 2015, Rånäs Slott

För trettonde gången arrangeras Karolinska Hematology Seminar i samarbete med Roche AB. Seminariet är ett tvådagarsmöte med syfte att erbjuda State of the Art föreläsningar av internationellt ledande experter på utvalda hematologiska områden. Föreläsningarna följs av intressanta diskussioner och erfarenhetsutbyten mellan deltagare och föreläsare.

På programmet i år står:

Antikroppsmodifierade T-celler (CAR)	(Martin Pule, UK)
KLL	(Gianluca Gaidano, Italien)
Autoimmun hemolytisk anemi	(Ulrich Jäger, Österrike)
Hodgkinlymfom	(Massimo Federico, Italien)
Hemoglobinopatier	(Banu Kaya, UK)
Myeloproliferativa neoplasmer	(Claire Harrison, UK)

Seminariet äger rum i internatform och platsen är Rånäs slott utanför Rimbo. Obligatorisk deltagaravgift är 2.297 kronor (inkl moms). Denna avgift kommer att faktureras från Rånäs slott. I enlighet med överenskommelsen mellan SKL och Lif avser avgiften logi (1.850 kronor) och måltider. Sista anmälningsdag är 29 maj.

Karolinska Hematology Seminar vänder sig till dig som är kliniskt verksam inom hematologi eller onkologi. Detaljerat program och anmälningsblanketter kommer att skickas ut till alla berörda kliniker. Du kan också rekvirera anmälningsblanketter från Maritta Thorén, Hematologiskt Centrum maritta.thoren@ki.se

Välkommen hälsar

Magnus Björkholm
Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
magnus.bjorkholm@karolinska.se



Du har väl upptäckt **GIOTRIF®** (afatinib)?

GIOTRIF är den första irreversibla ErbB-blockeraren för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC och finns sedan april 2014 tillgängligt med full subvention.

Vill du veta mer om vilka möjligheter behandlingen innebär är du varmt välkommen att kontakta oss!



Clementine Molin

Medical Manager Oncology
Boehringer Ingelheim AB
0708-582160
clementine.molin@boehringer-ingelheim.com

Henrik Ungerth

Brand Manager Oncology
Boehringer Ingelheim AB
0708-582137
henrik.ungerth@boehringer-ingelheim.com

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB familjen. Rx, F. **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-IKI. **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:** 17 oktober 2014. För ytterligare information se www.fass.se. **Utgivningsår:** 2015. **Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 21 00.**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.

Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

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

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

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen.

Afinitor (everolimus). **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus. 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. **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. Afinitor ska 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 risk faktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2015-02-26.

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