



Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Urologisk cancer-
sjukvård i England**

PORTRÄTT

ELISABET LIDBRINK
-”Vi måste vara svaga
patienters advokater”

**MÅNGA OCH NYA
LOVANDE RESULTAT
MED PD1-HÄMMARE**

KLINIKEN I FOKUS:

**Omorganisering av vården
ger toppresultat i Gävleborg**

**Vi tillmötesgår patienters behov
genom forskning.**

**För att tillhandahålla
livsavgörande läkemedel.**



Forskning och förändring ger resultat!

Arbetet med att förbättra vården av patienter med cancer fortsätter oförtröttat ute på forskningslaboratorier och kliniker. Införandet av standardiserade vårdförlopp ger förhoppningsvis ytterligare steg i rätt riktning när de är på plats. Att titta på hur andra gör för att överföra kunskap är stundtals nyttigt. Vi har besökt sektionen för kolorektal cancer vid Gävle sjukhus som utmärker sig. De har jobbat systematiskt och klättrat till en topplacering i de nationella jämförelserna för behandling av ändtarmscancer.

I detta nummer bjuder vi även på en inblick i hur cancervården ser ut i England. En del är bättre, en del är sämre och en del bara annorlunda enligt artikelförfattaren.

Men om saker ska hända behövs även eldsjälar. En sådan är Elisabet Lidbrink som jag haft förmånen att jobba med i redaktionsrådet för Onkologi i Sverige sedan vi startade för ett drygt decennium sedan. En kvinna med patienternas bästa som ständigt närvarande kompass och en energi som få. Läs mer om vad som är viktigt för henne i forskarporträttet.

I detta nummer hittar ni också ett referat med nyheter från ASCO, ett par artiklar om prostatacancer och en hel del till.

Längst bak i tidningen hittar du en uppmaning att söka anslag för kliniska forskartjänster, gör det och hör av dig till mig när du vill skriva om din forskning i tidningen.

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

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

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

IMNOVID® (pomalidomid) ger en signifikant förlängd överlevnad^{1,2,3}



- » Förlänger överlevnaden signifikant jämfört med högdos dexametason (13,1 versus 8,1 månader)³
- » Bibehåller livskvalitén⁴
- » Enkel tablettbehandling

Imnovid® (pomalidomid), R, F, , hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg. ATC kod: L04AX06. **Indikation:** Imnovid i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllits. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Kompletta blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas noga. Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas. Nya primära maligniteter har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancer screening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling. Vid allergiska reaktioner ska uppehåll eller avbrytande av behandling övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem, utslag av grad 4, exfoliativa eller bullösa utslag. **Biverkningar:** De oftast rapporterade biverkningarna har varit anemi, neutropeni, trombocytopeni, trötthet, pyrex, perifer ödem, infektioner och infestationer inklusive pneumoni, perifer neuropati, venösa emboliska eller trombotiska händelser. Yrsel och förvirringstillstånd, interstitiell lungsjukdom, inklusive fall av pneumonit, angioödem och urtikaria, leverstörningar, förmaksflimmer och hjärtsvikt har rapporterats med pomalidomid. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2015-06-05. NS-IMN150001 June 2015

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

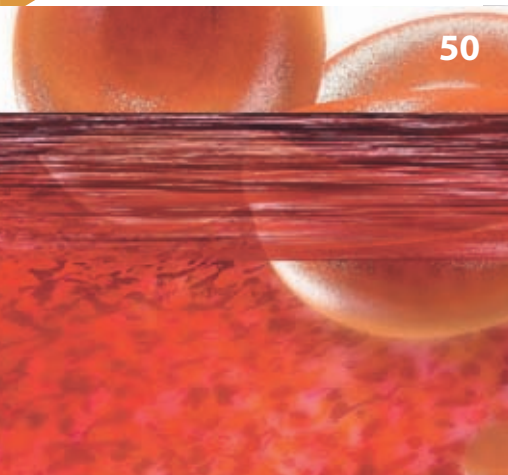
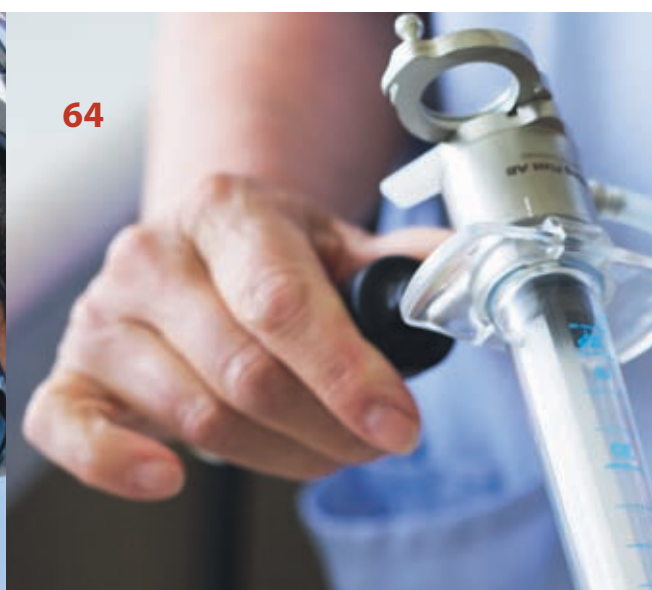
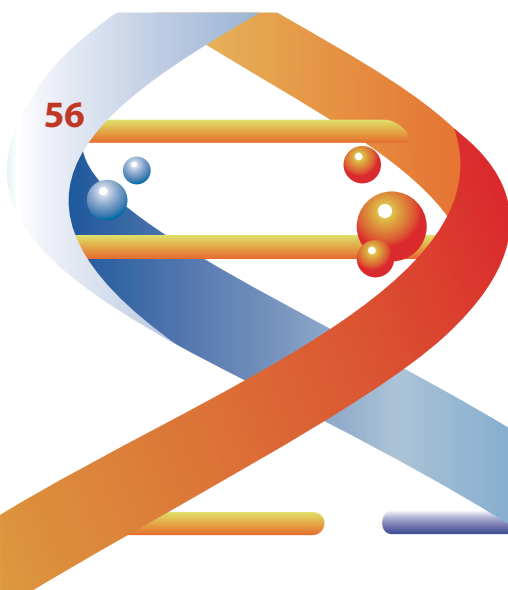
1. SPC 2014
2. San Miguel J et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055-66
3. San Miguel J et al. Patient Outcomes by Prior Therapies and Depth of Response: Analysis of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Abstract 686. Oral presentation at: American Society of Hematology. 2013; December 7-10; New Orleans, LA.
4. Song et al. Quality of life (QOL) improvements for pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts) enrolled in MM-003. ASCO 2013



Celgene AB | Kista Science Tower | 164 51 Kista
Tel: 08-703 16 00 | Fax: 08-703 16 01

NS-IMN150001 June 2015

 **Imnovid®**
(pomalidomid)



Kolorectal cancer

Genetisk förklaring till tumörsjukdom upptäckt 16
Anna Rohlin

Prostatacancer

Urologisk cancersjukvård i England 20
Ola Bratt

Fysisk aktivitet efter prostatacancerdiagnos lönar sig 32
Stephanie Bonn

Hormonell behandling av prostatacancer 46
David Kudrén

Porträtt

Elisabet Lidbrink - Vi måste vara svaga patienters advokater 28
Helene Wallskär

Bröstcancer

Kan adjuvant tamoxifen-behandling optimeras vid bröstcancer 26
Curt Peterson

Debatt

Nu räknas dagarna i cancer-vården! 42
Alf Carlsson och Calle Waller

ASCO

Många och nya lovande resultat med PD1-hämmare 50
Arne Östman

Heterogenitet

Modern målstyrd terapi – från hopp till besvikelse 56
David Gisselsson

Kliniken i fokus

Omorganisering av vården ger toppresultat i Gävleborg 64
Fredrik Mårtensson

Etik

Hur lång tid har jag kvar, doktorn? 64
Åke Andrén-Sandberg

Referat

Vi måste få igång användningen av nya läkemedel 78
Fredrik Hed

Utbildning

Immunterapi i klinisk praxis 81

Stipendie

Kliniska Forskartjänster 82

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

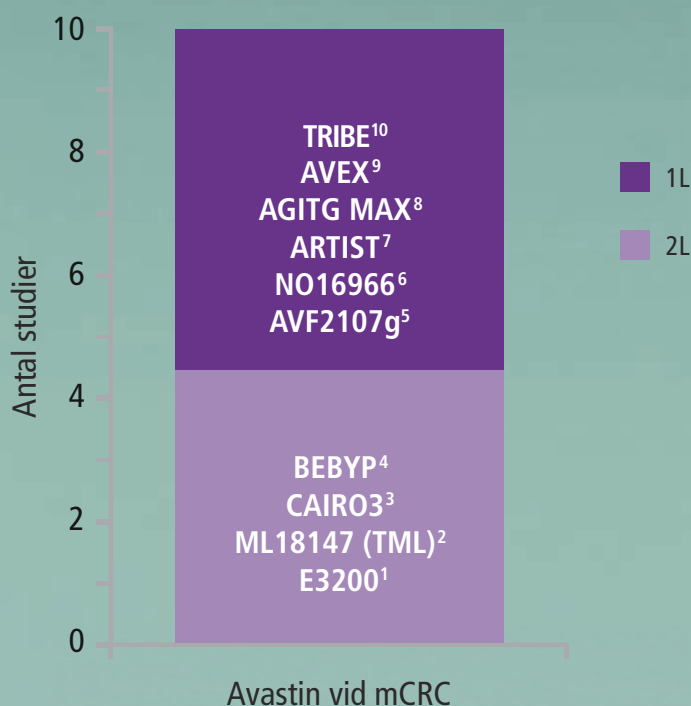
Notiser

8



Avastin har väldokumenterad effekt vid spridd kolorektalcancer, mCRC

10 positiva fas III studier påvisar den kliniska nyttan med Avastin vid mCRC.¹⁻¹⁰



Avastin i kombination med kemoterapi förlänger överlevnaden vid spridd kolorektalcancer.^{2,5,10}

Referenser:

1. Giantonio et al. JCO 2007; 2. Bennouna et al. Lancet Oncol 2013; 3. Simkens et al. The Lancet 2015; 4. Masi et al. Ann Oncol 2015; 5. Hurwitz et al. NEJM 2004; 6. Saltz et al. JCO 2008; 7. Guan et al. Chin J Cancer 2011; 8. Tebutt et al. JCO 2010; 9. Cunningham D. et al. AVEX Lancet Oncol. 2013; 11:1077-1085; 10. Loupakis F. et al. ASCO 2015. Abstract 3510, Poster presentation June 1st

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Icke-småcellig Lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. Cervixcancer – Avastin i kombination med paklitaxel och cisplatin, eller alternativt med paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinumbaserad behandling, är indicerat för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer. **Dosering:** 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2-3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårbläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. **För mer information:** www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 30 mars 2015. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1508.05



AVASTIN®
bevacizumab



Först med antikropp mot lymfom

Akademiska sjukhuset är först i Sverige med en ny antikroppsbehandling mot återfall av Hodgkins lymfom. Antikroppen hjälper kroppens eget immunförsvar att bekämpa tumören. Detta inom ramen för en internationell patientstudie. Det rör sig om en immunologisk behandling med en PD-1-hämmare, en antikropp som hämmar tumörcellernas försvar mot det egna immunförsvaret. Behandlingen har tidigare gett mycket bra resultat mot exempelvis maligna melanom, men ännu bättre för återfall av Hodgkins lymfom, då inom ramen för mindre fas 1-studier. Därför går man nu vidare med en större internationell så kallad fas 2-studie där även centra i USA ingår. Den första patienten i världen som deltar finns på Akademiska sjukhuset.

– Under sommaren har vi behandlat den första patienten i världen med den nya antikroppen. Tillsammans med Skåne universitetssjukhus kommer vi att inkludera patienter i Sverige med Hodgkins lymfom. Globalt handlar det om 180 patienter, säger Daniel Molin, överläkare på onkologkliniken vid Akademiska sjukhuset som leder studien i Sverige.

Källa: Akademiska sjukhuset, Uppsala

Positiva resultat för cancerforskning

Många typer av cancer behöver proteinet MTH1 för att överleva.

Forskare vid Stockholms universitet har tidigare utvecklat MTH1-hämmare som har potential att utvecklas till läkemedel mot cancer. Det fanns dock risk att andra proteiner som till exempel MTH2 skulle kunna "rädda" cancerceller genom att ta över MTH1:s aktivitet, om MTH1 stoppades.

– Vi visar nu att MTH2 och andra proteiner inte kan ta över MTH1:s funktion. Det är mycket positivt och ökar möjligheterna att i framtiden kunna stoppa cancerceller genom att stoppa proteinet MTH1, säger Pål Stenmark som är docent vid Institutionen för biokemi och biofysik, Stockholms universitet.

Pål Stenmark och hans forskarkollegor har bestämt strukturen på MTH2 och visat att det är stor skillnad mellan strukturen på MTH2 och MTH1. Tillsammans med en forskargrupp vid Karolinska institutet som leds av Thomas Helleday visar de också att MTH2 inte har samma aktivitet som MTH1 i celler.

– Vi har också lärt oss mycket om MTH2:s aktivitet och varför MTH2-proteinet är viktigt för hur känsliga vi är mot en grupp av läkemedel som heter thiopurines, säger Pål Stenmark.

En artikel har nyligen publicerats i Nature Communications i ämnet.

Källa: Stockholms universitet

Positivt utlåtande för panobinostat

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga nämnd CHMP rekommenderar godkännande av Farydak (panobinostat) för behandling av myelom. Rekommendationen grundas på effekt- och säkerhetsdata från en subgruppsanalys av fas III-studien PANORAMA-1 där panobinostat prövats som tillägg till bortezomib och dexametason. I den aktuella subgruppen ingick 147 patienter som fått återfall och/eller blivit behandlingsrefraktära efter minst två behandlingar varav en bestående av bortezomib i kombination med ett immunmodulerande läkemedel (IMiD). Hos dessa patienter förlänger tillägg av panobinostat den progressionsfria överlevnaden (PFS), tiden utan sjukdomsutveckling, från 4,7 till 12,5 månader, jämfört med enbart bortezomib och dexametason.

Ett glädjande besked, menar Hareth Nahi, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och en av landets ledande experter på området.

– När standardbehandlingen inte längre biter är det avgörande att vi har effektiva behandlingar att sätta in.

Patienter som fått återfall i myelom eller utvecklat resistens mot två behandlingslinjer kan leva mer än dubbelt så länge utan att sjukdomen förvärras om de får tillägg av HDAC-hämmaren panobinostat.

Myelom är en elakartad form av benmärgscancer som drabbar drygt 600 personer i Sverige per år. Sjukdomsutvecklingen kan oftast kontrolleras med hjälp av läkemedel, men förr eller senare får i stort sett alla patienter återfall och utvecklar resistens mot läkemedlen de behandlas med.

Källa: Novartis Onkologi

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 utesluts. 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 subkutan 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 symtomatisk 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.

Snart börjar data samlas in till en portal för lungcancer

Dagens kvalitetsregister för cancer är inriktade på patienternas primärdiagnoser och kirurgiska behandling. Data om läkemedelsbehandling, återfall i sjukdom och palliativ vård är mer begränsade. Med en ny virtuell uppföljnings- och forskningsportal för lungcancer är ambitionen att tillföra ytterligare information som är värdefull för både sjukvården och forskningen.

RCC (Regionala Cancercentrum) i samverkan tog 2013 initiativet till ett pilotprojekt till en nationell forskningsportal för lungcancer. Pilotprojektet, som gäller uppföljning av ett nytt läkemedel, crizotinib, för behandling av så kallad ALK-positiv icke-småcellig lungcancer, ska:

- Skapa en forskningsportal för utvärdering av ALK-inhibitorer (ALKi) vid lungcancer med fullständiga kliniska data.
- Möjliggöra retrospektiva studier av ALKi angående respons, biverkningar, dosjusteringar, behandlingsduration etc.
- Samla realtidsdata för kliniker angående tumöreffekter och biverkningar av behandlingar i mindre patientgrupper såsom ALK-hämmare och möjliggöra snabb återkoppling till behandlande läkare.
- Skapa förutsättningar för en expansion av forskningsportalerna till andra cancerdiagnoser och behandlingar.

Nu har projektet tagit fram möjligheterna och i mitten av september 2015 är det tänkt att insamling av data till forskningsportalerna ska påbörjas.

Den nationella forskningsportalerna bygger på samverkan mellan sjukvården, akademien och industrin. Därifrån är det tänkt att underlag ska kunna hämtas till vårdprogram för lungcancer. Forskare och företag ska kunna designa studier och genomföra studier med hjälp av portalerna. Arbetet ska ledas av de professionella företrädarna för lungcancervården. Data från nationella kvalitetsregistret kommer att vara centrala i den nya portalerna och kommer att kompletteras med bland annat biobanksdata.

Källa: Läkemedelsindustriföreningen



Perjeta godkänt vid tidig HER2-positiv bröstcancer

Perjeta (pertuzumab) som preoperativ behandling vid tidig HER2-positiv bröstcancer har nu blivit godkänt inom EU. Preoperativ, även kallad neoadjuvant, behandling syftar bland annat till att före operation krympa tumören. En av de stora fördelarna är att snabbt få svar på om läkemedelsbehandlingen har effekt samtidigt som behandlingen kan minska och avgränsa tumören så att den lättare går att opererar bort. Behandlingen ges till lokalt avancerad bröstcancer, inflammatorisk cancer eller till patienter med bröstcancer i ett tidigt stadium. NEOSPHERE är en av två studier som undersökt Perjetas effekt som behandling före operation och som ligger till grund för det nya godkännandet.

– Resultaten från NEOSPHERE är mycket glädjande och visar tydligt vilken viktig roll Perjeta kan ha för att krympa tumören vid tidig HER2-positiv bröstcancer. Hos 45,8 procent av patienterna i studien som fick tillägg med Perjeta försvann tumören helt, en signifikant skillnad jämfört med 29 procent hos patienterna som fick enbart Herceptin och cytostatika, säger Thomas Hatschek, docent och överläkare vid Radiumhemmet på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Källa: Roche

Antistresshormon kan signalera bröstcancerrisk

De nya rönen om en möjlig markör för risken att utveckla bröstcancer presenteras i den ansedda tidskriften Journal of Clinical Oncology. Det gäller ett i blodet fritt cirkulerande hormonämne, enkephalin, med smärt- och ångestdämpande egenskaper. Enkephalin stärker också immunförsvaret genom direkt påverkan på immunceller.

–Det här är första gången enkephalinets roll vid bröstcancer studerats på människor och resultaten var överraskande tydliga. Bland kvinnorna med lägst nivå av hormonet var risken för bröstcancer mer än tredubblad jämfört med de kvinnor som hade högst värden. Det är ett av de starkaste sambanden mellan cancerrisk och en fritt cirkulerande biomarkör som beskrivits, säger Olle Melander och Mattias Belting, båda professorer vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus.

Fynden har möjliggjorts tack vare ett brett angreppssätt som kombinerar den främsta kunskapen inom cancer- och hjärt-kärlforskning vid Lunds universitet och studien bygger på blodprov från drygt 1900 kvinnor i Malmö. Kvinnorna följdes upp avseende bröstcancer under i genomsnitt 15 år.

Källa: Lunds Universitet

NYTT LÄKEMEDEL FRÅN MSD

KEYTRUDA®

(pembrolizumab)



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

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom hos vuxna.

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

Varningar och försiktighet: De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab.

Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreoos).

Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet.

Patientkort: Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA.

Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

Fertilitet, graviditet och amning: Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten.

Datum för översyn av produktresumé: juli 2015 **För fullständig information se www.fass.se**

msd.se 08-578 135 00 08-16-ONCO-1153924-0003 aug 2015



Opdivo godkänt vid melanom och NSCLC

Godkännandet kommer efter en påskyndad bedömning från kommittén för humanläkemedel (CHMP), vilket markerar en snabb handläggning för att införa ett nytt alternativ vid behandling av patienter med avancerat melanom.

Godkännandet baseras på fas 3-studierna CheckMate -066 och CheckMate -037. I båda studierna gavs Opdivo i en enhetlig och väldokumenterad dos. CheckMate -066 visar klart förbättrad totalöverlevnad vid behandling med Opdivo jämfört med dacarbazin hos obehandlade patienter. CheckMate -037 visar förbättrad respons vid behandling med Opdivo jämfört med kemoterapi hos tidigare behandlade patienter.

Europeiska kommissionen har godkänt Nivolumab BMS, den första PD-1 immuncheckpointhämmaren i Europa som visat förlängd överlevnad för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som fått tidigare behandling.

Godkännandet baseras på studien CheckMate -017 som visade 41% minskad risk för dödsfall vid behandling med nivolumab jämfört med docetaxel, samt nästan dubbelt så hög överlevnad efter ett år jämfört med kemoterapi (42% jämfört med 24%). Godkännandet baseras även på data från CheckMate -0632.

Säkerhetsprofilen för nivolumab är jämförbar med resultat från tidigare studier.

Godkännandet är det första stora framsteget inom EU under mer än ett decennium för behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp. Nivolumab är den första och enda PD-1 immuncheckpointhämmare som visar överlevnad (OS) för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som fått tidigare behandling.

Källa: Bristol-Myers Squibb

Nya oväntade rön kring RNA-läkemedel

För första gången någonsin har forskare lyckats avbilda och filma hur det går till när RNA-baserade läkemedel, så kallade siRNA, levereras till det inre av kroppens celler. Det är ett forskarlag från Lunds universitet, Boston Children's Hospital och Harvard Medical School som står bakom de nya rönen som publiceras i Nature Biotechnology. De väntas ha avgörande betydelse för sjukdomar där det idag saknas effektiv läkemedelsbehandling.

Under andra hälften av 1990-talet upptäckte forskare att siRNA, små dubbelsträngade RNA-molekyler, kunde användas för att stänga av i princip vilka gener som helst. Fenomenet kallas RNA-interferens. 2006 belönades upptäckten med Nobelpriset i medicin.

siRNA är idag ett oundgängligt verktyg i den medicinska grundforskningen för att stänga av gener som är involverade i svåra sjukdomar, såsom ett flertal cancerdiagnoser. Men hittills finns inga läkemedel som har fått godkännande för klinisk behandling, berättar cancerforskaren och läkaren Anders Wittrup vid Lunds universitet som är huvudförfattare till studien tillsammans med professor Judy Lieberman vid Harvard Medical School och Boston Children's Hospital.

Källa: Lunds universitet

Kvinnor med graviditetsklåda har kraftigt ökad risk för cancer

Gravida som får diagnosen ICP, ibland kallat graviditetsklåda, löper en kraftigt ökad risk att senare i livet drabbas av gallvägs- och levercancer. Det visar en svensk forskningsstudie som inkluderar över 125 000 kvinnor.

Omkring 1,5 procent av alla gravida kvinnor drabbas under graviditeten av intrahepatisk cholestas, ICP, vars symptom visar sig som klåda i bland annat handflator och fotsulor (varför den även kallas för graviditetsklåda).

ICP är förknippad med risker för det ofödda barnet, i synnerhet för tidig födsel och mer sällsynt även dödfödsel. Forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, och Karolinska Institutet, har i tidigare studier också visat att ICP kan kopplas till den allvarliga virussjukdomen hepatit C.

I uppföljande studier konstaterar forskarna nu att kvinnor med ICP dessutom har en 2,5 respektive 3,5 gånger större risk att drabbas av gallvägs- och/eller levercancer. Riskökningen kvarstår även efter justering för hepatit C som är mycket starkt förknippad med levercancer.

Den stora populationsbaserade studien, som publiceras i Journal of Hepatology, inkluderar mer än 125 000 gravida kvinnor.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Fler cancerbehandlingar bör koncentreras

Sju ytterligare cancerbehandlingar bör koncentreras på nationell nivå.

Regionala cancercentrum i samverkan, rekommenderar i en ny remiss till landstingen att ytterligare sju åtgärder inom cancervården ska koncentreras till färre ställen än idag. Arbetet med den nationella cancerstrategin tar därmed ännu ett steg mot en mer jämlik cancervård.

Sedan den 1 januari i år är botande kirurgi vid peniscancer koncentrerad till två nationella värdenheter i Sverige. RCC i samverkan går nu vidare i uppdraget med nationell nivåstrukturering. I en remiss som skickats till landsting och regioner föreslår RCC att ytterligare sju ovanliga och komplicerade kirurgiska och onkologiska åtgärder ska koncentreras till fyra eller färre platser i Sverige.

De åtgärder och diagnoser som berörs av det nya förslaget är exempelvis mjukdelstumörer i skelett, muskler och buk, analcancer, vulvacancer och cancer i matstruben och övre magmunnen.

– RCCs rekommendation innebär ett svårt och utmanande arbete för hälso- och sjukvården. Men det finns i dag en stor enighet om att vi ändå måste göra detta tillsammans för patienternas bästa, säger Gunilla Gunnarsson, ordförande i RCC i samverkan.

Landstingen har nu till den 30 oktober på sig att svara på förslagen. I svaren förväntas de även anmäla om landstinget eller regionen vill svara för att driva en nationell värdenhet för någon av föreslagna åtgärderna.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

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 iaktas 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

GENETISK FÖRKLARING TILL TUMÖRSJUKDOM UPPTÄCKT



I en ny avhandling har gener med sjukdomsorsakande variationer identifierats. Genom att vi har hittat den genetiska förklaringen till kolorectal cancer kan vi erbjuda presymtomatisk testning och familjemedlemmar som är mutationsbärare ett kontrollprogram. Screening med genpanelen används idag inom rutindiagnostiken för denna patientgrupp och möjliggör en förbättrad diagnostik. **Anna Rohlin**, doktorand vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet redogör här för avhandlingen.

Vår forskning på avdelningen för klinisk genetik och patologi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset leds av Margareta Nordling, sjukhusgenetiker och docent. Vi har ett nära samarbete med det svenska polyposregistret vid Karolinska sjukhuset och de cancertgenetiska mottagningarna i landet.

Kolorectal cancer (tjock- och ändtarmscancer) är en av de vanligaste cancerformerna, med en miljon nya fall i världen och ca 4000 nya fall i Sverige varje år. Det är också en cancerform som till stor del beror på ärftliga faktorer, ca 20-30%. Personer med ärftlig cancer får i regel sin cancer tidigare och

löper större risk att drabbas av fler än en tumör, än personer med sporadisk (icke ärftlig) cancer.

Utifrån ett kliniskt behov, har vi alltsedan gener för ärftlig kolorectal cancer blev kända, analyserat patienter för förekomst av sjukdomsorsakande mutationer. Parallellt bedriver vi ett forsknings- och utvecklingsarbete i syfte att förbättra möjligheterna till diagnos och behandling för dessa patienter.

Det finns ett behov av att bedöma vilka individer som har ökad risk att drabbas av kolorectal cancer och att upptäcka sjukdomen i ett tidigt skede. Då cancer till stora delar är en sjukdom orsakad av genetiska förändringar finns det idag



”Genom att vi har hittat den genetiska förklaringen till tumörsjukdomen kan vi erbjuda presymtomatisk testning och ett kontrollprogram för familjemedlemmar som är mutationsbärare.”

ökade möjligheter att erbjuda personbaserad vård som utgår från genetisk analys.

Kartläggningen av den mänskliga arvsmassan ledde till en stark utveckling avseende metoder och tekniker för dessa ändamål. Vi kan idag, i större utsträckning, erbjuda känsligare och snabbare genetiska analyser i syfte att förbättra behandlingen för varje patient. Identifierade nya gener kan även an-

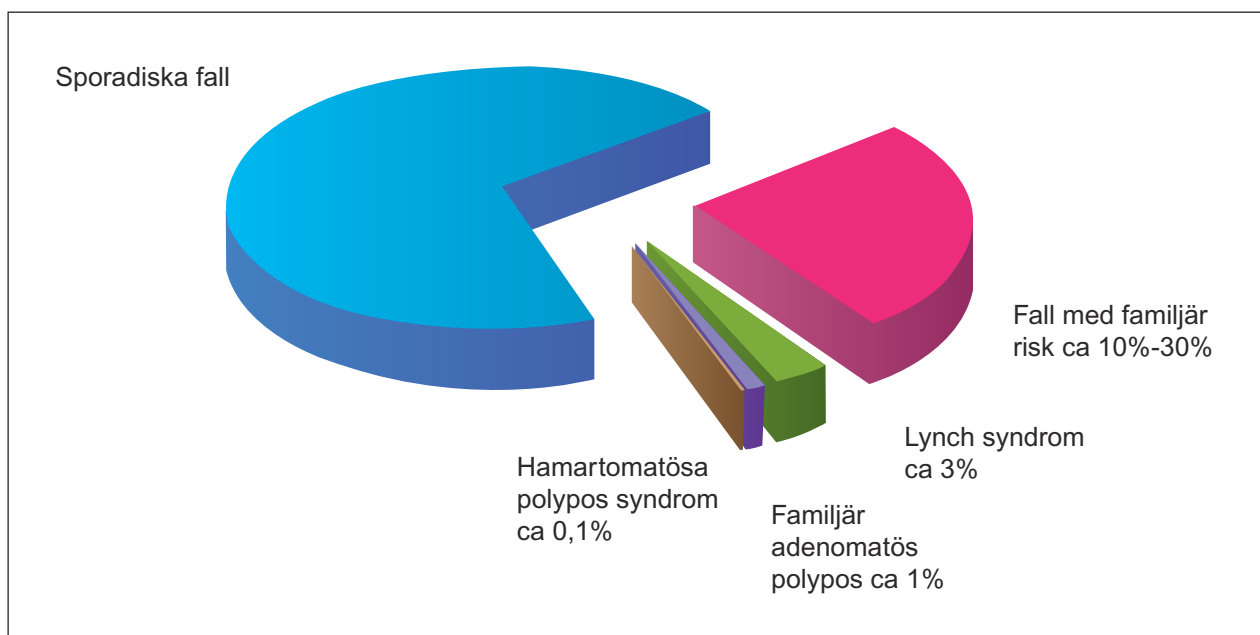
vändas som prognostiska markörer. Vår forskning är nära knuten till det arbete som utförs kliniskt inom cancertgenetiken på avdelningen och uppsättningen av nya metoder och identifiering av gener inom forskningen kan snabbt börja användas inom rutindiagnostiken.

SYFTET ÄR ATT HITTA NYA MUTATIONER

Avhandlingen består av sex delar och har syftat till att identifiera nya patogena genetiska variationer (mutationer) och mekanismer hos patienter med en ärftlig belastning för kolorektal cancer. Detta för att i förebyggande syfte erbjuda familjemedlemmar presymtomatisk testning så att man i ett tidigt skede kan förebygga sjukdomen och på sikt bidra till nya behandlingsstrategier, även för de patienter som drabbas av sporadisk kolorektalcancer.

Genom att använda ett flertal kompletterande tekniker, framför allt så kallad massiv parallell sekvensering (MPS) även kallad ”Next Generation Sequencing” (NGS), har vi kunnat identifiera mutationer.

5-6% av ärftlig kolorektal cancer kan delas in i syndrom med mutationer i kända gener. Den vanligaste typen är Lynch



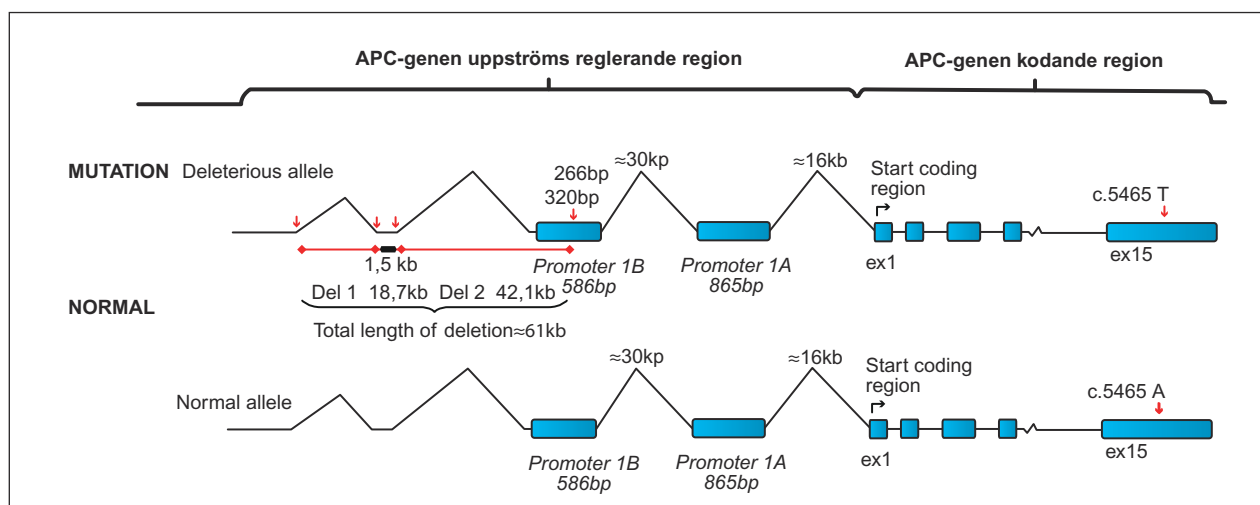
Figur 1 Fördelning av kolorektal cancer familjära syndrom och sporadiska fall.

syndrom som omfattar upp till 3% och utgör ca 50% av kolorektal cancer syndromet HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Lynch syndrom definieras av mikrosatellit instabila (MSI) tumörer och konstitutionella mutationer i mis-match repair generna MLH1, MSH2, MSH6 och PMS2¹. Den näst vanligaste är familjär adenomatös polypos (FAP) som utgör ca 1%. FAP karaktäriseras av hundra till tusentals adenomatösa polyper i tidig ålder främst i tjock och ändtarm. FAP orsakas främst av mutationer i APC-genen. Andra förekommande syndrom utgörs av hamartomatösa polypos syndrom omfattande Juvenil polypos, Peutz Jehgers syndrom och Cowden syndrom där gener med mutation är identifierade (Figur1). Cirka 50%-60% av patienter med Juvenil polypos har mutationer i BMPR1A och SMAD4. I andra mer ovanliga syndrom som ärftligt mixed polypos syndrom (HMPS)

och syndrom med till exempel sågtandade polyper (serrated polypos) är det mer oklart vilka genetiska förändringar som predisponerar. Det finns dock gener med mutationer identifierade i enstaka familjer. I den klassiska formen av FAP med 100 - 1000-tals adenomatösa polyper i tjock och ändtarm, hittas nästan alla mutationer i APC-genen. I den mildare formen av FAP däremot, så kallad attenuerad FAP(AFAP) med färre än 100 adenom, hittas endast ca 30% av mutationerna i APC-genen. Det finns alltså en stor andel av ärftlig cancer där den sjukdomsorsakande mutationen inte har kunnat identifieras ännu².

KOMPLEXA MUTATIONER

I den första och andra studien kartlade vi mutationsspektrat hos polypospatienter utgående från det unika familjematerial



Figur 2 Överst i bilden visar mutationen som utgörs av en tvådelad deletion på ca 61Kb och omfattande ca halva promotor 1B av APC genen. Underst visas den kvarvarande normala genvarianten då denna mutation konstitutionellt förekommer i heterozygot form.

som har samlats in i det Svenska Polyposregistret. Genom att använda ett flertal kompletterande tekniker, kunde vi upptäcka mutationer i APC-genen i hela 100 % av familjer med klassisk FAP vilket internationellt sett är mycket högt³. I en av familjerna, vilken utgör den största FAP-familjen i Sverige (cirka 150 personer, varav 59 med verifierad FAP) hittades ett lågt uttryck av genen, men den faktiska mutationen bakom detta kunde inte identifieras initialt.

Slutligen identifierades den sjukdomsorsakande mutationen med SNP array tekniken, en teknik som ger möjlighet att hitta större mutationer som utgörs av en avsaknad eller tillkomst (kopietalsförändringar) av hela gener, genregioner över hela arvsmassan. Vi kunde då konstatera ett bortfall av en del av promotorregionen (deletion) i APC-genen på ca 61 Kb (Figur 2). Deletionen ledde till det lägre uttrycket och konstaterades vara den sjukdomsorsakande mutationen i denna familj.

Vi studerade även i detalj de olika transkripten uttryckta från APC promotorerna och kunde dra slutsatser att den hittills ej lika kända promoter 1B tycks ha en större betydelse än man tidigare trott⁴. I många familjer med FAP har man tidigare sett det lägre uttrycket av APC-genen, men inte kunnat hitta den orsakande mutationen till detta. Vår studie var den första där man hittat den orsakande mutationen och ytterligare studier har nyligen påvisat likande mutation i promotorregionen hos patienter med FAP⁵.

REVOLUTIONERANDE METOD

Kartläggningen av det mänskliga genomet och introduktionen av Next Generation Sequencing (NGS), har revolutionerat utvecklingen under de senaste åren. Denna teknik gör det möjligt att idag sekvensera alla kodande genregioner, till och med arvsmassan, snabbt och till en låg kostnad. Metoden ger

oss betydligt större möjligheter än tidigare att identifiera gener med sjukdomsorsakande mutationer.

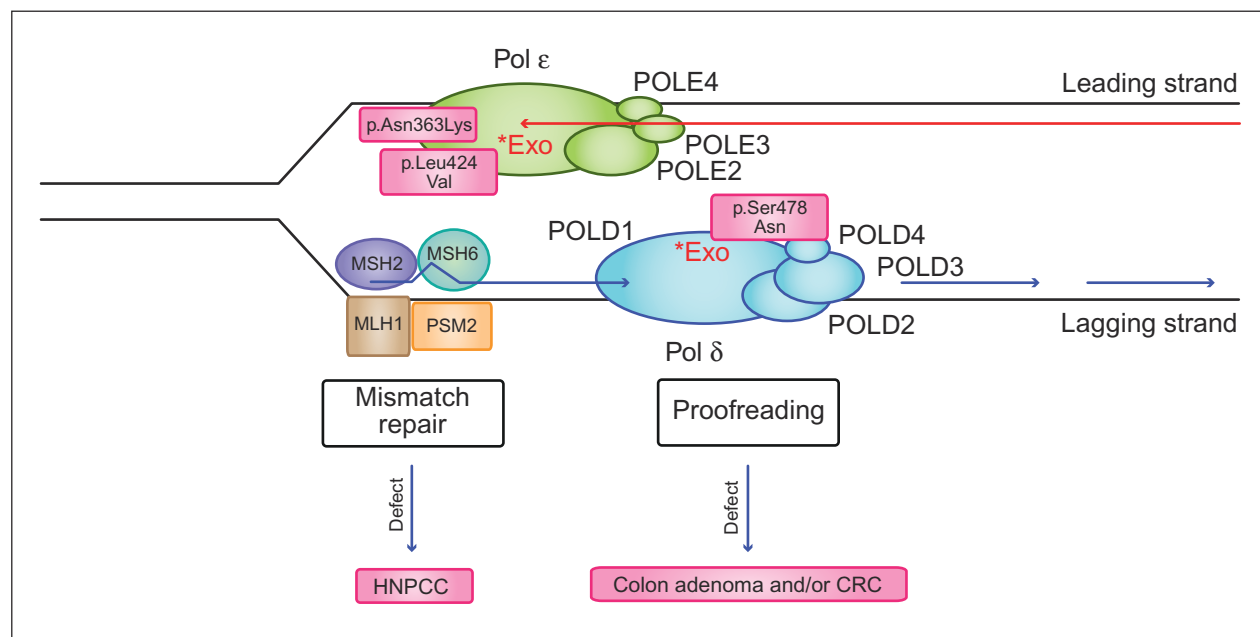
Under 2008 började vi använda oss av den nya sekvenstekniken och i de följande tre studierna kunde vi använda den på olika sätt. Vi använde den till att detektera lågfrekventa variationer (sk mosaik mutationer). NGS-tekniken möjliggör sekvensering av de enskilda DNA molekylerna. Detta möjliggör detektion av lågfrekventa variationer med betydligt högre känslighet än med tidigare tekniker, då man räknar antalet molekyler med mutation⁶. I APC genen förekommer mosaikmutationer i upp till 10-15%, framför allt hos patienter med AFAP. NGS-tekniken möjliggör en högre mutationsdetektionsnivå i denna grupp.

NGS tekniken gör det också möjligt att hitta flertalet typer av variationer från SNP, små deletioner och insertioner av ett fåtal baser till större deletioner, insertioner, translokationer och kopietals-förändringar i genomet och kan därmed på sikt ersätta ett flertal av befintliga tekniker.

I studie fyra till sex har vi använt oss av så kallad riktad NGS då man väljer ut en panel av gener. I vår studie utgjordes detta av 19 st gener förknippade med ärftlig kolorektal cancer och helixom-sekvensering då alla genomets ca 23 000 gener sekvenseras samtidigt med NGS tekniken.

IDENTIFIERING AV NYA GENER MED MUTATIONER

I studie fyra och fem identifierade vi sjukdomsorsakande mutationer med hel exomsekvensering i POLE och GREM1. Human POLE utgör den katalytiska subenheten av polymeras epsilon (ε) enzym komplex. Pol ε ansvarar för DNA syntesen under DNA replikationen. POLE utgör exonukleas domänen av enzymet, vilken är väsentlig för fideliteten av polymeraset genom att ta bort felinsatta baser under DNA replikationen.



Figur 3 Ärftliga DNA replikations defekter leder till PPAP syndrom och defekter i mis-match repair proteinerna till HNPCC och Lynch syndrom. Exonukleas domänen som är central i polymerasets förmåga att reparera felinsatta baser visas med några mutationer som har identifierats. I vår studie identifierade vi mutationen p.Asn363 Lys. (Reprinted and modified by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Genetics], [9] © (2014).

I studie fem identifierade vi en variation i exonukleas domänen. Denna variation, benämnd p.Asn363Lys, interagerar direkt med det enkelsträngade DNA:t och har med stor sannolikhet en dramatisk effekt på förmågan att ta bort felinsatta baser. Variationen är inte känd sedan tidigare, men en variation i samma domän identifierades nyligen i en stor brittisk studie i en kolorektal cancer familj med polyper utan ytterligare tumörer⁷. Vår familj bedömdes initialt vara en Lynchfamilj, men inga mutationer i de kända generna kunde identifieras. Fenotypen utgjordes av ett brett tumörspektrum inklusive äggstockscancer, livmodercancer, hjärntumör, cancer i bukspottkörtel och kolorectal cancer⁸. Mutationer i polymeras gener (främst POLE och POLD1) har nyligen gett upphov till definitionen av ett nytt polypos syndrom "Polymerase Proofreading Associated Polypos" (PPAP) (Figur3).

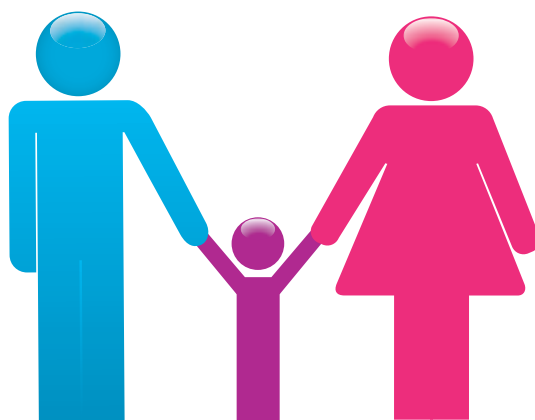
I ytterligare en familj (studie fyra) initialt diagnostiserad med AFAP, men där även polyper av varierade histologi kunde konstateras, identifierade vi en mutation i den regulatoriska delen av GREM1 genen. GREM1 verkar som en antagonist i BMP signaleringsvägen och påverkar indirekt WNT signaleringen som är central i tumörinitieringen via APC mutationer. En liknande mutation identifierades också av samma brittiska grupp i en familj med hereditär mixed polypos syndrom (HMPS)⁹.

I den avslutande studien utgick vi från en panel av 19 gener förknippade med ärftlig kolorektal cancer. Materialet utgjordes av patienter där vi initialt hade screenat för mutation i någon av de kända generna förknippade med FAP eller Lynch syndrom i enlighet med den frågeställningen och bedömningen som hade gjorts i början. I studien tittade vi på alla typer av varianter från enskilda baser till kopietals förändringar av dessa gener. Vi kunde identifiera mutationer i framförallt i BMPRI1A och SMAD4, gener som är kända orsakande juvenil polypos. Slutsatser från denna studie var att en bredare testning av kända gener för ärftlig kolorectal cancer-syndrom behövs för att identifiera den sjukdomsorsakande mutationen, då komplexiteten och överlappningen mellan de olika kolorectal cancersyndromen är stor.

I avhandlingen har vi identifierat gener med sjukdomsorsakande variationer både i kända och nya gener. Genom att vi har hittat den genetiska förklaringen till tumörsjukdomen kan vi erbjuda presymptomatisk testning och ett kontrollprogram för familjemedlemmar som är mutationsbärare. Screening med genpanelen används idag inom rutindiagnostiken för denna patientgrupp och möjliggör därmed en förbättrad diagnostik.

REFERENSER

1. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, et al. (2009) Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. Clin Genet 76: 1-18.
2. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW (2010) Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 138: 2044-2058.
3. Kanter-Smoler G, Fritzell K, Rohlin A, Engwall Y, Hallberg B, et al. (2008) Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. BMC Med 6: 10.
4. Rohlin A, Engwall Y, Fritzell K, Goransson K, Bergsten A, et al. (2011) Inactivation of promoter 1B of APC causes partial gene silencing: evidence for a significant role of the promoter in regulation and causative of familial adenomatous polyposis. Oncogene 30: 4977-4989.
5. Pavicic W, Nieminen TT, Gylling A, Pursiheimo JP, Laiho A, et al. (2014) Promoter-specific alterations of APC are a rare cause for mutation-negative familial adenomatous polyposis. Genes Chromosomes Cancer 53: 857-864.
6. Rohlin A, Wernersson J, Engwall Y, Wiklund L, Bjork J, et al. (2009) Parallel sequencing used in detection of mosaic mutations: comparison with four diagnostic DNA screening techniques. Hum Mutat 30: 1012-1020.
7. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, et al. (2013) Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. Nat Genet 45: 136-144.
8. Rohlin A, Zagoras T, Nilsson S, Lundstam U, Wahlstrom J, et al. (2014) A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype. Int J Oncol 45: 77-81.
9. Seshagiri S (2013) The burden of faulty proofreading in colon cancer. Nat Genet 45: 121-122.
10. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, Segditsas S, Becker M, et al. (2012) Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. Nat Genet 44: 699-703.



ANNA ROHLIN, DOKTORAND VID SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, ANNA.ROHLIN@VGREGION.SE





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 22.06.2015. 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:** androgenreceptorantagonist (ATC-kod: L02BB04). **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. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):* det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. *Samtidig behandling med andra läkemedel:* enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. *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. Ingår i läkemedelsförmånen. **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 02.07.2015 och baserad på produktresumé daterad 22.06.2015. För ytterligare information, se www.fass.se. XTA-141825-SE 07.2015

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

Cancervården är både bättre och sämre i England än i Sverige. Skillnaderna mellan sjukvårdsorganisation och kultur är större än man kan ana. Efter drygt ett års arbete i Oxford och Cambridge berättar **Ola Bratt**, Consultant Urological Surgeon, Cambridge University Hospitals, om sina erfarenheter.



Urologisk cancersjukvård

Efter 20 år som urolog i södra Sverige tog jag steget över till andra sidan Nordsjön.

I början av mars 2014 körde jag och min fru Annika av bilfärjan i Harwich. Målet var Oxford, där jag fått ett års förordnade som Honorary Consultant och Visiting Professor vid det elektiva cancersjukhuset Churchill Hospital res-

pektive Oxford University. Vid nyår flyttade jag vidare till Addenbrooke's Hospital i Cambridge, där det fanns en vakant tjänst som "robotprostaktektör". Addenbrooke's är det näst största sjukhuset i Storbritannien och mycket avancerat. Det är utan tvekan det bästa sjukhus jag har arbetat på. En ökande andel av patienterna kommer långväga

ifrån, även från "overseas". På prostatacancersidan har man bestämt sig för att ta upp kampen med den excellenta Martinikliniken i Hamburg. Cambridges svar på Martini är CampARI!

Arbetet som urolog i England har varit lika svårt att vänja sig vid som vänstertrafiken. Väldigt annorlunda och stressande till att börja med, men fullt



i England

möjligt att anpassa sig till efter hand. När jag senast var i Sverige körde jag en gång av misstag på vänster sida av vägen. På samma sätt kommer nog en del av de engelska sjukvårdsrutinerna, som från början kändes främmande, att följa med mig när (om?) jag återvänder till Sverige. Här är några axplock ur erfarenheterna.

SJUKVÅRDSSYSTEMET

Sjukvården i Storbritannien är statlig. Sedan 1948 ger National Health Service (NHS) gratis sjukvård och läkemedel till alla som bor i landet. NHS England är uppdelat i 211 NHS Trusts, organisatoriska enheter med ett eller flera sjukhus, ungefär som våra landsting. De styrs av tjänstemän som tillsätts på me-

"Det känns som om jag kommer från ett underutvecklat land, när jag jämför den engelska prostatacancerdiagnostiken med den svenska."

riter, inte av folkvalda politiker som hos oss. På nationell nivå kan och ska naturligtvis politikerna dra upp de stora dragen för hur sjukvården ska fungera. Men den verkställande makten är i NHS helt fri från kortsiktiga (mandatperiodlånga) mål som ska attrahera väljare snarare än att gagna de sjuka.

NHSs struktur bidrar till att följsamheten till nationella riktlinjer är betydligt bättre än i Sverige. En annan faktor är det hierarkiska brittiska samhället, alla utom drottningen tar för givet att man ska lyda order "uppifrån". Ett exempel: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gav ut nya riktlinjer för prostatacancersjukvården i januari 2014. Där angavs bland annat att MRT prostata ska göras vid kvarstående misstanke om cancer efter en benign biopsiomgång och inför aktiv monitorering. I februari samlades de berörda på sjukhuset och diskuterade hur (inte om) detta skulle kunna införas. Från april mångfaldigade röntgenavdelningen resurserna för MRT prostata och alla urologer började remittera enligt de nya riktlinjerna. Detta är mycket långt från hur Socialstyrelsens nationella riktlinjer efterlevs.

Allmänläkarna (GP, general practitioners) är navet i all sjukvård. Det är de som har budgeten för sjukvården i sina händer. Dels varje GP för sina listade patienter, dels sammanslutna i "Clinical Commissioning Groups", som i varje NHS Trust bestämmer vilka sjukvårdsåtgärder som sjukhusen ska ha ersättning för. Alla patienter måste söka sin GP för att få komma till en specialist, som mer är en konsult (därav benämningen "Consultant") som rådfrågas och sedan återför patienten till sin GP. Alla mottagningsbesök hos en specialist följs av ett artigt brev till patientens GP.

ATT VARA "CONSULTANT"

Som Consultant (specialist/överläkare) har man totalansvar för sina patienter. Patienter läggs inte in akut "på Urologikliniken", utan "under Mr Bratt's care". När underläkarna har mottagning och opererar är det för en specifik Consultant. I breven till GP kan stå "I reviewed Mr X on behalf of Mr Bratt" och på operation är det "Mr Bratt's list" även om underläkaren gör rubbet.

Hierarkin är tydlig. Det är the Consultant som bestämmer. Underläkarens

primära uppgift är att sköta de basala rutinerna, i andra hand att utveckla sin egen kompetens. Till att börja med kändes det märkligt (men angenämt) att ha en ganska erfaren kollega som har till uppgift att ordna allt praktiskt, inklusive att hämta en kopp te, och som inte kallar mig något annat än "Mr Bratt", trots att jag i flera månader kallat honom vid förnamn.

PATIENTEN I CENTRUM

Patienten har en starkare ställning i England än i Sverige. Det märks inte minst i hur man talar om dem. Det är alltid "Mr Smith", aldrig "han på rum 21" eller "den första prostatektomi idag". Mina kolleger är fenomenala på att komma ihåg vad alla patienter och medarbetare heter. Jag skäms ofta för att jag glömmer eller blandar ihop namn.

De brev man skickar till GP efter varje besök går även till patienten. Det är alltså inte tal om att kommunicera någonting kolleger emellan, som patienten inte förmodas veta. Jag tror att det är väldigt bra för patienterna att få svart på vitt vad som är sagt och planerat på mottagningen.

Inför varje betydande åtgärd måste man inhämta ett skriftligt samtycke från patienten. I detta ska man noggrant skriva ner alla tänkbara risker och eventuella alternativa åtgärder. Det kändes mycket ovant i början, men nu har jag vant mig och tycker att det är en bra rutin. Jag tror att vi pratar alldeles för lite om risker med våra patienter i Sverige.

Efter att ha pratat med kollegor från många olika länder har jag förstått att vi i Sverige utgör ett undantag genom att inte ha krav på skriftligt samtycke. Kanske är detta något som bör införas även i de nordiska länderna? Skriftliga samtycken skulle harmoniera väl med den nya patientlagen.

Inför beslut om utredning och behandling är det i England läkarens uppgift att neutralt redogöra för de olika möjligheter som finns. Sedan är det upp till patienten att välja. Jag citerar ur ett brev från en kollega. Notera hur formuleringen tydligt anger att det är Mr C som själv har valt behandlingen: "Mr C's inclination is to pursue a more active approach to tumour prevention and he is therefore going to commence treatment with intravesical Mitomycin C." En klar



"Donationer är en betydligt viktigare källa till finansiering av sjukvård i England än i Sverige."



Portarna sätts för en robotprostetektomi av en Surgical Practitioner på Addenbrooke's Hospital. En operationssjuksköterska och en underläkare assisterar.

kulturkrock! När jag under min första mottagning gav en tydlig rekommendation, så som jag alltid gjort i Sverige, drog både patienten och kontaktsjuksköterska efter andan. Patienten sa "Now, that was an unusually clear recommendation!" Jag har fått anpassa mig till viss del, men tycker att många engelska läkare lämnar patienterna i sticket när de inte tar ställning och rekommenderar det som de tror är det bästa för patienten.

Ett annat exempel på individens starka ställning är informationen som skickas ut i samband med screening. Till inbjudan till mammografi bifogas en 13 sidor lång, mycket välskriven broschyr om fördelar och nackdelar med bröstcancer screening. Den inleds med "It is your choice whether to have breast cancer screening or not. This leaflet aims to help you decide." En liknande formulering inleder informationsbroschyrerna för cervixcancer- och kolorektalcancer-

screening. Den svenska informationen om screening för bröstcancer förbättrades 2014. Men den ligger ändå långt efter de engelska när det gäller att betrakta mottagarna av informationen som självständiga individer med rätt att fatta egna beslut beroende på deras personliga preferenser.

KORTA LEDTIDER FÖR CANCERVÅRD
Sjukvården inom NHS styrs hårt av ekonomiska belöningar och straff enligt

principen för New Public Management. Detta är inte något jag gillar, men styrsystemen har utan tvekan lett till snabb handläggning av cancerpatienter. De har sedan många år en motsvarighet till de standardiserade vårdförlopp, som nu införs i Sverige för utredning och behandling av cancer. När en GP skickar en remiss för misstänkt cancer enligt specificerade kriterier, ska sjukhuset ordna ett första besök inom 14 dagar, vara färdig med all utredning inom en månad och påbörja behandlingen inom 60 dagar. Missas någon av dessa tider får sjukhuset böta 5 000 pund (65 000 SEK). Det innebär att det genast ordnas extra mottagningar och operationsdagar om alla patienter inte kan tas om hand i tid. Detta är bra, men ger tydliga undanträngningseffekter. Det är böter även när sjukhuset missar målet på 18 veckor från remiss in till behandling för godartade åkommor, men böterna är lägre än för cancer. När patienten väl har "gått över tiden" finns det inget som driver på.

"Det som är negativt med den engelska sjukvårdsorganisationen är främst fragmenteringen av vården."

MOTTAGNING

Mottagningarna i Oxford och Cambridge är mycket specifika, till exempel enbart för prostatabiopsier eller cancerbesked. I Oxford träffar patienter med ett förhöjt PSA eller palpationsfynd i prostatan först en läkare för allmän bedömning, sedan en sjuksköterska för prostatabiopsier, därefter en annan sjuksköterska om det är cancer i biopsierna. Om de är benigna träffar patienten ytterligare en läkare och vid cancer slutligen två läkare för behandlingsdiskussionen. Inte sällan är det en tredje läkare som opererar. Denna "löpande-band-sjukvård" kan ha sina fördelar, men jag tror att patienterna upplever vården som fragmenterad. Det är högt tempo på mottagningarna, men jag tror inte att de är effektivare. Många läkare och sjuksköterskor träffar patienten

för första gången och måste läsa in sig (och det var inte lätt i Oxfords tjocka pappersjournaler), något som tar tid och ökar risken för misstag.

Som läkare arbetar jag i mina egna civila kläder. Även det var ovant i början, men nu känns det mer personligt att träffa patienterna iklädd skjorta, slips och kostymbyxor än i anonyma vita sjukhuskläder.

LÅNGA OPERATIONS DAGAR

Planerad knivtid är fram till sex, halv sju på kvällen, inklusive fredagar (i Oxford även en elektiv sal alla lördagar). Det är en anestesilog per sal, men ingen motsvarighet till narkosköterska. Bytena går fort: jag har gjort nio medelstora endoskopiska ingrepp på en dag. Man stryker inte operationer för att vara klar med programmet i tid. En av de första dagarna i Cambridge, när den första av två robotprostataktomier med lymfkörtelutrymning var sällsynt besvärlig och det var uppenbart att vi skulle vara klara med nummer två strax före halv åtta, frågade jag min underläkare om han hade hört något om att vi inte skulle få börja med den andra operationen. Han tittade oförstående på mig och verkade inte förstå frågan. Anestesologen tackade mig leende innan vi skildes åt vid åttatiden på kvällen, efter 13 timmars arbetsdag, och sa att det var ett nöje att samarbeta med mig. Jag drog över de första sex operationsdagarna, men det var aldrig tal om att jag inte skulle göra två prostataktomier med lymfkörtelutrymning per dag. Den inställningen gillar jag!

CANCER NURSE SPECIALISTS

Grundutbildade sjuksköterskor har lägre kompetens än i Sverige och utför inte så många avancerade uppgifter. Däremot har vissa specialutbildade sjuksköterskor mycket avancerade arbetsuppgifter. Så väl i Oxford som i Cambridge tas de flesta transrektala prostatabiopsierna av en sjuksköterska. I Oxford gavs alla prostatacancerbesked av en sjuksköterska, som också beställde skelettskint och MRT inför MDT-konferensen. Detta var jag först skeptisk till, men när jag suttit med henne under några cancerbesked ändrade jag uppfattning. Hon gav en mycket lugn, saklig och heltäckande information, som jag tror är bättre än vad

de flesta urologer presterar. En poäng är att hon inte vinklar mot operation eller strålning. Den diskussionen tar en urolog och en onkolog gemensamt med patienten efter MDT. Även aktiv monitorering (inklusive prostatapalpation), kontrollcystoskopier och uppföljning efter operation och strålbehandling sköts av sjuksköterskor.

ÖPPEN UTVÄRDERING OCH ÅTERKOPPLING

Alla kliniker måste hålla regelbundna "Governance Meetings" och ha "Morbidity and Mortality Conferences" (M&M). På Addenbrooke's urologiklinik stängs all verksamhet en heldag i månaden. Då ägnar alla läkare, specialistsjuksköterskor och klinikledningen sig åt klinikangelägenheter, kvalitetskontroll, incidensrapporter, klagomål från patienter, kösituation och internutbildning. En timme ägnas åt två av teamens verksamhet det gångna kvartalet. Teamets SpR håller koll på sin Consultants alla inläggningar och operationer, även de akuta under bakjour. Alla vårdtider och komplikationer, klassificerade enligt Clavien, sammanställs i PowerPoint och redovisas på mötena. Det brukar vara en positiv, konstruktiv och mycket givande diskussion om komplikationerna. Men det kändes ovant för mig att få mina resultat offentligt redovisade, inte minst eftersom jag hade oturen (?) att ha ett par allvarliga komplikationer första månaden.

MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

Sedan många år är det ett krav att alla patienter med nyupptäckt cancer ska diskuteras på en multidisciplinär konferens. Även många andra patienter diskuteras, vilket innebär att de flesta bara diskuteras för formens skull. De kringliggande, mindre sjukhusen är med på våra MDT-konferenser via videolänk. Deras patologipreparat och bilddiagnostik eftergranskas hos oss. Konferenserna tar 2-3 timmar och brukar omfatta 50-70 patienter. Rekordet hittills är 84 patienter och det under en ovanligt varm dag i ett dåligt ventilerat rum. Entusiasmen var låg den sista timmen...

SKILLNADER I HANDLÄGGNINGEN

Den medicinska handläggningen skiljer sig inte lika mycket som det organisatoriska.



Stiftelsen Macmillans bemannade informationshörna vid onkologimottagningen på Addenbrooke's Hospital.

Prostatacancerdiagnostiken är nog det som skiljer sig mest. NICE anger att en multimodal MRT (mpMRT) bör utföras vid kvarstående cancermisstanke efter en negativ biopsiomgång och att en mpMRT ska göras inom ett halvår efter start av aktiv monitorering. I Cambridge görs sedan mars i år dessutom mpMRT på alla under 70 år med förhöjt PSA < 30 ng/ml, innan de ens sätter sin fot på urologimottagningen. För dem med normal mpMRT och PSA-densitet > 0,1, eller MRT-fynd i främre halvan av prostatan, görs sedan transperineala biopsier i narkos, 2 från varje MR-lesion med bildfusion MRT/ultraljud och 24 systematiska "template biopsies", med samma "template" som används för brakyterapi. Om det är en posterior tumör görs transrektala biopsier, med eller utan bildfusion. Nästan alla ombiopsier görs transperinealt efter mpMRT. Transperineala biopsier ger en mycket bra kartläggning av prostatan med mycket låg

infektionsrisk, men är förstås resurskrävande. I East Anglia (regionen där Cambridge är centrum, 2,3 milj inv) görs även MRT på alla inför kurativt syftande behandling. Det är till stor hjälp att ha MRT-bilder inför val mellan operation och strålbehandling, samt inför operationerna. Man ser var tumören är, var det finns misstanke på kapselgenombrott, hur stor körteln är, hur blåshalsen ser ut och om det finns en tertiäuslob.

Det känns som om jag kommer från ett underutvecklat land, när jag jämför den engelska prostatacancerdiagnostiken med den svenska. Det är helt klart dags att börja med mpMRT prostata med riktade biopsier för stora patientgrupper även i Sverige. Det finns säkert också situationer där transperineala biopsier är bättre än transrektala.

Metastaserad prostatacancer sköts i Cambridge helt och hållet av onkologerna. I Oxford sköter urologerna patien-

terna så länge de är i remission under primär hormonbehandling. Därefter tar onkologerna och sedan de palliativa enheterna över. Jag har aldrig sett en man med kastrationsresistent prostatacancer på en urologisk vårdavdelning i England. NICE har bedömt att Xofigo och Jevtana, samt Zytiga och Xtandi före cytostatika, inte är kostnadseffektiva och används därför inte. Det finns emellertid en särskild fond som man kan söka medel för finansiering av enskilda patienters dyra cancerbehandling hos. Det innebär att de flesta faktiskt får behandling i alla fall. Många är kritiska mot denna "Cancer Drug Fund", eftersom den underminerar NICEs beslut, ger utrymme för godtycklighet och minskar möjligheterna att påverka läkemedelsbolagen för att sänka priserna.

Intravesikal behandling vid yttlig blåscancer används mer i England än i Sverige. I både Oxford och Cambridge ges nästan alltid en engångsdos med mi-

tomycin efter avslutad TUR-B (i Cambridge inne på operationssalen). Sex instillationer av mitomycin eller BCG ges till nästan alla med icke muskelinvasiv blåscancer med intermediär eller hög risk för återfall. NICE gav i år ut nya riktlinjer för blåscancer. Där rekommenderas en betydligt glesare och kortare uppföljning efter lågrisk och mellanrisk blåscancer utan recidiv. Om detta anammas i Sverige skulle vi spara in tusentals cystoskopier per år.

I England strålbehandlas en betydligt större andel patienter med muskelinvasiv blåscancer än i Sverige. NICE anger att strålbehandling tillsammans med cytostatika är ett likvärdigt alternativ till cystektomi. Alla patienter i både Oxford och Cambridge får träffa både en onkolog och en urolog inför behandlingsbeslutet.

FORSKNING

På rankingslistor över världens bästa universitet brukar Cambridge och Oxford komma på andra och tredje plats. Sjukhusen i de båda städerna har en stark koppling till sina respektive universitet. I Cambridge är en stor del av de många byggnaderna på sjukhusområdet universitetets. Dessutom har Cancer Research UK en stor forskningsanläggning där och det byggs för fullt för att flytta hit Astra-Zenecas huvudkontor från Manchester.

På läkarsidan är det en strikt uppdelning mellan de som är anställda av NHS, som enbart har klinisk verksamhet, och de med akademisk anställning, som arbetar halvtid kliniskt och halvtid med forskning. De akademiska läkarna har anställning som "Honorary Consultant" i NHS och får hela sin lön från universitetet.

DONATIONSBASERADE VERKSAMHETER

Donationer är en betydligt viktigare källa till finansiering av sjukvård i England än i Sverige. Addenbrooke's Charitable Trust har flera heltidsanställda som bara arbetar med "fund raising". Många hospice drivs av ideella stiftelser. Både i Oxford och i Cambridge finns det butiker i centrum som drivs av ett hospice och säljer begagnade prylar som folk donerat.

Macmillan Cancer Support är en stor ideell organisation som driver hospice, samt finansierar sjuksköterskor och andra yrkesgrupper som arbetar med psykosocialt stöd och information. På Addenbrooke's har de en öppen hörna nära onkologimottagningen. Där serveras te, de har fåtöljer och erbjuder en massa skriftlig information (se bild). På kontorstid är Macmillans hörna alltid bemannad med en sjuksköterska som man kan sätta sig och prata med. Macmillan drar in imponerande 190 miljoner pund i donationer varje år. De stödjer inte forskning, vilket i stället sköts av Cancer Research UK som samlar in 490 miljoner pund varje år. Dessutom finns flera diagnosspecifika stiftelser, som Prostate Cancer UK med 27 miljoner pund om året att röra sig med. Förutom att ge pengar till välgörenhet ger britterna även sin tid. Cancer Research UK engagerade 40 000 och Prostate Cancer UK 2000 volontärer förra året. Välgörenhet är helt enkelt en naturlig del av det brittiska samhället. Det hör till att man ger av sin tid och sina pengar till goda ändamål, något jag tycker är mycket sympatiskt. Alla donationer till välgörande ändamål är avdragsgilla i deklarationen.

FRÅN PAPPERSJOURNAL TILL EPIC

I Oxford är hela journalen på papper och alla olika klinikers papper samlade i en eller flera stora mappar. Den egentliga journaltexten är slarvigt handskriven och fylld av förkortningar, med andra ord obegriplig. Även de infödda läkarna förlitade sig därför på breven till GP, men det var svårt att få en överblick av informationen i dessa rubriklösa litterära verk. Till råga på eländet var journalen ofta inte på plats på mottagningen. Det kändes sådär att behöva fråga patienterna varför de var på mottagningen och om de hade någon aning om cancers grad och stadium vid diagnos.

Det var en skillnad som mellan natt i ishavet och sommardag i öknen när jag kom till Cambridge. Hösten 2014 började de som första brittiska sjukhus använda datajournalssystemet EPIC, en investering på 120 miljoner pund. EPIC är verkligen episkt. Det är inte bara ett journalssystem, utan ett totalomfattande

sjukvårdsadministrativt system. Att navigera bland otaliga menyer och flikar, och att hitta den relevanta informationen på fullplottrade skärmbilder, är som att i filmen Matrix plugga in hjärnan i en annan, elektronisk värld. Dessvärre förväntar sig sjukhusledningen minskade sekreterarkostnader, eftersom vi läkare ska göra all patientadministration i samband med mottagningsbesök och operationer. Hur det ska spara pengar kan man fråga sig. Jag ägnar tio minuter för varje patient på mottagningen med att boka återbesök, operationer och MDT, registrera uppgifter för motsvarigheten till standardiserade vårdförlopp, fylla i kvalitetsregisterdata, beställa blodprov och skriva ut blodprovssremissen (skrivaren står en bit bort i korridoren) samt skriva själva journaltexten. Även breven till GP förväntas vi inom kort skriva själva, med hjälp av standardformuleringar med fritextval.

Jag tror att EPIC egentligen är en utmärkt plattform som kan användas på många olika sätt och ger förutsättningar för betydande effektivisering, men att den brittiska övertron på riktlinjer och administrativa åtgärder har gjort EPIC så oöverskådligt i Cambridge. Förhoppningsvis kommer EPICs potential att utnyttjas bättre när alla här väl har lärt sig vilka möjligheter som finns.

SLUTORD

Skillnaderna mellan svensk och engelsk sjukvårdsorganisation och kultur är betydligt större än vad jag förväntade mig. En del är bättre i Sverige, en del bättre i England, medan mycket bara är annorlunda. Det som har varit negativt är framför allt fragmenteringen av vården och fyrkantigheten när det gäller att applicera riktlinjer för grupper på individuella patienter.

Det jag uppskattar mest är den tydliga styrningen av sjukvården, de tydliga ramarna för verksamheten och för dem som arbetar i den, kvalitetsuppföljningen, läkarnas höga kompetens och engagemang i sin yrkesroll, respekten för patienterna, den allmänna brittiska artigheten och hänsynen, samt – förstås – pubarna!



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.

”Vi måste vara svaga patienters advokater”

Överläkare Elisabet Lidbrink, Radiumhemmet, är en orädd talesperson för utsatta patientgrupper, bland andra kvinnor med spridd bröstcancer.

– Vi onkologer måste vara våra svårt sjuka patienters advokater, säger hon.

Bröstcancerläkaren och – forskaren Elisabet Lidbrink var med och startade Onkologi i Sverige och är en av tidningens återkommande medarbetare. Hennes engagemang för en god cancervård märks också på många andra sätt och når långt utanför vård- och forskarvärlden. Vi ser henne i TV-soffor, tidningsartiklar, webbchattar och debattinlägg.

– Man får inte smita undan. Jag vill dela med mig av den kunskap jag sitter inne med genom att ge nykter och saklig information om cancer. Ett av mina viktigaste syften är att lugna, många människor är så oroliga för cancer helt i onödan.

Men ibland vill hon uppröra i stället för att lugna. Hon är en kampvillig eldsjäl som tar strid för att forskningsframstegen ska komma alla behövande patienter till del. Ett exempel är hennes mångåriga försvar för mammografiscreeningen.

– Mammografin har betytt jättemycket för kvinnors hälsa och för bröstmedvetandet hos svenska kvinnor. I dag söker majoriteten av alla kvinnor läkare om de känner en knöl i bröstet. Det medvetandet finns inte alls på samma sätt när det gäller andra cancersjukdomar.

SLASS FÖR SVAG GRUPP

En patientgrupp som hon på senare tid engagerat sig starkt för är kvinnor med spridd bröstcancer.

– Jag är så otroligt rädd att den gruppen blir bortglömd, säger hon.

Varje år får omkring 1 500 patienter i Sverige beskedet att deras bröstcancer har spritt sig. Patientgruppen växer stadigt tack vare bättre behandlingar.

– Många kan leva mycket länge med god livskvalitet på ett sätt som gör att man kan tala om kronisk cancer.

Men för att detta ska kunna ske är det mycket som måste fungera på rätt sätt. Patienterna måste få tillgång till de nya,

skraddarsydda behandlingsmetoderna, oavsett var i landet de bor. Det måste finnas en fungerande vårdkedja med kontinuitet och tillgänglighet så att man med jämna mellanrum får träffa samma läkare. Ett krav som Elisabet Lidbrink ofta för fram är att Sverige ska införa ett särskilt nationellt kvalitetsregister för spridd bröstcancer. Ett sådant skulle, menar hon, bland annat synliggöra skillnader i vården mellan olika delar av landet och bidra till en bättre och mer jämlik vård för kvinnor med spridd bröstcancer.

– Det här är en svag patientgrupp som vi onkologer måste värna om. De här patienterna kostar pengar och måste få göra det, säger hon.

Elisabet Lidbrinks starka motivation att kämpa för en bra cancervård har delvis en rent personlig bakgrund. Både hennes mor och farmor gick bort i bröstcancer och även hennes far avled i en cancersjukdom. Många andra i släkten har också drabbats av cancer.

– Jag brukar tänka på hur annorlunda det skulle ha kunnat gå om mamma hade blivit kallad till mammografiscreening.

Själv är hon inte rädd för cancer.

– Nej, jag är inte särskilt ångestbenägen. Och vår omvårdnad och våra behandlingsmetoder har blivit så bra att man kan leva ett värdigt och bra liv med cancer även när den inte går att bota. Det finns många sjukdomar som jag tycker verkar vara värre.

Robust, jordnära och glad – det är viktiga egenskaper för att klara av att följa och stötta de hårdast drabbade kvinnorna, de med spridd bröstcancer. ”Patienterna är inte betjänta av att jag gråter”, konstaterar Elisabet Lidbrink.





ROBUST OCH JORDNÄRA

Det är nära till skratt under samtalet med Elisabet Lidbrink, trots att vi ofta talar om allvarliga ämnen. Hon berättar på ett rakt och levande vis, med sinne för detaljer och ibland med ett drastiskt uttryckssätt. Berättar om sig själv, om patientmötena, forskningen, sjukvårdspolitiken och om den fantastiska medicinska utveckling hon varit med om under sina hittills 38 år inom onkologin.

– Jag har aldrig ångrat att jag valde onkologi, trots att det många gånger kan vara tungt och förfärligt smärtsamt när man arbetar med hårt drabbade patienter. Jag brukar tänka att "någon måste ju orka följa den här patienten i den här destruktiva sjukdomen och vem gör det bättre än jag?".

– Man måste nog vara funtad på ett visst sätt för att klara den sidan av jobbet. Jag är robust och jordnära. Även humor är viktigt. Jag är en glad person. Patienterna är inte betjänta av att jag gråter.

Elisabet Lidbrink fyller 67 i år och är alltså, med sitt eget ord, "överårig". Att lämna Radiumhemmet för ett bekvämt pensionärsliv på heltid är dock inget hon längtar efter för närvarande. Hon tycker det är roligt att gå till jobbet. Året ut behåller hon sin tjänst och sedan fortsätter hon på timbasis. Hon vet att hennes kompetens och erfarenhet är efterfrågad och hon trivs med en händelserik tillvaro med många kontraster.

– Det ska vara lite action!

Detta motto gäller både i och utanför jobbet. När de inte jobbar är hon och maken Peter, hudläkare och venereolog, gärna på sommarstället i Stockholms skärgård där de "leker bönder" – håller höns och går med motorsåg i skogen. Paret har två vuxna barn, och de fyra barnbarnen bidrar till en fritid med fullt ös, precis som Elisabet gillar att ha det. Fritiden ägnas även åt fjällvandring, fågelskådning och att åka långfärdsskridsko, liksom åt regelbundna teater- och operabesök.

– Jag tycker om att se levande människor på scenen och vill alltid sitta längst fram så att man kommer nära och ser spottdropparna flyga från munnen på dem som uppträder.

"MAKALÖSA FRAMSTEG"

Även på jobbet uppskattar hon händelserikedomen och variationen.

– Att vara onkolog är roligt inte minst för att man har så många olika uppgifter och samarbetar med kollegor inom så många olika områden. Vi har spännande diskussioner, det är en miljö där man hela tiden lär av varandra.

Det var legendaren Jerzy Einhorn som fick henne att välja onkologin som specialitet. Den karismatiska professorn på Radiumhemmet var hennes lärare i slutet av läkarutbildningen och inspirerade henne att söka sig till onkologin och Radiumhemmet direkt efter AT-tjänstgöringen.

Alltid på språng. Elisabet Lidbrink gillar action både i yrkeslivet och privat – och hon tar sig oftast fram på cykel.



"Jag är så otroligt rädd att de här kvinnorna glöms bort", förklarar hon.

– Jerzy Einhorn hade ett passionerat intresse för onkologi och fick mig att förstå hur mycket som var på väg att börja hända på detta område – och han hade ju rätt. Jag har fått vara med om helt makalösa framsteg under de här åren!

En av Jerzy Einhorns bestämda idéer var att alla läkarna på Radiumhemmet också skulle skaffa sig erfarenhet av att arbeta på en mindre onkologiklinik.

– Han skickade helt enkelt ut oss till olika kliniker i landet. Jag kom till kliniken i Gävle. Det var en väldigt värde-

full erfarenhet som jag som inpiskad stockholmare säkert inte hade kommit mig för att skaffa mig på eget initiativ.

Senare arbetade Elisabeth Lidbrink under 17 år på onkologikliniken på Södersjukhuset i Stockholm. Hon var den första av klinikens onkologer som disputerade och fick sedan många efterföljare. Avhandlingen handlade om fördelar och nackdelar med mammografi.

– Det var ett ämne som intresserade och engagerade mig eftersom det var nära arbetet med patienter. Jag tycker inte om att sitta på ett labb.

Hon trivdes på Södersjukhuset – "jag är sån att jag trivs där jag är" – men idog övertalning fick henne till slut att återvända till Radiumhemmet.

Elisabeth Lidbrinks passion för klinisk forskning har resulterat i medverkan i en lång rad publicerade studier om många olika aspekter av diagnostik och behandling. De två kliniska studier hon för närvarande har på gång handlar dels om eventuellt samband mellan strålreaktioner och behandlingseffekt hos strålbehandlade bröstcancerpatienter, och dels om följsamheten till behandlingen hos hormonbehandlade patienter med bröstcancer.

– Det gäller att veta hur vi ska få patienterna att ta sina läkemedel. Då kan vi förbättra prognosen ännu mer, säger hon.

FRAMTIDEN OROAR

Den absoluta majoriteten av alla kvinnor som drabbas av bröstcancer kan i dag behandlas framgångsrikt och Sverige har blivit världsbäst när det gäller överlevnad vid bröstcancer. Inte minst när det gäller HER2-positiv bröstcancer, som ofta är en mer aggressiv form, har stora framsteg skett, framhåller Elisabeth Lidbrink. Hon lyfter fram de glädjande förbättringar som monoklonala antikroppar har gett för dessa kvinnor.

Hon jämför med utvecklingen när det gäller sarkomsjukdomar, som är det andra sjukdomsområde hon arbetar med, vid sidan av bröstcancer:

– Sarkom är ovanliga sjukdomar som ibland drabbar väldigt unga människor och som kan vara dramatiska och svårbehandlade. Där har framgångarna inte varit lika många och utmaningarna är stora.

– Jag har patienter med spridd bröstcancer som nu har levt i tio år och fortfarande mår bra tack vare behandling med antikropp och cytostatika. De har fått se sina barn växa upp och flytta hemifrån. Detta är en otrolig framgång, säger hon.

Tillfredsställelsen över framstegen står i skarp kontrast mot oron över den onda spiral som hon tycker att onkologin i Stockholm nu är inne i. Arbetsbelastningen blir allt högre, läkare sjukskrivs på grund av stress, det är svårt att fylla onkologitjänsterna och yngre, duktiga kollegor slutar och flyttar till jobb inom industrin.

– Ständigt får vi höra att vi ska spara pengar. Jag blir alldeles matt. Politikerna är välkomna att sitta med mig på mottagningen och säga vilka patienter jag ska prioritera bort. För själv kämpar jag för varje patient.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: BOSSE JOHANSSON



FYSISK AKTIVITET EFTER



I en aktuell studie har fysisk aktivitet efter en prostatacancerdiagnos och sambandet med total- och prostatacancerspecifik dödlighet studerats. Våra resultat visar på minskad mortalitet bland fysiskt aktiva män med lokaliserad prostatacancer och är i linje med tidigare resultat. De stärker bevisen för ett samband mellan fysisk aktivitet och överlevnad hos denna patientgrupp. **Stephanie Bonn**, Med Dr., Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Karolinska Institutet, beskriver studien.

PROSTATACANCERDIAGNOS LÖNAR SIG

Antalet män som diagnosticeras med prostatacancer har ökat drastiskt under de senaste decennierna och prostatacancer är idag den vanligaste cancerformen i Sverige.¹ Varje år får drygt 10 000 män en diagnos. Den relativa 5- och 10-års överlevnaden är dock god (närmare 92 och 83 %, respektive) och den totala prevalensen av prostatacancer är därför hög med omkring 85 000 män i Sverige som har eller har haft prostatacancer.¹ Att undersöka om livsstilsfaktorer kan påverka överlevnaden efter en prostatacancerdiagnos är därför mycket viktigt och högst relevant.

SAMBANDET MELLAN FYSISK AKTIVITET OCH ÖVERLEVAD

Fysisk aktivitet har tidigare förknippats med ökad fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet hos män med prostatacancer,^{2,3} och skulle potentiellt kunna förbättra även överlevnaden hos denna

patientgrupp. Hos manliga canceröverlevande har högre nivåer av fysisk aktivitet förknippats med minskad total- och cancerspecifik dödlighet.⁴ Sambandet mellan fysisk aktivitet efter en prostatacancerdiagnos och överlevnaden hos patienter är dock ännu inte klarlagt.

I den aktuella studien har fysisk aktivitet efter en prostatacancerdiagnos och sambandet med total- och prostatacancerspecifik mortalitet studerats hos 4623 män diagnosticerade med lokaliserad prostatacancer. Resultaten publicerades tidigare i år i tidskriften *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*.⁵

Den aktuella studien bygger på analyser utav material insamlat i PROCAP-studien (PROgression of CANcer in the Prostate). PROCAP är en påbyggnadsstudie till Uppföljningsstudien i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) som är en retrospektiv rikstäckande kohortstudie av män som diagnosticerades med lokaliserad prostatacancer mellan

”Fysisk aktivitet är en livsstilsfaktor med potential att förbättra överlevnaden hos män med lokaliserad prostatacancer.”

åren 1997-2002.⁶ Män som var ≤ 70 år vid diagnos, hade ett diagnostiskt serum-PSA < 20 ng/ml, lokalt tumörstadium T1-T2 samt inga tecken på lymfkörtelmetastaser (NX eller N0) eller skelettmastaser (MX eller M0) uppföljde kriterierna för deltagande. 96 % utav dessa samtyckte till studien (n=7960). Information om livsstil samlades in från de män som fortfarande var

i livet under åren 2007 till 2008 under PROCAP-studien.

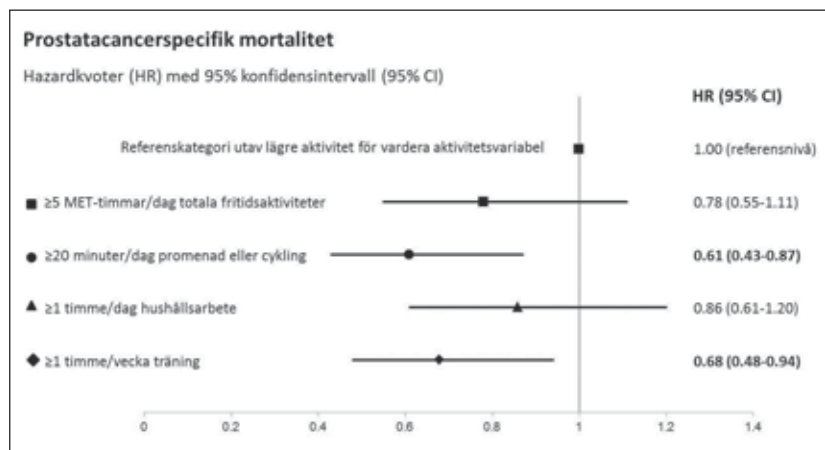
Totalt 82 % av alla inbjudna män svarade på den enkät som skickades ut och/eller donerade ett blodprov (n=5779). Studiedeltagarna har sedan följts upp med avseende på total- eller prostatacancerspecifik dödlighet via dödsorsaksregistret till och med den 31 december 2012. Etikprövningsnämnden vid Karolinska Institutet har godkänt studien.

ÖVERLEVAD JÄMFÖRDES MED MÄNGD AKTIVITET

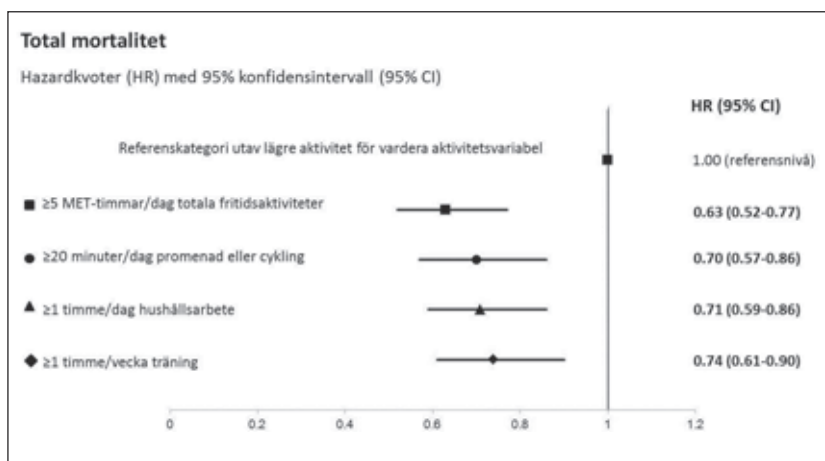
Studiedeltagarna besvarade frågor om hur mycket tid de spenderat per dag eller vecka med att promenera eller cykla, ägna sig åt hushållsarbete eller motivera, efter sin prostatacancerdiagnos. En variabel för den totala aktivitetsnivån på fritiden beräknades också genom att summera MET-timmar (Metabolic Equivalents) från dessa tre aktiviteter. Svartalternativen för de respektive frågorna kombinerades sedan i den aktuella studien och deltagarna delades upp i en mer aktiv och en mindre aktiv kategori för respektive aktivitet enligt följande: Promenad och cykling <20 eller ≥20 minuter per dag, hushållsarbete <1 eller ≥1 timme per dag, träning <1 eller ≥1 timme per vecka samt total aktivitetsnivå på fritiden <5 eller ≥5 MET-timmar om dagen. Överlevnadstiden jämfördes sedan mellan de mer och mindre aktiva männen inom vardera aktivitetsvariabel. Samtliga analyser justerades för potentiell confounding utav ålder, body mass index (BMI, kg/m²), PSA (ng/ml) och Gleason score vid diagnos, viktförändring efter diagnos samt primärbehandling. Totalt analyserades data från 4623 män. För att säkerställa att våra resultat inte berodde på att sjukare män rapporterade lägre nivåer av fysisk aktivitet genomfördes även ytterligare sensitivitetsanalyser där alla män som avlidit inom 18 månader från att de besvarat livsstilsfrågorna exkluderades.

AKTIVA MÄN HADE BÄTTRE HÄLSA

Medelåldern hos männen i studien var 63,1 år vid diagnos. Män som hade en högre total aktivitetsnivå på fritiden var äldre, hade ett lägre BMI och rapporterade en stabil vikt oftare än mindre aktiva män. Under uppföljningen registrerades totalt 561 dödsfall (12,1%), varav



Hazardkvoter för totala mortalitet mellan män med högre och lägre aktivitetsnivå inom vardera fysiskaktivitetsvariabel: total aktivitetsnivå på fritiden <5 (ref) eller ≥5 MET-timmar/dag, promenad och cykling <20 (ref) eller ≥20 minuter/dag, hushållsarbete <1 (ref) eller ≥1 timme/dag, samt träning <1 (ref) eller ≥1 timme/vecka. Justert för potentiell confounding utav ålder, body mass index (BMI, kg/m²), PSA (ng/ml) och Gleason score vid diagnos, viktförändring efter diagnos samt primärbehandling.



Hazardkvoter för prostatacancerspecifik mortalitet mellan män med högre och lägre aktivitetsnivå inom vardera fysiskaktivitetsvariabel: total aktivitetsnivå på fritiden <5 (ref) eller ≥5 MET-timmar/dag, promenad och cykling <20 (ref) eller ≥20 minuter/dag, hushållsarbete <1 (ref) eller ≥1 timme per dag, samt träning <1 (ref) eller ≥1 timme/vecka. Justert för potentiell confounding utav ålder, body mass index (BMI, kg/m²), PSA (ng/ml) och Gleason score vid diagnos, viktförändring efter diagnos samt primärbehandling.

194 (4,2 %) prostatacancerspecifika. Den totala dödligheten i hela gruppen under uppföljningen var 25,9 per 1000-personår medan den prostatacancerspecifika dödligheten var 8,9 per 1000-personår. I sensitivitetsanalyser där män som avlidit inom 18 månader efter ifyllandet av enkäten exkluderades ingick 4500 män och totalt 438 (9,7 %) dödsfall, varav 158 (3,5 %) prostatacancerspecifika, registrerades.

Risken för total mortalitet var mellan 26-37 % lägre hos de mer aktiva männen i alla fyra aktivitetskategorier (cykling och promenader, hushållsarbete, träning och total fritidsaktivitet) jämfört med de mindre aktiva männen i justerade analyser. Resultaten var snarlika och fortfarande signifikanta även i sensitivitetsanalyser. För prostatacancerspecifik mortalitet var risken 32-39 % lägre hos de män som rapporterade att de promenerade eller cyklade mer samt bland män som rapporterade mer träning jämfört med mindre aktiva män i respektive kategori. Resultaten var snarlika även i sensitivitetsanalyser även om sambandet för träning försvagades. Resultatet av hazardkvoter (HR) med 95% konfidensintervall (95%CI) från multivariabelt justerade modeller visas i Figur 1 och 2.

RESULTAT

Endast två studier har tidigare undersökt sambandet mellan fysisk aktivitet efter en prostatacancerdiagnos och cancerprogression och dödlighet. Den första studien utav Kenfield et al.⁷, visade att män med prostatacancer som promenerade ≥ 90 minuter/vecka eller mer i relativt raskt tempo hade en 46 % lägre total dödlighet jämfört med män som promenerade kortare eller i lugnare takt. Författarna fann inget statistiskt signifikant samband mellan promenader och prostatacancerspecifik dödlighet. Däremot fann man minskade risker på 49 och 61 %, respektive, för både total och prostatacancerspecifik dödlighet för män som utförde intensiva aktiviteter, till exempel tränade, ≥ 3 timmar i veckan, jämfört med män som utförde intensiv aktivitet mindre än 1 timme/vecka. I den andra studien av Richman et al.⁸, visade författarna att män som promenerade raskt ≥ 3 timmar per vecka hade en minskad risk för cancerprogression med 57 % jämfört med män som promenerade mer sällan och i lugnare takt.

Våra resultat som visar på minskad mortalitet bland fysisk aktiva män med

lokaliserad prostatacancer är i linje med tidigare resultat och stärker bevisen för ett eventuellt samband mellan fysisk aktivitet och överlevnad hos prostatacancerpatienter. Fysisk aktivitet är en livsstilsfaktor med potential att förbättra överlevnaden hos män med lokaliserad prostatacancer och resultaten från den aktuella studien tyder på att även mycket rimliga nivåer av aktivitet, så som 20 minuters promenad eller cykling per dag eller en timmes träning eller mer per vecka, har positiva effekter.

REFERENSER

1. Cancer i siffror 2013. Folkhälsoinstitutet och Cancerfonden 2013
2. Thorsen L, Courneya KS, Stevinson C, Fos-så SD. A systematic review of physical activity in prostate cancer survivors: outcomes, prevalence, and determinants. *Support Care Cancer* 2008;16(9):987-97.
3. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2014;32(4):335-46.
4. Lee IM, Wolin KY, Freeman SE, Sattlemair J, Sesso HD. Physical activity and survival after cancer diagnosis in men. *J Phys Act Health*. 2014;11(1):85-90.
5. Bonn SE, Sjölander A, Lagerros YT, Wiklund F, Stattin P, Holmberg E, Grönberg H, Bälter K. Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):57-64.
6. Stattin P, Holmberg E, Bratt O, Adolfsson J, Johansson JE, Hugosson J; National Prostate Cancer Register. Surveillance and deferred treatment for localized prostate cancer. Population based study in the National Prostate Cancer Register of Sweden. *J Urol* 2008;180(6):2423-30.
7. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011;29(6):726-32.
8. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Pacionek A, Carroll PR, Chan JM. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer research* 2011;71(11):3889-95.

STEPHANIE BONN, MED DR., INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIostatistik, KAROLINSKA INSTITUTET, STEPHANIE.BONN@KI.SE



Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snappat 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, www.onkologiisverige.se

Kan adjuvant tamoxifenbehandling

Det finns många studier gjorda med CYP2D6-genotypning inför behandling med tamoxifen. Resultaten är dock mycket motsägelsefulla. Flertalet är negativa men har fått kritik för metodologiska brister. **Curt Peterson**, professor emeritus, Avdelningen för läkemedelsforskning, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet förklarar bakgrund och resultat.

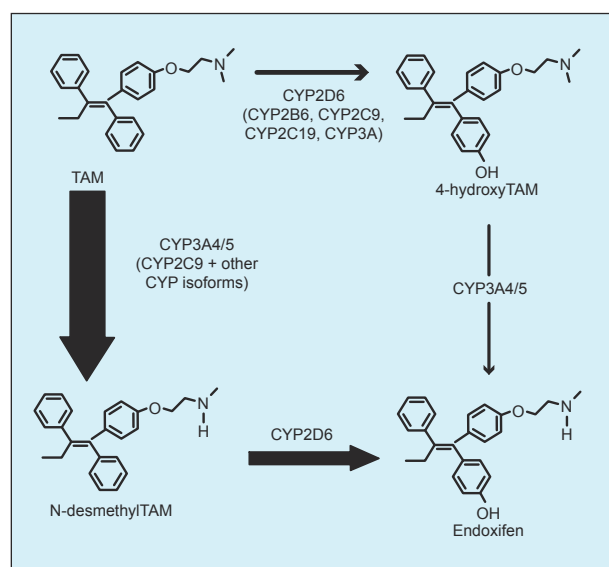
Tamoxifen introducerades för snart 50 år sedan och är det cancerläkemedel som räddat flest liv som adjuvant behandling vid östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Hormonreceptorbestämning i bröstcancervävnad gjorde det tidigt möjligt att förutse vilka patienter som har nytta av tamoxifen. Tidiga studier av ett eller två års adjuvant behandling visade en klar minskning av återfallen¹. Fem års behandling gav ännu bättre skydd mot återfall² och var sedan standard under lång tid. Nya studier har nu gjort att ASCO rekommenderar tio års endokrin behandling för postmenopausala kvinnor, antingen med enbart tamoxifen eller i sekvens med aromatashämmare³.

Tamoxifen genomgår en omfattande metabolism främst i levern. Endoxifen är huvudmetaboliten och den har en betydligt högre affinitet till östrogenreceptorn än moderföreningen. Endoxifen är också effektivare på att hämma östrogenstimulerad proliferation av bröstcancerceller⁴. Detta gäller även 4-hydroxytamoxifen men denna metabolit föreligger i betydligt lägre koncentration i blodet än endoxifen. Man har därför antagit att tamoxifeneffekten huvudsakligen medieras av endoxifens blockad av östrogenreceptorer.

GENETISKA VARIATIONER SPELAR ROLL FÖR LÄKEMEDELS-EFFEKTER

Många kvinnor har fått återfall trots starkt östrogenreceptorpositiv tumör och flerårig adjuvant tamoxifenbehandling. Nu vet vi att genetiska faktorer kan göra att olika patienter med samma sjukdom, i samma stadium kan svara väldigt olika på samma läkemedel i samma dos. Analys av mutationer i tumörvävnad har blivit en viktig prediktionsfaktor för många nya cancerbehandlingar. Analysen kan identifiera proliferationsdrivande signalvägar. Konstitutionella genetiska faktorer som påverkar metaboliska enzymer och transportprotein har också påvisats och spelar stor roll för till exempel tiopurinbehandlingen av barnleukemi. Det har därför blivit klinisk ru-

SCHEMATISK BILD ÖVER TAMOXIFENS METABOLISM



Från Goetz et al (2005)

tin att geno- och/eller fenotypa patienter inför start av tiopurinbehandling för bestämning av dosen.

CYP2D6 är ett höggradigt polymorft enzym med ett hundratal variantalleler (www.cypalleles.ki.se), som kodar för ett protein med en aktivitet som kan variera från 0 till 1000 % av den normala. Ca 40% av Skandinavisk befolkning har normal aktivitet (EM, extensive metabolisers), ungefär lika många har intermediär aktivitet (IM, intermediate metabolisers) och ca 10 % har låg eller ingen aktivitet alls (PM, poor metabolisers). Dessutom har några procent genamplifiering och som följd av detta extra hög aktivitet (UM, ultrarapid metabolisers). Eftersom metabolismen av tamoxifen till endoxifen är beroende av CYP2D6 aktiviteten, finns skäl att tro

optimeras vid bröstcancer?

*"Jag är övertygad om att
behandlingen skulle kunna
förbättras med hjälp av
koncentrationsbestämningar
i plasma."*

att bestämning av CYP2D6-aktiviteten skulle kunna vara ett sätt att förutse behandlingssvaret. Det finns en tydlig korrelation mellan CYP2D6-aktiviteten och plasmakoncentrationen av endoxifen och koncentrationen av endoxifen har rapporterats korrelera till effekten⁵.

CYP2D6 GENOTYPNING – MÅNGA STUDIER GJORDA

Intresset för CYP2D6 genotypning inför behandling med tamoxifen tog fart när Goetz och medarbetare vid Mayokliniken 2005 publicerade en studie som visade att kvinnor med inaktivt enzym (genotyp CYP2D6*4) hade sämre behandlingsutfall (och mindre biverkningar) av tamoxifen än de med normal enzymaktivitet⁶. Ett 20-tal studier om betydelsen av CYP2D6 har sedan publicerats (för en översikt, se 7). Många stöder sambandet mellan hög enzymaktivitet och låg återfallsrisk medan andra inte kan påvisa ett sådant samband. En svensk studie visar till och med på ett motsatt samband⁸.

”Kunskapen om endoxifens betydelse som aktiv metabolit av tamoxifen har varit känd länge och man kan ju undra varför inte endoxifen introducerats som läkemedel.”

POTENTIELLA FELKÄLLOR OCH MOTSÄGELSEFULLA RESULTAT

Det finns många svårigheter och potentiella felkällor vid denna typ av studier. En stor svårighet är att det tar många år att utvärdera resultat av adjuvant bröstcancerbehandling varför de flesta studier är retrospektiva genotypningar på tumörmaterial insamlade under tidigare kliniska prövningar. Då har i allmänhet genotypning gjorts på DNA extraherat från paraffinbäddat tumörmaterial. Mot bakgrund av tumörens instabila arvs massa kan genotypning på tumörmaterial leda fel. Det är väl känt att bröstcancertumörer uppvisar LOH (loss of heterozygosity) det vill säga förlust av gener. DNA-kvaliteten brukar kontrolleras genom att beräkna Hardy-Weinbergs jämvikt (att allelfrekvenserna förblir konstanta) och mycket riktigt avviker det i många studier från förväntat värde, vilket tyder på metodproblem. Eftersom man vill undersöka konstitutionella faktorer är det bäst att göra genotypningen på normalt DNA, till exempel från vita blodkroppar, men detta finns oftast inte tillgängligt i de gamla studierna. Många studier har bara genotypat för några få av de många CYP2D6-varianterna.

En annan potentiell felkälla är att samtidig medicinering med läkemedel som hämmar CYP2D6-enzymet, såsom många antidepressiva läkemedel, kan leda till låg enzymaktivitet. Samtidig medicinering under den långa tamoxifenbehandlingen finns sällan dokumenterad.

Ytterligare en felkälla kan vara bristande följsamhet till den långvariga tamoxifenbehandlingen. Det är inte lätt att kontrollera i vilken grad patienter följer medicineringen. De

studier som har gjorts (till exempel plasmakoncentrationsbestämningar, uthämtning av förskrivet läkemedel från apotek) tyder tveklöst på att läkare överskattar compliance. Det gäller särskilt vid långa behandlingstider av symptomfria patienter varav många också kan ha biverkningar som blodvallningar, vätskeretention och vaginala blödningar.

En intressant svensk studie publicerades för något år sedan av Margolin et al⁹. Drygt 300 patienter som åren 1998-2000 hade förskrivits tamoxifen under fem år och som hade tagit medlet under åtminstone ett år genotypades för ett stort antal CYP2D6-alleler med användning av DNA från perifert blod. Man fann där ett samband mellan låg CYP2D6-aktivitet och ökad risk för återfall främst hos de premenopausala patienterna.

SLUTSATSER

Flera stora amerikanska studier har publicerats efter den första av Goertz et al. De är alla negativa men har samtidigt utsatts för kritik för metodologiska brister. Flera tyska studier där metodologin förefaller helt OK har påvisat ett samband. Varken amerikanska eller europeiska läkemedelsmyndigheter har i sina produktresuméer för tamoxifen (Summary of Product Characteristics, SPC) rekommenderat genotypning inför start av behandling. Värden av ett prediktivt test är naturligtvis störst om alternativa behandlingsvägar finns och testet ger en fingervisning om vilken behandling som har störst chans till framgång.

När det gäller postmenopausala kvinnor finns ett val mellan tamoxifen och aromatashämmare. När det gäller premenopausala patienter är ju inte aromatashämmare ett alternativ vid låg CYP2D6-aktivitet utan det skulle vara dosökning av tamoxifen till 40 mg per dag. Några belägg för att 40 mg skulle vara bättre än 20 mg i en oselektad population finns dock inte, men här tror jag att en felkälla kan vara lägre compliance vid den högre dosen på grund av biverkningar. Dutch Pharmacogenetics Working Group har utfärdat riktlinjer för tamoxifen och CYP2D6¹⁰. För Poor metabolisers anser man att det är god evidens för ökad återfallsrisk och att man bör överväga aromatashämmare för postmenopausala patienter. Man anser även att evidensen är god för ökad återfallsrisk hos Intermediate metabolisers och att dessa patienter bör undvika samtidig medicinering med CYP2D6 hämmare. Dessutom att man bör överväga aromatashämmare till postmenopausala patienter.

Det är uppenbart att de studier som har påvisat ett samband mellan CYP2D6 genotyp och kliniskt utfall har färre brister än de som inte kan påvisa ett samband. Det är dock svårt att på nuvarande kunskapsnivå rekommendera en generell CYP2D6-genotypning inför insättning av tamoxifen. För min del framstår koncentrationsbestämning av endoxifen till exempel första gången efter två veckor och sedan varje halvår som ett bättre alternativ eftersom den inte bara tar hänsyn till CYP2D6-genotypen utan även andra faktorer, exempelvis läkemedelsinteraktioner. Patienter med låg koncentration skulle då ges en högre dos. Ett problem är att det tar lång tid att utvärdera en sådan studie vid adjuvant bröstcancerbehandling. Kanske skulle man kunna göra en första studie vid tamoxifenbehandling av spridd sjukdom? Therapeutic Drug Mo-

≤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. **Produkteresumén 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

"Det är uppenbart att de studier som har påvisat ett samband mellan CYP2D6 genotyp och kliniskt utfall har färre brister än de som inte kan påvisa ett samband."

nitöring (TDM) har tidigare inte haft någon plats i onkologin med läkemedel som tillförs intravenöst exempelvis var tredje vecka där bestämmningar av plasmakoncentrationen inte går att tolka på ett meningsfullt sätt. På senare år har ju många lågmolekylära läkemedel, framför allt tyrosinkinashämmare introducerats som ges dagligen peroralt med stora individuella variationer i biologisk tillgänglighet och eliminering. Jag är övertygad om att behandlingen skulle kunna förbättras med hjälp av koncentrationsbestämningar i plasma.

Kunskapen om endoxifens betydelse som aktiv metabolit av tamoxifen har varit känd länge och man kan ju undra varför inte endoxifen introducerats som läkemedel. I ett samarbete mellan Mayokliniken och National Cancer Institute pågår nu kliniska prövningar så det kanske är på väg men risken är att det inte finns tillräckliga ekonomiska incitament.

REFERENSER

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 351, 1451-1467, 1998
2. Hackshaw A et al, Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. *J Clin Oncol*: 29; 1657-63.
3. <http://www.onclive.com/web-exclusives/asco-guideline-recommends-10-years-of-tamoxifen-in-hr-positive-breast-cancer>.
4. Johnson MD et al, Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 85; 151-9.
5. Saladores P et al, Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *The Pharmacogenomics Journal* 2015; 15; 84-94
6. Goetz MP et al, Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 23, 9312-9318, 2005
7. Hertz D L et al, Tamoxifen and CYP2D6: A contradiction of data. *The Oncologist* 2012; 17; 620-30
8. Wegman P et al, Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 7, R284-R290, 2005
9. Margolin S et al, CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: possible differences of outcome in pre- and postmenopausal patients. *Pharmacogenomics* 14, 613-622, 2013
10. <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104966>

CURT PETERSON, PROFESSOR EMERITUS, AVDELNINGEN FÖR LÄKEMEDELSFORSKNING, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN OCH HÄLSA, LINKÖPINGS UNIVERSITET, CURT.PETERSON@LIU.SE



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. FRA20150429PSE04



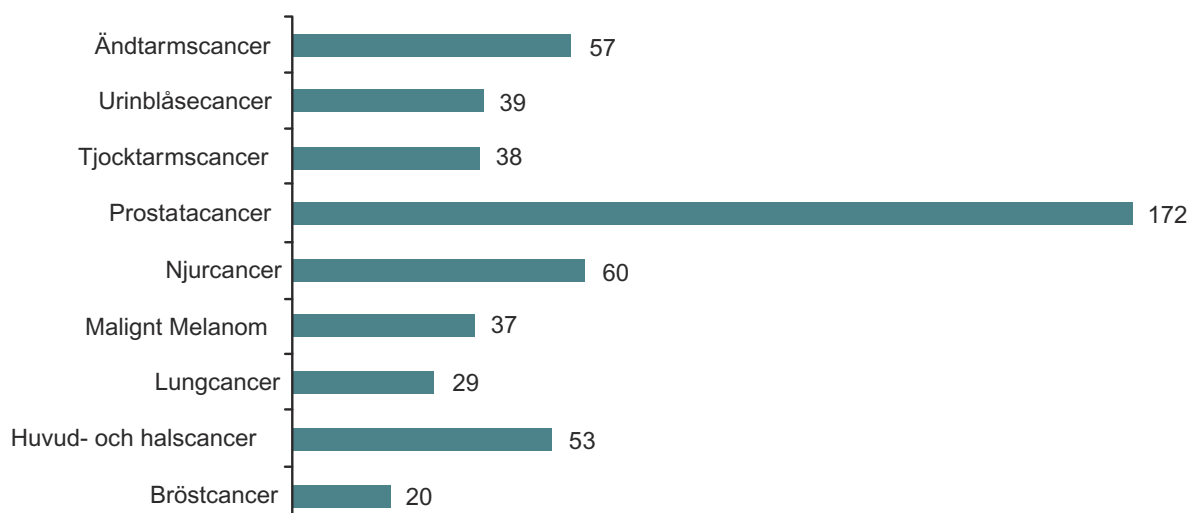
NU RÄKNAS DAGARNA I **CANCERVÅRDEN!**



Bakgrund: Svensk cancervård är framgångsrik med kraftigt ökad överlevnad som yttersta mått. Bilden är annorlunda när det gäller väntetider. Trots uppsatta mål sker ingen eller obetydlig förändring. Regeringen har därför avsatt särskilda medel för att stimulera landstingen att ta tag i frågan. I så kallade **standardiserade vårdförlopp, SVF**, anges för varje diagnos maxtider för varje steg på vägen från misstanke till behandlingsstart. Se mer på www.cancercentrum.se.

Prostatacancervården avviker avsevärt från den ljusa bilden av svensk cancervård. Dödligheten är oförändrad, ca 2 400 per år sedan över 20 år. Prevalensen är 90 000. Underbehandling gäller hela vägen från tidig upptäckt till vård i livets slutskede. Väntetiderna är avsevärda, i median 172 dagar till behandling, vilket framgår här. (Uppgifterna är hämtade från SoS:s väntetidsrapport 2014 och visar när det gäller prostatacancer endast intermediär- och högriskcancer.)

MEDIANVÄNTETIDEN FRÅN REMISSBESLUT TILL BEHANDLINGSSTART FÖR OLIKA CANCERFORMER



De mål som nu angivits i SVF är ambitiösa och utmanande. Utgångspunkten är att inga väntetider ska finnas som inte är motiverade av optimal vård. För prostatacancer gäller att tiden mellan så kallad välgrundad misstanke till påbörjad vård får vara högst 60 dagar.

Det finns ingen rimlig möjlighet att en så dramatisk förändring skulle kunna uppnås utan omfattande och långsiktiga resurstillskott och genomgripande förändringar av organisationen. Det finns också en uppenbar risk för rekyl, dvs att man på olika sätt försöker minska förändringstrycket genom att sänka ambitionen och lägga ut dimridåer. Vi ser redan nu oroande tecken på detta.

En tveksam inskränkning är att kriterierna för vilka som ska inkluderas i SVF har satts högt. Så här är det formulerat:

- PSA över gränsvärdet i samband med symtom eller tecken som talar för prostatacancer
- PSA över 10 µg/l
- malignitetsmisstänkt palpationsfynd (förhårdnad i prostatakörteln)
- urolog bedömer att det finns indikation för prostatabiopsi.

Symtomfria män med PSA under 10 är exempel på en grupp som riskerar att nu få sämre uppföljning.

Ett annat sätt att minska förändringstrycket är att män som fått diagnosen låg- eller mellanriskcancer ska undantas från tidskrav mellan diagnos och beslut om behandling. Här

rör det sig om ca 5 000 män, dvs hälften av alla som får diagnosen. Motivet är att det ur medicinsk synpunkt inte är så bråttom med dessa. Men flertalet far illa av osäkerheten och är angelägna att snabbt komma till beslut. Väntetiderna är redan idag extremt långa, vilket främst beror på att kliniker inte har resurser eller kompetens att bistå aktivt med beslutsstöd. Osäker diagnostik medför också risk för att möjligheten till bot hinner passeras.

Ännu ett sätt att mildra förändringstrycket är att tumma på definitioner och inte öppet redovisa brister när det gäller multidisciplinära konferenser, second opinion, tillgång på kontaktsjuksköterskor mm.

Men även en framgångsrik press av väntetiderna kan få allvarliga konsekvenser. Blir vården sämre för andra, till exempel dem i aktiv monitorering, dem som behöver hjälp med biverkningar och uppföljning efter kirurgi och strålning och alla de ca 20 000 som redan passerat fönstret för bot? Detta måste följas upp.

Vi måste ha största respekt för svårigheten att som utförare i vården inför sina ledningar redovisa att man inte klarar de uppsatta målen utan resurstillskott. Men här behövs sammanhållning och mod. Landstingen vill naturligtvis ta del av de extra projektmedlen, men kommer att hålla igen plånböckerna gentemot vården och tacksamt ta emot allt som minskar trycket.

SVF kan bli det bästa som hänt prostatacancer vården. Men det förutsätter att vi – klinikchefer, läkare, sjuksköterskor och patienter – håller samman i den motvind och de utmaningar som vi utan tvekan har framför oss.

ALF CARLSSON, ORDF. PROSTATACANCERFÖRBUNDET



CALLE WALLER, VICE ORDF. PROSTATACANCERFÖRBUNDET



✓ NY INDIKATION

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV METASTASERANDE KOLOREKTALCANCER I KOMBINATION MED FOLFIRI¹

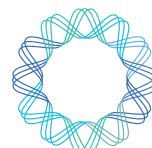
Vectibix® (panitumumab) R_x EF, ATC-kod L01XC08

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

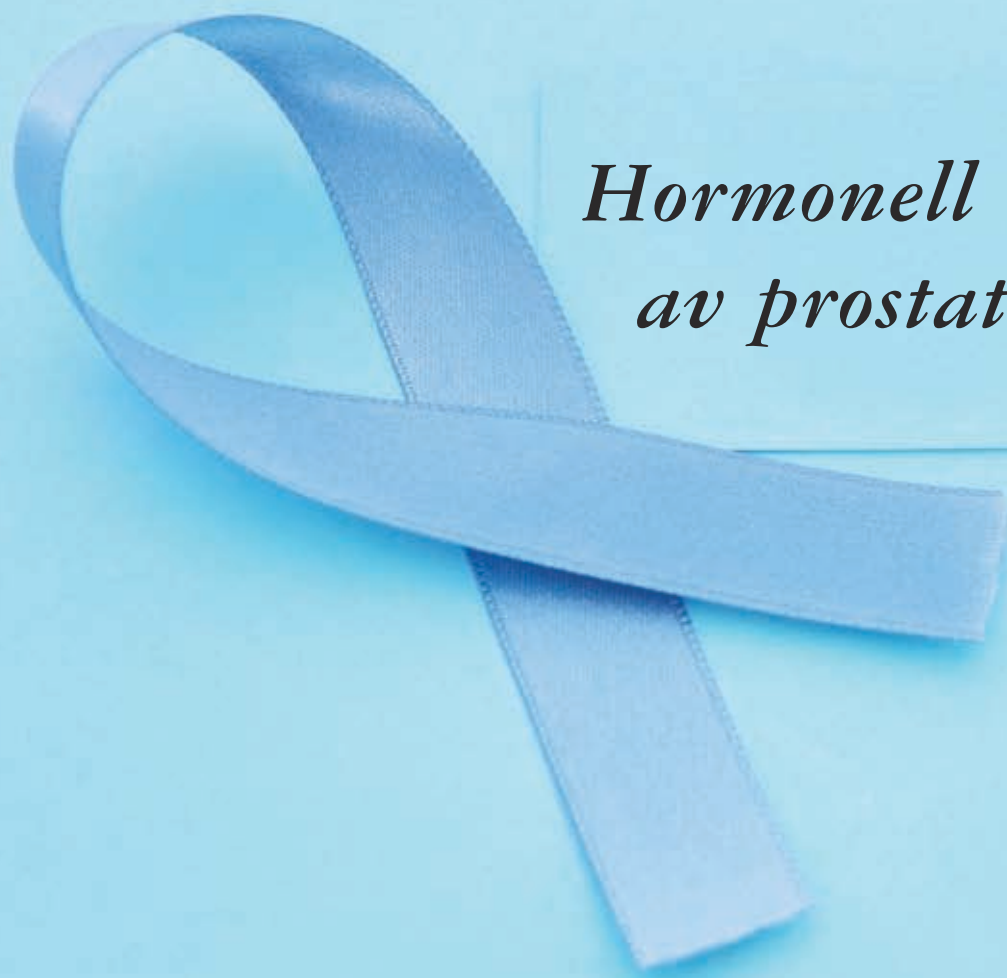
Kontraindikation: Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för • patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt • patienter med interstitiell pneumoni eller lungfibros. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 03/2015. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se.

1) Vectibix® produktresumé, Amgen 03/2015 www.fass.se

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00, www.amgen.se



**BIOTECHNOLOGY
BY AMGEN®**



Hormonell behandling av prostatacancer

Androgendeprivationsterapi, ADT, tillsammans med strålning minskar dödligheten och förlänger överlevnaden vid högrisk prostatacancer. **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala beskriver de botande behandlingarna nedan.

Prostatacancer är en av de vanligaste cancerformerna i världen och den vanligaste bland män i Sverige. Om sjukdomen upptäcks när den inte hunnit lämna prostata (lokaliserad) eller enbart spridit sig till prostatas omedelbara närhet eller till lymfkörtlar i bäckenet (lokalt avancerad) finns ofta möjlighet att bota. Har cancer däremot nått andra delar av kroppen (fjärrmetastaserad), vanligen först skelettet, brukar inte sjukdomen kunna utplånas.

Då prostatacancer kan vara mycket långsamväxande och blir vanligare med stigande ålder är det långt ifrån alltid sjukdomen ska botas, även när det är möjligt. De flesta som diagnosticeras med sjukdomen dör inte i den. Ändå kan en avancerad prostatacancer ge svåra smärtor och prostatacancer är den cancer som dödar flest män i Sverige.

Prostatacancer botas huvudsakligen genom kirurgi (radikal prostatektomi) eller strålbehandling. I båda fallen finns flera olika tekniker.

Testosteron och närbesläktade hormoner, androgener, stimulerar celledning i prostata och får körteln att växa. Genom att beröva cellerna androgener, kan körteln fås att krympa. Även prostatacancer är, åtminstone i början av sjukdomen, beroende av androgener för sin tillväxt.

Androgendeprivationsterapi (ADT), ibland mer ospecifikt benämnd hormonell behandling, kan hålla tillbaka sjukdomen. ADT är den viktigaste behandlingen mot prostatacancer som inte kan eller ska försöka botas, men där sjukdomen behöver bromsas eller symtom lindras.

ADT kan inte ensamt bota prostatacancer, men i kombination med strålbe-

handling påverkar ADT både återfallsrisk och överlevnad vid högrisk prostatacancer. När ADT ska sättas in, hur länge den ska pågå och vilket läkemedel som ska väljas är dock inte givet.

HÖGRISKSCANCER

Prostatacancer är en heterogen sjukdom, som kan variera oerhört mycket i tillväxthastighet och farlighet. Det är endast prostatacancer med tillräckligt hög risk för framtida symtom och död som kan motivera kurativ strålbehandling, med dess risk för bestående biverkningar. För att dessutom lägga till ADR, med ytterligare biverkningar, måste en särskilt allvarlig cancer finnas.

I de allra flesta studier med ADR i samband med strålbehandling är det också högriskscancer som studerats. Det är tumörer där det finns en hög risk för återfall och metastasering, trots botande

behandling, där man söker förbättra utfallet med ADR. Inklusionskriterierna varierar en del mellan studierna, men vanligen krävs antingen tecken till växt utanför prostata, ofta bedömt genom rektalpalpation eller låg differentiering. I vissa studier har även värdet på prostataspecifikt antigen (PSA) beaktats. Mer avancerade tumörer, som bedömts som säkert eller sannolikt obotliga har vanligen exkluderats.

I klinisk praxis (enligt bl a EUA:s, European Association of Urology, riktlinjer) är prostatatacancer högrisk om koncentrationen av PSA är förhöjd (mätt i serum eller plasma), om tecken finns på växt utanför prostata, mycket utbredd inom prostata eller om tumören mikroskopiskt (histopatologiskt, vanligen i mellannålsbiopsier) har ett lågt differentierat växtsätt. En mindre andel av tumörerna där samtliga parametrar är gynsamma klassificeras som lågrisk, medan resterande är intermediärrisk.¹

Även om det finns smärre skillnader mellan olika definitioner av högrisk och studiernas urval i många fall avviker något, torde resultaten kunna överföras på vad som i kliniken behandlas som högrisk.

LÄKEMEDEL

Det är främst två grupper av läkemedel som förekommer vid ADT som tillägg till botande strålbehandling: Androgenreceptorblockerare (antiandrogener) och GnRH-agonister (LHRH-agonister).

Androgener stimulerar prostata genom att binda sig till androgenreceptorer, som sedan binds in till DNA. Antiandrogener binder sig också till androgenreceptorerna och hindrar androgenernas åtkomst. Den minskade androgeneffekten, som inte bara inträffar i prostata, ger kompensatoriskt en ökad bildning inte bara av testosteron utan även av östrogen, vilket har betydelse för biverkningsprofilen. Det finns flera antiandrogener, i tablettform, på marknaden. I många studier har cyproteron använts. Detta är en syntetisk steroid, med samma grundstruktur som testosteron och andra könshormer. Cyproteron har också viss progesteroneffekt. I klinisk praxis i dag dominerar dock bikalutamid som också är en syntetisk substans, men som inte är en steroid.

GnRH-agonister minskar indirekt bildningen av testosteron, genom minskad frisättning av GnRH, LH och FSH. De sänkta testosteronnivåerna i blodet motsvarar kirurgisk kastrering och blockerar androgeneffekterna på prostata mer än vad som åstadkoms med antiandrogener. GnRH-analoger kan slå ut testosteronbildningen i testiklarna, men tycks inte påverka bildningen i binjuror och andra organ. Det finns ett flertal olika GnRH-analoger, som ges som injektion eller implantat, varje till var sjätte månad. Alldeles direkt efter en första dos GnRH-analog är effekten omvänd med förhöjda nivåer av testosteron, vilket kan ha en menlig inverkan, med tillväxande tumör. För att motverka detta kan antiandrogen ges under ca fyra veckor. För en ännu kraftigare androgenblockad kan kombinationen GnRH-agonist och antiandrogen förtgå.

I förekommande studier har vanligen GnRH-analog använts, antingen ensamt eller i kombination med antiandrogen. Värdet av tillägg med antiandrogen är osäkert. I några studier har kirurgisk kastrering tillämpats som ett alternativ till GnRH-analog. Detta är förstås enbart aktuellt vid livslång ADT.

BIVERKNINGAR

Då androgener påverkar celler i hela kroppen kan ADT ge många olika biverkningar. Mycket vanligt är sänkt libido, erektil dysfunktion, värmevallningar och svettningar. Ofta brukar antiandrogener ha lindrigare biverkningar och inte medföra risk för lägre bentäthet, vilket längre tids behandling med GnRH-analog kan ge. Dock medför antiandrogener större risk för leverpåverkan och gynekomasti. Många patienter upplever biverkningarna som besvärande.

BEHANDLINGSPERIODER

ADT kan ges före strålbehandlingen (neoadjuvant), samtidigt (konkomittant) och/eller efteråt (adjuvant).

ADT under några månader inför prostatektomi har visats krympa prostata och minska tumörens utbredning, men någon påverkan av risken för återfall eller överlevnaden har inte kunnat visas.

Vid strålbehandling däremot har ADT under så kort tid som två månader före strålbehandling och under de ca sju veckor strålbehandlingen pågår inte

bara påverkat risken för återfall utan även signifikant förbättra totalöverlevnaden.² Sex månaders behandling verkar vara än mer effektivt.³

De flesta studier gäller högrisk prostatacancer, men förbättrad överlevnad har påvisats även för medelrisk i åtminstone en studie. Vinsten var dock tämligen liten och stråldosen låg, vilket ger osäkerhet om nyttan vid de högre doser som ofta används i dag.⁴

Även adjuvant ADT efter strålbehandling mot högrisk prostatacancer har i flera randomiserade studier visat minskad risk för återfall och förbättrad överlevnad.⁵ Tre års adjuvant ADT har visat signifikant bättre utfall avseende återfallsrisk och överlevnad (cancerspecifikt och total) än sex månaders behandling.⁶ Även efter sex månaders neoadjuvant och konkomittant behandling har 24 månaders adjuvant behandling givit liknande vinster. Även jämfört med ADT vid tecken på återfall, har adjuvant behandling förlängt överlevnaden.

I de allra flesta studier har GnRH-analog använts, eventuellt i kombination med antiandrogen. I flera studier har förbättrad överlevnad kunnat ses långt efter det att ADT har avslutats.

Det finns även studier där enbart antiandrogen har givits, som har visat förbättrad totalöverlevnad. Dock har ADT då givits permanent, varför nyttan av tillfällig behandling är osäker.⁷

KURATION

Det finns inget sätt att bevisa att varje cancercell har oskadliggjorts. Efter en kurativ behandling kan egentligen bara avgöras om tecken på kvarvarande tumör finns eller inte.

Det vanligaste första tecknet på återfall är stigande PSA, så kallad PSA-recidiv.⁸ Det är en mycket känslig metod som kan upptäcka även en liten tumörvolym, ofta långt före radiologiska fynd eller symtom. I relevanta studier har också PSA-recidiv, med något olika kriterier, varit den viktigaste markören för återfall.

Ett problem är att PSA inte är cancerspecifikt, även normala prostataceller bildar PSA. Efter en komplett prostatektomi ska inte någon normal prostatavävnad finnas kvar och ett mätbart PSA bör tillskrivas kvarvarande cancer. Efter strålbehandling däremot, kan överlevnaden

de normala celler bilda en hel del PSA. Variation är stor mellan patienter och ofta med svängande värden under de första åren. Efter hand brukar ett PSA-recidiv bli tydligt med ständigt stigande värden. Något enkelt sätt att med både hög specificitet och sensitivitet tidigt detektera återfall finns inte.

Ett annat problem är att ADT kan hålla PSA-värdet nerpressat, även om cancer inte har botats. I den situationen är cancer tillbakahållen vilket gör att det inte är någon brådska att överväga ytterligare behandling. I studier där olika regimer för ADT eller ADT jämförs mot placebo blir det dock svårt att fastslå att en skillnad i antalet PSA-recidiv verkligen svarar mot en bättre chans till bot.

Mycket talar ändå för att ADT i samband med strålbehandling verkligen ökar chansen till bot. Att de med ADT lever bevisar inte i sig att effekten är mer än en fördröjning av sjukdomsförloppet, men med skillnader i överlevnad långt efter avslutat ADT ter sig detta sannolikt. Särskilt att en kort neoadjuvant behandling kan påverka överlevnaden torde tala starkt för att ADT medverkar till att bota. Naturligtvis kan effekten av ADT vara en kombination av fördröjd sjukdom hos vissa patienter och kuration hos andra.

TYP AV STRÅLBEHANDLING

I de flesta studier har extern strålbehandling med fotoner i fraktioner om 2 Gy givits med 70 Gy till prostata och eventuellt 50 Gy till regionala lymfkörtlar. Medan dosen till lymfkörtlarna är likvärdig mot vad som ges i dag i förekommande fall, är dosen till prostata lägre än vad som i dag vanligen ges vid kurativ behandling. Högre doser, doseskalering, har givit färre återfall och bättre överlevnad.⁹ Vid enbart extern behandling ges typiskt 78 Gy, medan vid kombination med HDR brachyterapi eller protonstrålning vanligen ges totalt 70 Gy, delvis i högre dos per fraktion. I effekt på tumören motsvarar detta högre totaldos än vad som ges med konventionell extern behandling. Om den rela-

tiva vinsten av att lägga till ADT vid högre stråldoser är större eller mindre än vid 70 Gy är osäkert, men inte att ADT fungerar vid högre stråldoser. För detta finns stöd i retrospektiva analyser.¹⁰

SLUTSATSER

Otvetydig minskar androgendeprivationsterapi före, under och efter kurativ strålbehandling mot högrisk prostatacancer risken för återfall och förtida död. Det finns även starkt stöd för längre tids behandling. EAU rekommenderar 2–3 års ADT, särskilt vid lokalt avancerad sjukdom. Exakt när behandling ska insättas är oklart, men att påbörja ADT 3–6 månader före start av strålbehandling ter sig rimligt. Nyttan av ADT måste vägas mot biverkningarna, särskilt vid annan samtidig sjukdom.

EAU rekommenderar även 4–6 månaders ADT vid intermediärrisk prostatacancer, men anger doseskalering som ett alternativ. Det senare torde vara vad som övervägande används i Sverige i dag och vad som ter sig mest rimligt.

Mest stöd torde finnas för GnRH-analog i kombination med antiandrogen, men hur stor vinsten är jämfört med enbart GnRH-analog är osäkert. För enbart antiandrogen är dokumentationen sämre. Att någon gång efter avslutad strålbehandling gå över till enbart bicalutamid kan vara en rimlig avvägning mot biverkningarna vid längre tids ADT.

REFERENSER

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2015.
2. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytotoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21(21):3972–8.

3. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9.

4. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107–18.

5. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73.

6. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516–27.

7. See WA, Tyrrell CJ, CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S7–16.

8. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74.

9. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475–87.

10. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011;60(6):1133–9.

**NU
FINNS**

OPDIVO® (nivolumab)



OPDIVO är indicerat som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

73 % 1-ÅRSÖVERLEVNAD (95% CI: 66-79)
i första linjen med konsekvent och väldokumenterad dosering¹

40 % OBJEKTIVA RESPONSER
i första linjen och 8 % kompletta responser¹

41 % 3-ÅRSÖVERLEVNAD (95% CI: 31-51)
hos tidigare behandlade patienter i en fas I-studie²

**ENDA PD-1-HÄMMAREN MED VISAD EFFEKT OCH SÄKERHET
I TVÅ FAS III-STUDIER**
vid avancerat melanom, Checkmate 066 och Checkmate 037^{1,3}

¹ Robert C, Long GV, Brady B *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 22nd January 2015;372(4):320-30.2.

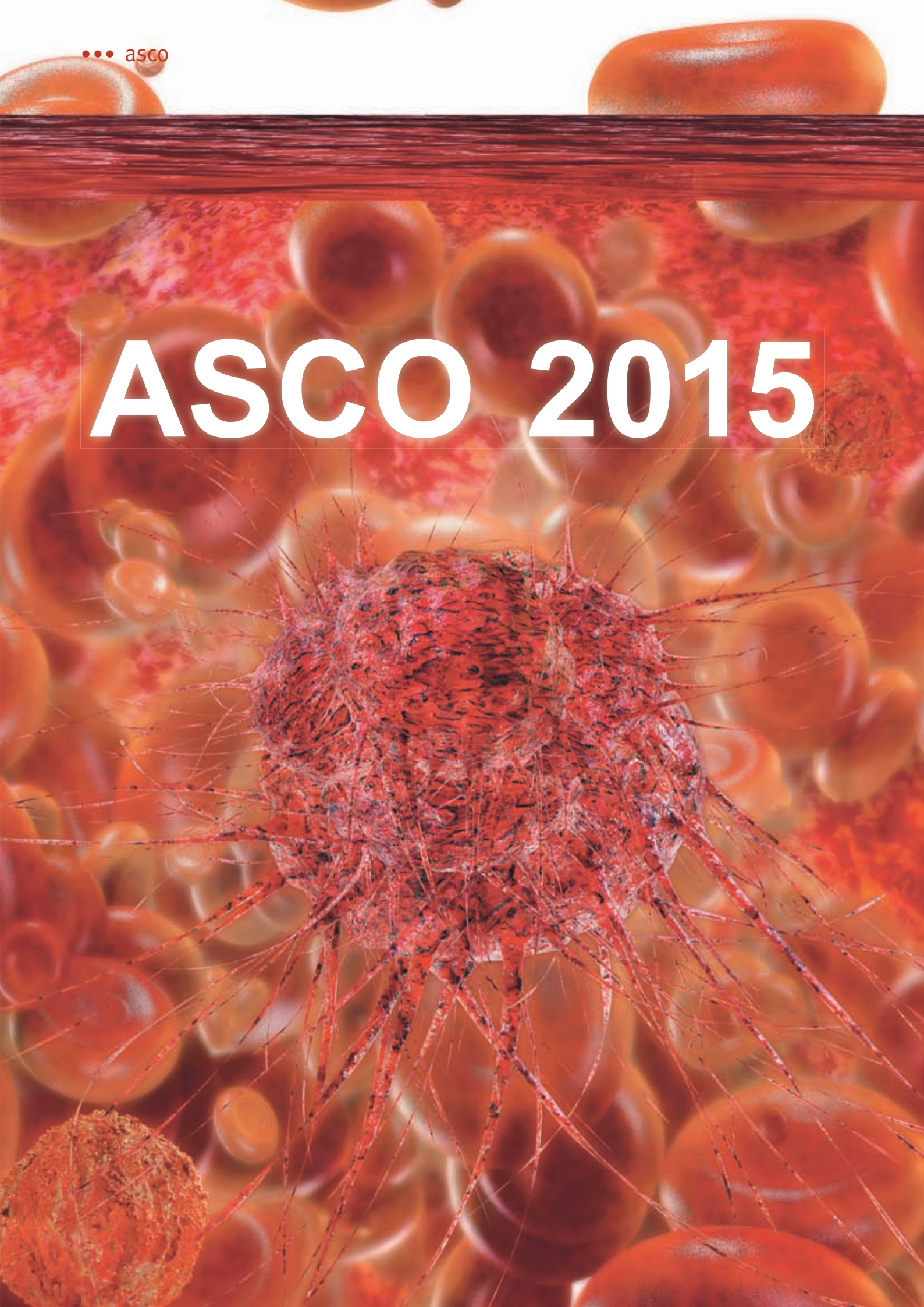
² Hodi S, Kluger H, Sznol M *et al.* SMR 2014.

³ Weber J, D'Angelo SP, Minor D *et al.* A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial of nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 therapy (CheckMate 037). The Lancet Oncology. Published online on the 18th March 2015.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC kod: L01XC17. **Dosering:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikation:** OPDIVO® är indicerat som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:** OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av nivolumab kan ske när som helst under eller efter avslutad av behandlingen med nivolumab. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 19 juni 2015. Bristol Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se

ASCO 2015



På årets ASCO redovisades många nya och lovande resultat med PD1 hämmare. Förutom vid melanom kan man nu använda detta läkemedel vid lungcancer. **Arne Östman**, Professor i molekylär onkologi, Cancer Centrum Karolinska, avd. för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, berättar om de senaste studierna.

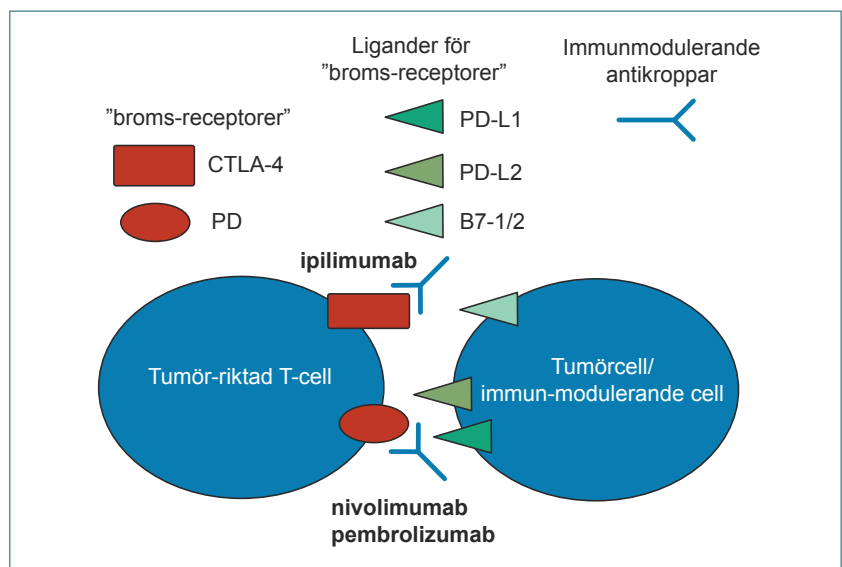
Lovande fynd med PD1-antikroppar rapporterades också från svårbehandlade tumörtyper som huvud/hals-cancer och lever-cancer. DNA-reparationsförmåga, mutationsmängd och b-cateninsignalering rapporterades som nya biomarkörkandidater för att förbättra urval av patienter för immunterapibehandlingar. En positiv fas III studie i bröstcancer med CDK4/6 hämmare bekräftade cellcykel-proteiner som "drug-targets". Diskussionerna om kostnadseffek-

tivitet av nya läkemedel intensifieras och hördes i år också på plenar-sessionen.

PD1-HÄMMARE I MELANOM

Framsteg med immunaktivering i melanom har dominerat senaste årens ASCO med rapporter om effekter efter antikroppsmedierad aktivering av de immunbromsande proteinerna CTLA4, PD1 och PD-L1 med antikroppar (Fig. 1). Årets möte sammanfattade framsteg under året och presenterade nya resultat.

IMMUNAKTIVERANDE ANTIKROPPAR



Figur 1. De nya immunstimulerande antikropparna verkar genom att aktivera T-celler riktade mot tumör-antigen. Aktiveringen sker genom blockering av "broms-receptorer" på T-cellerna. De nu godkända antikropparna är riktade mot två olika bromsreceptorer; CTLA (ipilimumab) och PD1 (nivolumab och pembrolizumab).

Sedan förra årets ASCOMöte har två nya läkemedel godkänts baserat på tidigare presenterade studier. Pembrolizumab (riktat mot PD1) godkändes i september 2014 av FDA för andra-linjens behandling av patienter som tidigare fått ipilimumab. Några månader senare godkände FDA en annan PD1-antikropp, nivolumab, för samma indikation. I båda fallen gav FDA godkännande med villkoret att effekter skulle bekräftas i randomiserade studier. Under vintern har också resultat publicerats från en randomiserad första-linjes studie, begränsad till patienter utan BRAF mutationer, där nivolumab jämfördes med dacarbazine¹. Stora skillnader i ettårsöverlevnad noterades till fördel för nivolumab (73% jämfört med 42%).

Under våren har också resultaten publicerats från den första randomiserade jämförelsen mellan en CTLA4 antikropp (ipilimumab) och en PD1 antikropp (pembrolizumab)². I denna jämförelse visade PD1-antikroppen signifikant bättre effekter än ipilimumab både med avseende på 6-månaders progressionsfri sjukdom (PFS) och ettårsöverlevnad. Uppdateringar om monoterapi med pembrolizumab redovisades på mötet (abstrakt 9005), som rapporterade nya resultat från en utvidgad fas 1-studie med längre uppföljningsdata. Imponerande siffror visades med 49% tvåårs total överlevnad (OS) i hela studiegruppen och 60% tvåårs-överlevnad i gruppen som fått pembrolizumab som första-linje-behandling. Preliminära analyser visade också liknande effekter hos patienter med eller utan BRAF mutationer.

FÖRSTA FAS III STUDIEN MED KOMBINATIONER AV IMMUN-ANTIKROPPAR

Stora ASCO-nyheten för två år sedan var första resultaten från en fas I-studie med kombinationsbehandling med CTLA4- och PD1-antikroppar. Studien presenterades senare i The New England Journal of Medicine (NEJM) och redovisade 65% responsfrekvens³. En fas II kombinationsstudie rapporterades i våras i

NEJM med liknande responsfrekvenser och därutöver 22% kompletta responser och cirka 60% ettårs PFS⁴. Ännu publicerade resultat från ASCO 2014 visade 79% tvåårsöverlevnad i fas 1-studien (ASCO 2014, abstrakt 9003). Förväntningarna var därför höga på årets plenarsession när resultaten presenterades från en fas III studie som jämförde två monoterapier (nivolumab och ipilimumab) med en kombinationsbehandling (abstrakt LBA1).

I enlighet med tidigare studier var PD1-blockering mer effektivt än CTLA4-blockering enligt PFS-analyser (HR 0.57 (nivolumab vs ipilimumab). Kombinationen visade ytterligare bättre effekt jämfört med ipilimumab (HR 0.42). Studien saknade power för en signifikant jämförelse mellan kombinationsbehandling och nivolumab enbart, men kombinationen visade numeriskt bättre PFS i totalstudiegruppen (hr 0.74). Explorativa undergruppsstudier antydde en särskild nytta av kombinationsbehandling i PDL1-negativa tumörer. Presentationen bekräftade också tidigare studiers fynd med en stor ökning av biverkningar i kombinationsgruppen jämfört med behandlingen med endast nivolumab. Studien är nu också publicerad i NEJM⁵.

LUNGANCER NY INDIKATION FÖR IMMUN-STIMULERANDE ANTIKROPPAR

Efter registreringarna av immunaktiverande antikroppar i malignt melanom blev lungcancer i våras den andra godkända indikationen för de nya immunterapierna. FDA godkände då PD1 antikroppen nivolumab som andra-linjensbehandling för "squamous NSCLC" baserat på en randomiserad andra-linje studie som jämförde antikroppen nivolumab med docetaxel. Studieresultaten, baserade på 272 fall, redovisades under mötet (abstrakt 8009) och publicerades också nyligen i NEJM⁶. Ett av huvudfynden var en ökning i ettårsöverlevnaden från 25% med docetaxel till 42% med nivolumab.

På mötet presenterades också resultat från en liknande studie på 582 patienter med "non-squamous NSCLC" som visade signifikanta fördelar med nivolumab jämfört med docetaxel också i denna lungcancertyp (abstrakt 109). I diskussionen av dessa två abstrakt noterades att fördelen med nivolumab, jämfört med docetaxel, var större i "squamous NSCLC".

Utöver dessa stora fas III studier redovisades också resultat med en PD-L1 antikropp (MPDL3280A) från fas II studier (abstrakt 8010). Baserat på de tidiga resultaten var effekterna särskilt goda i tumörer med högt PD-L1 uttryck. Ytterligare en NSCLC studie visade de första resultaten från en kombinationsbehandling, med idéer hämtade från melanomstudier, där PD1- och CTLA4-antikroppar kombinerades (abstrakt 8011). I detta fall användes en kombination av pembrolizumab och ipilimumab som gav svarsfrekvenser som översteg de som noterats i tidigare rapporterade kombinationer med ipilimumab och nivolumab i lungcancer.

TIDIGA SIGNALER FRÅN IMMUNTERAPISTUDIER I HUVUD/HALS- OCH LEVERCANCER

För närvarande är EGFR-antikroppen cetuximab det enda nya läkemedlet som tillkommit för behandling av huvud/hals-cancer de senaste tio åren. Effekterna bedöms som måttliga och biomarkörer saknas fortfarande för ett bättre urval av patienter. Förhoppningar om att immun-terapi kan komma att spela en roll även för denna tumörtyper väcktes av en utvidgad fas I-studie med pembrolizumab (abstrakt 6008).

Studien omfattade 132 fall och för 99 av dessa rapporterades resultat gällande behandlingseffekter. Stabil sjukdom noterades i mer än 30% av fallen och responsfrekvensen uppgick till cirka 20%, vilket är högre än vad som noterats i cetuximab-behandling. Enligt tillgängliga data verkade antikroppens effektivitet oberoende av HPV-status. Fas III studier

pågår nu med pembrolizumab i denna tumörtyp.

Levercancer är en annan mycket svårbehandlad tumörtyp där det enda godkända läkemedlet är sorafenib som i huvudsak har en anti-angiogen och anti-stromal verkningsmekanism. Effekter av CTLA4-antikroppen ipilimumab i levercancer har redovisats tidigare och följdes på årets möte av en rapport med PD1 antikroppen nivolumab. Bland 39 patienter noterades cirka 20% responsfrekvens, 50% stabil sjukdom. Effekterna syntes i tumörer oavsett tidigare virusinfektion. Större studier är att vänta angående denna behandling.

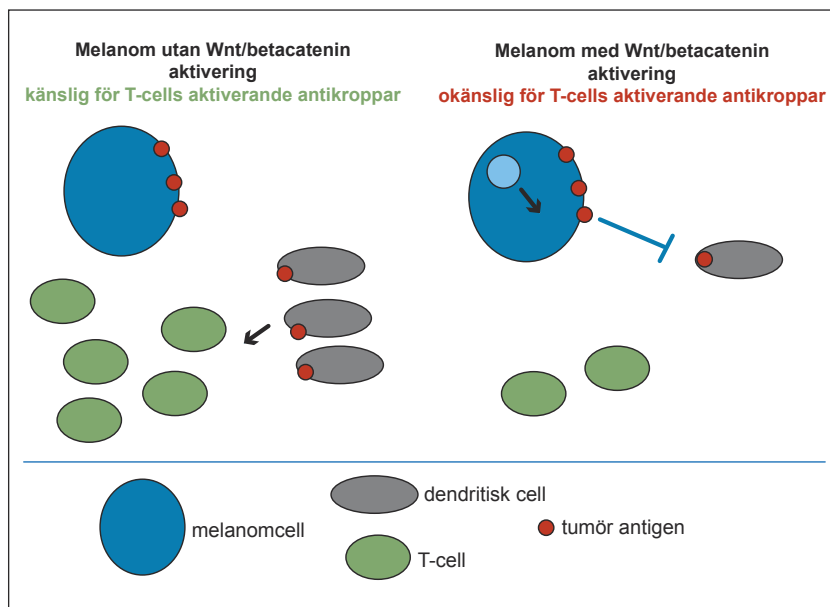
DNA-REPARATIONSDEFEKTER OCH BETACATENIN-SIGNALERING ÄR NYA POTENTIELLA IMMUN-TERAPI BIOMARKÖRER

Tillsammans med de många immunterapistudierna pågår en mängd aktiviteter för att identifiera biomarkörer som kan identifiera tumörer där de nya antikropparna gör störst nytta. Många av dessa undersöker samband mellan uttryck av PDL1 – en av liganderna för PD1 – och effekt. Resultaten är hittills motsägelsefulla och sambandens styrka varierar mellan tumörtyper, tekniker som används för PDL1bestämning och olika immunterapier.

Bortom dessa studier finns andra intressanta öppningar. Studier som publicerats senaste året i NEJM och Science har visat kopplingar mellan "mutationsmängd" och nytta av immun-antikroppar i melanom och lungcancer⁷⁻⁸. Sambandet har förklarats med hypotesen att ökad mängd mutationer skapar fler nya tumör-antigen vilket ökar tumörernas förmåga att bilda tumörriktade T-celler som kan aktiveras med antikroppar.

Ett uppmärksammat arbete på mötet, nu också publicerat i NEJM⁹, utvidgade denna hypotes genom att undersöka om undergruppen av colorektalcancer med nedsatt DNA-reparationsförmåga, uppvisar en särskild känslighet för immunaktiverande antikroppar (abstrakt 100).

BETA-CATENIN SIGNALERING I MELANOMCELLER MINSKAR T-CELLS REKRYTERING GENOM MINSKAD REKRYTERING AV DENDRITISKA CELLER.



Figur 2. Rekrytering och utveckling av tumörriktade T-celler kräver antigen-presenterade celler, inklusive dendritiska celler. Analyser av melanomprover, tillsammans med djurförsök, visar att melanomceller med aktiverad betacatenin-signalering kännetecknas av minskad T-cellsinfiltration i tumören som i sin tur är orsakad av en minskad rekrytering av dendritiska celler.

Studien jämförde effekten av pembrolizumab i tre patientgrupper; colorektal cancer med defekt DNA reparation, övriga tumörer med defekt DNA reparation och colorektal cancer med intakt förmåga till DNA reparation. I de två grupperna med defekter i DNA reparation noterades en responsfrekvens på 40 % och 70 % medan colorektal-gruppen med intakt DNA reparationsförmåga inte visade något fall med respons. Förhoppningsvis kan dessa samband bekräftas i fortsatta studier och uppmuntra till framtida studier som särskilt rekryterar patienter med DNA-reparationsdefekter, vilka även finns i andra tumörtyper.

En annan biomarkörrelaterad studie som diskuterades på mötet utgick från den stora variation som noteras bland melanom, både med avseende på tumör-cells infiltration och terapeutisk effekt efter behandling med immun-antikrop-

par. Studien har publicerats i Nature och innehåller analyser av melanomvävnad från patienter och försök i djurmodeller som sammantaget visar att melanom med aktiverande mutationer i betacatenin-signaleringssvågen kännetecknas av låga nivåer av T-celler i tumörer och låg känslighet för immunaktiverande antikroppar¹⁰. Vidare studier kunde visa att "immun-defekten" i dessa tumörer hade sitt ursprung i dålig antigen-presentation av dendritiska celler och att känslighet för immun-antikroppar kunde återställas genom tillsats av sådana celler (Fig. 2). Förhoppningsvis öppnar dessa studier för nya strategier som ökar andelen tumörer som svarar på behandling med immunaktiverande antikroppar.

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR AV BRAF-MUTERADE TUMÖRER

Identifieringen 2002 av aktiverande BRAF-mutationer i melanom lade grun-

”De positiva resultaten i melanom har uppmuntrat till studier med RAF-hämmare i andra tumör-typer med BRAF-mutationer, inklusive colorektalcancer.”

den för en serie kliniska studier som etablerade BRAF-blockering som en ny princip för behandling av malignt melanom. Två olika BRAF- hämmare, vemurafenib och dabrafenib, är nu godkända efter studier i melanom som påvisat överlevnadsvinster.

För att öka effekten har kombinations-behandlingar prövats där BRAF-hämmare används tillsammans med MEK-inhibitorer i malignt melanom. De senaste åren har studier publicerats som visar förbättrad effekt av kombinations-behandlingar. Mer mogna resultat redovisades i år (abstrakt 102) med fynd som också samma dag publicerades i Lancet¹¹. Studien visade signifikanta skillnader i ”overall survival” med 51% vs 42% tvåårs-överlevnad. Den publicerade studien avslutas med slutsatsen ”The improvement in overall survival establishes the combination of dabrafenib and trametinib as the standard targeted treatment for BRAF Val600 mutation-positive melanoma.”

De positiva resultaten i melanom har uppmuntrat till studier med RAF-hämmare i andra tumör-typer med BRAF mutationer, inklusive colorektalcancer. De första studierna som rapporterats tidigare gav endast svaga signaler. Fynd från pre-kliniska modeller har föreslagit att kombinations-behandlingar kan ge bättre effekt även i colorektal-cancer. Stöd för detta presenterades i abstrakt 103 som undersökte effekten av BRAF-hämmare (dabrafenib) tillsammans med enbart MEK-hämmare eller med MEK-hämmare och EGFR-antikropp. Den fortfarande tidiga studien redovisade 26% respons med trippel-kombinationen jämfört med 10% i dubbel-behand-

lingen. Fortsatta studier är att vänta där även dubbel-kombinationen BRAF-hämmare och EGFR-antikropp kommer att prövas.

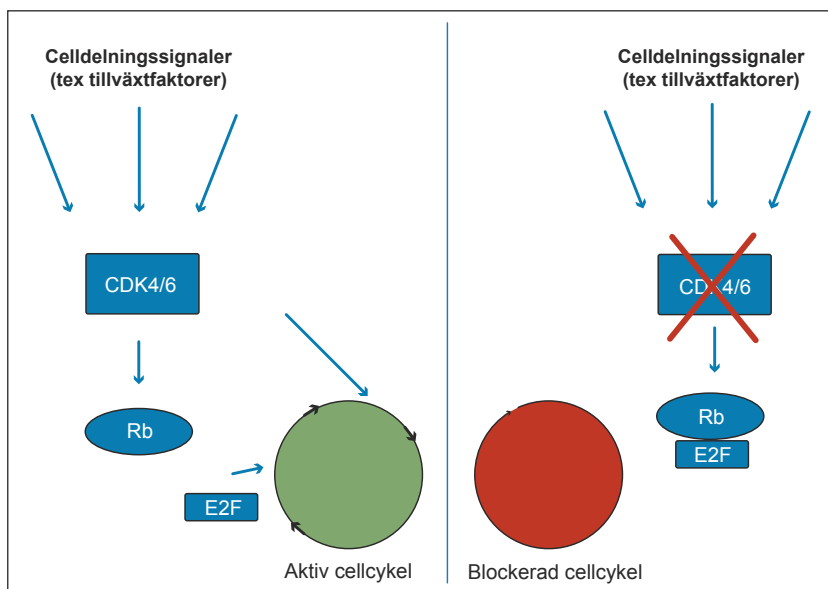
En tredje tumörtyper där BRAF-hämning har en möjlig plats är den undergrupp av lungcancer som uppvisar aktiverande BRAF-mutationer. Abstrakt 8006 redovisade tidiga resultat från en andra-linje fas II-studie på patienter med BRAF-mutationer där BRAF- och MEK-hämmare kombinerades. Jämfört med tidigare studier med enbart BRAF-hämmare, med svarsfrekvens på cirka 30%, noterades i denna tidiga kombinationsstudie en fördubbling av ”ORR” till 63%.

FÖRSTA POSITIVA FAS III STUDIEN MED CDK4/6-HÄMMARE

CDK4 och CDK6 är proteiner med nyckelroller i cellcykeln som driver celledelning (Fig. 3). Baserat på en fas II studie i ER+ metastatisk bröstcancer, publicerad tidigare i år i Lancet Oncology¹², godkände FDA i april 2015 palbociclib som den första CDK4/6-hämmaren. Denna första-linje-studie på 165 patienter jämförde lentrozole enbart med lentrozole tillsammans med palbociclib och redovisade en ökning i PFS från 11,1 månad till 18,1 månader.

Ytterligare belägg för effekt av detta nya läkemedel rapporterades på ASCO mötet i abstrakt 502 som presenterade en första fas III data med palbociclib från en studie där CDK4/6 hämmaren prövades som tillägg till fulvestrant i ER+ metastatisk bröstcancer som erhållit tidigare endokrin behandling. Studien omfattade 521 patienter och beskrev som huvudfynd en ökning i PFS från 3,8 månader till 9,2 månader. Sam-

SCHEMATISK VERKNINGSMEKANISM FÖR CDK4/6-HÄMMARE.



3. Tillväxtfaktorer och onkgener stimulerar celledelning genom att aktivera cellcykeln. CDK4/6 är nyckelkomponenter i denna process. CDK4/6 verkar bland annat genom att fosforylera tumörsuppressorn RB vilket leder till frisättning av E2F och aktivering av cellcykeln.

ma dag som fynden presenterades på ASCO rapporterades också studien i NEJM¹³.

Sammantaget etablerar dessa studier CDK4/6 som ett nytt mål-protein för cancerbehandlingar. Sannolikt kommer de positiva fynden att uppmuntra till utveckling av fler läkemedel riktade mot cellcykel-kontrollerande proteiner. Det kan noteras att utvecklingen av denna nya läkemedelsklass har sitt ursprung i

grundläggande biologistudier, genomförda på jäst och sjöborre, som 2001 belönades med Nobelpris i medicin till Hunt, Nurse och Hartwell.

VÄRDET AV ALLT DETTA

Diskussioner om läkemedelskostnader och kostnadseffektivitet har funnits närvarande på ASCO och i svenska sammanhang de senaste åren. Den fortsatta introduktionen av dyra läkemedel ökar

angelägenheten av dessa frågor. Tydliga tecken på att dessa frågor växer var att ämnet i år framhävdes i flera presentationer på plenarsessionen. Organisationen ASCO har också publicerat ett vägledande dokument för fortsatta diskussioner i sin tidning JCO¹⁴. Intensifierade diskussioner är också att vänta i Sverige. Hälsoekonomer kan räkna med att vara efterfrågade. Förhoppningsvis får saksakal och effektdata en central plats i diskussionen. De nya läkemedlen ska då framstå inte bara som ökade kostnader utom också som de märkligheter de är; mer eller mindre komplicerade kemikalier, framtagna ur månghövdad forskning, som hos mycket sjuka människor leder till bot eller längre liv.

"Sammantaget etablerar dessa studier CDK4/6 som ett nytt mål-protein för cancerbehandlingar."

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR I MOLEKYLÄR ONKOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, AVD. FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@KI.SE



www.medicininstruktioner.se

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

**För dina patienter på
förskriven behandling**

PATIENT

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

SJUKVÅRDPERSONAL

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



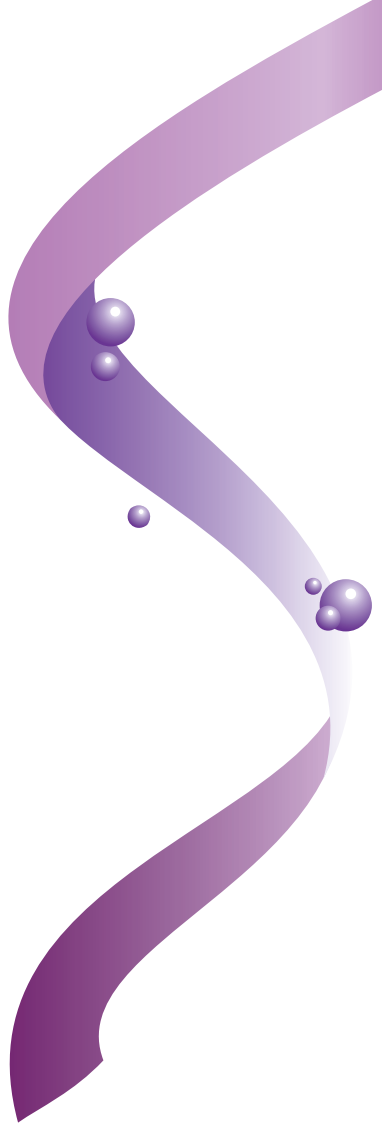
REFERENSER

1. Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015. 372(4): p. 320-30.
2. Robert, C., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2521-32.
3. Wolchok, J.D., et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 122-33.
4. Postow, M.A., et al., Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 372(21): p. 2006-17.
5. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(1): p. 23-34.
6. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(2): p. 123-135.
7. Snyder, A., et al., Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2189-99.
8. Rizvi, N.A., et al., Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*, 2015. 348(6230): p. 124-8.
9. Le, D.T., et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-20.
10. Spranger, S., R. Bao, and T.F. Gajewski, Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*, 2015.
11. Long, G.V., et al., Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015.
12. Finn, R.S., et al., The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. 25-35.
13. Turner, N.C., et al., Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2015.
14. Schnipper, L.E., et al., American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*, 2015.

••• heterogenitet

"Det vetenskapliga underlaget är idag tillräckligt stort för att säga att förekomst av genetisk makro- och mikrobeterogenitet förekommer i flertalet typer av maligna solida tumörer."





Solida högmaligna tumörer utvecklar regelmässigt resistens mot målstyrd terapi. Att hitta orsaken till denna resistens bör prioriteras lika högt som att söka nya målstyrda behandlingar. Kan tumörcellsheterogenitet vara den målstyrda behandlingens akilleshäla? **David Gisselsson**, Universitetslektor i molekylär patologi, Lunds Universitet Specialistläkare, Klinisk Patologi, Region Skåne, resonerar nedan om saken.

byter plats med varandra), vilket leder till oreglerad aktivitet av tyrosinkinaset ABL. Imatinib hämmar selektivt detta kinas. Framgången med imatinib står sig ännu idag och långtidsöverlevnad för KML-patienter under imatinibbehandling ligger enligt vissa studier väl över 80%.¹

Självklart väcktes hoppet om att liknande, målstyrd behandling skulle kunna göra en stor skillnad även vad gäller våra vanligaste och dödligaste cancerformer, de maligna solida tumörerna. Dessvärre har så inte blivit fallet. Trots att ett antal molekylärt målstyrda läkemedel, främst monoklonala antikroppar (antikroppar som ursprungligen kommer från en och samma cell, en klon) och småmolekylära tyrosinkinashämmare,

Modern målstyrd terapi - från hopp till besvikelse

Individualiserad terapi och målstyrd behandling har blivit ledord i modern onkologi. Parallellt har dessa uttryck blivit nyckelbegrepp inom cancerforskning och det är idag svårt att hitta något större projekt inom cancerbiologi som inte syftar till att i slutändan hitta ett nytt behandlingsmål, i regel en molekyl som läkemedel kan riktas mot. Men, principiellt sett, hur lovande är egentligen den nya målstyrda behandling som

många av oss vurmar för? Är den inslagna vägen en säker riktning mot förbättrad överlevnad för cancerpatienter?

Den nuvarande trenden med målstyrd terapi fick sitt tydligaste genomslag för mer än 15 år sedan när tyrosinkinashämmaren imatinib visade sig vara en effektiv behandling mot kronisk myeloid leukemi (KML). Denna sjukdom karakteriseras av en specifik kromosomtranslokation (delar av kromosomer som

finns att tillgå mot främst lungcancer, koloncancer och melanom. Förvisso har upprepade studier visat signifikant effekt på överlevnadstid, i regel i storleksordningen några månader till ett par år.² Men till skillnad från vid KML uppnås ytterst sällan en varaktig effekt under längre tid. I stället utvecklar regelmässigt solida högmaligna tumörer resistens mot målstyrd terapi som gör behandlingen ineffektiv.

VIKTIGT FÖRSTÅ BAKGRUNDEN TILL RESISTENS MOT MÅLSTYRD TERAPI

Att förstå bakgrunden till denna resistens måste prioriteras lika högt som att finna nya målstyrda terapier. Först när vi kan tackla detta problem i grunden kan den målstyrda behandlingen bli ett paradigmskifte för cancervård i stort.

Vad är det då som gör att tyrosinkinashämmare fungerar så mycket sämre vid flertalet maligna solida tumörer än vid KML? En avgörande skillnad dem emellan är att de neoplastiska cellerna vid KML (kronisk fas) är tämligen homogena, med rearrangemang av ABL1-genen som gemensam nämnare. I kontrast till detta förekommer i regel en slående stor heterogenitet mellan de cancer-celler som bygger upp en högmalign solid tumör.

Att morfologisk heterogenitet (pleomorfism) är ett signum för cancer har varit känt ända sedan begreppet neoplasmi myntades av Rudolf Virchow för mer än 150 år sedan. Men det är först med de senaste molekylärgenetiska metoderna, såsom next generation sequencing (NGS), som vi nu kan börja förstå vad tumörcellsheterogenitet egentligen innebär ur ett cellbiologiskt såväl som ur ett kliniskt onkologiskt perspektiv.

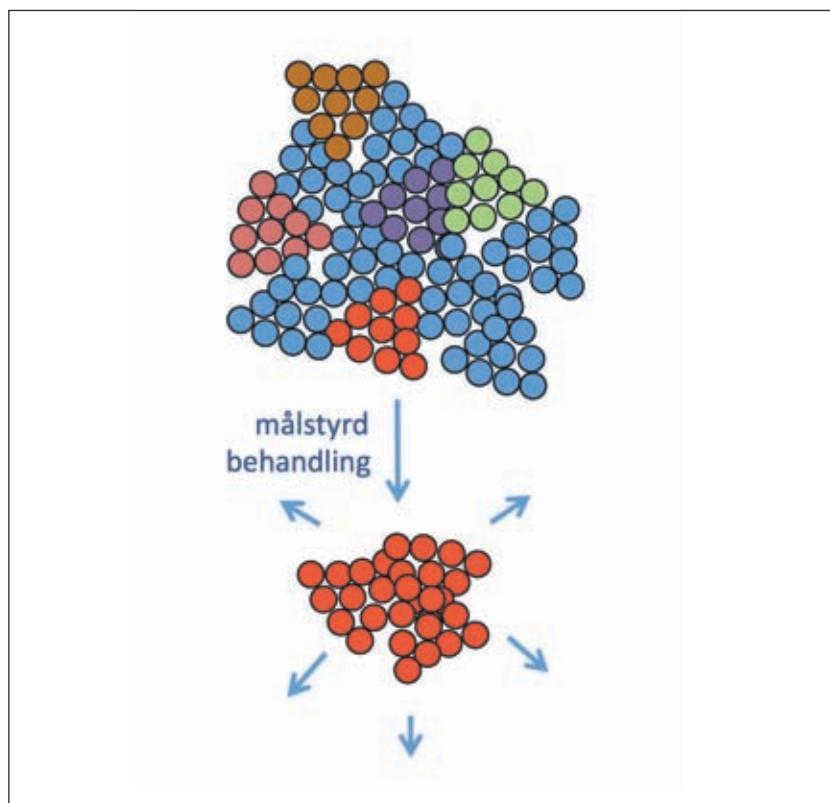
RESISTENSUTVECKLING I LJUSET AV TUMÖRCELLSHETEROGENITET

Optimal effekt av målstyrd behandling på en enskild tumör bygger i teorin på att minst två förutsättningar är uppfyllda:

- Det stora flertalet, helst alla, cancer-celler uttrycker mål-molekylen i aktiv form. Exempel från klinisk rutin är påvisande av EGFR-mutationer i lungcancer, där ett positivt fynd (påvisad mutation) utgör indikation för behandling med EGFR-hämmare. Finns det inte en aktiverande mutation i det stora flertalet tumörceller gör behandlingen ingen nytta.

- Mål-molekylens aktivitet är en förutsättning för cancer-cellernas fortsatta tillväxt. Detta kan exemplifieras med mutationer av RAS-generna i kolorektalcancer där fynd av aktiverande mutation kontraindicerar behandling med EGFR-blockerare. Tumörer där flertalet neoplastiska celler bär sådana mutationer

HETEROGEN TUMÖRCELLSPOPULATION MED DELVIS SKILDA CELL-POPULATIONER



Figur 1. En genetiskt heterogen tumörcellspopulation är uppbyggd av flera, klonalt besläktade men ändå genetiskt delvis skilda cellpopulationer. Genetiskt heterogena cellpopulationer kan sluta att svara på riktad behandling om en viss subklon (röda cirklar) antingen saknar mål-molekylen och/eller är oberoende av den för sin tillväxt. Behandlingen innebär i så fall klonal selektion för resistenta celler som över tid tar över tumör-parenkymet och kan spridas vidare i patienten.

svarar inte markant på riktad behandling eftersom tillväxten är oberoende av EGFR-stimulering.

Dagens molekylära patologi syftar till stor del till att utvärdera dessa två förutsättningar i olika tumörformer. De algoritmer som används och exemplifieras ovan är logiska utifrån det vetenskapliga underlag vi har idag. Samtidigt bygger hela förfarandet på två utforskade premisser, nämligen¹ att den påvisade mutationen finns i alla tumörceller samt att² inga ytterligare mutationer finns i några cancer-celler som gör den signalväg som angrips överflödig. Om inte dessa kriterier är uppfyllda är resistensutveckling över tid en överhängande risk (Figur 1). Det finns idag ingen klinisk analys som kan garantera att dessa premisser är uppfyllda hos varje patient.

Samtidigt anhopas just nu vetenskapliga studier som visar på en omfattande genetisk heterogenitet mellan tumörcel-

ler i flertalet cancerformer. Man måste då ställa sig frågan om premisserna verkligen gäller. Är det regel eller undantag att alla tumörceller bär det molekylära mål som en behandling riktas mot? Är aktivitet av mål-molekylen verkligen en förutsättning för alla tumörcellers tillväxt? Kanske kan tumörcellsheterogenitet vara en del av förklaringen till att målstyrd terapi idag har så kortvarig effekt på solida maligna tumörer.

TUMÖRCELLSHETEROGENITET - HUR STORT ÄR PROBLEMET?

Färska studier visar tydligt att tumörcellsheterogenitet kan ha betydelse för kliniskt behandlingssvar. Detta gäller inte bara de vanliga cancerformerna hos vuxna utan även solida tumörer hos barn. Problemet har kartlagts i två större studier publicerade under våren 2015.

McGranahan och medarbetare undersökte data från DNA-sekvensering från

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

2694 tumörer fördelade över nio vanliga cancertyper hos vuxna.³ Syftet var att ta reda på hur ofta de så kallade "driver"-mutationer, som den målstyrda behandlingen oftast riktas mot, är subklonala, det vill säga förekom endast i en delmängd av cancercellerna i varje tumör. Man fann härvid att flertalet sådana mutationer kunde vara subklonala i en andel av patienterna, vilket skulle försämrats utsikterna för målstyrd behandling. Mutationerna inkluderade kända behandlingsmål som muterad EGFR i lungcancer och BRAF i melanom. Emellertid kunde man endast påvisa sådan subklonalitet av målmutationer i några procent av alla de undersökta tumörerna. Samtidigt använde sig denna studie av extremt hårda gränsvärden för att inte överskatta subklonalitet och samtliga analyser gjordes på publik, retrospektiv data. Möjlighet att gå in i vidare detalj i enskilda fall saknades. Exempelvis gjorde man inga analyser av multipa prover från samma patients tumörceller. Inte heller studerades större kromosomförändringar utan endast sekvensmutationer.

Den andra nyligen publicerade studien som brett syftade till att katalogisera tumörcellsheterogenitet inriktades på maligna tumörer hos barn. Dessa har i regel betydligt färre mutationer än tumörer hos vuxna och har därför betraktats som mer genetiskt stabila. Studien av Holmquist Mengelbier och Karlsson kartlade två olika typer av genetisk heterogenitet i barntumörer (Figur 2).⁴ Dels makrovariation, genetiska skillnader mellan tumörbiopsier tagna på olika lokaler och/eller vid olika tidpunkter, hos en och samma patient. Dels mikrovariation, vilket motsvarar genetisk variation inom en och samma biopsi. Mikrovariation är därmed ekvivalent med den typ av subklonalitet som undersöktes av McGranahan. Något förvånande påvisade studien att makrovariation var allmänt förekommande efter att barntumörer utsatts för cellgiftsbehandling. Den påvisade variationen utgjordes främst av skillnader i kopialet för hela kromosomer eller större kromosomsegment och påträffades såväl när olika delar av samma tumör jämfördes som när primärtumör jämfördes med fjärrmetastas eller lokalrecidiv. Slutligen eftersöktes mikrovariation i en konsekutiv serie av Wilms

"Att kartlägga fenomenet bättre är nödvändigt för att vi skall finna hållbara strategier mot resistensutveckling vid målstyrd behandling av maligna tumörer."

tumör, den vanligaste njurtumören hos barn. Mikrovariation vad gäller större kromosomsegment påträffades i knappt hälften av fallen (20/44) och visade sig vara en oberoende prediktiv faktor för återfall och död efter cellgiftsbehandling. Barn vars tumörer inte hade någon mätbar genetisk variation hade en utmärkt prognos efter cellgiftsbehandling.

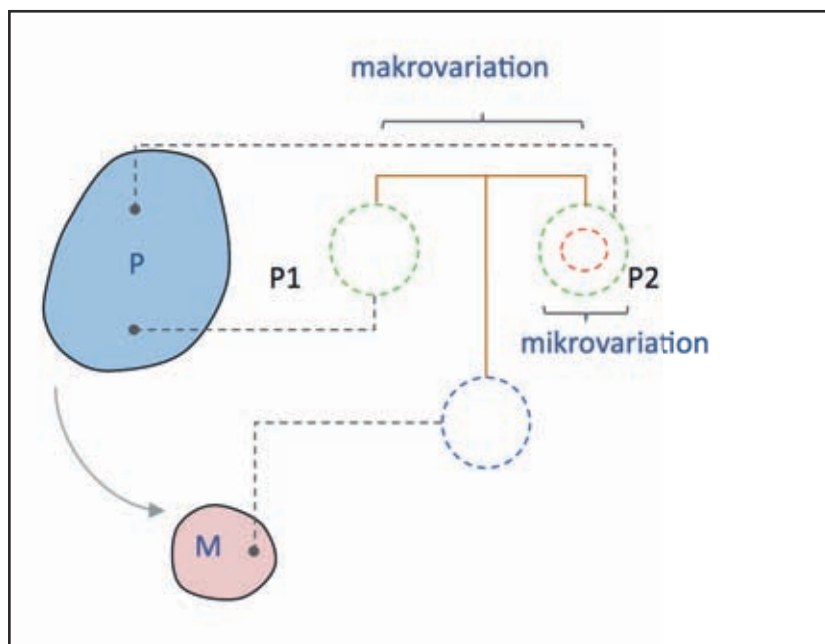
Sålunda förefaller tumörcellsheterogenitet vara ett tämligen vanligt fenomen som kan ha implikationer både för målstyrd behandling och för prognos i vissa cancerformer.

PREDIKTIV TESTNING I LJUSET AV TUMÖRCELLSHETEROGENITET

För att förstå hur vi skall hantera fenomenet tumörcellsheterogenitet i praktisk molekylär patologi och onkologi krävs riktade studier av just de gener som idag testas kliniskt för prediktion av behandlingseffekt. Sådana studier är tämligen få och motsäger delvis varandra.

En av de äldsta prediktiva gentesterna är mätning av antalet kopior av HER2-genen i bröstcancer. Starkt ökat antal kopior (amplifiering) av genen indikerar där behandling med trastuzumab. Trots att såväl gentest som läkemedel funnits i många år, är ganska litet känt om i vilken utsträckning HER2-amplifiering kan variera inom en bröstcancer. Enligt vissa studier uppvisar upp till 40% av bröstcancerfall olika subkloner som har ett sinsemellan annorlunda mönster i kopialet av HER2-genen.⁵ Heterogenitet med avseende på HER2-amplifiering inom en tumör har också associerats med sämre svar på trastuzumab.⁶ HER2-status kan också skilja sig mellan primärtumör och lymfkörtelmetastaser, varför HER2-värdering av metastaser bör över-

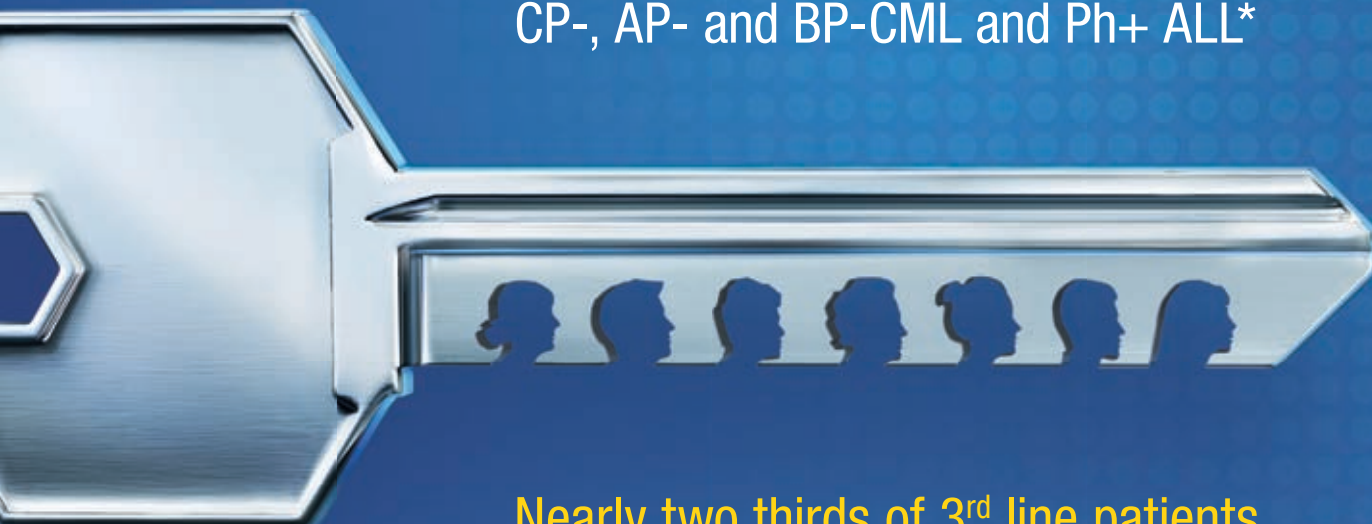
OLIKA TYPER AV GENETISK HETEROGENITET I SOLIDA TUMÖRER.



Figur 2. Makrovariation innebär skillnader detekterade mellan tumörbiopsier som skiljs åt anatomiskt och/eller tidsmässigt, exempelvis mellan olika delar (P1 och P2) av en primärtumör (P) eller mellan primärtumör och metastas (M). Mikrovariation innebär att flera genetiskt skilda subkloner kan påvisas i en enda tumörbiopsi. Om detta i sig innebär att subklonerna ligger i histologiskt skilda områden eller om dess celler blandas med varandra är för det mesta oklart av metodologiska skäl.

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 (July 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: August 2015; SE/ICLG/15/0034

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 intolerant 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 intolerant 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 ocklusion, 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:** Film-dragerad tablett 15 mg, 30 tabletter och 60 tabletter/filmdragerad tablett 45 mg, 30 tabletter. ARIAD Pharma Ltd, Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannien. Produktresumén uppdaterad 2015-05-06. Besök www.fass.se för ytterligare information.

vägas för patienter med spridd sjukdom och HER2-negativ primärtumör.⁷

I ventrikelcancer förefaller heterogenitet i HER2-status inom primärtumörer vara än mer utbredd och enligt, i alla fall en studie, föreligga i en majoritet av fallen.⁸ Data från större studier behöver alltså för att kliniska riktlinjer för hantering av heterogenitet i HER2-status skall kunna skapas på vetenskaplig grund.

I lungcancer (främst adenocarcinom) testas idag företrädesvis för strukturella rearrangemang av ALK-genen samt för mutationer i EGFR-genen. Testning sker idag på både histologiskt material (biopsier/excisioner) och cytologiska preparat. Vad gäller ALK-rearrangemang utgör fluorescens in situ hybridisering "golden standard"-metod, ibland med immunohistokemisk detektion av ALK-proteinuttryck som screeningmetod och/eller komplement. Nyligen publicerade data vad gäller ALK-rearrangemang påvisat med FISH visar på att det i excisionsmaterial föreligger en ganska liten variation i ALK-status för cellerna inom en och samma tumör.⁹ Emellertid påvisades en slående diskrepans mellan ALK-status på biopsimaterial och excisioner. Hälften av de ALK-positiva fallen missades vid undersökning av biopsier. Cytologiskt material utvärderades inte. Det skall betonas att endast ett litet antal prover analyserades (totalt 20 patienter), men om resultaten kan reproduceras i ett större material skulle det innebära att rutiner för testning av ALK-status kommer att behöva ändras radikalt eftersom biopsimaterial då ej avspeglar situationen i majoriteten av tumörcellerna. Om resultaten beror på metodologiska problem eller på äkta tumörcellsheterogenitet kan inte i nuläget avgöras.

Att äkta heterogenitet kan föreligga i ALK-status stärks dock av en fallrapport av en patient som debuterade med EGFR-muterad ALK-negativ lungcancer, som i ett senare skede av sjukdom blev ALK-rearrangerad.¹⁰ En förändring av ALK-status över tid har även visat sig vara tämligen vanligt förekommande vad gäller de mutationer av ALK som ses i barntumören neuroblastom. Här har man med mycket djup sekvensering retrospektivt påvisat små ALK-muterade kloner som ej detekterades med vanliga metoder vid debuten av sjukdomen. Sådana kloner kan sedan helt komma att

dominera tumörmassan vid återfall.¹¹ Att testa för ALK-status mer än en gång, för att följa olika skeden av en tumörsjukdom och överblicka olika anatomiska lokaler, kan alltså anses ha ett visst vetenskapligt underlag. Men hur diskrepant ALK-status över olika lokaler och tidpunkter skall hanteras kliniskt är än så länge oklart.

Även vad gäller EGFR-mutationer har heterogenitet inom maligna lungtumörer påvisats, detta i en frekvens mellan 14% och 27% av patienterna.¹² Med djup sekvenseringsteknik har det nyligen också framkommit ett samband mellan hög andel tumörceller med EGFR-mutation och behandlingssvar på tyrosinkinashämmare.¹³ I linje med detta har man funnit ett bättre behandlingssvar hos lungcancerpatienter med EGFR-mutation påvisad i både primärtumör och lymfkörtelmetastas, jämfört med när primärtumören varit positiv men metastas negativ för mutationen.¹⁴ Även dessa studier antyder alltså att det föreligger äkta tumörcellsheterogenitet inklusive såväl makro- som mikrovariation snarare än metodologiska svagheter i mutationsanalyserna. Detta stöds av breda sekvenseringsanalyser av lungcancer som påvisat en generellt hög grad av genetisk tumörcellsheterogenitet i denna cancerform.¹⁵

För de behandlingsprediktiva mutationer i RAS-generna som regelmässigt undersöks vid spridd kolorektalcancer är bilden liknande den för EGFR i lungcancer. De flesta tumörer som är positiva för KRAS- eller NRAS-mutation uppvisar förändringen i majoriteten av tumörcellerna. Men det föreligger ändå en andel patienter med uttalad mikrovariation, där en låg andel RAS-muterade celler medför bättre svar på anti-EGFR-behandling.¹⁶ Vidare har det påvisats makrovariation i form av diskrepans i KRAS-status mellan olika regioner av primärtumörer hos upp till 50% av fallen,¹⁷ samt mellan primärtumör och metastas hos upp till ca 30% av patienterna.^{18,19} Dock varierar siffrorna för andelen heterogena tumörer starkt mellan studier, sannolikt beroende både på skiftande metodik och vävnadskvalitet. Det är lätt att genom undermåligt materialurval skapa en falsk diskrepans mellan olika tumörlokaler.

Felkällor av denna typ har diskuterats i mycket hög grad vad gäller en annan mutationsanalys, nämligen den behandlingsprediktiva testningen av BRAF-mutationer vid malignt melanom. Där indikerar fynd av aktiverande V600-mutation behandling med den specifika tyrosinkinashämmaren vemurafenib. Till skillnad från situationen i lung- och koloncancer har det här ivrigt debatterats i vilken mån makro- eller mikrovariation för BRAF-mutationer överhuvudtaget förekommer.²⁰ Flera studier talar för att makrovariation mellan olika lymfkörtelmetastaser och mellan primärtumör och metastas är mycket sällsynt (<7% av patienterna). Variationen är eventuellt större (upp till 25%) om man jämför primärtumör med metastaser till hud eller hjärna.^{21,22} Eventuellt kan även mikrovariation i primärtumörer föreligga.²² Det finns minimal/obefintlig data om de kliniska konsekvenserna av tumörcellsheterogenitet för patienter med malignt melanom.

"Att förstå bakgrunden till denna resistens måste prioriteras lika högt som att finna nya målstyrda terapier. Först när vi kan tackla detta problem i grunden kan den målstyrda behandlingen bli att paradigmskifte för cervix i stort."

SAMMANFATTNING

Det vetenskapliga underlaget är idag tillräckligt stort för att säga att förekomst av genetisk makro- och mikroheterogenitet förekommer i flertalet typer av maligna solida tumörer, såväl hos barn som hos vuxna. I en andel av fallen inkluderar denna heterogenitet mutationer som förutsäger behandlingssvar och/eller prognos. Emellertid är fenomenet alltför litet utforskat för att vi idag skall

ta ställning till hur och i vilken utsträckning det skall tas hänsyn till i behandlingsprotokoll. Kunskap om genetisk heterogenitet kan dock redan idag hjälpa oss att förstå diskrepanser i mutationsstatus i tumörprover från en och samma patient. Att kartlägga fenomenet bättre är nödvändigt för att vi skall finna hållbara strategier mot resistensutveckling vid målstyrd behandling av maligna tumörer.

REFERENSER

1. Bixby D, Talpaz M: Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 25:7-22, 2011
2. Vincent MD: Cancer: beyond speciation. *Adv Cancer Res* 112:283-350, 2011
3. McGranahan N, Favero F, de Bruin EC, Birkbak NJ, Szallasi Z, Swanton CI: Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Sci Transl Med* 7:283ra54, 2015
4. Holmquist Mengelbier L, Karlsson J, Lindgren D, Valind A, Lilljebjorn H, Jansson C, Bexell D, Braekvelde N, Ameer A, Jonson T, Kulima HG, Isaksson A, Asmundsson J, Versteeg R, Rissler M, Fioretos T, Sandstedt B, Borjesson A, Backman T, Pal N, Ora I, Mayrhofer M, Gisselsson DI: Intratumoral genome diversity parallels progression and predicts outcome in pediatric cancer. *Nat Commun* 6:6125, 2015
5. Hanna WM, Ruschoff J, Bilous M, Coudry RA, Dowsett M, Osamura RY, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G: HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol* 27:4-18, 2014
6. Lee HJ, Seo AN, Kim EJ, Jang MH, Suh KJ, Ryu HS, Kim YJ, Kim JH, Im SA, Gong G, Jung KH, Park IA, Park SY: HER2 heterogeneity affects trastuzumab responses and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Am J Clin Pathol* 142:755-66, 2014
7. Shafi H, Astvatsaturyan K, Chung F, Mirocha J, Schmidt M, Bose SI: Clinicopathological significance of HER2/neu genetic heterogeneity in HER2/neu non-amplified invasive breast carcinomas and its concurrent axillary metastasis. *J Clin Pathol* 66:649-54, 2013
8. Treacy AD, Karamchandani JR, Streutker CJ, Grin AI: HER2 Genetic Heterogeneity in Gastric Cancer: Evaluation According to the College of American Pathologists Breast Cancer Criteria. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015
9. Abe H, Kawahara A, Azuma K, Taira T, Takase Y, Fukumitsu C, Murata K, Yamaguchi T, Akiba J, Ishii H, Okamoto I, Hoshino T, Takamori S, Kage M: Heterogeneity of anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung carcinomas: a comparative study between small biopsy and excision samples. *J Thorac Oncol* 10:800-5, 2015
10. Sun Q, Wu JY, Jiao SC: Heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma harboring anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements: A case report. *Oncol Lett* 8:2093-5, 2014
11. Schleiermacher G, Javanmardi N, Bernard V, Leroy Q, Cappel J, Rio Frio T, Pierron G, Lapouble E, Combaret V, Speleman F, de Wilde B, Djos A, Ora I, Hedborg F, Trager C, Holmqvist BM, Abrahamsson J, Peuchmaur M, Michon J, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Delattre O, Martinsson TI: Emergence of new ALK mutations at relapse of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 32:2727-34, 2014
12. Remon J, Majem M: EGFR mutation heterogeneity and mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of non small cell lung cancer: a clue to overcoming resistance. *Transl Lung Cancer Res* 2:445-8, 2013
13. Bria E, Pilotto S, Amato E, Fassan M, Novello S, Peretti U, Vavala T, Kinspergher S, Righi L, Santo A, Brunelli M, Corbo V, Giglioli E, Sperduti I, Milella M, Chilosi M, Scarpa A, Tortora G: Molecular heterogeneity assessment by next-generation sequencing and response to gefitinib of EGFR mutant advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2015
14. Shimizu K, Yukawa T, Hirami Y, Okita R, Saisho S, Maeda A, Yasuda K, Nakata M: Heterogeneity of the EGFR mutation status between the primary tumor and metastatic lymph node and the sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 8:237-42, 2013
15. de Bruin EC, McGranahan N, Mitter R, Salm M, Wedge DC, Yates L, Jamal-Hanjani M, Shafi S, Murugaesu N, Rowan AJ, Gronroos E, Muhammad MA, Horswell S, Gerlinger M, Varela I, Jones D, Marshall J, Voet T, Van Loo P, Rasmussen DM, Rintoul RC, Janes SM, Lee SM, Forster M, Ahmad T, Lawrence D, Falzon M, Capitanio A, Harkins TT, Lee CC, Tom W, Teeffe E, Chen SC, Begum S, Rabinowitz A, Phillimore B, Spencer-Dene B, Stamp G, Szallasi Z, Matthews N, Stewart A, Campbell P, Swanton CI: Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science* 346:251-6, 2014
16. Normanno N, Rachiglio AM, Lambiase M, Martinelli E, Fenizia F, Esposito C, Roma C, Troiani T, Rizzi D, Tatangelo F, Botti G, Maiello E, Colucci G, Ciardiello F, on the behalf of the C-Gil: Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol*, 2015
17. Kosmidou V, Oikonomou E, Vlassi M, Avlonitis S, Katseli A, Tsiaras I, Mourtoukou D, Kontogeorgos G, Zografos G, Pintzas AI: Tumor heterogeneity revealed by KRAS, BRAF, and PIK3CA pyrosequencing: KRAS and PIK3CA intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum Mutat* 35:329-40, 2014
18. Siyar Ekinci A, Demirci U, Cakmak Oksuzoglu B, Ozturk A, Esbah O, Ozatli T, Celik B, Budakoglu B, Turker I, Bal O, Turan NI: KRAS discordance between primary and metastatic tumor in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J BUON* 20:128-35, 2015
19. Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, Hartleb D, Stoecklein NH, Gabbert HE: Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res* 16:790-9, 2010
20. Menzies AM, Wilmott JS, Long GV, Scolyer RA: Intra-patient heterogeneity of BRAF mutation status: fact or fiction? *Br J Cancer* 111:1678-9, 2014
21. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manca A, Sini M, Franco R, Botti G, Caraco C, Mozzillo N, Ascierto PA, Palmieri G: BRAF/ NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 30:2522-9, 2012
22. Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, Ng E, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Darvishian F, Christos P, Mazumdar M, Osman I, Polsky DL: Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One* 7:e29336, 2012

DAVID GISSELSSON, UNIVERSITETSLEKTOR I MOLEKYLÄR PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET
SPECIALISTLÄKARE, KLINISK PATOLOGI, REGION SKÅNE, DAVID.GISSELSSON_NORD@MED.LU.SE



Omorganisering av vården ger **TOPPRESULTAT I GÄVLEBORG**

Ett ständigt förbättringsarbete har gett resultat. Landstinget Gävleborg har klättrat till en topplacering i nationella jämförelser för behandling av ändtarmscancer. Att se över rutiner och patientflöden, ökad samverkan inom hela landstinget och centralisering av kirurgi till Gävle sjukhus har varit framgångsfaktorer.

Alla finns med på tåget, för att uttrycka det så enkelt som möjligt. Nu har vi utvecklat ett arbetssätt där vi involverar de läkarspecialiteter som krävs för bästa möjliga omhändertagande. Tidigare jobbade vi lite snävare med fokus på onkologer och kirurger, säger Thorbjörn Sakari, överläkare i kirurgi och sektionsledare för kolorektal cancer.

Tillsammans med Skåne hamnade Gävleborg i topp i Svenska kolorektalcancerregistrets nationella jämförelse och Cancerfondens kartläggning.

Ett antal parametrar har vägts ihop till en tabell där Gävleborg redovisar goda resultat för vård och behandling, bland annat när det gäller medianväntetiden för patienten på 47 dagar från remiss till behandlingsstart.

150 NYA PATIENTER PER ÅR

När vi träffar Thorbjörn Sakari på sjukhuset i Gävle är han mån om att framhålla hela teamets arbetsinsats.

-Vi är sju kirurger i Gävle och Hudiksvall som opererar den här patientgruppen och för Gävleborgs del handlar det om drygt 150 nya patienter per år. Men i ett förbättringsperspektiv handlar det om detaljer och åter detaljer, på en massa olika nivåer av processen, fram till behandlingsstart.

Med veckovisa MDT-konferenser som bas har Landstinget Gävleborg tydligare strukturerat vården av patienter med tjock- och ändtarmscancer.

Berörda onkologer, kirurger, patologer, radiologer samt kontaktsjuksköterskor samlas för terapidiskussioner. Läkarkollegor från Hudiksvall och specialister från universitetssjukhus kan också smidigt delta via länk.

-Det är det jag menar med att alla finns med på tåget på ett annat sätt än tidigare. Och det gäller inte bara inom sjukhusets väggar utan vi har medvetet arbetat mer utåtriktat mot primärvården för att skapa ett bra samarbete med familjeläkarna. Det bidrar till ett bättre totalt omhändertagande av våra patienter som har sin doktor på hälsocentralen som första läkarkontakt i processen, säger Thorbjörn Sakari och fortsätter:

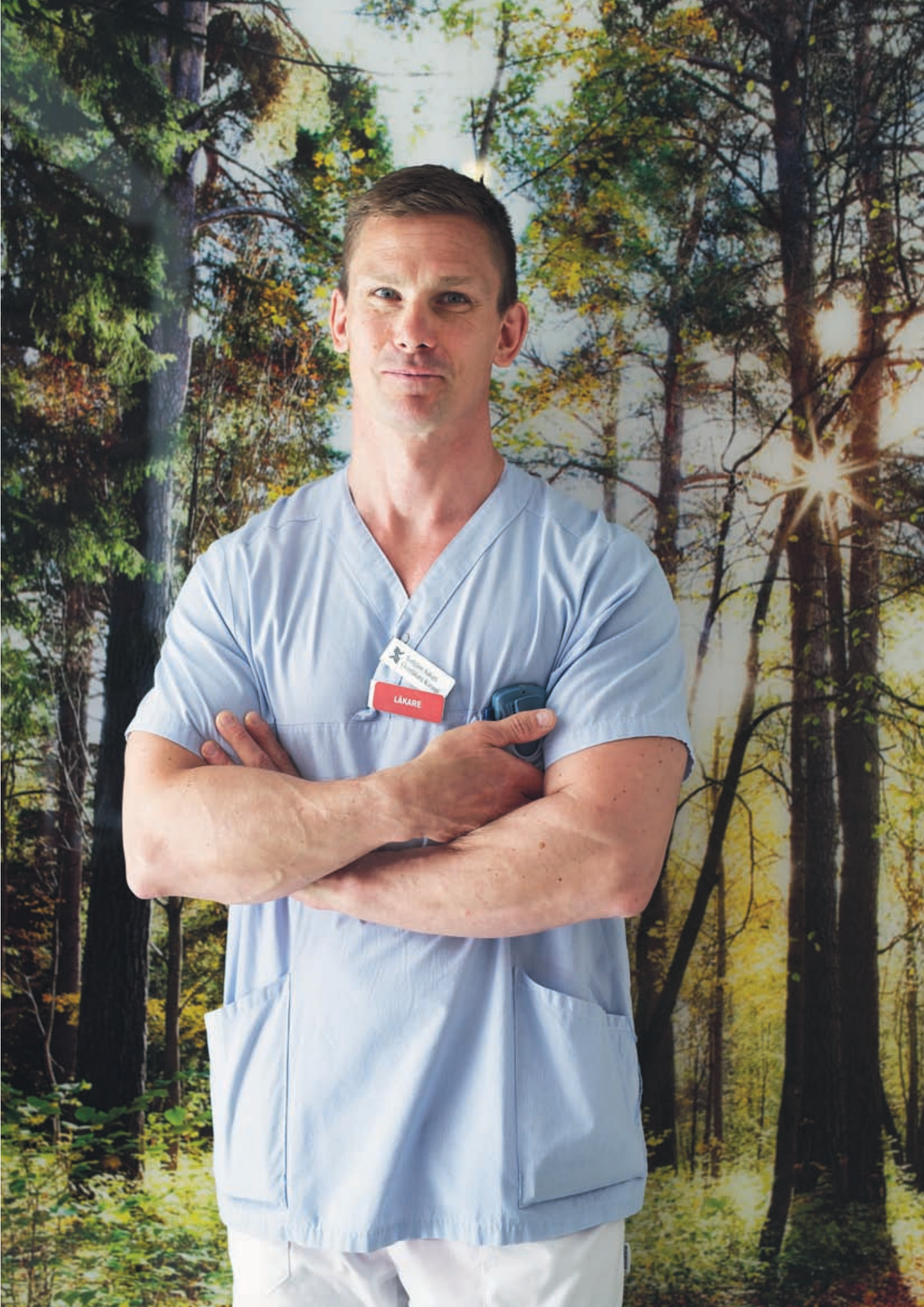
-Vi känner oss mycket nöjda med det här sättet att arbeta. Det bidrar till att kvalitetssäkra hela vårdkedjan. MDT ger oss en komplett genomgång av varje patient och utifrån det kan vi fatta beslut om fortsatt handläggning med tydliga rutiner för om vi själva ska operera eller i enstaka, komplicerade fall remittera patienten till universitetssjukhus, säger Thorbjörn Sakari.

CENTRALISERING TILL TVÅ SJUKHUS

På frågan om när förändringsarbetet inleddes bollar Thorbjörn Sakari över till sin företrädare som sektionsledare, Jörn Holm. Holm har egentligen gått i pension men tjänstgör ändå en hel del som kirurg vid Gävle sjukhus.

-Man kan nog säga att det kom igång naturligt med den nya organisation som följde av att sjukhuset i Sandviken tappade akutsjukvården 1997. Det fick oss att tänka i nya banor och efter det har förändringar skett i många små steg. De första åren låg stort fokus på att korta ledtiderna i vårdkedjan

Kirurgen Thorbjörn Sakari har som sektionschef lett förbättringsarbetet inom Landstinget Gävleborg för behandling av ändtarmscancer.



Dr. [Name]
LÄKARE



Jörn Holm, kirurg och tidigare sektionschef, pekar på organisatoriska förändringar av slutenvården som en faktor bakom det nya arbetssättet med ökad samverkan.

och där tycker jag det är fantastiskt hur långt vi har nått, säger Jörn Holm.

Jämfört med flera andra glesbygdslän har centraliseringen av slutenvården varit ganska påtaglig i Gävleborg. Förutom Sandvikens sjukhus har stora neddragningar skett vid Bollnäs sjukhus, bland annat akutkirurgin 2002. Kvar finns Gävle och Hudiksvall som kompletta sjukhus i ett län med omkring 280 000 invånare, där framför allt den norra delen (Hälsingland) har glesbygdskaraktär. Sedan några år drivs Bollnäs sjukhus på entreprenad av Aleris. Patienter med kolorektal cancer från södra Hälsingland skickas på remiss till Gävle sjukhus.

-För några år sedan gjordes en uppdelning som innebär att all ändtarmscancer i Gävleborg behandlas i Gävle. Det rör sig om ett 50-tal nya diagnoser per år. Hudiksvalls sjukhus ansvarar för ett 40-tal nya patienter med tjocktarmscancer årligen och motsvarande antal för Gävle sjukhus är omkring 70 patienter, berättar Thorbjörn Sakari.

Det handlar om en avvägning mellan närheten till vård och att kunna bygga upp vårdteam med mycket erfarenhet av ett visst ingrepp.

”Det är en svår avvägning mellan närheten till vård och att kunna bygga upp vårdteam med mycket erfarenhet av ett visst ingrepp.”

-För oss känns det som en rimlig uppdelning. Även i Gävleborg har det varit en del diskussion kring detta, men jag upplever att det ändå växt fram en acceptans för den här organisationen, säger Thorbjörn Sakari.

TILL AKADEMISKA ELLER KS

Vissa patienter remitteras till Akademiska i Uppsala eller KS i Stockholm. Det gäller bland annat vid spridd coloncancer med lung- och levermetastaser.



Yvonne Söderlind är en av flera kontaktsjuksköterskor vid sjukhuset i Gävle med uppgift att vara tillgängliga för cancerpatienter.



Yvonne Söderlind är en av flera kontaktsjuksköterskor med uppgift att finnas tillgänglig för patienterna. Med 20 års erfarenhet vid sjukhuset har hon upplevt stora förändringar.

–Allt var mer stöpt i samma form tidigare. Nu övervägs olika behandlingsalternativ professionellt och noggrant. Vi har också resurser att ge ett bra omhändertagande nu. Vi fungerar som kontakt och samtalspartner för patienter som känner oro och har en massa frågor, säger Yvonne Söderlind.

Enligt onkologen Marie Zajicova finns ett samarbetsklimat som utmärker Gävle sjukhus.

–Jag märker det väldigt tydligt när jag ser hur det fungerar vid andra sjukhus. Här finns det inte bara ett bra samarbete mellan onkologer och kirurger, utan det är naturligt med både rutiner och informella kontakter med andra specialistläkare. Det är en väldigt kreativ miljö som stimulerar till att hela tiden bli bättre och jag tror också att det bidrag till att skapa en bra utbildningsmiljö för underläkare, säger Zajicova.

Marie Zajicova, onkolog vid Gävle sjukhus.





Röntgenläkaren Stig Wallgren tycker att den tekniska utvecklingen för terapidiskussioner varit fantastisk och bidragit till ökad samverkan mellan olika läkarspecialiteter.

Vi tar hissen nedåt några våningar i sjukhuset för att titta på det videokonferensrum som är bas för MDT-möten. Det är inte utan stolthet som röntgenläkaren Stig Wallgren visar de tekniska möjligheterna för att tillsammans ta del av undersökningsfynd.

-Magnetkameraröntgen, datortomografi och andra fynd ger en komplett bild av en patients tillstånd. Det känns lite som en revolution att kunna sitta ner med kollegor och komma fram till ett beslut, säger Stig Wallgren.

Rent operationstekniskt har förändringarna inte varit särskilt stora, även om det blivit något vanligare med laparoskopi. Det är istället rutiner och samverkan som lagt grund för framstegen i

”I en jämförelse mellan ändtarms- och tjocktarmskirurgi är ändtarm generellt mer komplicerad. Det finns en utveckling mot att landstingen centraliserar de ingreppen och låter tjocktarmscancer handläggas mer lokalt vid mindre sjukhus. ”

Gävleborg, betonar Thorbjörn Sakari. Han fortsätter:

-Sammantaget gör det att vi känner oss väl förberedda när standardiserade vårdförlopp nu införs inom kolorektal kirurgi.

HOPPAS PÅ ALLMÄN SCREENING

I en framtid hoppas Torbjörn Sakari att Landstinget Gävleborg kan bygga vidare på den screening som erbjuds 60-åringar till ett permanent screeningprogram för tidig upptäckt av kolorektal cancer.



Thorbjörn Sakari lyfter fram personalens engagemang som en viktig förklaring till att Landstinget Gävleborg visar goda resultat inom kolorektal cancer.

Vilka förbättringsområden behöver ni jobba med?

–Egentligen allt. Det måste alltid finnas en ambition att nå ännu längre inom de områden där vi gjort framsteg. En punkt där vi absolut måste bli bättre är väntetiderna för endoskopiska undersökningar som har stor betydelse för diagnostik, säger Thorbjörn Sakari.

Att organisationen av kolorektal cancer är känslig visar både debatten i olika landsting och nationellt. I Västernorrlands läns landsting har exempelvis ett principbeslut om att handlägga tjocktarmscancer vid färre sjukhus ännu inte verkställts efter protester och farhågor vid Sollefteå sjukhus, som är landstingets minsta, för att det kan påverka sjukhuset som helhet negativt.

Specialitets- och patientföreningar driver på nationell nivå uppfattningen att operationerna bör centraliseras. Tarm-, uro- och stomiförbundet, ILCO, hänvisar bland annat till internationell forskning om att ett sjukhus behöver 200 nya fall av kolorektal cancer årligen för att upprätthålla personalens kompetens. De volymerna har endast två svenska sjukhus, enligt ILCO. Ytterligare 13 sjukhus når upp till en nivå på minst 100 operationer.

Även statens särskilda utredare om framtidens högspecialiserade vård har pekat på ett samband mellan volymer och vårdkvalitet. För kolorektal kirurgi hänvisar utredaren till en studie från Västmanland, publicerad 2009. Studien pekar på samband mellan centralisering och ökad överlevnad och minskad risk för reoperationer.

ILCO är kritisk mot att SKL börjar i ”fel ände” och försöker centralisera cancervård vid ovanliga diagnoser, istället för att börja med relativt vanliga diagnoser som tjock- och ändtarmscancer.

TREND ATT CENTRALISERA ÄNDTARMSCANCER

Enligt en kartläggning av Svensk förening för kolorektal kirurgi (SFKRK) sticker inte Sverige ut nämnvärt i ett internationellt perspektiv. Det finns länder med mer decentraliserad handläggning, med Schweiz som det mest extrema exemplet, men också länder där centraliseringen varit tydligare. Där har en starkare statlig styrning av hälso- och sjukvård varit en grundläggande faktor.

SFKRK har också konstaterat att centraliseringen i Sverige fått extra fart genom bildandet av regionala cancercentra.

–Det är egentligen omöjligt att ange någon idealisk nivå för hur långt det är rimligt att centralisera. Vinsterna i vårdkvalitet genom att specialisera måste vägas mot att det blir svårare för mindre sjukhus att rekrytera och klara akutsjukvård när man förlorar kirurgisk kompetens, säger Henrik Thorlacius, ordförande för SFKRK.

I en jämförelse mellan ändtarms- och tjocktarmskirurgi är ändtarm generellt mer komplicerad.

–Det finns en utveckling mot att landstingen centraliserar de ingreppen och låter tjocktarmscancer handläggas mer lokalt vid mindre sjukhus. Det är möjligt att det är rätt väg att gå. Säger Henrik.

TEXT: FREDRIK MÅRTENSSON
FOTO: JEANETTE HÄGGLUND

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



En fråga som hör till de svåraste att svara på. Men också kanske den viktigaste när en människa har fått beskedet obotlig cancer. Den måste besvaras, men hur? Ledorden är "man ska göra gott och inte skada." **Åke Andrén-Sandberg**, överläkare, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, reflekterar kring frågan och delar med sig av en lång yrkeserfarenhet.

För varje tänkande människa som får information av sin läkare att cancern inte går att bota infinner sig frågan "Hur lång tid har jag kvar?". Inte sällan är själva cancerinformationen så omtumlande och bedövande att patienten inte kan ställa frågan då beskedet ges, men förr eller senare uppkommer den alltid. Vissa patienter kan sedan formulera frågan i klara ord, medan andra inte vågar fråga rent ut efter-

Hur lång tid har jag

som de är rädda för svaret. Kanske lindar de då in frågan i omskrivningar, men en någorlunda erfaren cancerläkare förstår emellertid att frågan finns där. Hen vet dessutom att svaret inte kan, och inte får, ges i exakta antal dagar eller månader utan kräver ett mer nyanserat svar. Samtidigt är det näst intill ohederligt att säga "det kan ingen veta" eftersom det för patienten är en avgörande fråga. Läkaren har dessutom både kunskap och erfarenhet som kan bidra till en realistisk bedömning.

EN VETTIG FRÅGA

Om jag själv fick cancer, eller om någon av mina närmast anhöriga fick obotlig cancer, är det självklart att prognosen vore en av de viktigaste frågor jag skulle vilja ha svar på för att kunna planera den återstående tiden av livet. Jag skulle ha stor förståelse för att ingen kan säga på veckan hur lång tid jag hade kvar, men jag skulle vilja veta om det rör sig om ett fåtal månader, ett eller flera år. Frågan är vettig. Det är intellektuellt ohederligt att helt avstå från att svara även om man



kvar, doktorn?

inte kan ge precisa besked. Så som jag tänker för egen räkning, så tänker även andra. Det innebär att man måste ge ett genomtänkt svar och betänka att det skall vara för patientens bästa.

Samtalet är sällan lätt och det gäller att komma ihåg att det är patienten som är uppdragsgivaren. Inte läkaren. Den senare kan ha vilka väl genomtänkta principer som helst, men dessa kan ändå behöva vika för en patients speciella behov. Inga patienter är helt lika, och vissa skiljer sig mycket från

det vanliga. Att göra gott och att inte skada är nästan alltid viktigare än att hålla på andra teoretiska principer.

En ytterligare aspekt är att läkaren tycker att det är obehagligt både att tala om för patienten när vederbörande skall dö och att ge besked som är osäkra. I vår utbildning och i livets hårda skola har vi förstått att det kan vara bättre att hålla tyst än att ge sig in på spekulationer som man inte kan stå för. Gång efter annan ser vi också på kvällstidningarnas löpsedlar "doktorn gav mig bara x månader kvar att leva, och

här står jag nu y månader senare”, vilket vittnar om de enskilda fall där ett exakt besked varit fel på mer än ett sätt. Dessvärre är det omvända inte ovanligt heller, det vill säga att läkaren uttryckt förhoppningen om att en tumörsjukdom sannolikt kan botas eller att man åtminstone kan räkna med en betydande överlevnadstid, men patienten försämras snabbt. Både patienten och de anhöriga känner sig lurade av läkaren. När det gäller den enskilda patientens överlevnadstid kan vi aldrig veta något exakt. Trots det är det oftast mer professionellt att inte säga något alls än att förklara hur man skall tänka.

”Det är inte rimligt att inte ge några besked när man som doktor trots allt har en klar uppfattning, men det gäller att ge kloka besked.”

PATIENTENS SITUATION

Som läkare måste man alltid påminna sig om den makt-situation som råder. Läkaren har kunskapen, erfarenheten och är den som bestämmer vad som skall utredas och behandlas. Patienten däremot har bara fragmentariska erfarenheter och oftast ingen verklig kunskap alls utan är helt utlämnad till läkarens goda vilja. Det är lätt att som läkare bli alltför patriarkalisk i svaren på frågan. Den andra extremen är emellertid heller inte rimlig, nämligen att låta patienten bestämma vad och hur en diskussion skall föras. Patienten har inte det underlag som behövs, och riskerar dessutom att panikar-ta fram extrema synpunkter eller på annat sätt poängtera fakta som leder till ensidiga (dåliga) beslut. Som cancerläkare är det extra viktigt att empatiskt försöka sätta sig in i patientens tanke- och uttryckssätt. Läkaren skall vara patientens läkare och advokat på samma gång.

Ur min egen erfarenhet från en skånsk universitetsklinik kan jag erinra mig akademiker som ville ha varenda liten informationsdel som jag kunde prestera, och helst mer än det, medan trygga skånska lantmän inte ville veta av sådan information över huvud taget; ”Det får bli som det bli, det får doktorn sköta.” Att kunna uppfatta vilken information patienten önskar och ge den på ett rimligt sätt är således en viktig uppgift och något som tar många år att lära sig. Dessutom måste cancerläkaren förstå att även när han eller hon gjort sitt allra bästa så blir det fel ibland ändå. Det kan bli fel därför att läkaren missuppfattade situationen eller använde fel ord, eller på grund av att patienten använder läkaren som syndabock. Det är aldrig läkarens fel att en patient drabbats av cancer, men det kan ändå vara en bra lösning att läkaren får

stå som representant för allt elände och låta patienten eller de anhöriga få ur sig sin frustration. Att klara av det är ett tecken på professionalitet.

Ett problem när patienten ställer den raka frågan ”Hur lång tid har jag kvar?” är att oftast vill vederbörande både ha ett sant och ett bra svar samtidigt. Sant i den betydelsen att läkaren verkligen gör sitt bästa för att ge ett så korrekt svar som möjligt, och bra i så mån att patienten i svaret får en stor siffra. En eller ett fåtal månader duger inte. Det skall helst vara ett eller flera år. Om vi då tillägger att ingen människa kan leva utan hopp riskerar ett ärligt svar innebärande en förväntat mycket kort överlevnad att man tar ifrån patienten det lilla och sista hoppet, vilket riskerar att förkorta livet ytterligare. Läkaren har då gjort skada utan att ha gjort något nyttigt.

En ytterligare aspekt är att om man säger till en patient att den genomsnittliga överlevnadstiden vid denna sjukdom är 6, 12 eller 18 månader, så uppfattar patienten att livet skall vara som det är idag i 6, 12 eller 18 månader. De inser ytterst sällan att livets slut inte ser ut som i vilda västern och kriminalfilmer där en person ena stunden är fullt uppegående och mycket levande för att i nästa stund var helt livlös efter att ha blivit skjuten. Cancerpatienternas slut är helt annorlunda. För de flesta innebär den sista delen av livet ett gradvis nedbrytande av kropp och själ där kraftlöshet, trötthet och oförmåga att leva det vanliga livet är det mest framträdande. Sängläge, oförmåga att äta, smärtstillande farmaka och vätsketillförsel är sällan det som patienten inkluderar i sina 6, 12 eller 18 sista månader. Kanske borde man informera om detta, men oftast är den kortare tiden än vad patienten hoppats på, ett tillräckligt tuftt besked för att man inte skall ge ännu mer oönskade besked. I vart fall inte förrän patienten frågar nästa gång.

ALLT ELLER BARA EN DEL?

Som jag i en tidigare artikel pläderat för i denna tidning skall man alltid tala sanning i diskussionerna med patienter och anhöriga. Kommer de på doktorn med att ljuga leder det bara till eländes elände. Man skall tala sanning! Svårigheten uppkommer emellertid när cancerläkaren vet något som patienten skulle ha nytta av att veta men som han eller hon inte ens förstår att fråga efter. Är det då att ljuga att inte säga vad man vet? Det finns dessvärre inget rakt och enkelt svar på detta, men en ledstjärna skall vara att man skall ”göra gott och inte skada.” Att tvinga på en patient obehaglig information om livets slut utan att ge patienten möjlighet att hantera informationen är sannolikt bara skadligt. Med detta menas inte att man skall skydda patienten från att veta obehagligheter men att man måste balansera informerandet utifrån patientens villkor.

TUMÖR UNDER UNDERLÄKARTIDEN

De bästa lärarna som finns när det gäller patientomhändertagande är patienterna själva. Särskilt utlärande blir de om man får möjlighet att följa dem inte bara när de är sjuka utan också i en längre rehabiliteringsfas. När jag var underläkare för länge sedan insjuknade en cirka 50-årig direktör med ventrikelretention och man kunde tidigt konstatera att det rörde sig



Upptäck hur långt
behandlingen
kan nå

IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) eller 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.¹

imbruvica®
(ibrutinib)

IMBRUVICA® (ibrutinib)

▽ 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.

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01XE27. Receptbelagt. **Beredningsform och styrka:** Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart bläck. Varje kapsel innehåller 140mg ibrutinib. **Indikationer:** IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA® är indicerat 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 är olämpliga för immunkemoterapi. **Dosering och administreringsätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Kapslarna ska sväljas hela och tas vid ungefär samma tid varje dag. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. **Trafikvarning:** Du kan känna dig trött eller yr efter att ha tagit IMBRUVICA, vilket kan påverka din förmåga att köra eller använda verktyg eller maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 02/2015. För fullständig produktinformation kontakta Janssen-Cilag AB, www.janssen.se.

IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

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

om en stor, svulstig duodenaltumör som inte gick att operera bort (på den tiden) eftersom tumören givit en kraftig pankreatit samtidigt. Patienten fick det tuffa beskedet att en cancer av detta slag oftast bara gav överlevnad ett par månader. Han var mycket rationell och kallade till sig sin fru och sina barn och berättade hur det var. Man gjorde någon fin resa tillsammans och höll avskedsmåltider. Advokaten skrev om testamentet sedan han sålt sin firma och han blev "avtackad" i Rotary efter det att han i ett eget-föredrag berättat om sin föregående bortgång.

Men han dog inte. Han mårde tvärt om allt bättre och gick upp i vikt igen då han kunde börja äta. Det gick tre månader, det gick sex och så småningom nio. Vid ny duodenoskopi såg man att svulsten krympt ihop och ny utvärdering av histologen gav förklaringen. Det var inte cancer utan Crohns sjukdom i duodenum, som diagnostiserades för första gången på detta sjukhus. Patientens situation blev i detta läge fullständigt ohållbar. Han var arbetslös och familjen och alla vänner hade varit extra snälla i onödan och han kände det som om han lurat alla. Han skiljde sig, sa upp bekantskapen med alla de forna vännerna och flyttade till en annan stad där han startade ett annat företag. Det gick bra för honom, men när jag efter några år av en slump träffade på honom var han fortfarande mycket rationell och kunde förlåta att min överläkare gjort fel, men han var bitter på livet som bestulit honom på många goda år.

Historien berättas för att påpeka hur bräckliga våra kunskaper är trots att vi bemödar oss, respektive att även när vi gör allting rätt blir det fel ibland.

"Man skall alltid undvika att ge besked i siffror och man skall undvika att svara när man träffar patienten första gången."

EN REKOMMENDATION

Hur skall vi då göra? En rekommendation är att all information till patienter skall bedömas från den enskilde patientens synvinkel och måste därför individualiseras. Det finns inte "one size fits all." Det innebär också att det nästan är omöjligt att ge överlevnadstider innan man lärt känna patienten ordentligt. Det gör man inte på ett kort mottagningsbesök el-

ler på en avdelning där man just givit ett för patient och anhöriga katastrofalt besked. Man känner inte patienten tillräckligt väl.

När jag får frågan brukar jag alltid först betona att det är en vettig fråga som jag skall göra mitt bästa för att besvara. Sedan säger jag att vi har mycket och bra statistik på överlevnadstid vid just denna sjukdom. Jag upplever det som viktigt att patienten förstår att vi besitter en massa kunskap. Alla patienter vill bli behandlade av kunniga läkare. Jag förtydligar att detta gäller för genomsnittspatienter, inte för den person som jag har framför mig just då. Jag brukar därefter fråga hur lång en människa är, och vi kan sedan komma överens om att det finns ett genomsnittsmått men att variationen ligger mellan någon meter och 2,40 meter och att det blir lite fånigt att tala om en genomsnittsmänniskas längd när man egentligen talar om en specifik person.

Sedan brukar jag peka på någon vägg och säga: "Låt oss låtsas att det springer några löpare förbi där och att jag nu tar en bild. Klick! Sedan visar jag dig bilden och frågar hur fort de springer." Patienten tittar då lite frågande och säger oftast att det är svårt att säga. Då går jag vidare. "Nu låtsar vi att det är samma löpare och jag tar en bild nu; Klick! och en bild nu; Klick! och sedan får du båda bilderna och vet att det är två sekunder emellan dem. Kan du säga hur fort de springer nu?" Patienterna brukar då lysa upp lite eftersom de då förstår att med dessa data så kan man räkna ut hastigheten och de förstår då den aktuella allegorin. Då rundar jag av med: "Precis så är det. Just nu har jag en ögonblicksbild av dig och din sjukdom och då är det mycket svårt att säga något klokt om hur man skall tänka för att besvara frågan om hur länge du kommer att leva. Risken är stor att man säger något som är alldeles fel i just ditt fall. Men, ge mig lite uppföljningstid. När jag vet hur du svarar på smärtstillning, bättre mathållning och behandling av andra symtom, kanske onkologisk behandling, så har jag ett helt annat underlag och kan ge dig mitt bästa svar. Så, fråga igen när både du och jag vet mer!"

Det är bara en del av patienterna som frågar igen eftersom de själva får en uppfattning genom att se sitt eget förlopp. De som frågar i ett senare skede får alltid någon form av svar av mig som de kan ha nytta av, exempelvis "kort", "längre än jag trodde från början" eller "jag tror att vi kommer att diskutera den här frågan i höst igen." Aldrig några siffror, men ändå någon form av besked som patienten kan förhålla sig till på ett rimligt sätt och kan ha nytta av.

Det är inte rimligt att inte ge några besked när man som doktor trots allt har en klar uppfattning, men det gäller att ge kloka besked. Kloka ur patientens synvinkel. Man skall alltid undvika att ge besked i siffror och man skall undvika att svara när man träffar patienten första gången. När man lärt känna patienten och följt utvecklingen ett tag är det både lättare att svara och att veta vad som är rätt svar. Att bara ducka för frågan är fel.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, ÖVERLÄKARE, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE
AKE.ANDREN-SANDBERG@KAROLINSKA.SE



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



FOTO: NICLAS AHLBERG

”Vi måste få igång användningen

Varje dag dör tio svenskar i lungcancer. De senaste årens forskningsgenombrott inom diagnostik och behandling av lungcancer med immunterapi ger dock patienterna nytt hopp. Men kommer de att få tillgång till de nya behandlingarna? Detta diskuterades på seminariet ”Lungcancer – från dödsdom till framtidshopp” som Bristol-Myers Squibb arrangerade i Almedalen i somras. **Fredrik Hed** redogör här för vad som sades.

Varje år drabbas ungefär 3800 människor av lungcancer i Sverige. Ungefär lika många dör varje år av sjukdomen. Lungcancer är den femte vanligaste cancerformen i Sverige och bara 15 procent av de drabbade lever efter fem år. Enligt Cancerfondsrapporten 2015 är det den cancersjukdom som dödar flest människor.

Rökning är, hos närmare 90 procent av dem som insjuknat, orsaken till sjukdomen. I 10-20 procent av fallen har det med arbetsmiljön att göra, även att utsättas för radongas kan bidra, enligt Klas Kärre, professor i immunologi vid Karolinska Institutet och ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd.

– Men ibland kan vi inte förklara varför en ung, icke-rökare insjuknar. Det kan bero på dagliga mutationer i celler-

na som kroppen inte kan laga, men vi vet inte med säkerhet orsaken.

I sitt arbete med att förebygga lungcancer har Cancerfonden ett visionärt mål om ett tobaksfritt Sverige år 2025. Ett första steg kan vara att minska exponeringen av tobaksförpackningar.

– Forskning visar att ett förbud mot exponering av tobaksförpackningar minskar förekomsten av lungcancer, framför allt bland unga. Här har exempelvis Australien och Kanada kommit mycket längre än Sverige, fortsatte Klas Kärre.

Hösten 2014 skrev Roger Henriksson, professor och överläkare i onkologi och chef för Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, en debattartikel på DN Debatt, ”Screening av lungcancer kan rädda 500 liv per år”.

– Amerikanska studier visar att vi ska screena högriskgrupper. De som är eller har varit storrökare och de som är i åldersspannet 50-70 år hör dit, sa Roger Henriksson vid seminariet.

Socialstyrelsen tillsatte en utredning. Roger Henriksson tillade att det snart publiceras en studie i ämnet som gjorts i Europa.

KOMBINERA NYA OCH GAMLA BEHANDLINGAR

De traditionella behandlingarna är operation, strålning och cellgifter. 1997 kom de första målstyrda behandlingarna. De erbjöd mer skräddarsydd och individualiserad behandling, längre liv men annorlunda biverkningar.

– Det allra senaste är immunterapi som hjälper kroppens eget immunför-

svar att bekämpa bakterier, virus eller andra sjukdomar, sa Signe Friesland, överläkare vid onkologiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset.

Malignt melanom är det område där forskning och behandling har kommit längst med immunterapi. Nu testas det inom många olika cancersjukdomar, bland annat lungcancer.

– Tack vare vårt immunförsvar lagar kroppen hela tiden små tumörer, men ibland misslyckas immunsystemet och då lagas det inte som det ska. Nu har vi en ny pusselbit att lägga till de andra behandlingarna vid lungcancer. För att lyckas med detta måste vi samarbeta och kombinera gamla och nya behandlingar, sa Signe Friesland.

– Hur ska plånboken räcka? undrade Susanne Hobohm, moderator för seminariet och själv överlevare i lungcancer.

– För att den ska göra det måste vi göra likadant över hela landet. Ett exempel är Zytiga, vid prostatacancer, där vissa landsting sa nej och andra sa ja till att använda det. Det är helt orimligt, svarade Dag Larsson.

– Där lyckades landstingen, via NT-rådet, gemensamt förhandla ner priset så att alla landsting kan använda det. Vi vill ha in nya läkemedel, men vi tycker inte att industrin ensamt ska få sätta priset. Vi måste därför diskutera med industrin, sa Dag Larsson.

Dag Larsson påpekade också att vi har mycket att lära av Danmark. Vi måste arbeta med strukturerade vårdförlopp inom cancervården. Och vi ska vara

dess läkemedel. Vad gör vi då? undrade Katarina Johansson, ordförande i Nätverket mot cancer.

– Vi har en förfärlig sjukdom där dödligheten avgörs av slumpen. Vi har 98 nya läkemedel på gång in i USA för behandling av lungcancer, samtidigt har vi också en begränsad plånbok. Hur ska den ekvationen gå ihop och varför är dessa läkemedel så dyra? frågade Susanne Hobohm.

– Läkemedelskostnadernas andel av de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna är cirka nio procent. Cancerläkemedlens andel av de totala läkemedelskostnaderna är cirka tio procent. Så vi pratar egentligen om något som är 0,9 procent av alla pengar vi lägger på sjukvård i Sverige. Sett ur ett sjukvårdsperspektiv är detta inget problem, men sett till priset per

av nya läkemedel”

TAR TID INNAN NYA MEDICINER ANVÄNDS INOM VÅRDEN

Vården, myndigheter och organisationer får ofta kritik för att det tar lång tid i Sverige för nya behandlingar att tas upp och användas.

– I Sverige har det länge rått en försiktighetsprincip. Men det håller på att ändras. Vi arbetar nu för att alla 21 landsting och regioner ska göra likadant. Det pågår diskussioner mellan staten, SKL (Sveriges Kommuner och Landsting), regioner, landsting och TLV (Tandvård och läkemedelsförmånsverket) kring hur vi ska göra på bästa sätt, förklarade Dag Larsson, oppositionslandstingsråd (s) i Stockholms läns landsting och nyvald ordförande i SKL:s sjukvårdsdelegation.

försiktiga med att ha ett lokalt kostnadsansvar på klinikerna för nya dyrare läkemedel.

– Jag tror att det måste finnas pengar avsatta på annat håll för dessa behandlingar, sa Dag Larsson.

DYRA MEDICINER ÄR ETT PROBLEM

Seminariet avslutades med ett panelsamtal på temat:

”Hur ska de nya cancerbehandlingarna nå patienterna?”

Här följer några spridda röster från samtalet:

– Jag blir rädd när jag tänker hur detta ska lösas utan att det skjuts till mer medel. Det är positivt att landstingen kommer överens, men om inte pengarna finns kan det betyda att ingen får

behandling är det mycket pengar. Det är en utmaning, sa Anders Blanck, vd för Läkemedelsindustriföreningen.

Det som driver kostnaderna är de årtal av forskning som krävs för att ta fram ett nytt läkemedel.

– Idag kostar det i snitt cirka 2,5 till fyra miljarder dollar för att ta fram ett nytt läkemedel, förklarade Anders Blanck.

Anders Blanck fick delvis stöd av Dag Larsson.

– Sjukvården kommer inte braka ihop av detta. Läkemedelskostnaderna är inte den tyngsta och avgörande posten i framtidens sjukvård. Men vi måste se över hur vi inför nya läkemedel och bli bättre på att snabbare införa dem. Vi måste också se över hur det statliga läkemedelsanslaget ser ut, hur vi kan stimulera införandet av nya läkemedel och att landstingen gemensamt ser till att det är en vettig prislapp. De nya hepatit C-läkemedlen är ett bra exempel, där har landstingen diskuterat ihop sig och kan hantera dessa. Jag är inte så alarmistisk och orolig.

Roger Henriksson, chef för Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, me-

”Snabb diagnos tillsammans med rätt vård i rätt tid. Det kommer rädda liv, menade Katarina Johansson, ordförande Nätverket mot cancer.”

nade att trots att det tar lång tid och kostar mycket pengar att ta fram nya läkemedel, måste läkemedelsföretagen anpassa sina priser efter verkligheten.

– Ska ett bolag som har forskat fram livsavgörande mediciner ha samma vinstmarginaler som bolag i andra branscher? frågade Roger Henriksson.

Anders Blanck svarade att industrin har tagit sitt ansvar.

– Vi är den bransch som har de striktaste etiska reglerna för marknadsföring bland alla branscher. Det är en utmaning hur vi i denna miljö tar fram nya läkemedel. Vi öser miljarder över forskningen och måste se till att de nya innovationerna kommer patienterna till del. Om det vore fantastiskt enkelt att ta fram nya läkemedel skulle riskkapitalisterna stå i kö för att investera, men det gör de inte.

Han fick medhåll från Klas Kärre på Cancerfonden.

– När EMA har godkänt ett läkemedel, det finns ett pris och läkemedlet har visat patientnytta, då ska det ut till patienterna utan vidare försening. Då är det bättre att det initialt finns statliga pengar anslagna till den första användningen. Ju tidigare läkemedel kommer i bruk desto bättre är det. Då kan vi se vem som svarar på behandlingen och lära oss vem som ska ha respektive behandling.

– Samtidigt måste vi kräva en mycket bättre uppföljning av behandlingarna än idag, bland annat därför att de nya immunterapierna har en del svåra biverkningar, fortsatte Klas Kärre.

DET DRÖJER INNAN NYA MEDICINER NÄR PATIENTERNA

Tommy Björk, som är ordförande i patientföreningen Stödet, tyckte inte att det är rimligt att det tar flera månader att få tillgång till nya läkemedel efter att de blivit godkända av myndigheterna. Patienter i många andra länder får det samma vecka som det godkänns.

– Vi har ju medlemmar som hör av sig och undrar om de ska åka utomlands för att få behandling.

Signe Friesland menade att det som är viktigast för henne när hon sitter med patienterna är att hon inte ska behöva

"LUNGANCER – FRÅN DÖDSDOM TILL FRAMTIDSHOPP"

Program

SKA SLUMPEN FÅ AVGÖRA MÖJLIGHETEN TILL TIDIG UPPTÄCKT?

Klas Kärre, ordförande Cancerfondens forskningsnämnd, Roger Henriksson, chef för Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, Tommy Björk, ordförande Lungcancerförbundet Stödet.

REVOLUTIONEN INOM IMMUNONKOLOGI GER CANCERPATIENTER NYTT HOPP

Signe Friesland, överläkare vid onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Dag Larsson (s), oppositionslandstingsråd Stockholms läns landsting och ordförande i sjukvårdsdelegationen SKL.

DEBATT – HUR SKA DE NYA CANCERBEHANDLINGARNA NÅ PATIENTERNA?

Katarina Johansson, ordförande Nätverket mot cancer, Anders Blanck, vd Läkemedelsindustriföreningen, Roger Henriksson, Dag Larsson, Klas Kärre, Tommy Björk och Signe Friesland.

"Onkologin har aldrig varit mer spännande och utmanande än den är nu. Det är bara att samarbeta och ta för sig så blir det bättre, sa Signe Friesland, överläkare vid onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset."

fundera på sjukhusets eller landstingets ekonomiska situation.

– Jag ska kunna välja det läkemedel jag tycker är bäst oavsett kostnaden. Alla läkemedel fungerar inte på alla patienter.

Roger Henriksson kände sig förhoppningsfull inför framtiden.

– Vi har regionala cancercentra för att vården ska bli jämlik. Vi måste alla samarbeta för att råda bot på skillnaderna och vi som arbetar i vården måste bidra till att åtgärda bristerna.

De andra deltagarna fyllde i.

– Vi måste få igång användningen av nya läkemedel. Det kommer att generera ny forskning och nya idéer, sa Klas Kärre.

– Vi har bestämt oss för att vi ska vara världsledande i Sverige, men vi

måste fila på detaljerna, sa Anders Blanck.

– Onkologin har aldrig varit mer spännande och utmanande än den är nu. Det är bara att samarbeta och ta för sig så blir det bättre, sa Signe Friesland.

– Snabb diagnos tillsammans med rätt vård i rätt tid. Det kommer rädda liv, menade Katarina Johansson, ordförande Nätverket mot cancer.

Dag Larsson påpekade att vi är bättre på att hantera läkemedel idag än tidigare. Tillsammans med industrin ska vi bli bättre på att introducera nya läkemedel också. Men han nöjde sig inte med det.

– Genom att introducera strukturerade vårdkedjor kommer vi att få en fantastisk cancervård framöver, avslutade Dag Larsson.

FREDRIK HED, MEDICINJOURNALIST



WEBBSÄND TERAPIINRIKTAD UTBILDNING

PD-1-hämmare i klinisk praxis vid avancerat melanom

– framsteg, nya utmaningar och vikten av kunskap
över specialistgränserna nu och i framtiden

Varmt välkommen till en utbildningsserie online om immunterapi sett från olika perspektiv

TORSDAG 10 SEPTEMBER 12.15–13.00

Nivolumab clinical data and learnings from clinical practice

*Georgina Long, Associate Professor of Melanoma Biology and Translational Research,
Melanoma Institute Australia and The University of Sydney*

Moderator: Gustav Ullenhag, Överläkare och Docent vid Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala

TISDAG 22 SEPTEMBER 15.30–16.15

Hur kan man med immuncheckpoint-hämmare hjälpa
immunförsvaret att upptäcka och attackera cancer?

Rolf Kiessling, Professor i experimentell onkologi vid Karolinska institutet och Överläkare vid Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset i Solna

TORSDAG 8 OKTOBER 15.30–16.15

Identifiera och hantera immunrelaterade gastrointestinala biverkningar

Jan Marsal, Specialistläkare vid Gastrokliniken, SUS i Lund

TORSDAG 5 NOVEMBER 15.30–16.15

Identifiera och hantera immunrelaterade endokrina biverkningar

*Helena Filipsson Nyström, Docent vid Sahlgrenska Akademien Göteborgs Universitet och Överläkare
endokrinologi vid medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg*

TORSDAG 26 NOVEMBER 15.30–16.15

PD-1-hämmare vid behandling av avancerat melanom

Ana Carneiro, Överläkare vid Skånes Onkologiska Klinik, SUS i Lund



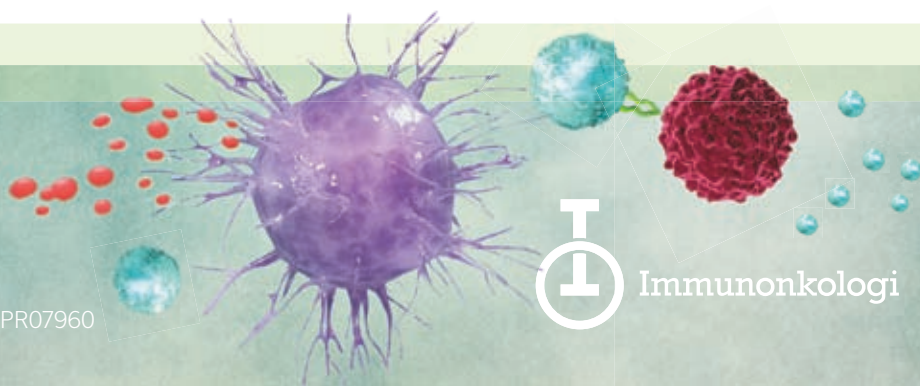
Utbildningen syftar till att besvara frågeställningar kring vilken plats PD-1-hämmare har vid behandling av avancerat melanom, hur den nyligen godkända PD-1-hämmaren OPDIVO (nivolumab) fungerar, vad patienten kan förvänta sig för resultat av behandlingen, hur uppföljning av patienten bör ske för en säker vård och hur samarbete över specialistgränserna kan se ut för hantering av immunrelaterade biverkningar. Utbildningen vänder sig till dig som på något sätt kommer i kontakt med patienter som behandlas med eller kan vara aktuella för en behandling med PD-1-hämmare. Förhoppningen är att du ska få praktiska och konkreta råd som du kan använda i klinisk praxis.



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE

JULI 2015 1506SE15PR07960



Immunonkologi

Sök anslag från Cancerfonden

- Postdoktortjänst, 3 år
- Junior Investigator Award, 6 år
- Senior Investigator Award in honour of Eva & Georg Klein, 6 år
- Junior Clinical Investigator Award (50%) 2 x 3 år *Nyhet!*
- Senior Clinical Investigator Award (50-70%) 2 x 3 år *Nyhet!*
- Forskarskola, 3 år

Sista ansökningsdatum är den 1 oktober 2015.

Läs mer på cancerfonden.se/forskning



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 aktuell 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.