

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Nya behandlingsmöjligheter
vid metastaserad njurcancer**

REFERAT

San Antonio Breast
Cancer Symposium

PARP-hämmare i nybehandling av
KASTRATIONSRESISTENT PC

Nya preparat och Pseudoprogress
VID LUNGCANCER

Tidig och djup remission följt av fyra år utan behandling.^{1,2} Vad kan det betyda för din patient?

Utöver den närmast dubblerade progressionsfria överlevnaden (PFS), når patienter som får en kombination av Gazyvaro ▼ och klorambucil, en tidigare och djupare molekyllär remission än de som patienter som får motsvarande kombination med MabThera.^{1,2}

De patienter som får Gazyvaro och klorambucil kan dessutom se fram emot 45,1 månader utan behandling.²

Vad skulle närmare fyra års frihet från behandling innebära för din patient?



GAZYVAROTM
obinutuzumab

Referenser: 1. Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370(12):1101-10. 2. Goede V et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015; 29:1602-1604. doi:10.1038/leu.2015.14. 3. NLT-gruppen. Rekommendation 2014-10-07 <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer-av-NLT-gruppen/>

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 Rx, EF. Senaste produktresumé uppdaterad 2015-05-21. Indikation: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). **För priser och fullständig information** se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. **Hälsö- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.** Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.medinfo@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.



Behandling med immunterapi fortsätter att öka

Det har knappast undgått någon att immunterapin utvecklas snabbt med godkännande av nya indikationer för fler och fler cancersjukdomar. Vi speglar den utvecklingen. I det här numret kan du dels läsa om vikten av att känna till vad pseudoprogres är, dels en genomgång av de vanligaste biverkningarna och vilken handläggning som är lämplig vid lungcancer. I detta nummer har vi referat från San Antonio Breast Cancer meeting och Svensk bröstoncologisk förenings höstmöte. Du kan även läsa om ett nytt sätt att använda PARP-hämmare vid kastrationsresistent prostatacancer, nya behandlingsmöjligheter vid metastaserad njurcancer och lite till.

Jag fortsätter att uppmuntra till att du hör av dig om du åker på internationella och nationella kongresser eller möten och kan tänka dig att skriva ett referat. Vi vet att det uppskattas om man själv inte kan vara på plats. Ett litet arvode utgår för publicerade texter.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

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

redaktionsråd



Hans Häggglund
Överläkare, Docent
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar
Akademiska sjukhuset
Uppsala



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Docent
Lunds universitet
Consultant Urological Surgeon
Cambridge University
Hospital, UK

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 8600 exemplar

ACT IN TIME

Vid mCRC:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant överlevnadsvinst i två fas III-studier^{2,3}
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering^{2,4}
- För mCRC rekommenderat i 3:e (4:e) linjen⁵

Vid GIST:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie⁶
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering⁶
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen⁷

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** juni 2015. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.MKT.06.2015.1710

Referenser: 1. Stivarga produktresumé, 2014. 2. Grothey A et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li et al. Annals of Oncology 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl 193.232. 4. De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.

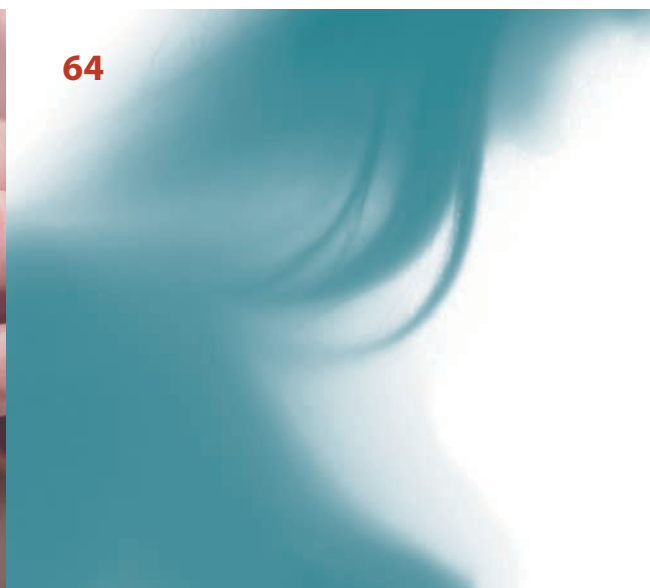


Bayer

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

Stivarga®
(regorafenib) tablets

innehåll



Bröstcancer

Nya genetiska upptäckter
om spädbarnsleukemi 14
Anna Andersson

BOF's höstmöte 2015 42
Elisabet Lidbrink

Senaste nytt inom bröst-
cancerforskningen 64
Sara Margolin

Prostatacancer

Neoadjuvant kastration
vid PC 18
Firas L. Tarish

PARP-hämmare i ny behandling
av kastrationsresistent PC 60
Thomas Helleday

Lungcancer

Nya preparat vid lungcancer 26
Georg Holgersson

Pseudoprogres vid
lungcancer 56
*Jonas Nilsson, Michael Bergqvist och
Stefan Bergström*

Psykosocial onkologi

Ge extra stöd till ängsliga
patienter 32
John Magnus Roos

Var som vanligt! 36
Eva-Maria Strömsholm

Njuncancer

Nya behandlingsmöjligheter vid
metastaserad njuncancer 38
Annika Håkansson

Biobank

Nya möjligheter till individ-
anpassad sjukvård 72
Sofia Waldemarson

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8



Hon är fortfarande här.

Avastin i front line förlänger tiden till återfall vid avancerad ovarialcancer¹.

Referenser:

1. Burger et al. NEJM 2011 Perren et al. NEJM 2011

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2015-10-22)

Indikationer: Metastaserad kolorektalcancer: i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Metastaserad bröstcancer: första linjens behandling i kombination med paklitaxel. Första linjens behandling i kombination med capecitabin till patienter där taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Inoperabel, metastaserad eller recidiverad NSCLC: första linjens behandling i kombination med platinumbaserad kemoterapi. Avancerad och/eller metastaserad njurcancer: första linjens behandling i kombination med interferon alfa-2a. Avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer: primärbehandling i kombination med karboplatin och paklitaxel, eller som behandling efter första återfall av platinumkänslig sjukdom i kombination med karboplatin och gemcitabin för patienter som inte tidigare fått behandling med VEGF-hämmare. Avastin är även godkänd för behandling vid platinumresistent, recidiverande, sjukdom i kombination med paklitaxel, topotecan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som fått högst två tidigare kemoterapiregimer, och ingen tidigare behandling med VEGF-hämmare. Kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer: i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotecan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, 100 mg bevacizumab i 4 ml och 400 mg bevacizumab i 16 ml.

För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 1200. SE.AVA.1601.01



AVASTIN®
bevacizumab



Anhöriga till cancerpatienter är i stort behov av stöd

En ny studie genomförd av Janssen i samarbete med Europeiska prostatacancerförbundet, EUOMO, visar att anhörigas psykiska hälsa påverkas mycket negativt när deras partner får prostatacancer. Oro och rädsla för att mista en familjemedlem påverkar livskvaliteten.

Av de svenska anhöriga som deltog i undersökningen upplever cirka 80 procent att den hjälp och det stöd som erbjuds från sjukvården inte är tillräckligt. Detta påverkar i sin tur livskvaliteten, anser de tillfrågade. För många kommer diagnosbeskedet som en chock. Idag kan den som drabbas få hjälp av en psykolog för att vända sin ångest till något som är hanterbart men detta är inget som sjukvården erbjuder anhöriga. Många kvinnor behöver stöd och en möjlighet att prata med någon om deras partners sjukdom. Något som inte fungerar idag, visar undersökningen.

Syftet med undersökningen har varit att kartlägga hur livskvaliteten hos anhöriga påverkas av en prostatacancerdiagnos och på så sätt kunna identifiera hur vården och bemötandet kan förbättras.

Källa: Janssen.

Positivt utlåtande om LONSURF för refraktär metastaserande kolorektalcancer

EMAs vetenskapliga kommitté CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) har lämnat ett positivt utlåtande där man rekommenderar LONSURF (trifluridin/tipiracil), tidigare känt som TAS-102, för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) som tidigare behandlats med, eller inte anses lämpliga för behandling med tillgängliga behandlingsalternativ.

Det positiva utlåtandet från CHMP baseras på data från RECURSE, en internationell, dubbelblind placebokontrollerad fas 3-studie som undersökte effekt och säkerhet hos LONSURF, plus bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC) jämfört med placebo plus BSC, hos 800 patienter med tidigare behandlad mCRC. Studien uppnådde det primära effektmåttet avseende totalöverlevnad (OS). Sammanlagt minskade risken för död med 32 procent jämfört med BSC (HR=0,68; 95 procent KI: 0,58–0,81 p<0,001). OS i median förlängdes med 1,8 månader (OS i median var 7,1 månader för LONSURF och 5,3 månader för placebo).

Källa: Servier.

Stort folkligt stöd för en tuffare tobakslagstiftning

Undersökningen som Demoskop genomfört på uppdrag av Cancerfonden visar att:

- Tre av fyra anser att det är viktigt att minska rökningen.
- Tre av fyra tillfrågade efterlyser åtgärder om förbud mot rökning på offentliga platser; såsom lekplatser, hållplatser och uteserveringar.
- Två av tre är positiva till ett exponeringsförbud, vilket innebär att cigarettpaketerna förvaras utom synhåll i butikerna. Störst stöd har den här åtgärden bland personer under 30 år. Bland rökare stöder fyra av tio ett exponeringsförbud.
- Fyra av tio är positiva till neutrala cigarettförpackningar. Det betyder att alla förpackningar, oavsett varumärke, har samma färg och typsnitt och är utan dekorationer.
- Flera länder har gått före och visat att åtgärder som exponeringsförbud och rökförbud på offentliga platser har stor effekt.

”För att vi ska kunna nå målet om ett rökfritt Sverige 2025 och därmed rädda tusentals liv, krävs en restriktivare tobakslagstiftning”, säger Ulrica Sundholm, intressepolitiskt sakkunnig på Cancerfonden.

Undersökningen är utförd av Demoskop och omfattar totalt 5 361 intervjuer som genomförts med personer mellan 18 och 89 år under perioden 3-10 februari 2016.

Källa: Cancerfonden.



Två positiva rekommendationer för Opdivo

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, CHMP, rekommenderar att Opdivo (nivolumab) godkänns för två nya indikationer. Dels för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter behandling med kemoterapi, dels för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC) efter tidigare behandling. Båda indikationerna stöds av fas 3-studier där Opdivo har uppvisat fördel i överlevnad jämfört med dagens standardbehandling.

Källa: Bristol-Myers Squibb.

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



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



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

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Behandling av patienter med avancerade neuroendokrina tumörer utgående från midgut eller av okänd primär lokalisering där tumör av icke-midgut typ har uteslutits. Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom. Behandling av patienter med akromegali när kirurgisk behandling är olämplig eller ineffektiv, samt under interimsperioden till dess strålbehandling fått full effekt. Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom, när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling, hos patienter för vilka kirurgi är olämplig, hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen 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. För tumörkontroll vid NET rekommenderas 30 mg var fjärde vecka. **Varningar och försiktighet:** Oktreotid kan bland annat påverka leverfunktion, sköldkörtelfunktionen, glukosmetabolism, hjärta-kärl, gallblåsan, fertilitet. För fullständig information se produktresumé. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2015-08-19. ATC-kod H01CB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid 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. **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5mg och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion, för ytterligare information se, www.fass.se. Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2015-02-26.

Subvention för Stivarga vid GIST

TLV har beviljat Stivarga (regorafenib) subvention vid behandling av GIST, gastrointestinal stromacellstumör, för patienter där tumören fortsatt att växa trots tidigare behandlingar. Stivarga är det första godkända behandlingsalternativet i denna linje för den här gruppen svårt sjuka patienter.

– Vi vet att de idag godkända behandlingarna vid avancerad GIST fungerar i cirka två till tre år. Goda erfarenheter finns från flera andra multikinashämmare som i Sverige ofta används "off label" vid GIST. Det är glädjande att en av dessa nu är godkänd och subventionerad baserat på en klinisk studie (GRID1), säger Mikael Eriksson, överläkare vid Skånes onkologiska klinik i Lund och sekreterare i Skandinaviska Sarkomgruppen.

GIST är ett så kallat mjukdelssarkom i mag-tarmsystemet. I Sverige diagnosticeras cirka 135 patienter årligen och omkring 35 av dessa beräknas kunna dra nytta av behandling med Stivarga. Till skillnad från många andra cancerformer svarar patienter med GIST inte på behandling med cellgift. Standardbehandlingen är istället riktad direkt mot tumören och gör att tillväxten av tumörcellerna bromsas. Det behövs fler behandlingsalternativ för patienter där tumören växer trots tidigare och pågående behandling.

Källa: Bayer.

Cytostatika och immunterapi jämförs i banbrytande lungcancerstudie

Lungcancer är fortfarande den dödligaste cancerformen i Sverige. En orsak är att sjukdomen ofta upptäcks sent när den hunnit sprida sig. Tidigare har cytostatika varit förstahandsval vid den vanligaste formen icke-småcellig lungcancer. Nu startar den första studien i världen där cytostatika jämförs med två sorters immunstimulerande läkemedel.

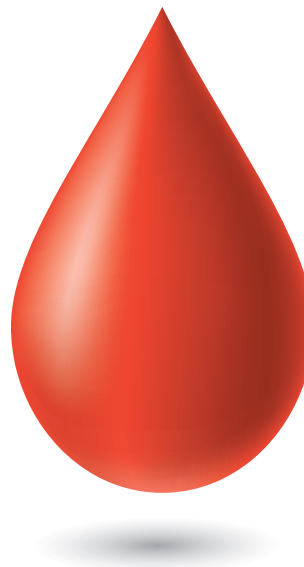
– Immunterapi har nyligen visat sig vara effektivt som första behandling mot malignt melanom och studeras just nu intensivt vid flera andra cancerformer inklusive lungcancer. Ett syfte med den nya studien är att se om en kombination av två olika immunstimulerande läkemedel som första behandling ger bättre resultat än cytostatika mot metastaserad icke-småcellig lungcancer, säger Magnus Lindskog, läkare på onkologikliniken och ansvarig för studien på Akademiska sjukhuset.

Förhoppningen är att den nya behandlingsformen både kan bromsa sjukdomsförloppet och öka livslängden. En viktig del av studien är även att undersöka biverkningar och livskvalitet hos patienterna.

Förutom Akademiska medverkar i Sverige Karolinska universitetssjukhuset, Linköpings universitetssjukhus och Mälarsjukhuset i Eskilstuna. De immunterapeutiska läkemedel som ingår i studien är PD-L1-hämmare och CTLA-4-hämmare. Dessa påverkar kroppens T-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar som normalt aktiveras när cellerna angrips av virus. De är även en viktig del av vårt försvar mot cancer.

– Vid lungcancer är T-lymfocyterna bakbundna av cancercellerna. Den nya behandlingen syftar till att ta bort "bromsen" och öka möjligheterna för T-lymfocyterna att attackera metastaser, säger Magnus Lindskog.

Källa: Akademiska sjukhuset.



Venetoclax mot leukemi beviljas status som sär läkemedel

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har beviljat läkemedelssubstansen venetoclax status som sär läkemedel, så kallad orphan drug, för behandling av den allvarliga blodcancerformen akut myeloisk leukemi (AML). Det innebär bland annat att läkemedlet bedöms fylla ett stort medicinskt behov för behandling av en patientgrupp där det idag finns få alternativ. Syftet med att bevilja status som sär läkemedel är att kunna diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande sjukdomar som drabbar högst fem av 10 000 personer i EU årligen. För att få status som sär läkemedel krävs även att det saknas tillfredställande behandling och att det nya läkemedlet bedöms innebära en betydande fördel för berörda patienter.

Venetoclax är en BCL-2 hämmare. BCL-2 är ett protein som förhindrar apoptos (programmerad celledöd) hos vissa typer av celler, bland annat lymfocyter. Substansen har utvecklats för att blockera effekten av BCL-2 proteinet. Just nu pågår fas 3-studier med venetoclax för behandling av flera olika cancerformer, bland annat för patienter som fått återfall i KLL (kronisk lymfatisk leukemi). I Sverige pågår fas 3-studier med venetoclax på tre kliniker; Sunderbyns sjukhus i Luleå, Akademiska sjukhuset i Uppsala och Skånes Universitetssjukhus i Lund.

Källa: Abbvie.

Positivt EMA-utlåtande för avelumab mot merkelcellskarcinom

Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) kommitté för sär läkemedel har lämnat ett positivt utlåtande om att ge även avelumab status som orphan drug (sär läkemedel) för behandling av merkelcellskarcinom, en sällsynt, aggressiv typ av hudcancer. Avelumab är en helt human anti-PD-L1 IgG1 monoklonal antikropp som för närvarande genomgår kliniska prövningar. Avelumab utvecklas inom ramen för det samarbete som Pfizer och Merck har inom området immuonkologi.

Merkelcellskarcinom (MCC) drabbar varje år cirka 2 500 nya patienter inom EU, inklusive 50 patienter i Sverige. Ännu finns ingen godkänd behandling specifikt för metastatisk MCC.

Källa: Pfizer



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

Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdoms-
progression signifikant och reducerar risk för död vs
placebo hos patienter med mCRPC som är kemonäiva
eller som behandlats med kemoterapi.¹⁻³

Xtandi®
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC 30.11.2015. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. 3. Scher et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187–1197.

▼ 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 asymptomatiska 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 forskrivare 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 18.12.2015 och baserad på produktresumé daterad 30.11.2015. För ytterligare information, se www.fass.se, XTA-141825-SE 12.2015

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

Ögonrörelserna påverkade hos f.d. barncancerpatienter

Merparten av alla barn som får cancer kan idag räddas till livet. Sjukdomens bot har dock ett pris, en del av överlevarna får varaktiga men av behandlingen. En studie från Lunds universitet visar nu att vissa vanliga cellgifter försämrat ögonen hos barncanceröverlevare på ett sätt som tyder på att centrala nervsystemet påverkats. Det är inte själva synskärpan som skadats hos de före detta patienterna, utan ögonmotoriken, ögonens förmåga att följa rörliga föremål.

– Hos de flesta av dessa personer kunde vi se att ögonen inte flyttade sig mjukt och jämnt, utan ryckigt och hackigt. Sådana ögonrörelser gör det svårare att fokusera på saker som rör sig, vilket man gör till exempel i trafiken. Det kan också leda till huvudvärk och yrselkänslor, säger Per-Anders Fransson, docent vid Lunds universitet.

Studien omfattade 23 barncanceröverlevare, idag mellan 20 och 30 år, som jämfördes med 25 jämnåriga friska personer. Det var bara få i den första gruppen som var helt besvärsfria när det gällde synrubbingar, huvudvärk och känslor av ostadighet. Graden av problem visade sig hänga samman med graden av påverkan på ögonmotoriken, vilket tyder på att cellgifterna haft en effekt på centrala nervsystemet.

Det har i gått genomsnitt 15 år för dem som deltog i studien, sedan de behandlades för sin cancer. Om några av dem haft biverkningar som nu klingat av kan studien inte avgöra, men klart är att flertalet fortfarande lider av behandlingens effekter. Åldern vid behandlingen verkar spela en viktig roll. De som var yngst vid behandlingen har påverkats mest.

Eftersom de som överlevt barncancer kan ha besvär inte bara med balans och syn utan även med till exempel hjärta och kärl, fertilitet, tillväxt och kognition, söker de sig antagligen runt inom vården på jakt efter hjälp. Om det fanns ett bra system för diagnostik och uppföljning kunde de i stället få rätt stöd med en gång.

Källa: Lunds Universitet.

NT-rådets yttrande om behandling av malignt melanom

NT-rådet rekommenderar landstingen: – Att Opdivo utgör förstahandsval vid nyinsättning av PD1-hämmare vid behandling av malignt melanom, utifrån utfallet i den förnyade konkurrensutsättning som genomförts inom ramen för den landstingsgemensamma upphandlingen, och där avtal tecknats 151218.

– Att vid behandling av malignt melanom använda Opdivo och i förekommande fall Keytruda, se nedan, enligt godkänd indikation och det landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokollet.

– Att Keytruda utgör andrahandsval efter individuell bedömning samt att patienter som sedan tidigare fått behandling med Keytruda inom ramen för kliniska studier eller compassionate use-program, kan fortsätta sin behandling enligt behandlande läkares bedömning.

Källa: SKL.

Fördel Giotrif när läkemedel jämfördes vid behandling av lungcancer

Resultaten av den globala lungcancerstudien LUX-Lung 7 visade att hos patienter som behandlades med Giotrif (afatinib) minskade risken för att tumören skulle växa (progressera) med 27 procent jämfört med dem som fick Iressa (gefitinib).

I LUX-Lung 7 studien deltog 319 patienter med avancerat adenokarcinom, vilka alla hade en så kallad "vanlig" EGFR-mutation. De behandlades med Giotrif eller Iressa som båda är läkemedel som specifikt riktar sig mot tumörer med EGFR-mutationer.

LUX-Lung 7 visade att hos patienter som behandlades med Giotrif minskade risken för att tumören skulle växa med 27 procent ($p=0.0165$), jämfört med dem som fick Iressa. Förbättringen av progressionsfri överlevnad blev mer uttalad över tiden, då resultaten visade att efter 18 månader var 27 procent av dem som behandlades med Giotrif fria från tumörtillväxt jämfört med 15 procent för Iressa ($p=0.0176$). Efter 24 månader var skillnaden 18 respektive 8 procent ($p=0.0184$). Signifikant fler patienter som behandlades med Giotrif hade även en klinisk meningsfull minskning av tumörstorleken (objektiv respons) jämfört med patienter som behandlades med Iressa (70 procent vs 56 procent, $p=0.0083$).

Källa: Boehringer Ingelheim.

Ny prognos visar: Dramatisk ökning av cancerdrabbade till 2040

Varje år ökar antalet personer som får cancer och ökningen går i allt snabbare takt. 2014 var första året som fler än 60 000 personer fick ett cancerbesked i Sverige. Om knappt 25 år kommer över 100 000 personer att drabbas varje år, en ökning med 86 procent. Det visar en ny prognos som Folkhälsomyndigheten tagit fram tillsammans med Cancerfonden.

Beräkningen visar också att allt fler kommer att leva längre med cancer. Prognosen visar att år 2040 kommer närmare 640 000 personer leva med en cancerdiagnos som de fått under de senaste tio åren. Det är en dryg fördubbling mot i dag.

– Forskningen leder till att vi vet mer och mer om varje tumörform, behandlingar skräddarsys och blir allt effektivare. För många cancerdiagnoser kommer detta att innebära att fler blir botade eller lever länge med en kronisk cancer. Det ger hopp, säger Jan Zedenius, chefsläkare och medicinskt sakkunnig på Cancerfonden.

Malignt melanom är en av de cancerformer som enligt prognosen kommer att öka mest. Drygt fyra gånger så många kvinnor kommer att drabbas och fem gånger så många män, jämfört med snittet de senaste fem åren. Bröstcancer kommer också att öka och 2040 beräknas det vara en lika stor diagnosgrupp som prostatacancer. Även tarmcancer ökar kraftigt samt lungcancer bland kvinnor.

Källa: Cancerfonden.

Akynzeo[®] ▼

netupitant/palonosetron

Akynzeo ingår
i läkemedels-
förmånen



En oral dos¹
5 dagars CINV* prevention¹
Dubbelverkande antiemetika¹

Referens: 1. Akynzeo SPC

*CINV=chemotherapy-induced nausea and vomiting

Akynzeo (netupitant/palonosetron), (A04AA55). ▼ 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. **Blisterförpackning** innehållande en 300 mg/0,5 mg (netupitant/palonosetron) kapsel ges oralt cirka 1 timme före start av varje kemoterapicykel. **Indikation:** Akynzeo är avsett för vuxna som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer och som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varning och försiktighet:** Förstoppning, Serotoninsyndrom, QT-förlängning. Rx. F. Uppdatering av produktresumén 2015-06. För fullständig information vid förskrivning, se www.fass.se. www.sobi.com PP-0496



Nya genetiska upptäckter om spädbarnsleukemi

Akut lymfatisk leukemi hos spädbarn med genetiska förändringar i MLL har mycket få mutationer. Trots detta har de ofta aktiverande mutationer som sannolikt stimulerar cancer-cellernas tillväxt. **Anna Andersson**, dr med vet, avdelningen för klinisk genetik, Lunds universitet och försteförfattare till studien "The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias" redogör här för studien och dess resultat.

Studien är den hittills mest omfattande när det gäller akut lymfatisk leukemi hos spädbarn och har utförts inom ramen för barncancerprojektet "The Pediatric Cancer Genome Project" vid St. Jude Children's Research Hospital och Washington University, USA¹. Den publicerades i Nature Genetics under 2015.

Huvudansvarig för studien är Dr. James Downing, vd för St. Jude Childrens Research Hospital, Memphis, USA.

AKUT LYMFATISK LEUKEMI HOS SPÄDBARN

Leukemi (blodcancer) är resultatet av förvärvade genetiska förändringar i gener som styr viktiga cellulära processer, vilket leder till cancer. De genetiska avvikelser som påvisas vid insjuknandet används idag diagnostiskt och för att dela in leukemierna i grupper som bestämmer vilken behandling patienten skall ges. Trots att vår förståelse har ökat för hur leukemier uppkommer så är den långt ifrån komplett; vi behöver både förbättra klassificeringen av leukemier genom att identifiera genetiska markörer och identifiera gener som kan fungera som mål för nya behandlingar.

Akut leukemi är den vanligaste cancersjukdomen hos barn och 90 % av leukemifallen utgörs av akut lymfatisk leukemi (ALL). Idag är prognosen för ALL hos barn mycket god. Tack vare intensiv forskning, bättre behandling och omvårdnad botas mer än 85 % av patienterna². Det finns dock grupper av ALL där behandlingsresultaten inte är lika goda. En är ALL hos spädbarn yngre än ett år, en ovanlig sjukdom som drabbar ungefär fyra barn om året i Sverige. Majoriteten av dem som drabbas har genetiska förändringar i Mixed Lineage

Leukemia genen (MLL, även kallad KMT2A) i sina sjuka celler. Detta ger en aggressiv sjukdom där man idag lyckas bota färre än 40 %^{3,5}. Sjukdomen är vanligast under de första sex levnadsmånaderna. Ålder vid diagnos är en viktig prognostisk markör, ju yngre barnen är vid insjuknandet, desto sämre prognos⁴. Andra viktiga prognostiska markörer som är associerade med en dålig klinisk prognos är en hög halt av vita blodkroppar, pro-B immunfenotyp med avsaknad av ytmarkören CD10, samt en låg känslighet för läkemedlet prednison⁴. Det är vanligt att de leukemiska cellerna uppvisar uttryck av myeloida antigen vid ALL hos spädbarn⁶. En av anledningarna till den dåliga prognosen vid spädbarnleukemi med genetiska förändringar i MLL-genen är att de ofta får tidiga återfall av sjukdomen, vilka är mycket svårbehandlade⁷. På grund av att ALL hos spädbarn är en så ovanlig sjukdom, behandlas de med samma internationella protokoll⁴.

FUSIONSGENER MED CANCERBILDANDE EGENSKAPER

Ungefär 80 % av de som drabbas av spädbarnsleukemi har genetiska förändringar i MLL-genen i sina leukemiceller. Det kan jämföras med att genetiska förändringar i MLL-genen endast återfinns hos ca 5 % av barn över ett år med ALL^{3,4}. De genetiska förändringarna är framförallt så kallade translokationer, vilket innebär att MLL-genen sätts ihop med en gen från en annan kromosom och bilda en så kallad fusionsgen (Bild 1). Fusionsgenen bildar ett protein med canceromvandlande egenskaper. De vanligaste fusionsgenerna vid spädbarnsleukemi är t(4;11)(q21;q23) MLL-AFF1 (49 %), (11;19)(q23;p13.3) MLL-MLLT1 (22 %), t(9;11)(p22;q23) MLL-



Figur 1. Bilden visar kromosomerna från en cell från en patient med t(10;11)(p12;q23). Med hjälp av tekniken "Fluorescence in situ hybridisering (FISH)" har de två kopiorna av kromosom 10 märkts in med en så kallad prob vilken är kopplad till en fluorescerande färg (blå). Genen MLL har märkts in med två stycken andra prober, en röd och en grön vilka tillsammans ger en gul signal för den normala kopian av MLL-genen. Vid ett rearrangemang av MLL kommer en av de gula signalerna att brytas och en grön och en röd signal bildas. I bilden har en liten bit av kromosom 10 (blå) flyttat till kromosom 11 och där ses även en grön signal från MLL-genen. Den andra delen av MLL-genen har flyttat till kromosom 10 (röd signal). Det har således skett en translokation mellan kromosom 10 och 11, och denna har lett till att fusionsgenen MLL-MLLT10 har bildats.

MLLT3 (17 %) och t(10;11)(p12;q23) MLL-MLLT10 (5 %)⁸. Den vanligaste fusionsgenen vid ALL hos spädbarn är således den som ger upphov till fusionsgenen MLL-AFF1. Denna fusionsgen är även den som har sämst prognos, och den återfinns framförallt hos de yngre spädbarnen⁹.

Tvillingstudier och analys av arkiverade blodprov tagna i samband med barnets födelse visar att MLL-rearrangerad (MLL-R) leukemi hos spädbarn uppstår i fosterstadiet och att utvecklingen till klinisk manifesterbar sjukdom går mycket snabbt⁹. Hos genetiskt identiska tvillingar som delat samma moderkaka är konkordansen för ALL nära 100 %¹⁰. Leukemin uppstår alltså i den ena tvillingen och sprids därefter via blodcirkulationen till den andra tvillingen. Sammantaget tyder dessa data på att det, förutom MLL-translokationen, behövs få eller inga ytterligare genetiska förändringar än den i MLL-genen för att ge upphov till leukemi hos spädbarn. Det är sannolikt så att ALL hos spädbarn är en distinkt biologisk sjukdom som skiljer sig från ALL hos äldre barn.

SPÄDBARNLEUKEMI HAR FÅ MUTATIONER

För att öka förståelsen för hur leukemi hos spädbarn uppkommer och bäst kan behandlas studerade vi det genetiska landskapet hos 65 spädbarn med ALL, varav 47 hade genetiska förändringar i MLL-genen. Då genetiska förändringar i MLL-genen även förekommer hos barn över ett år, studerades även 20 äldre barn med MLL-R leukemi¹¹. Med hjälp av bland annat helgenomsekvensering kunde vi undersöka hela genomet och därmed kartlägga samtliga genetiska förändringar i leukemicellerna. Studien gav en unik inblick i en mycket aggressiv sjukdom och visade att spädbarn med MLL-R ALL har få

ytterligare mutationer i sina leukemiceller. Utav de cancertyper som idag har sekvenserats är spädbarnsleukemi en av dem med lägst antal mutationer. I genomsnitt hade varje patient endast 2,2 somatiska mutationer med en effekt på proteinnivå och endast i genomsnitt 1,3 av dessa återfanns i den domineranta leukemiklonen, det vill säga i alla patientens leukemiceller.

HÖG FREKVENNS AV AKTIVERANDE MUTATIONER

Trots den generella avsaknaden av mutationer hade nära hälften av de undersökta patienterna aktiverande mutationer i gener som kodar för kinaser eller i gener som ingår i PI3K-RAS-signalvägarna. De aktiverande mutationerna verkar sannolikt stimulerande på cancercellernas tillväxt. Majoriteten av dessa mutationer återfanns endast i en liten andel av leukemicellerna, vilket var förvånande, eftersom de har en stark koppling till cancer och celler med sådana mutationer borde ha en selektiv fördel.

För att ytterligare studera betydelsen av de aktiverande mutationerna, undersöktes prov från sjukdomsåterfallet från sju patienter. Av de fem som hade en diagnostisk RAS-mutation så återfanns samma mutation i återfallet hos två patienter, minskade i frekvens hos en patient och försvann hos två patienter. Dessa fynd tyder på att de aktiverande mutationerna har störst betydelse vid initieringen av leukemin och avsaknaden av mutationerna vid sjukdomsåterfallet tyder på att patienterna sannolikt inte skulle vara behjälpta av mediciner som specifikt riktar sig mot dessa mutationer. Sammantaget talar den vanliga förekomsten av aktiverande mutationer vid spädbarnsleukemi på att de samverkar med MLL-fusionsgenen till leukemiuppkomst. Flera djurmodeller av MLL-R leukemi stärker denna slutsats då RAS-mutationer samverkar med MLL-fusionsgenen i dessa modeller och ger ett snabbare sjukdomsförlopp^{12,13}.

SPÄDBARNLEUKEMI ÄR SANNOLIKT EN GENETISKT HETEROGEN SJUKDOM

Mutationer i RAS-signaleringsvägen är förknippad med en sämre prognos vid MLL-R ALL hos spädbarn^{11,14}. I vår studie, kunde vi även visa att de spädbarn med fusionsgenen MLL-AFF1 som dessutom hade en aktiverande mutation, i genomsnitt var yngre än de som saknade en sådan mutation. Detta innebär att en aktiverande mutation förmodligen minskar tiden till klinisk manifesterbar sjukdom och att de därmed ger cancercellerna en tillväxtfördel.

Som nämnts ovan fanns flertalet av de funna mutationerna inte i alla leukemicellerna, vilket talar för att spädbarnsleukemi är en genetiskt heterogen sjukdom^{11,15}. Denna heterogenitet skulle kunna ha direkt betydelse för den dåliga prognosen hos spädbarn med MLL-R ALL, genom att nuvarande behandlingsmetoder inte helt och fullt kan eliminera alla leukemikloner. Detta möjliggör att sjukdomen kan komma tillbaka från en liten leukemiklon som fanns redan vid diagnos-tillfället. En ökad kunskap om genetisk heterogenitet och huruvida de spädbarn med en sämre prognos också har en mer genetisk heterogen sjukdom skulle ge värdefull biologisk kunskap om spädbarnsleukemi och hur den bäst kan behandlas.

MLL-R leukemi drabbar även barn över ett år, vilka har en bättre klinisk prognos. Denna patientgrupp hade betydligt fler mutationer jämfört med MLL-R ALL hos spädbarn (6.5 mutationer/barn jämfört med 1.3 mutationer/barn). Hos nära hälften av de äldre barnen identifierade vi mutationer i gener som kodar för epigenetiska kontrollgener, vilka är en typ av gener som styr aktiveringen av andra gener. Motsvarande mutationer saknades vid MLL-R ALL hos spädbarn (förutom MLL, vilken också är en epigenetisk kontrollgen och vilken är muterad i samtliga fall). Upptäckten tyder på att det sannolikt är en annan celltyp som omvandlas till leukemiceller hos spädbarn jämfört med hos äldre barn. Vi tror att hos spädbarn så sker den genetiska förändringen i MLL-genen i en omogen hematopoietisk cell, vilken kräver få ytterligare mutationer för att omvandlas till en leukemicell. Denna cell befinner sig sannolikt i ett unikt epigenetiskt stadium vilket gör den mer mottaglig för transformation av MLL-translokationen. Förmodligen finns denna celltyp endast vid ett speciellt utvecklingsstadium under fosterlivet och befinner sig i en miljö vilken främjar dess tillväxt¹⁶. Hos de äldre barnen krävs däremot fler mutationer och endast en förändring i MLL-genen är inte tillräcklig.

UNIK AGGRESSIV SJUKDOM MED STORT BEHOV AV NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

MLL-R ALL hos spädbarn är en aggressiv sjukdom som karakteriseras av ett tyst genom och mycket få mutationer utöver den primära MLL-translokationen. Det är därför möjligt att nya behandlingar bör inrikta sig just på den specifika kromosomförändringen. Sannolikt uppstår sjukdomen i en unik cell i ett unikt epigenetiskt stadium som under sin expansion får mycket få ytterligare genetiska förändringar. Trots den generella avsaknaden av mutationer visar den höga frekvensen av aktiverande mutationer på att dessa samverkar med MLL-fusionen i leukemiutvecklingen¹⁷. Att så många av de aktiverande mutationerna återfinns i subkloner skulle kunna tyda på att de kan påverka andra leukemiceller genom interklonal samverkan och att denna samverkan är en viktig biologisk mekanism vilken bidrar till leukemiutveckling. En ökad kunskap om hur leukemikloner samverkar och om de mekanismer som leder till att så många spädbarn med MLL-R ALL får tillbaka sin sjukdom skulle i framtiden kunna leda till nya förbättrade möjligheter att behandla spädbarnsleukemi.

REFERENSER

1. Downing, J.R., Wilson, R.K., Zhang, J., Mardis, E.R., Pui, C.H., Ding, L., Ley, T.J. & Evans, W.E. The Pediatric Cancer Genome Project. *Nat Genet* 44, 619-622 (2012).
2. Pui, C.H., Campana, D., Pei, D., Bowman, W.P., Sandlund, J.T. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360, 2730-2741 (2009).

3. Biondi, A., Cimino, G., Pieters, R. & Pui, C.H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 96, 24-33 (2000).
4. Pieters, R., Schrappe, M., De Lorenzo, P., Hann, I., De Rossi, G. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370, 240-250 (2007).
5. Pui, C.H., Chessells, J.M., Camitta, B., Baruchel, A., Biondi, A. et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 17, 700-706 (2003).
6. Basso, G., Rondelli, R., Covezzoli, A. & Putti, M. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk Lymphoma* 15, 51-60 (1994).
7. Sanjuan-Pla, A., Bueno, C., Prieto, C., Acha, P., Stam, R.W., Marschalek, R. & Menendez, P. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* (2015).
8. Meyer, C., Hofmann, J., Burmeister, T., Groger, D., Park, T.S. et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 27, 2165-2176 (2013).
9. Ford, A.M., Ridge, S.A., Cabrera, M.E., Mahmoud, H., Steel, C.M., Chan, L.C. & Greaves, M. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 363, 358-360 (1993).
10. Greaves, M.F., Maia, A.T., Wiemels, J.L. & Ford, A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 102, 2321-2333 (2003).
11. Andersson, A.K., Ma, J., Wang, J., Chen, X., Gedman, A.L. et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 47, 330-337 (2015).
12. Ono, R., Kumagai, H., Nakajima, H., Hishiya, A., Taki, T. et al. Mixed-lineage-leukemia (MLL) fusion protein collaborates with Ras to induce acute leukemia through aberrant Hox expression and Raf activation. *Leukemia* 23, 2197-2209 (2009).
13. Tamai, H., Miyake, K., Takatori, M., Miyake, N., Yamaguchi, H., Dan, K., Shimada, T. & Inokuchi, K. Activated K-Ras protein accelerates human MLL/AF4-induced leukemia-lymphomagenicity in a transgenic mouse model. *Leukemia* 25, 888-891 (2011).
14. Driessen, E.M., van Roon, E.H., Spijkers-Hagelstein, J.A., Schneider, P., de Lorenzo, P., Valsecchi, M.G., Pieters, R. & Stam, R.W. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants. *Haematologica* 98, 937-944 (2013).
15. Bardini, M., Woll, P.S., Corral, L., Luc, S., Wittmann, L. et al. Clonal variegation and dynamic competition of leukemia-initiating cells in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL rearrangement. *Leukemia* (2014).
16. Greaves, M. When one mutation is all it takes. *Cancer Cell* 27, 433-434 (2015).
17. Priebe, C., Bursen, A., Dingermann, T. & Marschalek, R. Secondary mutations in t(4;11) leukemia patients. *Leukemia* 27, 1425-1427 (2013).



NEOADJUVANT KASTRATION

Att kombinationsbehandling med kastration och strålning vid prostatacancer ger resultat har länge varit känt. I en ny studie har man funnit orsaken till strålkänsligheten. Genom kastration minskar mängden protein som reparerar skador i DNA. **Firas Tarish**, Science for Life Laboratory, Avdelningen för Translational Medicine och kemisk biologi, Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet. Department för urologi, Västmanlands Sjukhus, Centrum för klinisk forskning, Västerås förklarar här hur studien har utförts.

Prostatacancer är den vanligaste typen av cancer i många länder och förekomsten ökar över hela världen.

Kombination av kemisk kastration och strålning ökar behandlingsvinster, men mekanismerna har hittills varit okända.

I detta arbete ville vi undersöka om kastrationsbehandling medför en lägre nivå av reparationsenzymer i prostatacancerceller, vilket i så fall skulle leda till försämrade DNA-reparation och bättre strålbehandlingseffekt.

En djupare förståelse för vad som sker på cellnivå och molekylnivå i prostata-

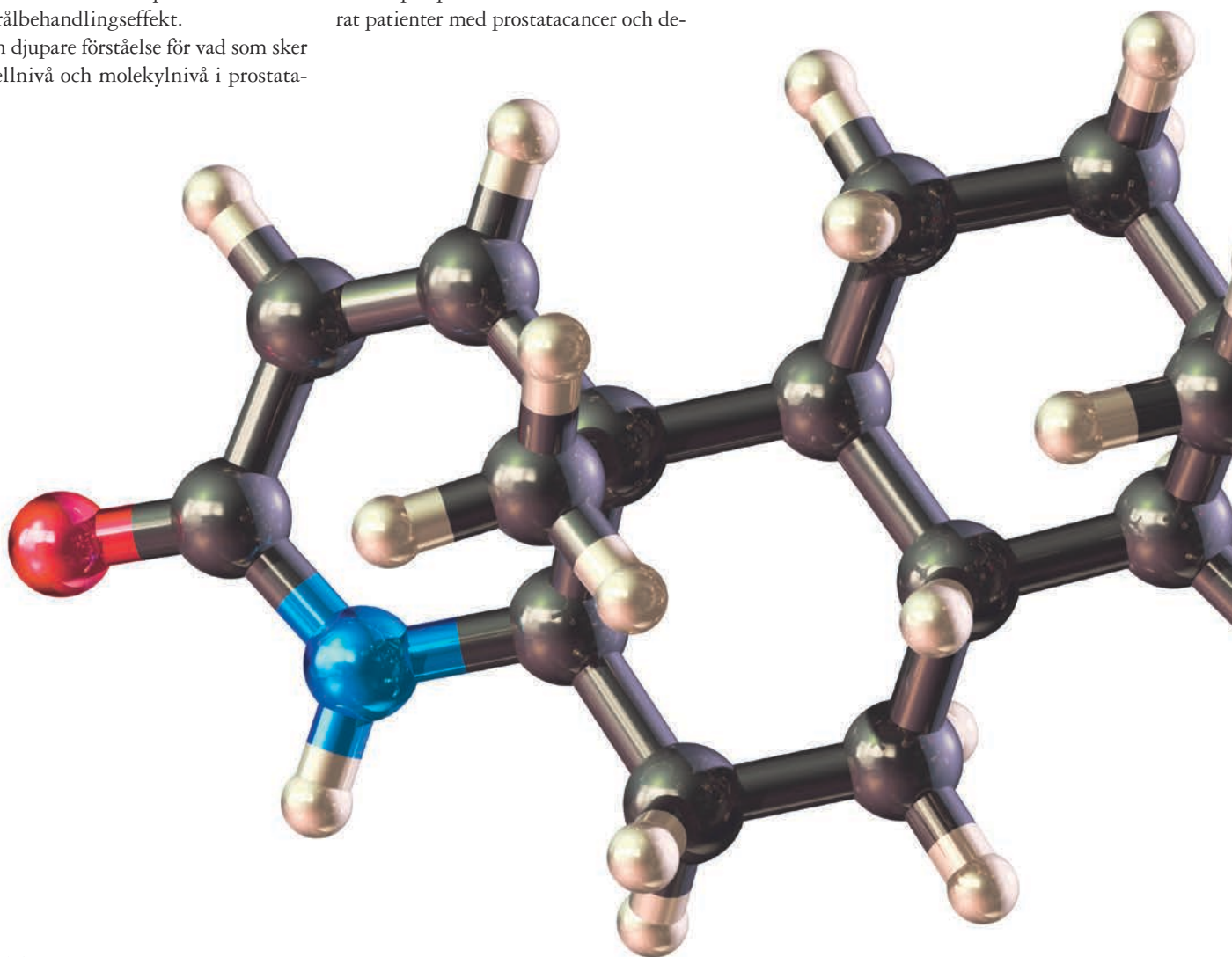
cancercellerna, när man först reducerar deras tillgång på manligt könshormon och därefter utsätter dem för joniserande strålning, gör att man bättre kan optimera behandlingen. Förmodligen kan det även ge uppslag till helt nya terapeutiska angreppspunkter.

Vi antog att den ökade strålkänsligheten orsakas av kastrations-förmedlad nedreglering av icke-homolog sammanfogning (NHEJ), vid reparation av DNA-dubbelsträngbrott (DSB).

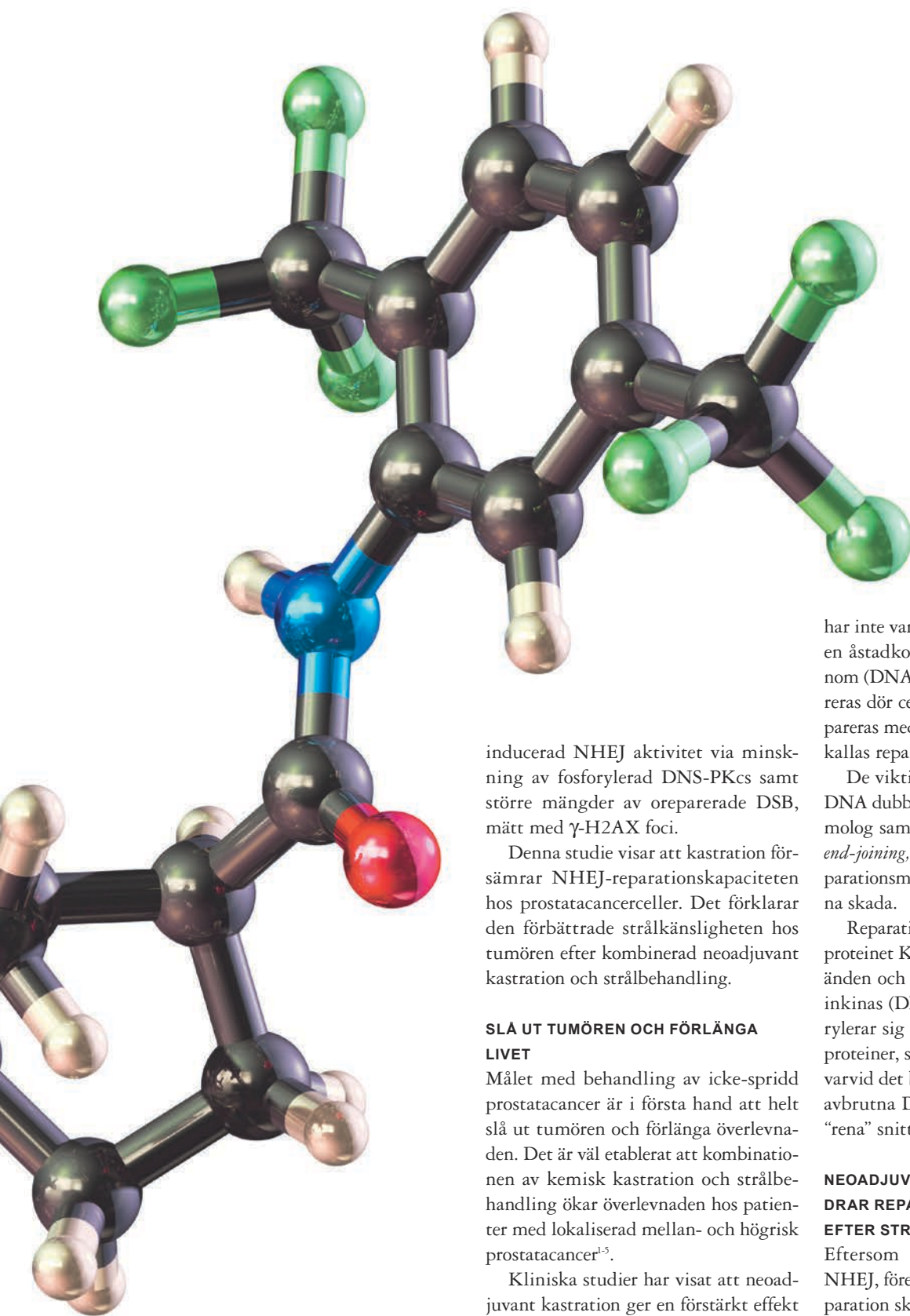
I en perspektivstudie har vi inkluderat patienter med prostatacancer och de-

lat in dem i två armar. Ena gruppen fick en dos strålbehandling före, den andra efter neoadjuvant kastrationsbehandling. Mellannålsbiopsier togs vid diagnos, före och efter kastration och strålbehandlingar.

Uttrycket androgenreceptorn, NHEJ och DSB reparation mättes i cancervävnad. Vi visade att neoadjuvant kastration före strålbehandling hade minskat uttrycket av NHEJ proteinet Ku70, vilket ledde till en försämrade strålnings-



VID PROSTATACANCER



inducerad NHEJ aktivitet via minskning av fosforylerad DNS-PKcs samt större mängder av oreparerade DSB, mätt med γ -H2AX foci.

Denna studie visar att kastration försämrar NHEJ-reparationskapaciteten hos prostatacancer celler. Det förklarar den förbättrade strålkänsligheten hos tumören efter kombinerad neoadjuvant kastration och strålbehandling.

SLÅ UT TUMÖREN OCH FÖRLÄNGA LIVET

Målet med behandling av icke-spridd prostatacancer är i första hand att helt slå ut tumören och förlänga överlevnaden. Det är väl etablerat att kombinationen av kemisk kastration och strålbehandling ökar överlevnaden hos patienter med lokaliserad mellan- och högrisk prostatacancer¹⁻⁵.

Kliniska studier har visat att neoadjuvant kastration ger en förstärkt effekt vid strålbehandling av prostatacancer. Mekanismen bakom denna synergism

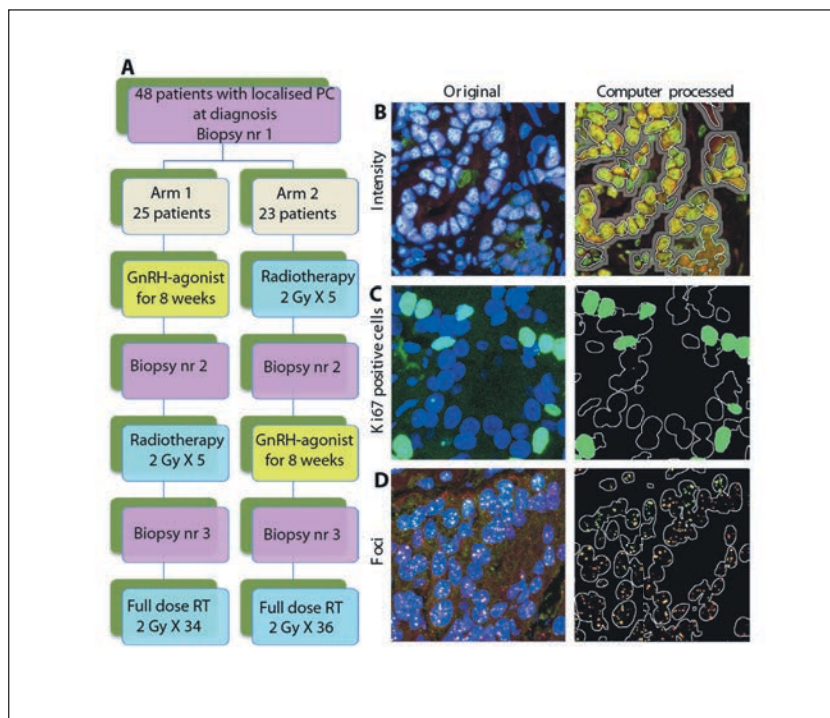
har inte varit klarlagd. Strålbehandlingen åstadkommer skador i cellernas genom (DNA). Om dessa skador inte repareras dör cellen. DNA-skadorna kan repareras med hjälp av vissa proteiner, som kallas reparationsenzym.

De viktigaste skadorna i genomet är DNA dubbelsträngsbrott (DSB). Icke-homolog sammanfogning (*Non-homologous end-joining*, NHEJ) är den vanligaste reparationsmekanismen för DNA vid denna skada.

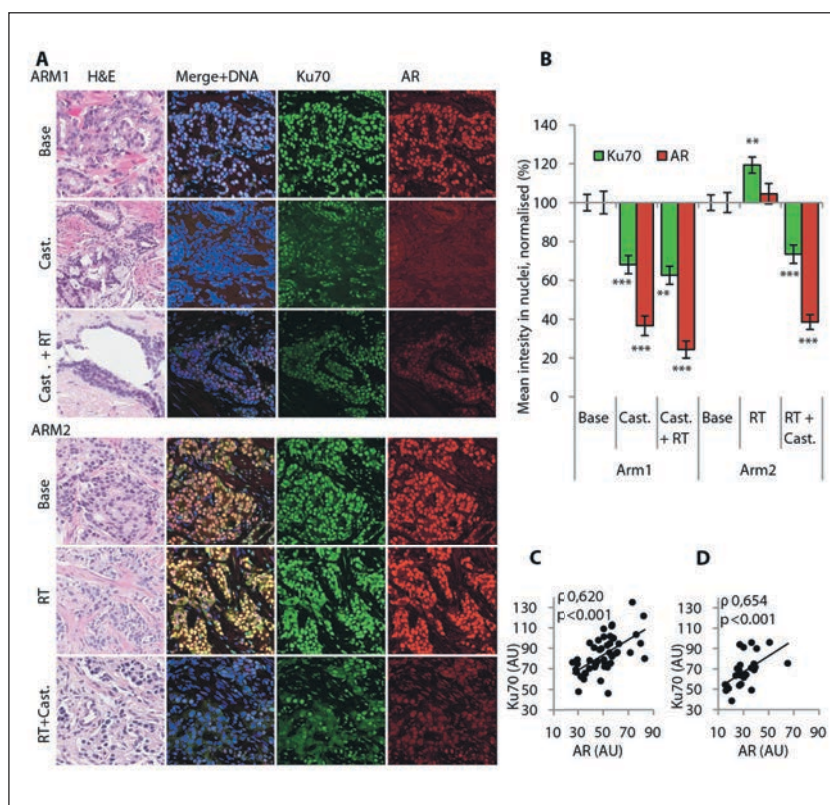
Reparationen av DNA sker genom att proteinet Ku70/80 fäster i vardera DNA-ändan och drar ihop dem. DNA-proteinkinase (DNA-PK) binder in och fosforylerar sig själv (på Ser2056) och andra proteiner, såsom ligase IV och XRCCR, varvid det börjar arbeta och trimmar de avbrutna DNA-ändarna så att man får "rena" snittytor som går att foga ihop.

NEOADJUVANT KASTRATION FÖRHINDRAR REPARATION AV SKADAD DNA EFTER STRÅLBEHANDLING

Eftersom Ku70 är en viktig del av NHEJ, föreslog vi att försämrad DSB-reparation skulle kunna vara en mekanistisk förklaring till den ökade strålkänsligheten efter kastration.



Figur 1.



Figur 2.

En prospektiv studie (se material och metoder samt Fig 1A) visar att i båda studiens armar ledde kastration, antingen före eller efter strålbehandling, till en

liknande minskning i serum prostata-specifikt antigen (PSA) ($P < 0,001$). Median testosteronnivåer i serum var 0,7 nmol/L i båda armarna.

Serum testosteron $< 1,7$ nmol/L uppnåddes inte hos två patienter i arm 1, men hos fyra patienter i arm 2 efter åtta veckor av kemisk kastration. Serum-PSA minskade markant hos samma patienter. Dessa patienter ingår fortfarande i vår studie och i statistisk analys. Vi mätte även nivåerna av Ku70 protein i kärnor av prostatatumörceller. Vi observerade ingen skillnad i Ku70 nivåer mellan de två armarna vid diagnos. I båda armarna, minskade kastration Ku70 nivåer i samma utsträckning oavsett tidigare strålbehandling ($P < 0,01$) (fig. 2, A och B). Det fanns en statistiskt signifikant ökning av medelintensiteten av Ku70 efter 5×2 Gy strålbehandlingsfraktioner ($P = 0,014$). Vi tolkar detta som uppreglering av Ku70 och sannolikt andra NHEJ proteiner, efter fem dagars strålbehandlings-inducerad DSB reparation. Ingen sådan uppreglering av Ku70 hittades hos patienter som erhöll enbart kemisk kastration (fig. 2B). Vi mätte också nivåer av AR i kärnan av prostatatumörceller. Som väntat observerades ingen skillnad mellan armarna före kastration ($P = 0,3$) (fig. 2B). Det har tidigare rapporterats att AR-aktivitet ökas efter radioterapi. Figur 2A visar tydligare färgning för AR efter strålbehandling, men ingen statistiskt signifikant ökning (Fig. 2B). Som förväntat minskade medelvärdet av AR efter kastration (Fig. 2B). Vid användandet av Spearmans rho rangkorrelationstest (ρ), observerade vi i båda armarna en signifikant korrelation mellan Ku70 och AR före behandling ($\rho = 0,62$, $p < 0,001$), och i armen 1 efter kastration ($\rho = 0,65$, $P < 0,001$) (fig. 2, C och D).

DE ÅTERSTÅENDE STRÄLNINGSINDUCERADE DSB ÖKAR EFTER KASTRATION

För att bedöma om neoadjuvant kastration påverkade DSB reparation, mätte vi både p53-bindande protein 1(53BP1) och fosforylerades H2AX histon (γ -H2AX), båda används vanligen som markör för DSB⁶.

Strålbehandling i båda armarna ledde till en statistiskt signifikant ökning av både γ -H2AX och 53BP1 foci ($P < 0,001$).

Vi observerade en tydlig ökning av strålbehandlings-inducerad γ -H2AX foci i arm 1 med neoadjuvant kastration be-

Det handlar om tid.



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.



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

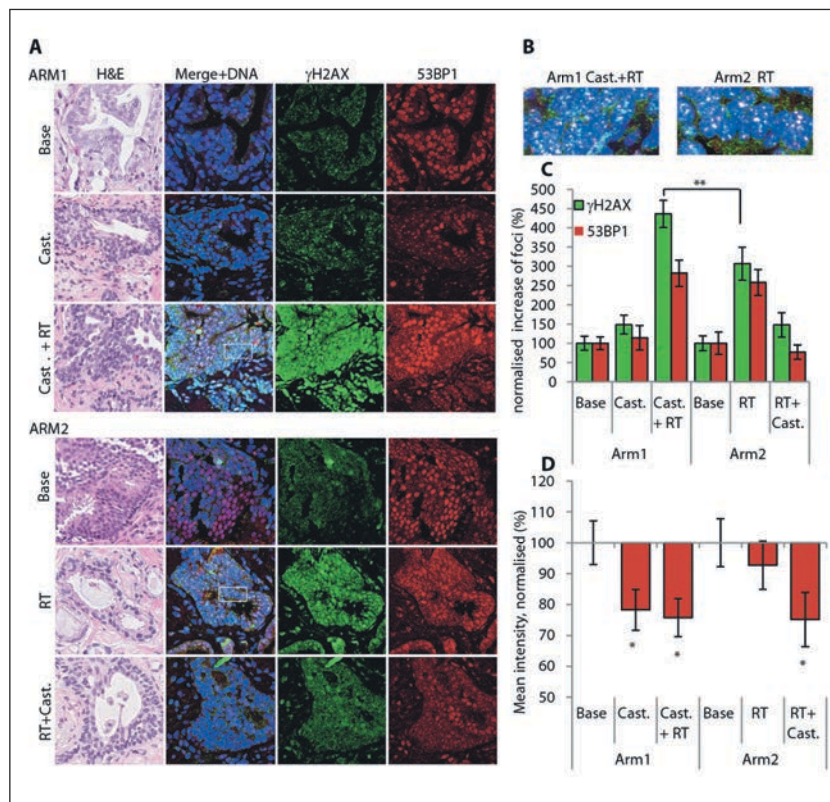


Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



**Boehringer
Ingelheim**

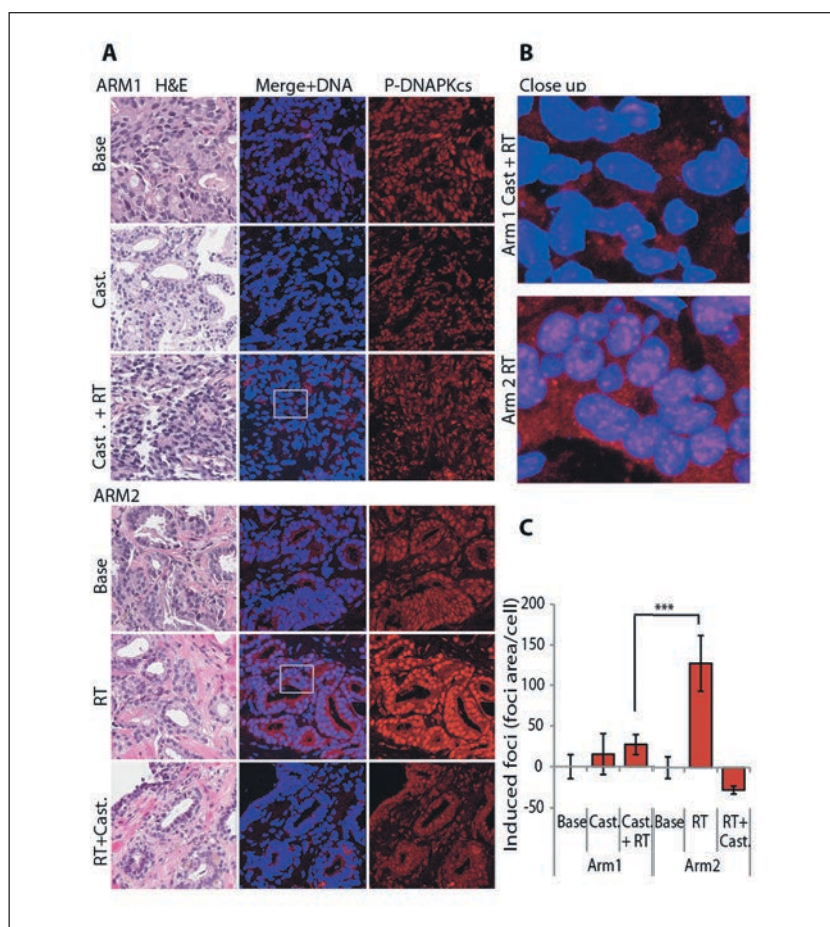
Boehringer Ingelheim AB, Box 47608, 117 94 Stockholm,
Tel: 08-721 21 00, Fax: 08-710 98 84,
www.boehringer-ingelheim.se



Figur 3.

handling ($P < 0,05$), vilket visar att antalet dödliga DSB ökade hos patienter som fått neoadjuvant kastration (Fig. 3C). Vi har inte observerat en statistiskt signifikant skillnad i färgning för 53BP1 foci mellan de två armarna. Detta beror sannolikt på det faktum att intensitet av 53BP1 verkar nedregleras genom kastration, vilket leder till en minskning av antalet 53BP1 foci (Fig. 3C).

”Här visar vi i in vivo material, att minskningen av Ku70 efter kemisk kastration korrelerade med en ökning av strålbehandling-inducerad DSB.”



Figur 4.

NEOADJUVANT KASTRATION FÖRSÄMRAR NHEJ AKTIVITET

För att undersöka NHEJ aktivitet i prostatacancervävnad, har vi använt en fosforilerad DNA-PKcs specifik antikropp som känner igen fosforilerad S2056 (pS2056) (7) på DNA-PK som metod. (Fig. 4A).

DNA-PK fosforylering var låg före behandling och efter kastration (Fig. 4C). Efter strålbehandling, observerade vi en stark ökning av den genomsnittliga färgningsintensiteten av fosforilerade DNA-PKcs ($P = 0,01$) (Fig. 4, B och C). Detta visar en stark aktivering av DNA-PK-medierad NHEJ reparation av DSB. Neoadjuvant kastration före strålbehandling ledde däremot till totalt avskaffande av strålnings-inducerad fosforilerade DNA-PKcs i armen 1.

HUR FÖRMEDLAR AR REPARATIONS-ENZYMER?

Tidigare rapporterade vi en minskning av Ku70 proteinet i prostatacancervävnad efter kastration⁸, vilket tyder på att NHEJ kan påverkas av kastration. Prekliniska resultat som erhållits med hjälp av LNCaP prostatacancer cellinje visade att androgendeprivationsterapi (ADT)

minskade NHEJ⁹ och att AR främjade uttrycket och aktivitet av DNA-PKcs¹⁰.

Här visar vi i *in vivo* material, att minskningen av Ku70 efter kemisk kastration korrelerade med en ökning av strålbehandling-inducerad DSB, som i sin tur indikerar en minskning i NHEJ reparationsaktivitet. Nedsatt aktivering av NHEJ stöddes också av den låga färgningsintensiteten av DNA-PK (pS2056) i prostatatumörvävnad, efter kombinerad kastration och strålbehandling jämfört med enbart strålbehandling.

Eftersom specificiteten av DNA-PK (pS2056) antikropp inte har validerats i mänskliga formalinfixerade, paraffinbäddade prover, kan vi inte utesluta att kastration också kan påverka andra signalvägar än DNA-PK. Exempel på andra signalvägar är ATM (ataxi-telangiektasi muterade). Tidigare *in vitro* studier visade endast marginell minskning i NHEJ reparation⁹. Men i den aktuella studien var minskningen i Ku70 efter kastrationen mer robust, med 30 % i Ku70 jämfört med före kastration. Tillsammans antyder dessa data att AR reglering av NHEJ är strängare i prostatacancervävnad från patienter än vad som observerats i cellinjer *in vitro*.

Efter kastration minskar serumandrogen, som produceras av binjurarna, med 90 till 95 %, vilket lämnar 5 till 10 % kvar. Studier tyder på att kvarvarande androgen produktion av binjurarna och steroid syntes från kolesterol eller progesteron kan leda till fortsatt tillväxt prostatacancer. Kliniska prövningar har visat att användningen av andra generationens läkemedel såsom abirateron och enzalutamide förbättrar den totala överlevnaden hos patienter med hormonresistent prostatacancer¹¹⁻¹². Eftersom endast kastration inte undertrycker androgenreglerade gener tillräckligt, kan andra generationens läkemedel vara effektiva eftersom de undertrycker dessa gener. Detta kan leda till ytterligare försämring av NHEJ i en neoadjuvant inställning och förbättra strålkänslighet¹³. En återstående öppen fråga är om lokaliserad prostatacancer- återfall efter kombinerad kastration och strålbehandling beror på otillräcklig androgen utarmning efter kastration?

En begränsning av vår studie är att vi inte kan beskriva i detalj hur AR förmedlar NHEJ reparation. Om det till exem-

pel är enbart genom transkriptionsreglering av proteiner involverade i NHEJ eller om det finns en mer direkt roll för AR i NHEJ. Sådana frågor är svårare att lösa med patientmaterial och behandlas bättre *in vitro*. Vår aktuella studie är inriktad på NHEJ reparation, men det är möjligt att AR förmedlar även andra reparations- eller signalvägar som är viktiga för att öka känsligheten av prostatacancer celler till strålbehandling.

Vi har visat att den förbättrade överlevnaden av prostatacancerpatienter som uppnås genom kombinerad kastration och strålbehandling kan förklaras av försämrade NHEJ reparation av DSB. Detta resulterar i en ökning av radioterapi-framkallad DSB, vilket leder till apoptos av prostatacancer celler. Med tanke på att radiosensibilisering av prostatacancer- vävnad optimalt uppnås efter en kombination av kastration och strålbehandling, förutspår vi ännu bättre radiosensibilisering av prostatatumörvävnad som uttrycker mer androgenkänsliga AR.

”En återstående öppen fråga är om lokaliserad prostatacancer- återfall efter kombinerad kastration och strålbehandling beror på otillräcklig androgen utarmning efter kastration?”

MATERIAL OCH METODER VI ANVÄNT

Patienter med lokaliserad mellan- och högriskprostatacancer som erbjöds kurativ strålbehandling inkluderades i studien. Den regionala etiska kommittén vid Uppsala universitet beviljade etiskt godkännande, EPN Dnr 2011: 066. I arm 1, erhöll patienterna neoadjuvant kemisk kastration med leuprorelin, en GnRH-analog, följt av extern strålbehandling i 2 Gy/dag fraktioner till en

total dos av 78 Gy. I arm 2, fick patienterna först strålbehandling i 2 Gy/dag fraktioner under fem dagar följt av neoadjuvant leuprorelin (en gonadotropin releasing hormone analoge) och sedan en motsvarande högre strålningsdos till totalt 82 Gy (se fig. 1A). Före behandling- en togs prostata mellannålsbiopsier från alla patienter. I arm 1 togs en andra biopsiomgång åtta veckor efter leuprorelininjektion, det vill säga före starten av strålbehandling. Den tredje biopsiomgången togs omkring tre timmar efter den femte strålningsfraktionen. I arm 2 gjordes en andra biopsiomgång cirka tre timmar efter den femte strålningsfraktionen, det vill säga innan hormonbehandling inleddes. En tredje biopsiomgång togs åtta veckor efter administrering av leuprorelin (Fig. 1A).

HISTOLOGI OCH IMMUNFLUORESCENS

Alla prostata mellannålsbiopsier inbäddades i paraffin, snittades och färgades med H & E. Cancerområden bedömdes av en uropatolog enligt Gleason systemet¹⁴. I studien användes två cancerrika biopsier från varje biopsiomgång och ytterligare snittades för immunofluorescensanalys.

Biopsisnitten avparaffinerades och rehydrerades före antigenåtervinning med R-buffert A (elektronmikroskopi Sciences) i en tryckkokare. Efter blockering med 2 % bovin serumalbumin, inkuberades biopsisnitten med olika primära antikroppar vid 4 ° C över natten. Omfattande sköljning utfördes en gång; biopsisnitten inkuberades med de sekundära antikropparna donkey-anti-mus-immunglobulin G (IgG) -Alexa Fluor 488 (1: 500; Molecular Probes) och donkey-anti-kanin-IgG-Alexa Fluor 555 (1: 500; Molecular Probes) under en timme vid rumstemperatur. DNA motfärgades med TO-PRO-3 jodid (Molecular Probes) och biopsisnitten på objektglaset var monterade med Prolong Guld (Molecular Probes). Objektglaset färgades med antikroppar mot (i) AR (1: 500, N-20, sc-816, Santa Cruz Biotechnology) och Ku70 (1: 500, E-5, SC-17789, Santa Cruz Biotechnology), (ii) 53BP1 (1: 1000, Bethyl Laboratories) och γ-H2AX (1: 1000, 3F2, Abcam), (iii) fosforylerade DNA-PKcs ensam (1: 750, S2056, Abcam). Bilder från tumörområdet med en bra immunofluorescens signal valdes ut

från varje biopsisnitt. Motsvarande områden i H & E-färgade avsnitt identifierades för histologisk kontroll av tumörområdet. I objektglas som färgats för Ku70, AR och fosforylerade DNA-PKcs har två områden från varje bild som innehåller 300 till 600 celler valts för analyser. TO-PRO-3 användes som en DNA-markör.

Alla bilder analyserades med avseende på medelfärgningsintensitet i kärnorna. Kärnområdet definierades av TO-PRO-3-signal (Fig. 2A). För de markörer som utgör foci, antal och området foci per DNA enhet mättes (Fig. 1D).

Icke-parametriska testmetoder tillämpades. Relaterade utfall efter olika behandlingar inom varje arm jämfördes med användning av Wilcoxon signed-rank test. Orelaterade utfall mellan studiens två armar jämfördes med hjälp av Mann-Whitney U test. Korrelationsanalys genomfördes med hjälp av Spearmans rho rangkorrelationstest (ρ). Alla statistiska test var tvåsidiga med signifikans fastställdes vid $P < 0,05$. Statistisk analys utfördes med hjälp av statistikpaketet för samhällsvetenskap (SPSS), version 21.0.

1. Science for Life Laboratory, Avdelningen för Translational Medicine och kemisk biologi, Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet

2. Department för urologi, Västmanlands Sjukhus Västerås, Västerås

3. Department för klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

4. Department för patologi, Västmanlands Sjukhus Västerås

5. Department för onkologi, Västmanlands Sjukhus Västerås

6. Oxford Institute for Radiation Oncology, Institutionen för onkologi, University of Oxford, Storbritannien.

REFERENSER

1. P. Milecki, P. Martenka, A. Antczak, Z. Kwi- as, Radiotherapy combined with hormonal therapy in prostate cancer: the state of the art. *Cancer Manag Res* 2, 243 (2010).

2. A. R. Gottschalk, M. Roach, 3rd, The use of hormonal therapy with radiotherapy for prostate cancer: analysis of prospective randomised trials. *Br J Cancer* 90, 950 (Mar 8, 2004).

3. A. V. D'Amico, M. H. Chen, A. A. Renshaw, M. Loffredo, P. W. Kantoff, Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299, 289 (Jan 23, 2008).

4. M. Bolla 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* 11, 1066 (Nov, 2010).

5. G. K. Zagars, A. Pollack, L. G. Smith, Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3, NX/N0, M0) adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44, 809 (Jul 1, 1999).

6. A. Sak, M. Stuschke, Use of γ -H2AX and other biomarkers of double-strand breaks during radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 20, 223–231 (2010).

7. K. Meek, P. Douglas, X. Cui, Q. Ding, S. P. Lees-Miller, trans Autophosphorylation at DNAdependent protein kinase's two major autophosphorylation site clusters facilitates end processing but not end joining. *Mol. Cell. Biol.* 27, 3881–3890 (2007).

8. F. L. Al-Ubaidi, N. Schultz, O. Loseva, L. Egevad, T. Granfors, T. Hellday, Castration therapy results in decreased Ku70 levels in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 19, 1547–1556 (2013).

9. W. R. Polkinghorn, J. S. Parker, M. X. Lee, E. M. Kass, D. E. Spratt, P. J. Iaquina, V. K. Arora, W.-F. Yen, L. Cai, D. Zheng, B. S. Carver, Y. Chen, P. A. Watson, N. P. Shah, S. Fujisawa, A. G. Goglia, A. Gopalan, H. Hieronymus, J. Wongvipat, P. T. Scardino, M. J. Zelefsky, M. Jasin, J. Chaudhuri, S. N. Powell, C. L. Sawyers, Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov.* 3, 1245–1253 (2013).

10. J. F. Goodwin, M. J. Schiewer, J. L. Dean, R. S. Schrecengost, R. de Leeuw, S. Han, T. Ma, R. B. Den, A. P. Dicker, F. Y. Feng, K. E. Knudsen, A hormone–DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discov.* 3, 1254–1271 (2013).

11. K. Fizazi, H. I. Scher, A. Molina, C. J. Logothetis, K. N. Chi, R. J. Jones, J. N. Staffurth, S. North, N. J. Vogelzang, F. Saad, P. Mainwaring, S. Harland, O. B. Goodman Jr., C. N. Sternberg, J. Hui Li, T. Kheoh, C. M. Haqq, J. S. de Bono; COU-AA-301 Investigators, Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 13, 983–992 (2012).

12. H. I. Scher, K. Fizazi, F. Saad, M.-E. Taplin, C. N. Sternberg, K. Miller, R. de Wit, P. Mulders, K. N. Chi, N. D. Shore, A. J. Armstrong, T. W. Flaig, A. Fléchon, P. Mainwaring, M. Fleming, J. D. Hainsworth, M. Hirmand, B. Selby, L. Seely, and J. S. de Bono; AFFIRM Investigators, Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367, 1187–1197 (2012).

13. E. A. Mostaghel, S. T. Page, D. W. Lin, L. Fazli, I. M. Coleman, L. D. True, B. Knudsen, D. L. Hess, C. C. Nelson, A. M. Matsumoto, W. J. Bremner, M. E. Gleave, P. S. Nelson, Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: Therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 67, 5033–5041 (2007).

14. D. G. Bostwick, Grading prostate cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 102, S38–S56 (1994).

FIRAS L. TARISH, SCIENCE FOR LIFE LABORATORY, AVDELNINGEN FÖR TRANSLATIONAL MEDICINE OCH KEMISK BIOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET, DEPARTMENT FÖR UROLOGI, VÄSTMANLANDS SJUKHUS, CENTRUM FÖR KLINISK FORSKNING, VÄSTERÅS, FIRAS.TARISH@LTV.SE



I SAMARBETE MED: NIKLAS SCHULTZ¹, ANNA TANOGLIDI¹, HANS HAMBERG², HENRY LETOCHA⁵, KATALIN KARASZI⁶, FREDDIE C. HAMDY⁶, TORVALD GRANFORS³, THOMAS HELLEDAY¹

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

Nya preparat vid lungcancer

Tidigare har immunterapi använts främst vid malignt melanom. Nu börjar det användas även vid behandling av spridd lungcancer. Här redogör **Georg Holgersson**, doktorand, ST-läkare, onkologikliniken, Gävle sjukhus, för de nya preparaten och deras biverkningar.

Över 3000 människor dör årligen i lungcancer i Sverige. Lungcancer är därmed den tumörsjukdom med högst mortalitet i landet, både bland män och kvinnor.

För att kunna bota lungcancer krävs det att sjukdomen diagnostiseras innan den har hunnit sprida sig till andra organ. Tyvärr sker detta sällan. Tvärtom, lungcancer diagnostiseras ofta i ett sent sjukdomsstadium. Detta gör att behandlingen måste inriktas på palliation och på att förlänga patientens liv. Palliativ cytostatikabehandling, i första hand med någon form av platinumbaserad kombinationsterapi, har visat sig förlänga överlevnaden jämfört med enbart god omvårdnad. Tidigare var det enda behandlingsalternativet som fanns att erbjuda denna grupp av patienter. Under de senaste 10-15 åren har det tillkommit så kallade målriktade terapier. Istället för vanlig cytostatika, som angriper alla celler i kroppen som delar sig, riktar sig dessa behandlingar mot specifika överaktiverade signalvägar i tumörcellerna.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligaste huvudgruppen av lungcancer.

Vid NSCLC med aktiverande mutationer i Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) och för patienter med kromosomalt rearrangemang av Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-genen finns idag målriktade behandlingar och fler behandlingar är under utveckling. Ett problem med denna typ av behandling är att det än så länge är en relativt liten andel lungcancerpatienter (<10 %) som har de mutationer som det finns målriktade behandlingar mot. Dessutom tenderar cancerceller att utveckla resistens mot de riktade behandlingarna genom exempelvis mutationer i EGFR. Behovet av nya behandlingar mot metastaserad lungcancer är således fortsatt

mycket stort. Ett nytt tillskott till behandlingsarsenalen mot lungcancer som tillkommit under senare år är immunterapi. Kortfattat går det ut på att modulera kroppens eget immunförsvar så att det lär sig att bekämpa tumörer på ett mer effektivt sätt. Framgångarna för immunterapi inom onkologi har tidigare varit relativt begränsade och i första hand gällt behandling av malignt melanom. De senaste åren har framgångar dock gjorts även inom behandling av lungcancer och det finns nu ett preparat på marknaden (nivolumab) med godkänd indikation för behandling av NSCLC.

BAKGRUNDEN TILL IMMUNTERAPI

Redan i slutet av 1800-talet gjorde den amerikanske kirurgen William Coley experiment där han injicerade levande eller avdödade bakterier i tumörer för att på så sätt stimulera immunförsvaret att ge upphov till en lokal inflammation och döda de omgivande tumörcellerna. Man brukar skilja på passiv och aktiv immunterapi. Aktiv immunterapi innebär behandling som inriktas direkt mot modulering av immunförsvaret, medan passiv immunterapi är när immunologiska mekanismer utnyttjas, såsom i exemplet ovan, för att uppnå en antitumoral effekt. Aktiv immunterapi vid behandling av cancersjukdomar har visat sig svårt vid de flesta cancerformer, främst på grund av att tumören på olika sätt lär sig att gömma sig från immunförsvarets mekanismer. För att immunförsvaret ska kunna bekämpa en cancersjukdom måste en rad villkor uppfyllas och man brukar tala om en cancer-immuncykel där olika så kallade checkpoints ska passeras¹. Målet och utmaningen med immunterapi är därför att initiera och vidmakthålla ett immunsvaret specifikt mot cancercellerna utan



”Som onkolog blir det därför allt viktigare att vara förtrogen med immunterapin och dess biverkningar, dels att kunna känna igen dem och dels att känna till deras praktiska handläggning.”

att samtidigt generera ett okontrollerat autoimmunt tillstånd där hela kroppen angrips av immunförsvaret. Detta kan åstadkommas genom olika riktade behandlingsstrategier i syfte att underlätta de olika stegen i cancer-immuncykeln.

Den första signalvägen som man utvecklade riktade behandlingar mot var den signalväg som medieras via CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4). CTLA4 är en receptor som sitter på T-celler och hämmar T-cellens funktion när en ligand binder till receptorn. Receptorn kan blockeras med antikroppar och på så sätt minska inhibitionen av T-cellerna som då kan döda tumörcellerna². Den mest studerade CTLA4-antikroppen är ipilimumab som idag har godkänd indikation för behandling av avancerat malignt melanom. Den metod som hittills har visat sig mest framgångsrik vid behandling av lungcancer är behandling riktad mot signalvägen PD1/ PD-L1/2 (Programmed Death protein 1/Programmed Death Ligand-1/2). PD1 är en receptor som finns i cellmembranet hos T- och B-celler och PD-L1 är en ligand som finns i cellmembranet hos vissa celler och som binder till denna receptor. När PD-L1 binder till PD1 skickas signaler in i T-cellen som hämmar dess celledelning och sekretion av cytokiner och gör att den inte dödar cellen som uttrycker PD-L1. Detta utnyttjas av tumörer, som uttrycker PD-L1 för att undvika att bli dödade av immunförsvaret, vilket är bakgrunden till utvecklingen av PD1- och PD-L1-hämmare³. Av de PD1- och PD-L1-hämmare som studerats har de största framgångarna noterats för PD1-hämmaren nivolumab. Nivolumab är en human immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikropp som binder till PD1 och blockerar dess interaktion med PD-L1. Den har i Sverige godkända indikationer för behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp (SCC) efter tidigare kemoterapi samt vid behandling av avancerat malignt melanom.

RESULTAT AV IMMUNTERAPI VID LUNGCANCER

CTLA4-antikroppen ipilimumab har studerats vid behandling av NSCLC i kombination med cytostatika, men man har ännu inte påvisat någon signifikant överlevnadsfördel med läkemedlet. Fas III-studier med ipilimumab vid behandling av NSCLC pågår för närvarande. Det pågår även studier på ytterligare en CTLA4-antikropp, tremelimumab, vid behandling av avancerat malignt mesoteliom, en sjukdom där behandlingsmöjligheterna idag är mycket begränsade⁴. Nivolumab är den idag mest studerade PD1-hämmaren vid behandling av NSCLC och den enda som är godkänd för kliniskt bruk. I en av de tidiga fas I-studierna med nivolumab hos patienter med tidigare behandlad NSCLC, sågs en overall response rate på 17 % och en medianöverlevnad på 9,9 månader. Längre uppföljning har visat på en 1-, 2- och 3-årsöverlevnad på 42 %, 24 % och 18 % hos dessa patienter⁵. De här lovande resultaten ledde fram till CheckMate-studierna, bland annat CheckMate 017 där nivolumab jämfördes med docetaxel i andra linjens behandling av NSCLC av SCC-typ. Där kunde man påvisa signifikant högre medianöverlevnad (9,2 vs 6,0 månader), progressionsfri överlevnad (3,4 vs 2,8 månader) och overall response rate (20 % vs 9 %) i nivolumab-gruppen jämfört med docetaxelgruppen⁶. Ytterligare en PD1-hämmare, pembrolizumab, har godkänts för behandling

av avancerat malignt melanom. Pembrolizumab har även visat lovande resultat vid behandling av NSCLC där man i en nyligen publicerad stor randomiserad studie kunnat visa en signifikant överlevnadsvinst med pembrolizumab jämfört med docetaxel (12,7 vs 8,5 månaders medianöverlevnad) vid behandling av tidigare behandlad avancerad NSCLC⁷. Ytterligare studier pågår med pembrolizumab i monoterapi samt i kombination med cytostatika vid NSCLC. Studier pågår även på ett flertal andra antikroppar riktade mot PD-L1.

"Det finns mycket som tyder på att immunterapi kommer att spela en stor roll vid framtidens lungcancerbehandling."

BIVERKNINGAR AV IMMUNTERAPI

Toxicitet vid behandling med immunomodulerande terapier skiljer sig en del från biverkningar med konventionell medicinsk tumörbehandling med cytostatika. Det mesta av den kliniska erfarenheten av toxiciteten vid immunterapi kommer från studier med ipilimumab, vilket är det preparat som har använts längst och har mest dokumentation. De vanligaste biverkningarna som man har sett i studier (immunorelated adverse events - IrAE) är hudbiverkningar, GI-biverkningar, pneumonit, hepatit, endokrinopati och njurinsufficiens. Behandlingsalgoritmer har tagits fram för de vanligaste biverkningarna där behandlingen ges utifrån biverkningens svårighetsgrad och involverar vanligen immunsuppression i någon form, oftast kortikosteroider. Generellt är biverkningar likartade, men oftast lindrigare vid behandling med PD-1-hämmare jämfört med vid behandling med CTLA4-antikroppar och kan hanteras med samma behandlingsalgoritmer⁸⁻¹⁰.

Hudbiverkningar, i form av klåda och makulopapulära utslag är den vanligaste biverkningen och ses hos cirka hälften av de patienter som behandlas med ipilimumab och hos ca 40 % vid behandling med PD1-hämmare. Det uppträder vanligen omkring tre veckor efter behandlingsstart. Svåra hudbiverkningar som Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos <1 % av patienterna. Vid grad 2 toxicitet räcker det oftast med behandling med topiska kortikosteroider och att uppehåll görs med behandlingen till dess att symtomen gått tillbaka. Vid grad 3-4 toxicitet däremot ska immunterapi och behandling med intravenösa kortikosteroider avlutas. Vitiligo har rapporterats både vid behandling med CTLA4- och PD1-antikroppar och kan vara permanent men kräver ingen ytterligare behandling eller avbrytande av immunterapi.

Diarréer/kolit är en annan vanlig biverkning och kommer vanligen cirka sex veckor in i behandlingen. Det förekommer hos ca 30 % av patienter som behandlas med ipilimumab varav ca 10 % grad 3/4. Det är mindre vanligt vid behandling med PD1-hämmare där grad 3-4 kolit bara ses hos ca 1-2 % av patienterna. Vid lindrigare biverkningar räcker oftast symptomatisk behandling med adekvat rehydrering och faecesprovtagning för att utesluta annan orsak, exempelvis clostridieinfektion. Vid mer uttalade besvär ($\geq$ grad 2) bör immunerapin tillfälligt stoppas och man kan överväga behandling med systemiska kortikosteroider. Vid grad 3/4-biverkningar bör immunerapin avslutas helt och förutom systemisk behandling med kortikosteroider kan även andra immunosuppressiva läkemedel, till exempel infliximab, övervägas. Viktigt är i detta läge att utesluta tarmperforation innan högdos steroider påbörjas.

Autoimmun hepatotoxicitet ses hos <5 % av de patienter som behandlas med CTLA4- och PD1-hämmare och visar sig oftast efter ca tio veckor genom förhöjda värden på bilirubin och transaminaser. Om stegring av leverprover ses är det i första hand viktigt att utesluta andra orsaker som infektion och progress i levern av grundsjukdomen. Vid grad 2 biverkan (ASAT/ALAT $>2,5$ x normalvärdet eller bilirubin $>1,5$ x övre normalvärdet) bör behandlingen avbrytas tills värdena normaliserats och kortikosteroider ges intravenöst. Vid $\geq$ grad 3-biverkan (ASAT/ALAT >5 x normalvärdet eller bilirubin >3 x övre normalvärdet) bör immunerapin avslutas helt.

Behandling med CTLA4- och PD1-hämmare har hos ca 10 % av patienterna rapporterats orsaka endokrinopater genom påverkan på hypofysen, thyroidea och binjurarna. Symtomen i dessa fall kan vara ospecifika och svårtolkade varför det är viktigt att utvärdera hormonstatus vid behandlings-

Biverkning	Grad	Åtgärder
Hudutslag	1	Topikala kortikosteroider. Fortsätt immunerapin.
	2	Topikala eller systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg dermatologkonsult. Avsluta immunerapin helt.
Diarréer	1	Rehydrering, loperamid, tarmvila. F-prover. Fortsätt immunerapin
	2	Uteslut tarmperforation. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker. Om besvär >1 vecka överväg systemiska kortikosteroider
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Ev. tillägg med infliximab. Överväg endoskopi. Avsluta immunerapin helt.
Hepatotoxicitet	1	Uteslut annan orsak till stegrade leverprover. Fortsätt immunerapin
	2	Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker. Om utebliven förbättring överväg systemiska kortikosteroider.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg leverbiopsi. Avsluta immunerapin helt.
Endokrinopater	1	Uteslut annan orsak till stegrade hormonnivåer. Fortsätt immunerapin.
	2	Överväg MR-hypofys. Systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg endokrinologkonsult. Avsluta immunerapin helt.
Lungbiverkan	1	Symptomatisk behandling. Fortsätt immunerapin.
	2	Radiologisk utvärdering, ev. bronkoskopi. Systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg ytterligare immunosuppressiv behandling om ingen förbättring inom 48h. Avsluta immunerapin helt.
Njurbiverkan	1	Uteslut annan orsak till förhöjt kreatinin. Följ S-kreatinin minst veckovis. Fortsätt immunerapin.
	2-3	Följ S-kreatinin minst var 3:e dag. Systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	4	Systemiska kortikosteroider. Överväg njurbiopsi. Avsluta immunerapin helt.

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningarna vid immunerapi och förslag på handläggning, baserat på Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program för ipilimumab

start och följa detta under behandlingen. En hypofysit kan ge sig tillkänna bland annat genom trötthet, huvudvärk och synfältsstörningar. Diagnosen ställs baserat på nivåer av hypofyshormoner (ACTH, FSH, LH, GH, prolaktin, TSH) och kan verifieras med MR-undersökning som visar en förstörd hypofys med eller utan nekros. Vid endokrinopatier som kräver någon form av behandling ($\geq$ grad 2) bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills värdena normaliserats och kortikosteroider ges intravenöst. Vid svåra eller livshotande biverkningar (grad 3/4) bör immunterapi avbrytas helt. Hypothyreos ses hos ca 2 % av patienter som behandlas med ipilimumab och hos ca 8 % som behandlas med PD1-hämmare och kan komma allt från inom en vecka till över ett år efter behandlingsstart. Oftast kan behandlingen fortsätta om adekvat levaxin-substitution ges. Hypertyreos är något ovanligare (ca 3 %) och kan representera en akut thyroidit varefter patienten oftast blir hypothyroid. Binjursvikt är ovanligt och oftast sekundärt till hypofyspåverkan men kan ge livshotande symtom i form av hypotension, hyponatremi och hyperkalemi som kräver inläggande behandling med högdos steroider.

En annan allvarlig biverkan som ses vid behandling med CTLA4- och PD1-hämmare är lunginflammation och den förekommer hos ca 6 % av patienterna, varav $<1\%$ grad 3/4. Denna biverkan kan vara livshotande och är viktig att upptäcka i tid. Vid symtomgivande lunginflammation ($\geq$ grad 2) ska behandlingen stoppas och steroidbehandling ges. Behandlingen ska pågå minst en månad efter att symtomen har gått tillbaka. Vid svåra/livshotande symtom (grad 3/4) ska steroider ges intravenöst och immunterapi avslutas permanent.

CTLA4- och PD1-hämmare har även associerats med nefritorsakad njursvikt hos $<1\%$ av patienterna, vilket uppstod cirka ett år efter påbörjad behandling. Det är därför viktigt att följa kreatinin under behandlingen. Vid grad 2-3 njurpåverkan (S-kreatinin $> 1,5 \times$ övre normalvärdet) bör immunterapi tillfälligt stoppas och steroider ges tills dess att S-kreatinin normaliserats och minst ytterligare en månad efter det. Vid grad 4 njurpåverkan (S-kreatinin $> 1,5 \times$ övre normalvärdet) ska steroider ges intravenöst och immunterapi bör avbrytas helt.

Det har även rapporterats asymtomatiska förhöjningar av S-amylas och S-lipas vid behandling med både PD1-hämmare och CTLA4-hämmare. Om inga tecken på pankreatit föreligger kan behandlingen fortsätta utan avbrott. Det har även beskrivits ögonbiverkningar i form av episkleriter, konjunktiviter, och uveiter hos ett fåtal patienter ($<1\%$) behandlade med ipilimumab som i vissa fall har krävt systemisk steroidbehandling och bedömning av ögonläkare. Andra sällsynta biverkningar av immunterapi som har noterats hos ett fåtal patienter är Guillain-Barrés syndrom, myastenia gravis, aseptisk meningit och myelit. En sammanfattning av biverkningarna vid immunterapi förslag på handläggning, baserat på Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program för ipilimumab¹⁰ presenteras i tabell 1.

IMMUNTERAPI, BIVERKNINGAR OCH DESS HANDLÄGGNING

Immunterapi har tidigare haft en relativt begränsad användning inom onkologin och då främst varit förbehållet behandling av malignt melanom. Under de senaste åren har dock förståelsen för immunförsvarets betydelse vid försvaret mot tumörsjukdomar ökat vilket har lett till nya behandlingar mot fler typer av cancer. Vid lungcancer, där prognosen vid spridd sjukdom är mycket dålig, är behovet av nya behandlingar stort och det finns mycket som tyder på att immunterapi kommer att spela en stor roll vid framtidens lungcancerbehandling. Redan idag finns ett godkänt preparat på marknaden (nivolumab) för behandling av avancerad NSCLC och fler är under utveckling med lovande resultat i fas III-studier. Med de verkningsmekanismer som kännetecknar immunterapi kommer också specifika immunorelaterade biverkningar. Om diagnosen ställs tidigt kan de flesta immunterapirelaterade biverkningar hanteras med immunosuppressiva kortikosteroider, men om de missas kan de leda till svår morbiditet och även dödsfall. Som onkolog blir det därför allt viktigare att vara förtrogen med immunterapi och dess biverkningar, dels att kunna känna igen dem och dels att känna till deras praktiska handläggning.

REFERENSER

1. Chen DS, Mellman I: Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6.
3. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR et al.: Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol*. 2003;170(3):1257-66.
4. Guibert N, Delaunay M, Mazieres J: Targeting the immune system to treat lung cancer: rationale and clinical experience. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2015;9(3):105-20.
5. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al.: Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2004-12.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123-35.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015
8. Villadolid J, Amin A: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-75.
9. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS et al.: Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *The oncologist*. 2013;18(6):733-43.
10. Princeton N, USA: Bristol-Myers Squibb Company.; YERVOY™ (ipilimumab) US Prescribing Information: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). 2011



Effektivt behandlingsalternativ för tidigare behandlade patienter med KLL och FL¹⁻³

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

Ingår i
läkemedels-
förmånen

ZYDELIG är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):¹

- 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.¹⁻³

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

▼ **Zydelig®** (idelalisib), Rx, F, 100/150 mg filmdragerade tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel (L01XX47). **Indikationer:** Zydelig är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunterapi. Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer. **Varningar och försiktighet:** ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patienten kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre. Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekommer relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symptomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid). Patienter med allvarliga lunghändelser som inte svarar på konventionell antimikrobiell behandling ska bedömas avseende läkemedelsinducerad pneumonit. Vid misstanke om pneumonit bör behandling med idelalisib avbrytas och patienten behandlas i enlighet därmed. Behandlingen måste sättas ut vid måttlig eller allvarlig symptomatisk pneumonit. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare bör undvikas. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas. Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit. Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling. Zydelig 100 mg innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **Graviditet och amning:** Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig. **Ytterligare information:** Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 07-2015. Zydelig ingår i Läkemedelsförmånerna (generell subvention) sedan 25-02-2015. AUP: 34 997 kr (se www.tlv.se).

▼ Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Referenser:

1. ZYDELIG® SmPC, 07/2015. 2. Furman RR, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007. 3. Gopal AK, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018. 4. Fruman DA, et al. N Engl J Med. 2014; 370(11):1061-1062.

Zydelig® ▼
(idelalisib)



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

"Ge extra stöd till ängsliga

Senaste forskningen är enig. Psykosociala faktorer påverkar cancer. Individanpassad vård kräver psykosocialt beaktande och kunskap om individen. **John Magnus Roos**, doktor i psykologi och forskare vid Centrum för konsumtionsvetenskap vid Göteborgs universitet och Veryday, förklarar här de psykosociala faktorernas betydelse vid cancer.

Den svenska cancervården har börjat inse att patienter är olika och att individuella skillnader bör beaktas i vårdkedjans olika delar. Från primärvården till rehabilitering och/eller palliativ vård.

Ångers Näs sjukhus har exempelvis anpassat sig till sin målgrupp, som kännetecknas av låg socioekonomisk status och en hög andel utlandsfödda. Patienter i deras målgrupp avstår oftare från behandling än befolkningen i övrigt, på grund av okunskap och rädsla för konsekvenserna. I syfte att öka provtagning hos den specifika målgruppen användes modellen "Ta med en vän". Detta projekt exemplifierar att den svenska cancervården går mot en alltmer individanpassad vård, även om det runt om i landet föreligger stora skillnader i socioekonomiska och geografiska betingelser. Enligt den internationella forskningen är en individanpassning utifrån socioekonomisk status och bostadsort långt ifrån tillräcklig, då psykosociala faktorer har en större inverkan i cancerpatientens vårdkedja än demografiska, socioekonomiska och geografiska faktorer².

Denna artikel utgår från en presentation som hölls vid Medicine X konferensen vid Stanford University 2015³. Det är en sammanställning av 16 oberoende kvantitativa forskningsstudier med 3250 patienter med olika cancertyper. Jag har valt att fokusera särskilt mycket på de två senast publicerade studierna för att ge en djupare förklaring till hur psykosociala faktorer påverkar cancer.

ÄNGSLIGHET, COPINGSTRATEGI OCH LIVSKVALITET HOS NJURCANCERPATIENTER

Den första studien⁴ har undersökt hur personlighetsdragen ängslighet/neuroticism och coping påverkar den hälsorelaterade livskvaliteten (exempelvis förmågor, aktiviteter och symptom). Undersökningen baseras på 185 patienter i Norge med diagnosen njurcancer.

patienter!”



Resultatet från studien visar att förmågor, aktiviteter och symtom påverkas negativt av ängslighet och undvikande coping^A. Studien visar också att en hög grad av ängslighet leder till undvikande coping. Slutsatsen är att hög grad av ängslighet och undvikande coping är de två främsta förklaringarna till försämrad livskvalitet bland njurcancerpatienter. Beisland m.fl. (2015) visar att psykosociala faktorer, i form av personlighet och coping, har större betydelse för den hälsorelaterade livskvaliteten än många behandlingsrelaterade medicinska faktorer, som exempelvis tumörvariabler, njurfunktioner och lungmediciner.

PERSONLIGHETENS INVERKAN PÅ COPINGSTRATEGI VID MUNCANCER

Den andra studien⁵ har undersökt hur hälsorelaterade personlighetsdrag påverkar coping. Undersökningen baseras på 104 patienter i Tyskland med diagnosen muncancer.

De personlighetsdrag som förklarar ineffektiv, så kallad depressiv coping^B, är låg grad av livstillfredsställelse, hög grad av ängslighet, svårigheter att omvärdera situationen och undvikande av socialt stöd. De personlighetsdrag som förklarar effektiv, aktiv problemorienterad coping^C, är hög grad av prestationsorientering och hög grad av utåtriktning/social orientering. Både en låg grad av ängslighet och en hög grad av prestationsorientering är nödvändiga förutsättningar för en aktiv problemorienterad coping. Ängsliga patienter saknar ofta de kognitiva resurser som en sådan copingstrategi kräver och tvingas därför att bagatellisera sjukdomen eller ta till önsketänkande. Personer som är prestationsorienterade har en hög ambitionsnivå och betraktar sjukdomen som en uppgift som de själva skall hantera och lösa.

FORSKARES REKOMMENDATIONER TILL CANCERVÅRDEN

De två studier som presenterats här är representativa för de 16 studier som ingår i litteraturoversikten³. De skillnader som påträffas reflekterar olikheter i vad som studerats (exempelvis undvikande coping eller depressiv coping), snarare än meningsåtskillnader. På det stora hela är forskarna överens om betydelsen av psykosociala faktorer inom cancervården. Deras slutsatser är liknande, oavsett vilka mätinstrument som använts, cancer typ som studerats eller var studien har ägt rum.

I femton av de sexton studierna uttrycker forskarna en tydlig och enhetlig rekommendation till cancervården: "Ge extra stöd till ängsliga, ibland sårbara, patienter!" Det är anmärkningsvärt att forskare är så ense och att de dessutom uttryckligen ger så starka rekommendationer till intressenter utanför akademien. Framförallt rekommenderar de ett stöd till ängsliga och sårbara patienter tidigt i vårdkedjan, för att öka acceptansen hos nyligen diagnostiserade patienter. För att optimera behandlingen och öka livskvaliteten rekommenderas stöd till ängsliga patienter även senare i vårdkedjan.

I fem studier rekommenderas någon form av terapi till ängsliga patienter. Det är framförallt i studier som publicerats efter 2010 som terapi explicit rekommenderas, även om de tidigare studierna har varit inne på att särskilda åtgärder borde vidtas för att inkludera ängsliga patienter. I två studier rekommenderas KBT (kognitiv beteendeterapi) med fokus på att förändra den mentala uppfattning, patientens självkon-

troll och förmåga att söka stöd. KBT är relaterat till aktiv problemorienterad coping. I flera av studierna talas det om individanpassad terapi i syfte att minska depressionen och öka aktivitet. En utmaning med terapi till ängsliga patienter är att balansera mellan att ständigt tänka på oron och att helt tränga bort oron. Forskarna är överens om att terapin skall hjälpa patienterna att någonstans emellan dessa ytterligheter finna en mental plattform till aktiv problemorienterad coping. Personligheten som ligger bakom denna balans kan vara svår att ändra, men om den tas i beaktande så kan förutsättningar för bättre coping skapas. En annan utmaning med ängsliga patienter är att överhuvudtaget lyckas kommunicera med dem. Uppmuntran och positivt stöd tycks inte fungera särskilt bra på denna grupp, då de hellre lyssnar och tar till sig av negativa aspekter⁶. Dessutom har gruppen kognitiva inlärningssvårigheter i form av koncentration och minne⁴. Två av studierna menar att en viktig del av den individanpassade vården vilar på sjuksköterskornas axlar, vilka bör vara kapabla att känna in patienters unika behov. De rekommenderar därför en rekrytering av sjuksköterskor utifrån förmågor som empati, lyhördhet, kommunikation och öppenhet samt att sjuksköterskorna ges möjligheter till utbildning för att utveckla dessa förmågor.

ÄNGSLIGA PATIENTER BÖR FA TERAPI

Med tanke på den konsensus som råder bland forskare i frågan om psykosociala faktorerers inverkan på cancer, så är det dags att vi implementerar dessa råd i den praktiska verksamheten. Utifrån vad jag känner till så görs detta varken i Sverige eller någon annanstans, vilket kan förklaras av att de vetenskapliga rönen är relativt nya. Det finns idag bra screeninginstrument som kan användas tidigt i vårdkedjan för att identifiera personlighet och copingstrategi. Flera studier rekommenderar vårdpersonalen att använda sådana instrument, framförallt för att mäta graden av oro före en cancerbehandling så att lämpliga stödåtgärder kan vidtas. Om oroliga patienter erbjuds terapi under vårdkedjans olika faser, med betoning på den inledande fasen, så blir terapin givetvis en extra kostnad för sjukvården. Men enligt Cuijpers m.fl. (2010), så blir den totala kostnaden för ängsliga patienter ändå lägre. Kostnaderna för ängsliga patienter i den befintliga vårdstrukturen ökar betydligt mer genom vårdkedjan än för övriga patienter, då de kommer in fel från början. Därmed bör terapi för att få ängsliga cancerpatienter att acceptera situationen och bli mer handlingskraftiga ses som en besparing snarare än en kostnad⁷.

Enligt Letho-Järnstedt m.fl. (2004), är det viktigt att identifiera målgrupper för psykosociala interventioner. De menar att sådana insikter bör ligga till grund för inkluderande cancerbehandling. Det vore intressant att framöver screena för personlighet och copingstrategi för att undersöka betydelsen av olika interventioner för olika individer under olika faser av vårdkedjan. Detta är fullt möjligt, men det kräver långsiktiga samarbeten mellan socialpsykologiska forskare och sjukvården. Longitudinella undersökningar (mätningar på samma personer över tid) beträffande psykosociala faktorer i cancervården är mycket ovanliga. Enbart tre sådana studier har ingått i denna litteraturoversikt.

TILLBAKA TILL ANGERED

Avslutningsvis, efter njurcancer i Norge och muncancer i Tyskland, vill jag ta er tillbaka till Angereds Närsjukhus. Sjukhuset brukar lyftas som ett exempel på individanpassning inom den svenska cancervården, som en lyckad anpassning till utlandsfödda och patienter med låg socioekonomisk status. Som jag skrev inledningsvis så avstod sjukhusets målgrupp från cancerbehandling, på grund av okunskap och rädsla för konsekvenserna. Om vi skulle screena personlighet och copingstrategi för dessa patienter, så är en kvalificerad gissning att de skulle karaktäriseras av en hög grad av ängslighet samt undvikande eller depressiv coping (beroende på vilket mätinstrument som används). Angered är en stadsdel i nordöstra delen av Göteborgs kommun, vars socioekonomiska status skiljer sig betydligt från övriga Göteborg och övriga landet. I detta fall så är det lämpligt att vidta geografisk segmentering inom cancervården, precis som Angereds Närsjukhus har gjort och kanske fortfarande gör. Det föreligger dock två problem med fallet Angered. För det första så är fallet unikt, det är inte så vanligt att geografiska segment går att separera på detta sätt. För det andra, och kanske än viktigare, så är det en förenkling av individanpassad vård där vi tittar på anpassning till segment snarare än till individ.

VAD VÄNTAR VI PÅ?

Forskningen visar att psykosociala faktorer har en större betydelse för patienters behandling och upplevelser inom cancervården än geografiska, socioekonomiska och demografiska faktorer, liksom många medicinrelaterade faktorer. Eftersom det är fullt möjligt att inkludera psykosociala faktorer i cancervården, så måste frågan ställas – vad väntar vi på?

Jag är medveten om att det just nu vidtas betydande åtgärder för att komma till bukt med regionala och socioekonomiska skillnader inom svensk cancervård. Men vi måste nog lyfta vårt perspektiv bort från dessa jämförelser och inse att sårbara patienter finns överallt, även om de inte har inkluderats i den statistik som vi jämför. Först då vi beaktar psykosociala faktorer så kan vi på allvar prata om en "individpassad vård" och en "demokratisering av sjukvården"^D. En av demokratiseringens viktigaste uppgifter, som jag ser det, är att hjälpa dem som på egen hand inte är jämlika med andra, så att de blir det. Denna uppgift blir allt viktigare, då utvecklingen inom sjukvården (exempelvis privatisering, globalisering och digitalisering) paradoxalt nog ställer allt högre krav på individen, för att individanpassa vården.

REFERENSER

Beisland, E., Beisland, C., Hjelle, K. M., Bakke, A., Aarstad, H., Aarstad, H. J. (2015). Health-related quality of life, personality and choice of coping are related in renal cell carcinoma patients. *Scandinavian Journal of Urology*, 49 (4), 282-289.

Brans, B., Van Den Eynde, F., Audenaert, K., Vervaeke, M., Van Saele, K., Van Herringen, C., Dierckx, R. A. (2003). Depression and anxiety during isolation and radionuclide therapy. *Nuclear Medicine Communication*, 24, 881-886.

Cancerrapporten (2013). Cancervård i Sverige. Nedladdad 9:e december, från <http://docplayer.se/388292-Cancervard-i-sverige-80-cancerfondsrapporten-2013-cancerfondsrapporten-2013-81.html>.

Cuijpers, P., Smit, F., Penninx, B-W et al. (2010). Economic cost of neuroticism: a population-based study. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 1086-1093.

Letho-Järnstedt, U-S., Ojanen, M., Härkänen, T. & Kellokumpu-Lehtinen, P. (2004). Baseline psychosocial factors and survival in melanoma and breast cancer patients. *Psychology and Health*, 19, 103-104.

Shimizu, K., Nakaya, N., Saito-Nakaya, K., Akechi, T., Fujimori, M., Ogawa, A., Fujisawa, D., Goto, K., Iwasaki, M., Tsugane, S. & Uchitomi, Y. Clinical biopsychosocial risk factors for depression in lung cancer patients: A comprehensive analysis using data from the lung cancer database project. *Annals of Oncology*, 23, 1973-1979.

Rana, M., Gellrich, N-C., Czens, F., Kanatas, A. & Rana, M. (2014). Coping with oral cancer: the impact of health and disease-related personality traits. *Support Care Cancer*, 22, 2981-2986.

Roos, J. M. & Africano-Clark, D. (2015). Psychosocial influences on cancer: A Meta-Analytic Review. *Stanford University Medicine X*, Stanford, US, Sept 25-27, 2015.

Urcuyo, K. R., Boyers, A. E., Carver, C. S. & Antoni, M.H. (2005). Finding benefit in breast cancer: Relations with personality, coping, and concurrent well-being. *Psychology and Health*, 2005, 175-192.

LITTERATURHÄNVISNINGAR I TEXTEN

1. Cancerrapporten, 2013.
2. Brans m.fl., 2003; Shimizum.fl., 2012.
3. Roos & Africano-Clark, 2015.
4. Beilsand m.fl., 2015
5. Rana m.fl., 2014
6. Urcuyo m.fl., 2005
7. Shimizu, 2012

ORDLISTA

A. Undvikande coping: Undvika att konfronteras med cancer. Exempelvis förnekelse, bortträngning, förskjutning av aggression och/eller substansanvändning.

B. Depressiv coping: En passiv och pessimistisk inställning som medför depression och ångestsyndrom. Exempelvis socialt undvikande och självömkan.

C. Aktiv problemorienterad coping: Att agera utifrån känslan av kontroll och tron på egenförmågan. Exempelvis riktade och strategiska åtgärder.

D. Fraserna "personalized care" och "democratizing the industry" användes som mantran bland IT-konsulter och läkare under de glada MedX-dagarna vid Stanford University 2015, där denna litteraturöversikt först presenterades.





Cancerpatienter behöver stöd av familj och vänner. Men inget dalt eller tycka synd om. Omgivningens bemötande är viktigt.

– Uppträd som före sjukdomen, rekommenderar **Eva-Maria Strömsholm**, klasslärare, utvecklingspsykolog, författare, föreläsare och snart klar sjukskötare.

För en cancerpatient är stöd och tröst från omgivningen viktigt. Särskilt viktigt är det från de som finns nära; familj, släkt, vänner och arbetskompisar. Många cancerpatienter är starka men också väldigt rädda och ensamma med sin sjukdom.

Att hantera både sin sjukdom, vänner och bekanta är inte lätt. Alla runt om en patient klarar inte av ett cancerbesked.

Inte ens de som står allra närmast. En del drar sig undan, tycker synd om eller vet helt enkelt inte hur de ska uppträda.

Hur man vill bli bemött som cancerpatient är förstås individuellt. Någon vill prata om sin sjukdom och sina känslor, andra vill inte berätta. Människor runt omkring den sjuke måste förstå och respektera hur hen vill ha det.

OMGIVNINGENS BEMÖTANDE FÖRÄNDRAS OFTA

Jag har pratat med många cancerpatienter de senaste åren. Samtalen har berört hur svårt det ibland kan vara att leva som cancerpatient när omgivningens bemötande förändras. Det finns patienter som har mötts av total tystnad. Vännerna har inte alls tagit upp sjukdomen, inte diskuterat cancer och inte frågat

"Var som vanligt!"



De allra flesta cancerpatienter vill att omgivningen ska vara som vanligt; se mig som den jag är och tyck inte synd om mig. Att oja sig hjälper inte. Överlag vill alltså cancerpatienter att familj och vänner är som förr, diskuterar och funderar, pratar och stöder. Man förändras inte som person utan man är densamma, trots sin sjukdom.

VARNINGSSIGNALER

Någon cancerpatient har berättat att människor i hens närhet inte pratar med hen för att denne har cancer. Att de drar sig undan på arbetsplatsen.

Många säger också att det är jobbigt att inför sina närstående behöva vara lugn och visa sig stark, att inte bryta ihop. Patienter känner ofta att de inte alltid orkar vara starka och på bra humör, men att vänner och närstående inte alltid förstår en cancerpatients känslor.

En cancerpatient som jag träffat säger att hon vill bli bemött som en människa men vill ändå att människor i hennes närhet ska förstå att hon inte alltid är glad och på bra humör. För henne är det viktigt att familjen förstår att hon tar en dag i sänder och känner efter vad hon orkar och hur hon mår. Men hon vill ändå att människor är uppriktigt och ärligt intresserade av att höra hur hon har det. Jag tror att just dessa saker ofta är bland de viktigaste som finns.

Cancerpatienter har både bra och sämre dagar. Under de sämre dagarna är det tillåtet att vara nere, vilket närstående ofta kan förstå. Men det kan ibland vara svårt för familj och vänner att se en cancerpatient glad och skratta. Det händer att de blir oroliga och undrar om cancerpatienten inte mår psykiskt bra. Men då har hen bara en bra dag, vilket är hälsosamt. Omgivningen bör kanske istället lägga märke till ifall de sämre dagarna blir värre eller om alla dagar är dåliga. Det kan vara ett tecken på att allt inte är som det ska. Ifall cancerpatienten hela

tiden är på bra humör, skrattar och på något sätt ignorerar sin sjukdom eller sin situation, bör man som vän eller familj också vara observant. Det kan vara ett tecken på att allt inte är riktigt bra.

VÄRDENS OCH SAMHÄLLETS

ATTITYDER

Omgivningen innebär inte bara vänner, familj och bekanta. Dit hör även värden, och samhället. Om man som läkare eller vårdpersonal lägger märke till dessa tecken bör man fråga patienten hur den egentligen mår. Att ta reda på måendet endast genom en fråga är kanske inte tillräckligt, man bör också ställa följdfrågor och be patienten att beskriva sitt mående, sina dagar och sina tankar. På så sätt får man en bättre bild av hela situationen.

Ibland kan vårdpersonal uttrycka sig lite klumpigt. Cancerpatienter är ofta mycket medvetna om sig själva och sin sjukdom. Inte så sällan lägger cancerpatienter märke till varje litet "fel" som sägs om dem eller tar åt sig av ord och meningar som kanske inte är illa menade. Det är därför en balansgång för vårdpersonal och omgivning, hur säger man saker så det inte blir fel i cancerpatientens öron?

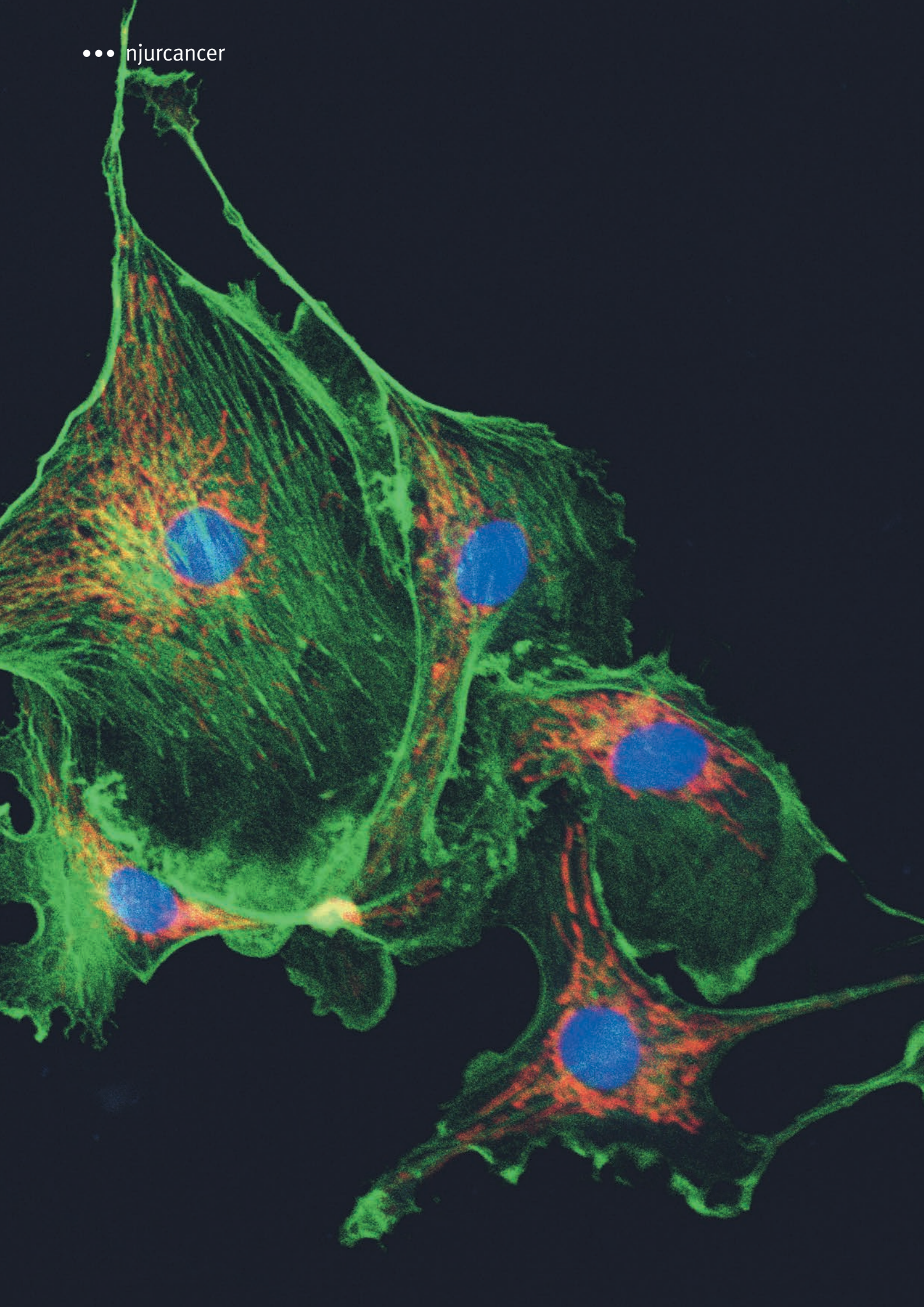
Sammanfattningsvis kan man säga att cancerpatienter är olika, alla reagerar inte på samma sätt trots att man befinner sig i en liknande situation. Stöd från familj, vänner, släkt, bekanta och kolleger är mycket viktigt. Att få bra bemötande från dem är a och o. Men som cancerpatient är det också viktigt att berättat för omgivningen hur man vill bli bemött, detta för att underlätta vardagen och minska missförstånd och svåra situationer. Cancerpatienter är människor som ofta går igenom en kris i livet och de tacklar krisen på olika sätt. Med rätt stöd från nära och kära kan cancerpatienten sakta men säkert gå vidare och bygga upp livet igen.

hur man mår. Detta kan också vara svårt. Den som bär på sjukdomen kan då börja undra över om vännerna inte bryr sig eller varför de inte pratar om sjukdomen. Att bära allt det jobbiga ensam och inte få prata om sjukdomen, kan i längden vara tungt och deprimerande. För vissa är det viktigt att prata för att komma vidare i sin egen process.

Det är därför nödvändigt att patienten själv tar ansvar och berättar för vänner och familj hur hen vill ha det, när och vad man vill prata om.

EVA-MARIA STRÖMSHOLM, KLASSLÄRARE, UTVECKLINGSPSYKOLOG, FÖRFATTARE, FÖRELÄSARE OCH SNART KLAR SJUKSKÖTARE.
EVAMARIA.STROMSHOLM@GMAIL.COM





Nya behandlingsmöjligheter vid **METASTASERAD NJURCANCER**

Njurcancer är ett av de områden inom onkologin där utvecklingen av nya behandlingsmöjligheter för närvarande sker snabbt. CheckMate025 och METEOR är två bra exempel på nya studier som väckte stor uppmärksamhet förra året och som väntas innebära viktiga framsteg i behandlingen av patienter med metastaserad njurcancer. Det rapporterar **Annika Håkansson**, överläkare vid Onkologiska kliniken på Skånes Universitetssjukhus och ansvarig för njurcancerverksamheten vid kliniken i Lund och Malmö.

Njurcancer utgör cirka två procent av all cancer hos vuxna, är vanligare bland män än bland kvinnor och förekommer sällan före 40 års ålder. Omkring 1 000 nya fall uppträcks årligen i Sverige. Njurtumörer ger ofta inga symtom i ett tidigt skede vilket bidrar till att en så hög andel som en tredjedel av patienterna med symtomgivande njurcancer har metastaserad sjukdom redan vid diagnositillfället.

Behandlingen av avancerad njurcancer har utvecklats avsevärt under det senaste decenniet. Tidigare var cytokinbehandling med interferon-alfa och interleukin-2 de vanligaste behandlingarna vid spridd sjukdom. Efter 2005 har dessa till stor del ersatts av målriktade terapier. Vi har nu tillgång till flera olika målriktade läkemedel inom grupperna tyrosinkinashämmare (TKI), monoklonala antikroppar och mTOR-hämmare. Överlevnad och tid till progression har förbättrats sedan introduktionen av dessa läkemedel, men fortfarande finns det ett stort behov av effektivare behandlingsmöjligheter.

Därför är det glädjande att två aktuella studier nu visar resultat som innebär förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med metastaserad njurcancer.

"Två aktuella studier visar nu resultat som innebär förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med metastaserad njurcancer"

NYA ALTERNATIV I ANDRA LINJEN

Två randomiserade fas III-studier, CheckMate 025 och METEOR som presenterades vid *European Cancer Congress (ECC) 2015* i september i Wien publicerades samtidigt i *New England Journal of Medicine (NEJM)* tillsammans med en editorial.^{1,2,3} Studierna handlar om två läkemedel som tidigare använts på andra terapiområden inom onkologin men som nu också visat betydelsefulla resultat inom området njurcancer. Baserat på studieresultaten har European Association of Urology (EAU) redan valt att uppdatera sina riktlinjer.⁴

Båda studierna rör andra linjens behandling vid metastaserad njurcancer där alla patienterna hade progredierande sjukdom efter minst en tidigare behandlingsregim med tyrosinkinashämmare.

Den ena studien (CheckMate 025)² jämförde nivolumab (Opdivo), en checkpoint-hämmare mot PD-1, med mTOR-hämmaren everolimus (Afinitor).

I den andra studien (METEOR)³ jämfördes everolimus med multikinashämmaren cabozantinib (Cometriq).

Preparatet nivolumab är sedan tidigare godkänt för behandling av patienter med avancerat (icke resektabelt eller metastaserande) malignt melanom samt för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi. Cabozantinib är godkänt för behandling av progressiv, icke resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

Såväl nivolumab som cabozantinib gav i respektive studier signifikant bättre effekt än den annars vanligt använda behandlingen i andra linjen, everolimus.

I nivolumabstudien som hade total överlevnad (OS) som primärt effektmått kunde man notera en medianöverlevnad på 25 månader jämfört med 19,6 månader i gruppen som fick everolimus. Nivolumab minskade risken för dödsfall med 27 procent (hazard ratio 0.73, 98,5% KI: 0.57-0.93; $p=0.002$). Även responsfrekvensen (ORR) var högre med nivolumab, 25 procent respektive 5 procent. När det gällde biverkningsfrekvensen talade resultaten också till nivolumabs fördel. Grad 3- eller 4- biverkningar noterades hos 19 procent i nivolumabgruppen jämfört med 37 procent efter everolimusbehandling.

Nivolumabs lägre biverkningsfrekvens har stor betydelse för våra njurcancerpatienters livskvalitet – en mycket viktig aspekt. Baserat på de aktuella resultaten har ansökan inlämnats till berörda myndigheter för utvidgat godkännande för nivolumab även till patienter med metastaserad njurcancer.

I studien där den andra substansen, cabozantinib, jämfördes med everolimus var primärt effektmått progressionsfri överlevnad (PFS). I gruppen som fick cabozantinib var den progressionsfria överlevnaden 7,4 månader jämfört med 3,8 månader efter everolimusbehandling. Graden av progression eller död var 42 procent lägre med cabozantinib jämfört med everolimus (hazard ratio: 0.58; 95 % KI, 0.45-0.75; $p<0.001$). Även responsfrekvensen var högre med cabozantinib, 21 procent respektive 5 procent. En inte-

rimsanalys visade en trend även till förlängd överlevnad med cabozantinib, men där får vi avvakta kommande data. Grad 3- eller 4-biverkningar noterades hos 68 procent av patienter som behandlades med cabozantinib, för everolimusbehandlade var motsvarande frekvens 58 procent. Dosreduktioner gjordes hos 60 procent av patienterna som fick cabozantinib, i everolimusgruppen var motsvarande siffra 25 procent.

REVIDERING AV RIKTLINJER

Även för cabozantinib kan vi naturligtvis förvänta oss ett godkännande inom kort och baserat på resultaten av de två studierna har alltså EAU nyligen reviderat sina riktlinjer.⁴ I de reviderade riktlinjerna anses att nivolumab nu bör övervägas som andra linjens behandling för patienter utan kontraindikationer för preparatet och som tidigare progredierat på VEGF-riktad terapi. Rekommendationen baseras både på aktuella överlevnadsdata respektive den goda tolerabiliteten som preparatet visade. Cabozantinib är ett möjligt terapival i tredje linjen men de överlevnadsdata som är förväntade under 2016 kommer att ge ytterligare svar på var i terapiarsenalen preparatet bör rekommenderas. Självklart är tolerabiliteten också mycket betydelsefull för valet av preparat i den här situationen.

Jag räknar med att vi även i det svenska nationella vårdprogrammet för njurcancer, där vi nu ha inlett arbetet med en revidering, kommer att kunna implementera nya behandlingsriktlinjer under 2016. Många frågor återstår dock fortfarande att besvara. En viktig fråga som kräver fortsatt forskning är till exempel hur vi bättre ska kunna förutsäga vilka patienter som kommer att ha bäst nytta av respektive preparat i terapiarsenalen.

MER ATT VÄNTA

Det som vi nu ser är av allt att döma bara början på en acceleration av utvecklingstakten när det gäller behandlingsmöjligheterna vid avancerad njurcancer

såväl som vid många andra cancerdiagnoser. Särskilt dynamisk är utvecklingen inom området immunterapi, något som de aktuella resultaten med PD-1 hämmaren nivolumab är ett bra exempel på. Just checkpoint-hämmare hör till den typen av immunterapier som hittills visat mycket lovande resultat inom ett stort antal cancerdiagnoser och nu alltså även i fas III vid njurcancer. Ytterligare en viktig del inom området immunterapi är cancervacciner. Sannolikt är ökad kunskap om immunologisk hämning, immunsuppression, också en förutsättning för förbättrade behandlingsresultat vid immunterapi.

Betydelsefullt är även att vi nu lär oss allt mer om hur vi bäst kombinerar tidigare terapimöjligheter, som till exempel VEGF-riktad terapi vid njurcancer, med nyare modaliteter som checkpoint-hämmare eller vacciner. Vi kan därmed skraddarsy behandlingar för olika patienter genom att kombinera terapier med varandra. I framtiden kommer vi sannolikt att använda kombinationsbehandlingar i högre utsträckning än i dag.

Tidskriften Science utsåg 2013 immunterapi vid cancer till "Breakthrough of the Year". De spännande resultat som vi nu ser visar att det var ett framsynt val.

REFERENSER:

1. Quinn DI and Lara PN. Renal-Cell Cancer – Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases. *N Engl J Med* 2015;373(19):1872-1874.
2. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-1813
3. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-1823
4. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol*. 2016;69(1):4-6.

ANNIKA HÅKANSSON, ÖVERLÄKARE, DOCENT VO HEMATOLOGI, ONKOLOGI OCH STRÅLNINGSFYSIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS LUND/MALMÖ, INGÅR I RCC:S ARBETSGRUPP FÖR REVIDERING AV DET NATIONELLA VÅRDPROGRAMMET FÖR NJURCANCER, ANNKA.HAKANSSON@SKANE.SE



Vectibix®

panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.



BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC*

med tumör av vildtyp RAS i kombination
med kemoterapi eller som monoterapi

Vectibix® (panitumumab) R_x EF (koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml, injektionsflaska).

Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS:

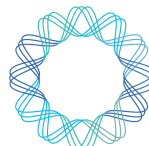
- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan

Kontraindikation: Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt. Patienter med interstitiell pneumoni eller lungfibros.

Datum för översyn av produktresumén: 03/2015. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08.

*metastaserande kolorektalcancer

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



BIOTECHNOLOGY
BY **AMGEN®**

BOF's Höstmöte

Omhändertagandet av oligometastasering skiljer sig i landet. Enligt INCAREgistret skiljer sig även väntetiden på kemoterapi efter bröstoperation. Målet är att bröstcancer ska behandlas likadant oavsett var man bor. **Elisabet Lidbrink**, Överläkare, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm redogör för dagarna.



2015



"Man vet rätt så mycket om hur multipla metastaser skall behandlas, men hur gör man när det finns en eller fler metastaser?"

BOF, Svensk bröstonkologisk förening, startades av hängivna onkologer och kallar till möte två gånger per år. För det senaste mötet samlades intresserade bröstonkologer och bröstsjuksköterskor under två gnistrande höstvakra dagar på Lejonaldals slott i Uppland.

OLIGOMETASTASERING

Mötet inleddes med en rapport och diskussion om hur oligometastasering av bröstcancer bör hanteras. Man vet rätt så mycket om hur multipla metastaser skall behandlas, men hur gör man när det finns en eller fler metastaser? Skall man eller skall man inte vara aktiv med kirurgi? Här skiljer sig omhändertagandet i Sverige.

Barbro Linderholm, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg presenterade kunskapsläget om oligometastasering. Data saknas i stor utsträckning eftersom få randomiserade studier har gjorts, oavsett grundsjukdom. Prognosen är sämst om det rör sig om lever och hjärnmetastaser. Beträffande hjärnmetastaser finns en konsensus att bröstcanceropererade kvinnor med ett fåtal hjärnmetastaser skall genomgå kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling. Helhjärnebestrålning kan vara motiverad men man måste beakta risken för neurokognitiv påverkan. Oligometastasering vid bröstcancerdiagnos är vanligare än vi trott. I ett stort kliniskt material var det 17 %. I första linjens läkemedelsstudier vid spridd bröstcancer för selekterade patienter hade 50 % 1-2 metastaser och 75 % 3-4 metastaser. Ju färre metastaser som finns ju längre lever kvinnan. Mellan 1-5 metastaser är medianöverlevnaden 107,7 månader jämfört med 22 om utbredd sjukdom ($p=0,001$) och 5 års överlevnad 59,6 % jämfört med 11,6 % för de med generell spridning ($p=0,001$). Vid behandling av oligometastaserad bröstcancer med cytostatika är siffran för stabil sjukdom efter 15 år 1,9 % och med kirurgi/stereotaktisk strålbehandling så hög som 20-25 % (CNS, lever, lunga och binjurar). Lungmetastaser av bröstcancer opereras ibland. I ett material på 460 patienter från olika centra som opererats för 1-3 metastaser var 10-årsöverlevnaden 20 % och 15 årsöverlevnaden 18 %. 86 kvinnor som opererades för enstaka levermetastaser uppvisade en 5 års överlevnad på 20 %. Leveroperationerna innebar dock ett flertal komplikationer. Stereotaktisk strålbehandling utanför hjärna är inte så studerat, speciellt inte på skelett. Behovet av kliniska prövningar är därför stort. En pågående Fas II-prövning (NRG BR002) undersöker värdet av tillägget av stereotaktisk radioterapi till standardbehandling. Om man i denna studie kan bekräfta en förlängning av PFS kan nästa steg bli en randomiserad Fas III studie.

INCAREGISTRET

Henrik Lindman, Onkologiska kliniken, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala rapporterade senaste nytt från INCAREgistret. Man kan inte nog betona hur viktigt detta register är för alla som arbetar med bröstcancer. Täckningsgraden kunde dock var bättre, den har gått ner under de senaste åren. Allas vår önskan är att vården av bröstcanceropererade kvinnor skall vara jämlik och bra i hela landet. INCA avslöjar brister exempelvis i ledtid till start av kemoterapi efter operation, vilket skiljer sig markant i landet. Vissa saker skil-



Ovan från vänster: Birgitta Johansson Lena-Marie Pettersson, Mariann Iiristo, Helena Granstam Björneklett, Anna von Wachenfeldt, Maria Ekholm och Henrik Lindman
Till höger: Maria Ekholm och Henrik Lindman

jer sig inte alls som till exempel graden av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi. Strålbehandling vid mastektomi och N4+ skiljer sig dock vilket det inte borde göra. Cytostatika till ER negativ tumör > 1 cm skiljer sig en del i landet och märkligt nog hade antalet gått ner i Stockholm jämfört med föregående år - fel i statistiken? I Stockholm var andelen N0 som planerades för cytostatikabehandling 28,3 %. Motsvarande siffra i Uppsala var 22,9 %. Störst skillnad i landet ser man avseende neo-adjuvant kemoterapi där Stockholm har mer än dubbelt så många som flera andra regioner. Skåne kommer som god tvåa. Användningen av antikroppsbehandling vid her 2 positiv tumör är jämn i landet. En ny intressant kurva presenterades 5 års observerad överlevnad för olika subtyper. Trippelnegativ bröstcancer utan och med lymfkörtelmetastaser var 87,3 % versus 60,7 %. Motsvarande siffror för her 2 positiv bröstcancer var 92 % versus 76,9 % och för hormonreceptorpositiv cancer 93,3 % versus 85,6 %.

PÅGÅENDE OCH PLANERADE STUDIER

Barbro Linderholm redogjorde också för pågående och planerade studier. På metastassidan AURORA, CAX, Elderly Her2, BRAVO och Metronomisk Navelbin versus standard. För primär sjukdom OlympiA, en studie för manlig bröstcancer (även för nya patienter med stadium IV) och PALLAS-studien.





Lotta Lundgren Ilva Bostedt och Maria Svensson

AURORA-studien sponsras av Breast International Group och rekryterar för fullt, 1300 patienter skall ingå. Biopsier analyseras både från metastaser och från primärtumören. Syftet med analyserna är att bättre förstå de genetiska avvikelserna i primärtumör och metastaser och att på så sätt på sikt ge mer individualiserad behandling. De ingående patienterna skall sedan kunna styras till lämpliga kliniska prövningar som passar deras tumörtyp. I Elderly Her 2-studien jämförs dubbelantikropp behandling (PH) med PH+ metronomisk cytostatikabehandling vid spridd her2 positiv bröstcancer. Alla erbjuds T-DM1 vid progress. 80 kvinnor över 70 år skall inkluderas. Den metronomiska cytostatikabehandlingen består av peroralt vinorelbin 60 mg/m² dag 1+8 (arm A) eller vinorelbin peroralt dagligen i en anpassad dos. Efter 10 patienter görs en säkerhetsinterimsanalys. För primär bröstcancer pågår OlympiA (enbart BRCA-muterade) patienter där adjuvant parphämmarbehandling / placebo ges under ett år. 200 patienter är randomiserade så här långt, varav 11 i Sverige.

Ett ökat intresse har skett för manlig bröstcancer. I EORTC-studien 10085 görs en retrospektiv analys av alla manliga bröstcancerpatienter i deltagande center under den senaste 20-årsperioden. Man samlar också in tumörmaterial och analyserar tumörbiologin. I del II av studien görs en prospektiv registrering och insamling av tumörmaterial under

en 30 månaders period. En substudie avseende livskvalité ingår. Förhoppningen är att denna studie skall kunna leda till att prospektiva randomiserade studier kan initieras.

NORDIC TRIP

Henrik Lindman presenterade studien Nordic Trip, fyndigt namn för studien som erbjuds dem som skall få neoadjuvant terapi och som har en trippelnegativ bröstcancer. Cirka 8 % av all bröstcancer är trippelnegativ. Studien är trearmad. Standardarmen innebär nabpaclitaxel följt av epirubicin och cyclofosamid. Den ena experimentarmen har ett tillägg av capecitabin och den andra av carboplatin. Förhoppningsvis ger studien svar på frågan om man kan hitta prediktiva faktorer för capecitabin och carboplatinbehandling. Nordic Trip studien utgör även startskottet för ett nordiskt samarbete inom klinisk bröstcancerforskning och skall skapa en plattform för kommande studier (North European Trialist Group in Breast Cancer, NETGBC).

I BOLD-1 studien för her-2 positiv bröstcancer som skall ha kemoterapi och antikropp undersöker man tillägget av pertuzumab till trastuzumab sammanlagt tre gånger vid start av kemoterapi och ingen mer antikroppsbehandling jämfört med kemoterapi+ trastuzumab och trastuzumab i ett år. Henrik gav oss insikt i kostnaderna för antikropparna; trastuzumab i nio veckor 7,000 Euro, tolv månader 40,000

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



Hela mötesgänget samlade på slottstrappan på Lejondal.

Euro, trastuzumab+ pertuzumab i tolv månader 93,000 Euro och T-DM1+ pertuzumab tolv månader 148,000 Euro.

KONSENSUSDOKUMENT

Maria Ekholm, Onkologiska kliniken, Ryhovs sjukhus Jönköping presenterade BOF's konsensus för tillämpning av onkologisk behandling i vardagen. Detta dokument som är ett bra stöd för onkologer runt om i landet uppdateras årligen. En sak som det inte råder full enighet om är indikationerna för metastasutredning vid primär bröstcancer. En rimlig riktlinje och rekommendation från BOF är att man gör en metastasutredning om neoadjuvant behandling är aktuell och körtelmetastasering föreligger. Vid adjuvant behandling rekommenderas metastasutredning vid tumörer Stadium III och N+ her 2 positiv tumör.

Om her 2 positiv tumör föreligger rekommenderas subcutant trastuzumab som bedöms som likvärdigt med intravenöst. Vid adjuvant behandling av her 2 positiv N0 tumör mellan 6 och 10 mm rekommenderas veckovis paclitaxel i kombination med trastuzumab. För her-2-positiva N0 tumörer mindre än 6 mm är evidensen för kemoterapi i kombination med trastuzumab svag men kan möjligen övervägas om tumören är särskilt aggressiv. Pertuzumab har sin självklara plats vid första linjens spridda her-2-positiva sjukdom och preoperativt vid lokalt avancerad sjukdom. Vid progress på

trastuzumab+- cytostatika kan patient som inte fått pertuzumab i första linjens behandling erbjudas pertuzumab. Pertuzumab har ingen plats i adjuvant behandling i väntan på studieresultat. T-DM1 är standardbehandling vid progress på anti her-2-behandling i andra linjens behandling eller senare och kan, men endast undantagsvis, användas till patient som inte bedöms tåla konventionell cytostatikabehandling. Lapatinib i kombination med capecitabin+- trastuzumab kan övervägas efter progress på Kadcyla och vid progress av hjärnmetastaser.

Avseende den adjuvanta cytostatikabehandlingen av bröstcancer finns i nuvarande läge inga absoluta rekommendationer om antal kurer och val av kemoterapi: FEC eller EC? Docetaxel eller paclitaxel? Antal kurer? Dos? Dose-dense?

Hormonbehandling efter bröstcanceroperation skall pågå i fem år (N0) och för N+ patienter skall man efter fem års behandling göra en bedömning av det kliniska värdet för patienten av ytterligare fem års behandling. Aromatashämmare bör tillsvidare inte användas mer än fem år. Nytt är att kvinnor som är under fyrtio år och som har önskan om bevarad fertilitet bör erbjudas goserelin inför kemoterapin, frågan uppstod dock om det gällde både hormonreceptorpositiva och negativa tumörer. Goserelin bör erbjudas till kvinnor under 35 år i kombination med exemestan i första hand under fem år. Tamoxifen i andra hand: Bakgrunden till denna rekommendation

8 dagars Nivestim-behandling till samma pris som för 7 dagar!^{1*}

Ca. 8 dagars behandling med dagligt G-CSF är en vanlig rekommendation vid flera kemoterapier för att skydda patienten mot febril neutropeni.^{2,3,4,5,6}

Min kopp.
Mitt hem.
Mitt liv.

Nu finns NivestimTM i (filgrastim) 8-pack

En förpackning per kemoterapibehandling

nivestimTM
filgrastim

Nivestim (filgrastim)

Läkemedelsform: Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgs-transplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni.

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

ATC-kod L03AA02.

Injektions-/infusionsvätska/lösning.

Förpackningar: Förfyllt spruta 12 ME/0,2 ml, 5 st blister. 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml, 5 st och 8 st blister.

R_x, F: Texten är baserad på produktresumé: juli 2015.

För ytterligare information om bl.a. effekt och säkerhet, förpackningar och pris, se produktresumé på www.fass.se respektive www.tlv.se.

Svensk representant:

Hospira Nordic AB, now a Pfizer company.
Box 34116, 100 26 Stockholm, Tel: 08-672 85 00.

Referenser: 1) www.tlv.se *Beräknat utifrån styckpris 5-pack vs 8-pack.

2) www.internetmedicin.se, www.swebcg.se

(National guidelines for Breast cancer treatment, Nov 2014.)

3) www.cancercentrum.se/norr/.

4) www.cancercentrum.se/upsalaorebro

5) www.cancercentrum.se/vast/.

6) www.skane.se/webbplatser/regionalt-cancercentrum/.

Rapportering av misstänkta biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta- riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Läkemedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.


a Pfizer company





Från vänster: Maria Ekholm, Anne Andersson, Henrik Lindman och Alison Stopeck

mendation är SOFT-studien där 5 års recidivfrihet var 67,7 % med enbart tamoxifen och 78,9 % med tamoxifen och goserelin och 83,4 % med exemestan och goserelin. Påpekas bör dock att många känner sig tveksamma till fem års behandling med goserelin och exemestan till en ung kvinna. Biverkningarna av sådan behandling kan vara för omfattande. Förlängd behandling med enbart tamoxifen kan övervägas till alla yngre patienter.

PROM OCH PREM

Birgitta Johansson, onkologiska kliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala, Mariann Iiristo, Onkologiska kliniken, Södersjukhuset Karolinska Universitetssjukhuset och Lena-Marie Peterson redde ut begreppen PROM och PREM. Man kan mäta sjukvårdens resultat med siffror för överlevnad och komplikationer. Personalen kan bedöma allmäntillstånd och ADL-förmåga och patienterna kan beskriva värden, patientrapporterade utfall. Rekommendationen enligt nationella cancerstrategin är att patientnöjdhet och livskvalité skall ingå i alla nationella cancerregister. PROM står för patient reported outcome measures, vilket är patientens beskrivning av symtom, funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalité. PREM står för Patient Reported Experience Measures vilket är patientens uppfattning av bemötande, delaktighet, information, förtroende för vårdgivaren och tillgänglighet. Nyttan av PROM bedöms vara att man får en mer fullständig kunskap om hälsoläget, man kan bättre identifiera riskgrupper,

bedöma biverkningar och man får ett utfallsmått vid behandling. En viktig fråga är om PROM ger ett tillförlitligt resultat. Validitet och tillförlitlighet måste undersökas systematiskt. Fångas det tillstånd man vill undersöka upp på ett bra sätt? Är frågorna relevanta för tillståndet? Fångas förändringar i tillståndet upp tillräckligt bra? Är resultatet stabilt när tillståndet är oförändrat? Är det fastställt vad som är en kliniskt betydelsefull skillnad? PROM skall ingå i kvalitetsregistret för bröstcancer och det skall ge oss ett bättre underlag för utveckling av vården och göra registren mer användbara för forskning. Mätning av PROM skall göras vid flera olika tillfällen från behandlingsfas till vård i livets slutskede och de indikatorer som bör ingå är hälsorelaterad livskvalité, symtom, biverkningar och patientnöjdhet. Färdigställandet av PROM-enkäten till bröstcancerregistret pågår under ledning av en grupp på fyra personer (Lena-Marie Petersson, Yvonne Wengström, Kerstin Sandelin och Christofer Lagerros). För PREM finns en nationell enkät som ges till dem med prostata, njur- och colorectal cancer. Där ställs frågor om patientens upplevelse av väntetider, diagnosbesked, delaktighet, information, symtomlindring, rehabilitering, stöd, bemötande och förtroende. Enkäten till prostatapatienterna innehåller 44 frågor som mäter livskvalité, urin och tarmfunktion och sexualfunktion. Man mäter innan behandling och efter 1, 3 och 5 år. Svaren scannas in och kan ses av behörig vårdgivare och presenteras i årsrapporten. Hur många svar får man in? En PROM insamling som gjorts gav en svarsfrekvens på 66



% motsvarande 3300 patienter med colon, bröst och prostatacancer. Som förväntat fick man sämre svarsfrekvens från de över 85 år och från de mer socialt utsatt personerna. De som svarade på enkäten hade generellt sämre livskvalité och 50 % levde med rädsla för återfall och 20 % uppgav problem med rörlighet och ADL. Vad är fördelarna med PROM? Den kan i bästa fall leda till bättre omhändertagande av patienter, underlätta för vårdgivare, sjukhusföreträdare, beslutsfattare, politiker och allmänheten. Givetvis finns det risker med mätningar av denna typ, såsom övertolkning, lågt deltagande, höga kostnader och att beställare och huvudmän har andra behov av PROM än patienter och vårdgivare.

Glädjen var stor att det lilla BOF mötet med hjälp av Amgensponsring lyckats få Alison Stopeck, professor och chef för onkologi och hematologidivisionen, Stony Brook University,

New York som gästföreläsare. Alison är ett veritabelt kraftpaket som pratar med våldsam fart och som visar oerhört många bilder. Med humor och värme gav hon oss en inblick i hur den optimala behandlingen av skelettmetastaserad bröstcancer går till. Alison föreläste i kulsprutetakt och visade 170 bilder. Behandling av spridd bröstcancer är en balansgång mellan effekt och toxicitet. För den drabbade kvinnan är oron att drabbas av svår smärta som i sin tur interfererar med livskvalité, aktiviteter och livets glädjeämnen av största vikt. I USA räknar man med att 280 000 cancerpatienter lever med skelettmetastaser. Bröst, prostata och lungcancer står för 68 % av fallen och för de under 65 år är bröstcancer den vanligaste orsaken. I syfte att beskriva komplikationer till benmetastaser använder man begreppen skelettrelaterade händelser (SRE); strålbehandling mot skelettmetas-

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.



"Ett ökat intresse har visats för manlig bröstcancer."

taser, patologisk fraktur, ryggmärgspåverkan och kirurgi av benmetastas. För 40 % av bröstcancerpatienterna är benmetastaser den första metastasen och 30 % har bara benmetastaser. Patologisk fraktur är den vanligaste SRE. 10 % får ryggmärgspåverkan efter en mediantid på 17 månader. Skelettkomplikationer står för 63 % av slutenvårdskostnaderna för bröstcancerpatienter. Bröstcancerpatienter med SRE har sämre överlevnad än de utan SRE. Dom har också fler förlorade arbetsdagar och sämre livskvalité. Det är därför av största vikt att man gör allt för att minska SRE antingen med bifosfonater eller med denosumab. Denosumab (D) är effektivare än zoledronsyra (Z). Tiden till första SRE var 19,4 månader med Z jämfört med 27,7 månader med D ($p < 0,0001$ Pilotstudie Fas III Stopeck). D ökade tiden från moderat till svår smärta med 2 månader jämfört med Z (Cleeland et al).

Tyvärr är risken för osteonekros av känen (ONJ) ungefär lika med Z och D. Den första prospektiva studien där ONJ

analyserats visade 2,9 % ONJ vid D behandling mer än ett år och motsvarande siffra för Z var 2 %. Aliston betonade vikten av att kartlägga riskfaktorer för ONJ innan start av D eller Z behandling. Patientens tänder måste gås igenom innan start och om man har en patient som inte kan sköta sina tänder bra får man överväga att avstå från behandling. Tandutdragning skall undvikas under behandlingen. Hypocalcemi är också en biverkan vid framförallt D-behandling men kan undvikas med monitorering av calciumnivåer och tillförsel av kalk och d-vitamin. Alisons slutord var att man bör följa ESMO's riktlinjer: alla patienter med benmetastaser skall ha D eller Z oavsett om de har symtom eller inte. ESMO anser att D är effektivare och skall rekommenderas i första hand (ASCO tycker dock att det inte finns tillräcklig evidens för att rekommendera D för Z). Frågan om behandlingens längd är fortfarande ganska oklar. Det finns dokumentation på mer än fem års behandling med D utan att man identifierat neutraliserande anti-D antikroppar och registrerat andra biverkningar än de man vet om. Enligt Alison skall behandlingsintervallet vara 4 veckor med D men med Z behandling kan man ha längre intervall som 12 veckor (CALGB 70604). Något som vi redan anammat på bröstsektionen, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. Alison stannade på Lejonaldals slott och fick njuta av en god middag och en natt på slottet som är känt för sitt spöke!

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



NT-RÅDET REKOMMENDERAR OPDIVO® (NIVOLUMAB)¹

- OPDIVO rekommenderat som förstahandsval vid nyinsättning av PD1-hämmare vid behandling av malignt melanom
- OPDIVO rekommenderat som behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter kemoterapi



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



OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi.

¹ <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>

▼ 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. OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi. **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 OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: oktober 2015. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Behandling med immunterapier kan ge en så kallad pseudoprogres som i själva verket är en tumörrespons. Nya riktlinjer för att utvärdera immunterapier har därför införts.

Jonas Nilsson, doktorand på institutionen för strålningsvetenskaper & onkologi, Umeå Universitet, ST-läkare radiologi, Gävle sjukhus har tillsammans med kollegor skrivit en utredande text om vikten av att känna till vad pseudoprogres innebär.

Lungcancer uppdelas histologiskt i småcellig lungcancer (SCLC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC utgör ca 85 procent av all lungcancer och de vanligaste histologiska subtyperna av NSCLC är adenocarcinom och skivepitelcancer. Lungcancer är en malignitet med diffusa symtom initialt vilket resulterar i att en majoritet av patienterna vid diagnos uppvisar spridd sjukdom. Detta resulterar i att lungcancer är den femte vanligaste cancerformen i Sverige, men den vanligaste cancer-relaterade dödsorsaken.

Vid lokaliserad sjukdom eftersträvas kirurgisk borttagande av tumören, men även kurativt syftande strålbehandling är en effektiv behandlingsmetod. Vid spridd sjukdom används ofta kemoterapi och där har de moderna behandlingsalternativen resulterat i kraftigt förbättrad överlevnad.^{1,2} En del av detta beror på den molekylärbiologiska revolutionen där nu samtliga patienter med främst NSCLC karaktäriseras avseende biologiskt prediktiva faktorer. Till följd av detta har man på senare tid börjat skräddarsy behandlingsalternativen mot målriktade terapier, vilket har resulterat i en förlängd överlevnad med terapier såsom erlotinib, afatinib och crizotinib.³ Under det senaste året har nya data framkommit som påvisar effekten av

PD-1 hämmare (Programmed Cell Death Protein -1) vid olika maligniteter. Detta kan nu komma att förändra den onkologiska behandlingsrutinen för patienter med NSCLC och även resultera i ett nytt biverkningspanorama. I denna artikel kommer vi att närmare belysa problematiken runt pseudoprogres och behandling med immunhämmande läkemedel.

“Det viktiga är dock att känna till förekomsten av pseudoprogres vid dessa behandlingsmetoder för att inte avbryta en effektiv behandling i förtid.”

IMMUNTERAPI

Generellt anses immunterapier vara behandlingar som syftar till att döda tumörceller med hjälp av det egna immunsystemet. Sådan immun-medierad behandling inkluderar exempelvis immunmodulering, terapeutisk vaccinering, autolog cellulär immunterapi och behandling med monoklonala antikroppar. Historiskt sett har dessa behandlingsmodaliteter visat tveksamma vinster i behandlingsrespons, men under de senaste åren har lovande resultat presenterats med checkpoint inhibitors av CTLA-4 (cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen 4) och PD-1 (programmed cell death protein-1). Dessa terapier utforskas därför nu intensivt både som singel- och kombinationsbehandlingar^{3,4}.

PSEUDOPROGRES VID IMMUN-TERAPIER

Först under den senare halvan av 1970-talet introducerade the International Union Against Cancer tillsammans med World Health Organization de första specifika riktlinjerna för att standardisera utvärdering av tumörrespons på solida tumörer. I mitten på 1990-talet intensifierades åter diskussionen kring att revidera dessa riktlinjer, vilket resulterade i ett nytt sätt att utvärdera tumörrespons baserat på unidimensionell mätning istället för tidigare den gängse



Pseudoprogress vid lungcancer

“Inte mycket är utforskat om pseudo-progress vid lungcancer eftersom immunterapi traditionellt inte har använts i någon större utsträckning hos dessa patienter.”

mätningen som baserades på två dimensioner. Detta koncept validerades av the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group (RECIST) och har fram till idag varit ett mycket viktigt redskap för att utvärdera tumörrespons- eller progress⁵. Traditionellt har terapivalet anpassats efter utvärderingarna och vid objektiva tecken till signifikant tumörprogress har behandlingen antingen avbrutits eller förändrats på något sätt. Detta har dock blivit ett problem på senare tid då behandling med immunterapier har visat sig kunna ge en så kallad pseudo-progress, vilket i själva verket är en tumörrespons. Detta har observerats vid behandling med ipilimumab (en monoklonal antikropp mot CTLA-4) mot malignt melanom där man såg en initial storleksökning av tumörförändringarna. Vid histopatologisk analys av vävnadsbiopsier sågs dock en inflammatorisk cellinfiltration eller nekros och följdaktligen sedermera en minskad tumörbörda. Eftersom att den fördröjda tumörresponsen kan uppkomma vid dessa behandlingsmetoder finns en risk att feltolka storleksökningen som en tidig tumörprogress när man använder RECIST-kriterierna. Av den anledningen introducerades nya riktlinjer för att kunna utvärdera dessa typer av immunterapi- nämligen the immune-related response criteria (irRC)⁴. De största skillnaderna mellan RECIST och irRC är att den senare metoden inte klassificerar övergående storleksökningar med upp till 25 procents ökning av tidigare kända lesioner som tumörprogress, samt att irRC inte bedömer tillkomst av nya mindre lesioner som tumörprogress om den totala tumörbördan är minskad. IrRC är alltså anpassad efter immunterapier där pseudoprogess inte kan uteslutas⁶. Sedan dess har flertalet studier genomförts där man visat att initial behandling med immunterapier som ipilimumab och pem-

brolizumab mot malignt melanom, skulle ha feltolkats som progressiv tumörsjukdom enligt WHO eller RECIST-kriterierna trots att de i själva verket hade klinisk tumörrespons⁴.

PSEUDOPROGRESS VID LUNCANCER

Inte mycket är utforskat om pseudoprogess vid lungcancer eftersom immunterapi traditionellt inte har använts i någon större utsträckning hos dessa patienter. Under senare år har dessa behandlingsmetoder dock aktualiserats och blivit föremål för kliniska prövningsstudier. En av de första studier som visade effektiviteten av immunterapi vid lungcancer gjordes med ipilimumab kombinerat med kemoterapi som första linjens behandling av metastaserad NSCLC. Man såg i denna studie en ökad progressionsfri överlevnad, dock på bekostnad av immun-relaterad grad 3-4 toxicitet hos 15-20 procent av patienterna som behandlades med ipilimumab⁷.

Andra immunterapier har nu också blivit föremål för kliniska studier. En av de mest omfattande (CheckMate) genomförs med PD-1 blockeraren nivolumab som monoterapi eller i kombination med andra checkpoint inhibitors⁸.

Som ett delresultat av CheckMate publicerades i oktober 2015 tidiga data på en fas-III studie som jämförde nivolumab mot docetaxel till patienter med icke-skivepitel-NSCLC som hade progredierat på- eller under en platinumbaserad kemoterapi. Initialt såg det ut som att docetaxel hade bättre outcome än nivolumab, men efter nio månader skiftade trenden helt med fördel för nivolumab. Eftersom man använde RECIST-kriterierna i tumörutvärderingen har det föreslagits att dessa data tyder på pseudoprogess bland patienter med icke-skivepitel-NSCLC som behandlas med nivolumab⁹.

På liknande sätt såg man initialt ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan patienter som behandlades med nivolumab jämfört med docetaxel mot avancerad skivepitel-NSCLC. Efter cirka tre månader framkom dock en skillnad som sedan bestod under resterande uppföljningsperiod, upp till två år. Som vid föregående studie utvärderades även dessa patienter enligt RECIST-kriterierna vilket sannolikt givit upphov till felaktig bedömning av ett antal fall med pseudoprogess¹⁰.

Det finns dock olika tolkningar av detta och en bedömning är att pseudoprogess hos NSCLC-patienter är relativt sällsynt under behandling med PD-1 blockerare med en förekomst på ca 3-5 procent. Man borde därför överväga terapibyte till patienter med klar klinisk progress som försämrat performance status, vikttnedgång och förvärrade symtom⁷. Det viktiga är dock att känna till förekomsten av pseudoprogess vid dessa behandlingsmetoder för att inte avbryta en effektiv behandling i förtid. Sannolikt kommer vi att få säkrare data på detta område de kommande åren då intensiv forskning pågår i skrivande stund.

REFERENSER

1. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken, Lungcancer. <http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html>2016.
2. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014. <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20008/2015-12-26.pdf>2014.
3. Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, Tang C, Tsao AS. Immunotherapy in lung cancer. *Translational lung cancer research* 2014;3:53-63.
4. Chiu VL, Burotto M. Pseudoprogession and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3.
5. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

6. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2009;15:7116-8.

7. Patel SP. Immune checkpoint blockade for lung cancer: state of the art. Translational Cancer Research 2015;4:415-22.

8. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. Therapeutic advances in medical oncology 2015;7:85-96.

9. Gyawali B, Ota A, Ando Y. Nivolumab in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2016;374:493.

10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:123-35.

JONAS NILSSON, DOKTORAND PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET. ST-LÅKARE RADIOLOGI, GÄVLE SJUKHUS



MICHAEL BERGQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET. ÖVERLÅKARE ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS

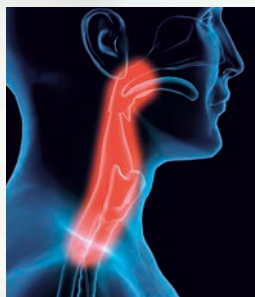


STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ÖVERLÅKARE ONKOLOGI & PALLIATIV MEDICIN, GÄVLE SJUKHUS



Significant prolonged Overall Survival for Metastatic Colorectal Cancer patients^{1, 2, 3} and for Head and Neck Cancer patients^{4, 5}

(with RAS wild-type tumours / with Local Advanced and recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma)



ERBITUX
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

Erbix® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF. Erbitux är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). **Indikationer:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, RAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för reciderande och/eller metastaserande sjukdom. **Beredningsform och förpackningar:**

Erbix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m2 kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m2. **Varningar och försiktighet:** De vanligaste biverkningarna är hudreaktioner, som kan vara allvarliga, speciellt i kombination med kemoterapi. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, kan vara vanliga, i vissa fall dödliga. Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid minst en timme före administrering av cetuximab. Denna premedicinering rekommenderas

före alla påföljande infusioner. **Merck AB**, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com. För ytterligare information: www.fass.se. Erbitux produktresumé Juni 2014.

¹ Van Cutsem et al. J Clin Oncol, 2015;33:692-700

² Heinemann et al. Lancet Oncology, 2014;15:1065-75

³ Karapetis et al. NEJM, 2008;359:1757-65

⁴ J.A Bonner et al. NEJM, 2006;354:567-78

⁵ J.B Vermorken et al. NEJM, 2008;359:1116-27





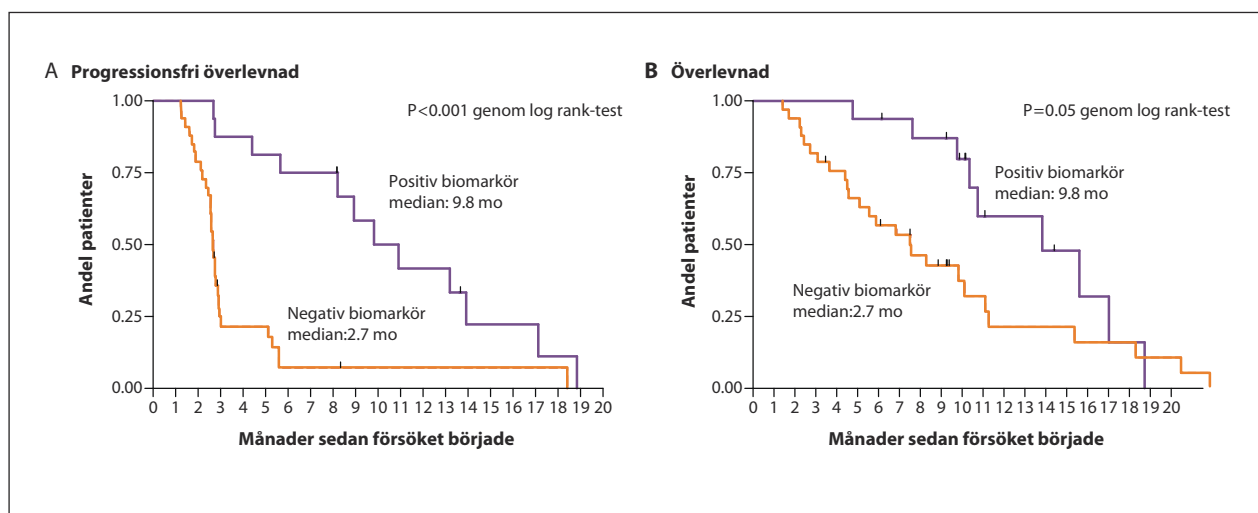
PARP-hämmare i ny behandling av kastrationsresistent prostatacancer

PARP-hämmaren olaparib får genombrottsstatus av det amerikanska läkemedelsverket FDA för behandling av kastrationsresistent prostatacancer. **Thomas Helleday**, professor, divisionen för translationell medicin och kemisk biologi, institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet, föreslår här nya sätt att använda PARP-hämmaren olaparib.

I dag finns ingen bra behandling av kastrationsresistent prostatacancer och patienters lidande mildras genom behandling med i huvudsak kortikosteroider. Kastrationsresistent prostatacancer är ett stort problem och ligger bakom ca 5 % av alla dödsfall av äldre män i Sverige. I en ny artikel i *New England Journal of Medicine* visar Johann de Bono och kollegor att 33 % av patienter med terminal kastrationsresistent prostatacancer svarar på en behandling med PARP-hämmaren olaparib (försäljs som Lynparza). Hela 88 % av biomarkörpositiva patienter svarar på behandlingen¹(Figur 1). Dessa anmärkningsvärda resultat har nu fått genombrottsstatus av det amerikanska läkemedelsverket FDA för behandling av *BRCA1/2* eller *ATM*-genmuterad metastaserad prostatacancer.

BRCA GENER MUTERAS I PROSTATACANCERN

Nedärvda mutationer i *BRCA1* eller *BRCA2* generna ökar dramatiskt risken för främst bröst- och äggstockscancer. Den kvarvarande fungerande *BRCA1* eller *BRCA2*-genen tappas i cancer. Min forskargrupp upptäckte tidigare att PARP-hämmare effektivt dödar rekombinationsdefekta cancrar, som kan ha orsakats av att man helt tappat *BRCA1* eller *BRCA2* funktionen². Normal vävnad med bibehållen rekombination är inte känslig för PARP-hämmare eftersom de har kvar en fungerande *BRCA1* eller *BRCA2* gen. PARP-hämmare är därför väldigt väl tolererade och flertalet patienter har inga biverkningar alls. Lynparza (olaparib) är godkänd för behandling av *BRCA* muterad cytotatikaresistent äggstockscancer i Sverige. Den ingår i högkostnadsskyddet och finns på apoteket.



Figur 1. PARP hämmaren olaparib förlänger svar och överlevnad vid kastrationsresistent prostatacancer. Prostatacancer med mutation i rekombinationsgener har förlängt (A) svar och (B) överlevnad efter behandling med PARP hämmaren olaparib. (Figuren är översatt från NEJM 373:18)

Efter storskalig sekvensering så har man upptäckt att många rekombinationsgener är muterade i många olika cancrar. Dessa är somatiska mutationer, det vill säga mutationer som uppstått när cancern utvecklats och inte nedärvda mutationer. I cellstudier har vi visat att dessa gener också gör celler känsliga mot PARP-hämmare³. Teoretiskt skulle alltså många fler cancrar kunna vara känsliga mot PARP-hämmare.

Det är detta som är fallet med kastrationsresistent prostatacancer. Nyligen rapporterades det att *BRCA1* och *BRCA2* generna är muterade i cirka 15 % av kastrationsresistent prostatacancer⁴. Av de prostatacancer som hade *BRCA* mutation svarade alla på behandling (8/8)⁵. Tre av åtta patienter med *BRCA* mutation var också bärare av en ärftlig mutation. Detta antyder att prostatacancerpatienter med familjär historik av ärftlig äggstocks- och/eller bröstcancer kan löpa högre risk att deras prostatacancer blir kastrationsresistent.

"Ge fler kastrationsresistenta patienter möjlighet att testa behandlingen när det handlar om en obotlig cancer och där det inte finns några andra behandlingsalternativ?"

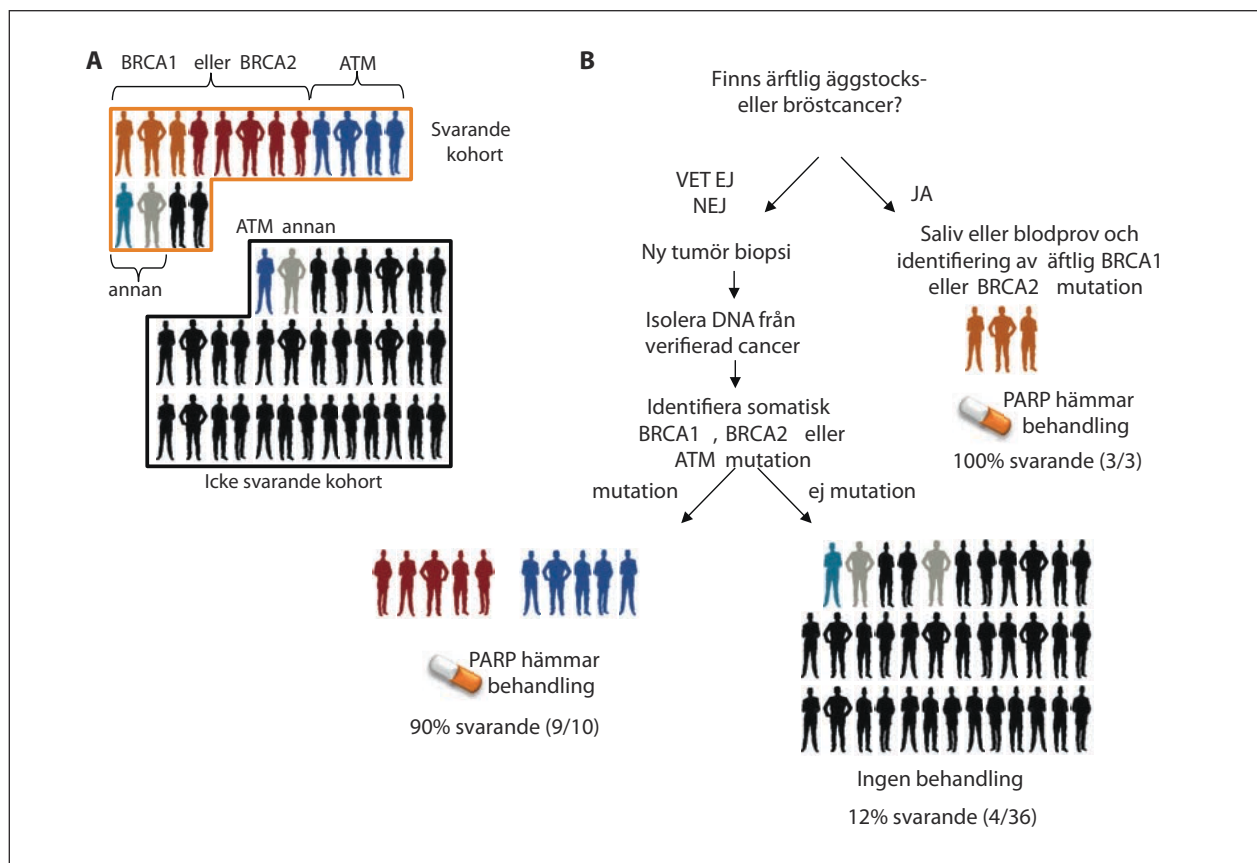
ATM MUTATION SOM BIOMARKÖR

Intressant nog svarade många fler än de som hade *BRCA* mutation. Hela 33 % av alla patienter svarade på PARP-hämmare, vilket kunde förklaras av observerade mutationer i *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2* och förmodligen mutationer även i andra rekombinationsgener som inte kunde iden-

tifieras (Figur 2A). Att bara använda *BRCA1* eller *BRCA2* mutationer som prediktiv biomarkör är alltså otillräckligt, man kommer då att missa de flesta svarande patienterna. I FDAs utlåtande ingår också muterad *ATM* gen som biomarkör, vilket är logiskt. Tidigare visade vi i min forskargrupp att också *ATM* mutation gör celler känsliga för PARP-hämning⁶. Införande av *ATM* mutation som prediktiv biomarkör ökade det totala prediktiva värdet av biomarkören till 75 % (12/16), men man missar fortfarande många som skulle kunna bli hjälpta av behandlingen (Figur 1B). Den perfekta biomarkören för att bestämma känsligheten för PARP-hämmare skulle vara att mäta homolog rekombination, men tyvärr finns ingen pålitlig sådan biomarkör.

CIRKA EN FJÄRDEDEL AV PATIENTERNA UPPTÄCKS EJ AV BIOMARKÖREN

Den stora frågan för uro-onkologer och urologer är nu hur man praktiskt ska gå till väga för att avgöra om en kastrationsresistent patient kommer att gynnas av PARP-hämmar-behandling. Om man ska följa biomarkörstrategin som utstakats av FDA är mitt förslag att först fråga patienten om det finns en familjehistoria av bröst- eller äggstockscancer. Om så är fallet kan man ta ett enkelt saliv- eller blodprov och utföra en standardanalys för *BRCA* mutationsstatus. Om det finns en ärftlig mutation är det troligt att patienten kommer svara på behandling. I Mateo studien svarade 100 % (3/3) med ärftlig *BRCA* mutation (Figur 2B). De flesta patienter kommer dock inte ha en tydlig familjehistorik med ärftlig äggstocks- eller bröstcancer. I detta fall krävs en ny biopsi eftersom de somatiska mutationerna troligen tillkommer i ett sent stadium av sjukdomen. Av dessa patienter kommer cirka 20 % att uppvisa en *BRCA* eller *ATM* mutation och av dessa förväntas en stor majoritet (~ 90 %) svara på behandlingen. Tyvärr kommer fortfarande en fjärdedel av de som skulle svarat på behandlingen inte att upptäckas. Det kommer heller inte bli enkelt att ta biopsier från *alla* kastrationsresistenta prostatacancerpatienter, isolera DNA och sekvensera dom.



Figur 2. Potentiell metod att identifiera prostatacancer-patienter som svarar på PARP hämmare.

A, Svarande och icke-svarande patient kohort från Mateo studien. Biomarkör positiva patienter med mutation i rekombinationsgen är färglagda.

B, Exempel på hur svarande patienter kan identifieras.

”Mitt något radikala förslag vore dock att helt enkelt låta kastrationsresistenta patienter få pröva PARP-hämmare och därefter monitorera PSA, för att se om det har effekt.”

TESTA BEHANDLING VID OBOTLIG CANCER

Idag är det praxis att ge kemoterapi till patienter utan en biomarkör, till och med om den förväntade svarsfrekvensen är under 33 %. Med tanke på att patienter med terminal prostatacancer egentligen inte har några alternativ, och har en förväntad överlevnad på bara några månader, är det då rimligt att låta dessa vänta lång tid på gensekvensering och mutationsanalys? Ett alternativ skulle kunna vara att ge patienter PARP-hämmare och därefter observera om PSA-värdet slutar öka. I Mateostudien stannade PSA-värdet av och slutligen sjönk det hos 81% (13/16) av patienterna. På detta sätt skulle man kunna fånga in fler av de patienter med möjlighet att svara på behandling än genom gensekvensering.

Ett krav på dokumenterad *BRCA* eller *ATM* mutation skulle kunna vara ett stort hinder för många i kliniken som idag inte har möjlighet att sätta upp effektiva rutiner för sekvensering av biopsier. I framtiden måste dessutom fler, ett 50-tal gener, att behöva sekvenseras för att mer effektivt kunna bedöma om cancer är rekombinationsdefekt. Det kommer att ställa stora krav på klinikerna att i detalj förstå vilka gener som ingår i rekombinationsprocessen. Mot denna bakgrund tycker jag att det utifrån ett hälsoperspektiv bör övervägas om det är mer humant att ge fler kastrationsresistenta patienter möjlighet att testa behandlingen när det handlar om en obotlig cancer och där det inte finns några andra behandlingsalternativ. PARP-hämmare har i de flesta fall ingen mätbar eller observerad biverkan vilket gör att skadan för patienterna är liten även om de inte skulle svara. Att förespråka ett mer pragmatiskt sätt att behandla och se om det är effektivt är kontroversiellt eftersom vi befinner oss i en genomics-era, där det förefaller viktigare att sekvensera än att behandla cancer. Kanske kommer vi tvingas se akademiska diskussioner på kliniken om huruvida en specifik mutation i *CHD1* genen ger upphov till defekt rekombination och känslighet till PARP-hämmare?

Sammanfattningsvis kommer PARP-hämmare dramatiskt att förändra hur vi behandlar kastrationsresistent prostatacancer. Uro-onkologer och urologer måste snarast införa nya snabba rutiner för biopsi, isolering av DNA och sekvensering,

så att man kan börja ge PARP-hämmare. Mitt något radikala förslag vore dock att inta en mer pragmatisk hållning, att helt enkelt låta kastrationsresistenta patienter få prova PARP-hämmare (eftersom hela 33 % svarar), och därefter monitorera PSA, för att se om det har effekt.

Jävsförhållande: Författaren är upptäckare av behandling av rekombinationsdefekt cancer med PARP-hämmare och får behållning från försäljning.

REFERENSER I TEXTEN:

1. (Mateo, Carreira et al., 2015)
2. (Bryant, Schultz et al., 2005, Farmer, McCabe et al., 2005)
3. (Mateo et al., 2015, Robinson, Van Allen et al., 2015)
4. (Bryant & Helleday, 2006, McCabe, Turner et al., 2006)
5. (Mateo et al., 2015)
6. (Bryant & Helleday, 2006)

ÖVRIGA REFERENSER

Bryant HE, Helleday T (2006) Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase activates ATM which is required for subsequent homologous recombination repair. *Nucleic Acids Res* 34: 1685-91.

Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434: 913-7.

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434: 917-21.

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Nava Rodrigues D, Robinson D, Omlin A, Tunariu N, Boysen G, Porta N, Flohr P, Gillman A, Figueiredo I, Paulding C, Seed G, Jain S, Ralph C, Protheroe A et al. (2015) DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373: 1697-708

McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, Giavarra S, O'Connor M J, Tutt AN, Zdzienicka MZ, Smith GC, Ashworth A (2006) Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition. *Cancer Res* 66: 8109-15.

Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, Montgomery B, Taplin ME, Pritchard CC, Attard G, Beltran H, Abida W, Bradley RK, Vinson J, Cao X, Vats P, Kunju LP, Hussain M, Feng FY, Tomlins SA et al. (2015) Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161: 1215-28

THOMAS HELLEDAY, PROFESSOR, DIVISIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN OCH KEMISK BIOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET. THOMAS.HELLEDAY@SCILIFELAB.SE



TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC, vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation¹



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R, EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktresumén 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se www.fass.se.

952017,011_02/16_SE

AstraZeneca

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
08 - 553 260 00 | www.AstraZeneca.se
www.ConnectInHealth.se

Senaste nytt inom

Sen respons med immunbehandlingar, mindre risk för sena biverkningar efter radio-terapi med rökstopp och mycket annat diskuterades under San Antonio Breast Cancer Symposium som ägde rum i Texas, dec 2015. **Sara Margolin**, överläkare, Onkologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset och Södersjukhuset delar här med sig av vad som presenterades på mötet.

Mötet inleddes med en serie presentationer om immunologi och immunologisk behandling. En av dessa rörde Avelumab, en human anti-PD-L1-antikropp, som givits till 168 patienter med metastatisk bröstcancer. Patienterna var tungt förbehandlade, i en fas 1b **JAVELIN-studie** på solida tumörer (L Dirix, S1-04). De var selekterade för PD-L1-expression, 58

Ett annat immunologiskt preparat är pembrolizumab, som inom ramen för fas 1b-studien **KEYNOTE-028-studien**, testats vid PD-L1-positiv, ER-positiv, HER2 negativ bröstcancer (H Rugo, S5-07). Pembrolizumab är en PD-1 hämmare, som är godkänd för behandling av malignt melanom och NSCLC. Tidigare har effekt visats i trippelnegativ bröstcancer med PD-L1 uttryck (18 % ORR

ska avsluta för tidigt. Flera av responserna hade lång duration, hos tre patienter mer än sex månader. Dr Rugo föreslog fortsatta studier av preparatet för ER+, HER2- bröstcancer i kombination med annan antitumoral behandling.

SEN RESPONS

Ytterligare en fas 1b studie av immun-terapi presenterades som poster med

bröstcancerforskningen

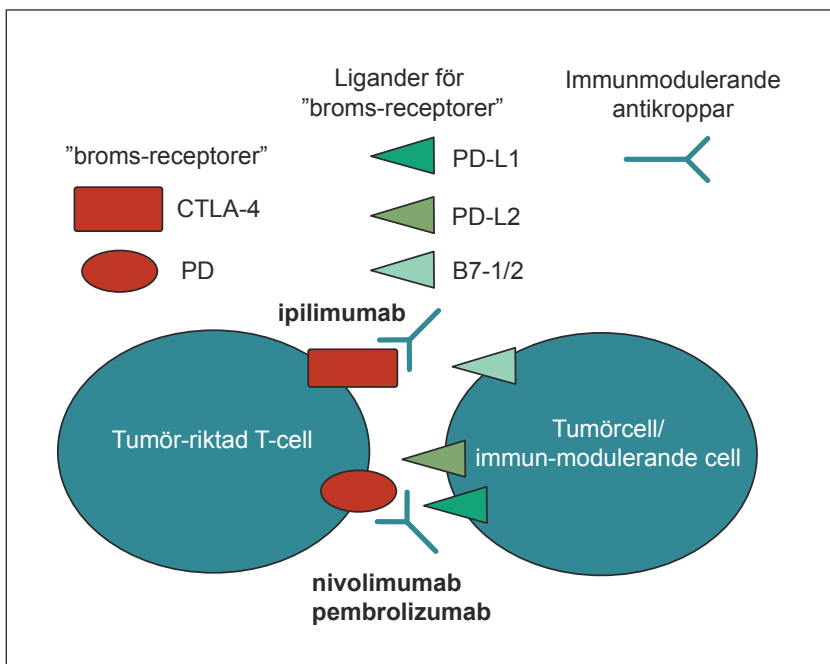
stycken var trippelnegativa. Behandlingen gav i huvudsak grad I/II-toxicitet såsom trötthet, illamående, diarré men hos 10 % av patienterna också immunrelaterad toxicitet (hypo/hyperthyreos, hepatit, trombocytopeni). Svarsfrekvensen var låg, bara 4,8 % ORR i hela populationen, men något högre i trippelnegativa gruppen (8 % ORR). Median-durationen på responserna var 25 veckor. I efterhand analyserades PD-L1 i immunceller och tumörceller, man såg korrelation med respons om PD-L1 uttrycktes i immunceller i tumören (33 % respons om uttryck, 2 % om ej uttryck).

med flera långa responser, Nanda et al (SABCS 2014). Behandlingen gavs q2w och de 25 metastatiska bröstcancerpatienter som ingick var tungt förbehandlade, med PD-L1 uttryck antingen i primärtumör eller i metastas (19 % av de screenade). Pembrolizumab var väl tolererat men man såg även här en del immunologiska biverkningar som autoimmun hepatit, thyroideaproblem och pneumonit. ORR var 12 % samt 16 % hade SD (clinical benefit rate 20 %).

Speciellt med flera av de immunologiska preparaten är att det tar tid innan man ser respons och att man därför inte

atezolizumab, en humaniserad anti-PD-L1-antikropp som gavs i **kombination med nab-paklitaxel** för trippelnegativ metastatisk bröstcancer (S Adams, P2-11-06). Atezolizumab gavs dag 1 och 15 och nab-paklitaxel dag 1,8,15 i en 28 dagars cykel med biopsier före och under behandling. Vanligaste grad 3–4 biverkan var neutropeni (41 %) följt av trombocytopeni (9 %). Av 24 patienter svarade 70,8 % på behandlingen varav 41,7 % med bekräftad respons det vill säga CR eller PR vid två uppföljningar efter varandra. 4,2 % uppnådde CR, 66,7 % PR samt ytterligare 20,8 % SD.

IMMUNAKTIVERANDE ANTIKROPPAR



Nio av patienterna fick behandlingen i första linjen och ORR var 88,9 % i denna grupp varav 11,1 % CR. Sju patienter fick behandlingen i 3+ linje, och ORR var då 42,9 % vilket får anses som imponerande. Tre patienter fick nya lesioner, så kallad pseudo-progress medan deras target-metastaser var i PR eller CR. De fick då stå kvar på behandlingen med fortsatt kontroll av den totala tumörbördan och de nya lesionerna minskade igen. Flera av responserna var långa, mer än sex månader. PD-L1 expression sågs huvudsakligen i tumörinfiltrerande immunceller, men responser sågs både hos patienter med uttryck av PD-L1 (ORR 77,8 %) och hos de som saknade uttryck (ORR 57,1 %). Kombinationen atezolizumab och nab-paklitaxel studeras nu i en fas 3 studie för behandling i första linjen av metastatisk trippelnegativ bröstcancer (NCT02425891).

RADIOTERAPI

Carolyn Taylor höll en presentation om **sena sidoeffekter av postoperativ radioterapi** för bröstcancer. Fokus var på skillnader mellan rökare och icke-rökare (S5-08). Man hade gjort en meta-analys av 75 studier inkluderande mer än 40 000 kvinnor. De uppskattade doserna i studierna (10 Gy till lungor, 6 Gy till hjärtat) och moderna doser (5 Gy till

lunga, 4 Gy till hjärtat) användes för att beräkna "excess rate ratios" per Gy för lungcancer (12 % per Gy) och hjärtmortalitet (4 % per Gy). Man beräknade sedan risker med modern radioterapi där en icke-rökande 50-åring risk att dö av lungcancer innan 80-års ålder ökade från 0,5 % till 0,8 % om hon genomgått radioterapi, och hennes risk att dö av hjärtsjukdom ökade från 1,8 % till 2 %. Däremot beräknades en kvinna i samma ålder som rökt sedan tonåren och fortsätter att röka efter radioterapi, öka sin risk för lungcancer från 9,4 % till 13,8 % medan risken att dö av hjärtsjukdom ökade mindre (8 % till 8,6 %). Hon avslutade med att påpeka att man med rökstopp i samband med radioterapi kan undvika en stor del av den ökade risken, eftersom det mesta av lungcancer-risken startar mer än tio år efter radioterapi.

HER2 POSITIV BRÖSTCANCER

Dr Arlene Chan presenterade 3-års uppföljning av **ExteNET-studien**. I denna fas 3 studie ingick 2840 HER2-positiva patienter, som antingen var N+ eller inte uppnått pCR med NAC. De hade randomiserats mellan Neratinib och placebo efter avslutad trastuzumab-baserad adjuvant behandling (S5-02). Neratinib är en irreversibel pan-HER (1,2,4) tyro-

sinkinashämmare och gavs i dosen 240 mg/dag i ett år. Tidigare har lovande 2-års data presenterats. Invasiv-bröstcancerfri överlevnad (iDFS) efter tre år var bättre för neratinib än placebo (90,5 % jämfört med 88,6%, HR 0,75; 95 % CI 0,56-0,96). Vinsten var tydligast för patienter som avslutat trastuzumab tidigare än ett år innan inklusion. De hade centralt konfirmerat HER-2 överuttryck samt för hormonreceptorpositiv sjukdom (iDFS efter tre år var 92,9 % jämfört med 87,9 %). Diarré var vanligaste biverkan (40 % grad 3, kom vanligen under första behandlingsmånaden) och man föreslog att behandlingen ges med diarreprofylax.

Dr. Slamon diskuterade tio års uppföljning av **BCIRG-006 (S5-04)**. Studien som inkluderade 3222 patienter jämförde doxorubicin+cyklofosfamid följt av docetaxel (AC-T), doxorubicin+cyklofosfamid följt av docetaxel och trastuzumab (AC-TH) och docetaxel, karboplatin och trastuzumab (TCH) i HER2-positiv, tidig bröstcancer. Det var endast 3,1 % cross-over från AC-T-armen till trastuzumab. Man såg efter 10,3 år ingen statistisk säkerställd fördel för AC-TH jämfört med TCH med 74,6 % respektive 73,0 % DFS. Däremot syntes tydlig fördel för trastuzumabinnehållande armarna AC-TH och TCH versus AC-T (DFS 67,9 %) för både DFS och totalöverlevnad (AC-TH: 85,9 %, TCH: 83,3 % och AC-T: 78,7 %). Vid subgruppsanalys av N+-patienter såg man inte heller någon fördel med den antracyklin-innehållande armen AC-TH över TCH. Det var fem gånger fler fall av hjärtsvikt (21 fall mot 4), fler fall av leukemi och än högre andel av kroniskt nedsatt LVEF>10% i AC-TH än i TCH-armen.

En holländsk grupp, representerad av Mette van Ramshorst hade tittat på **trastuzumabbaserad kemoterapi av små HER2 positiva tumörer**, en patientgrupp som inte varit inkluderad i de stora randomiserade trastuzumabstudierna (S6-06). Man utgick från det nederländska cancerregistret och identifierade stadium 1, HER2-positiva bröstcancerfall mellan 2006 och 2012 och skapade en populationsbaserad kohort på 3512 patienter, varav 45 % hade fått trastuzumab och/eller kemoterapi (92 % både och). Det fanns stora regionala skillnader samt en ökad andel som fått

systemisk behandling över tid. De som erhållit behandling var i medeltal yngre, hade större tumörer, fler hormonreceptornegativa samt fler med grad 3 tumörer. Medianuppföljning var 61 månader. Man såg en tydlig vinst vad gäller totalöverlevnad (OS) för kemoterapi/trastuzumab-behandling jämfört med ingen behandling, med en 8-årig OS på 95 % versus 84 %, $p < 0,001$, HR 0,35; 95 % CI 0,23-0,52. Numerärt var effekten likvärdig i både T1a, T1b och T1c men statistiskt signifikant bara för T1c. Även bröstcancerspecifik överlevnad efter åtta år var bättre för den behandlade gruppen, 96 % jämfört med 92 %. Begränsningar i studien angavs vara det observationella upplägget och få händelser (man hade inte tillgång till återfallsdata utan bara dödsfall).

Edith Pituskin diskuterade fynden i **MANTICORE**, en kanadensisk studie som studerat om ACE-hämmare och beta-blockerare förhindrar hjärtproblem med nedgång i LVEF och påverkan på vänsterkammaren under adjuvant trastuzumab (S1-05). 99 patienter randomiserades mellan perindopril (ACE-hämmare), bisoprolol (beta-blockare) och placebo. Man såg att bisoprolol skyddar mot nedgång i LVEF och minskar andelen trastuzumabuppehåll men man kunde inte se att vare sig bisoprolol eller perindopril förebyggde påverkan på vänsterkammaren av trastuzumab.

KEMOTERAPI

Två intressanta studier hade studerat effekt av adjuvant cytostatika till patienter som inte uppnått patologisk komplett respons (pCR) på neoadjuvant cytostatika (NAC). En situation som vi i och med den ökade användningen av preoperativ behandling, allt oftare ställs inför i kliniken. **Create-X** är en japansk fas 3 studie där 910 patienter med HER2-negativ bröstcancer som erhållit NAC med antingen antracyklin+taxan (95 % av patienterna) eller docetaxel+cyklofosamid och ej uppnått pCR i antingen bröst eller körtlar, randomiserades till capecitabin eller kontroll (S-J Lee, S1-07). 33 % av patienterna hade trippelnegativ sjukdom. De första 50 patienterna erhöll capecitabin 2500 mg/m² x 2 dagligen, dag 1-14 i sex cykler. Då detta bedömdes väl tolererat gavs därefter åtta cykler. 18 % (sex cykler) respektive 25 % (åtta cykler) av-

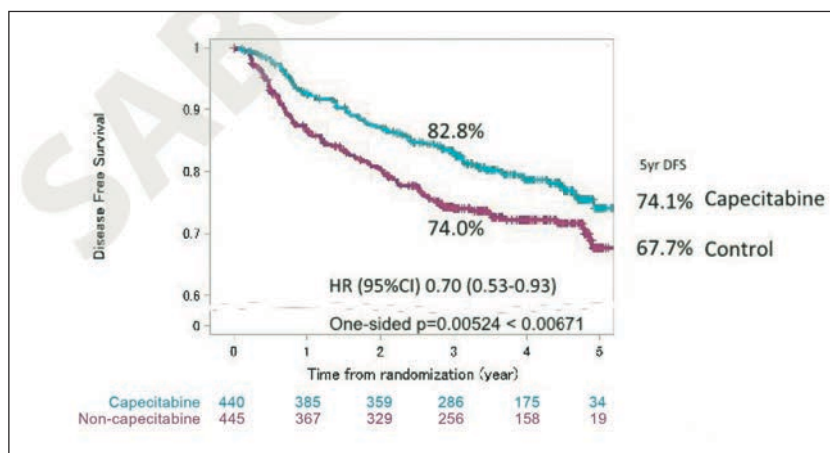
bröt behandlingen i förtid. Toxiciteten bedömdes som låg med 6,6 % neutropenier och 3 % diarréer $\geq$ grad 3. Behandlingen med capecitabin jämfört med kontroll förbättrade både sjukdomsfri (HR 0,7) och total överlevnad vid fem år (89,2 % versus 83,9 %, HR 0,60). Vid en subgruppsanalys var effekten tydlig i den trippelnegativa gruppen (HR 0,58) men inte signifikant i den hormonreceptorpositiva gruppen (HR 0,84).

I poster P1-12-04 presenterade D Yardley en fas 2 studie där 95 patienter som erhållit minst fyra cykler av taxan (93 %) och/eller antracyklinnehållande (78 %) NAC och inte uppnått pCR behandlats med **Eribulin adjuvant**. Patienterna delades upp i tre grupper; trippelnegativa (TN), hormonreceptorpositiva, HER2negativa (HR-pos, HER2-neg) eller HER2 positiva. Endast resultat för de två första grupperna redovisades. Man skattade att TN som inte uppnått pCR utan adjuvant behandling har

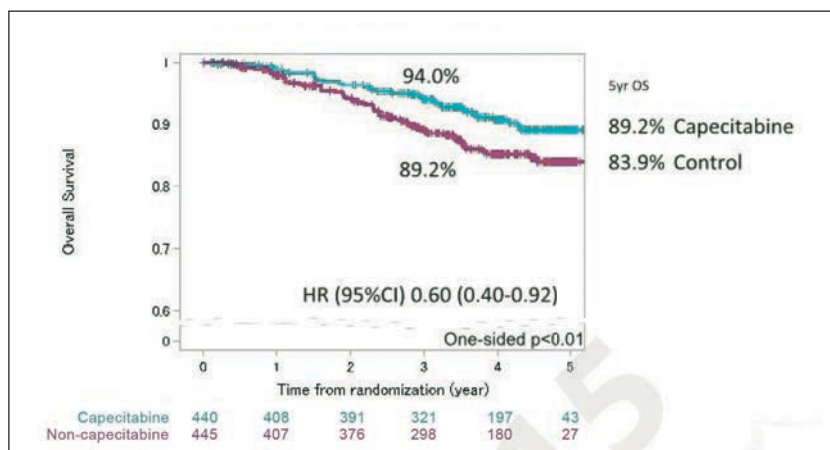
en förväntad DFS på 40 % efter två år och HR-pos, HER2-neg 80 % DFS vid två år. Eribulin gavs dag 1 och 8 i sex cykler och gav förväntad toxicitet i form av neutropeni, neuropati, fatigue dock få grad 3 eller 4 biverkningar. 23 patienter fick eribulin samtidigt med radioterapi utan ökad toxicitet. Man fann ingen förbättring av DFS vid 24 månaders follow-up med eribulin jämfört med förväntat i den HR-pos, HER2-neg gruppen (85 % DFS med eribulin). Däremot fann man en förbättrad DFS i TN-gruppen jämfört med förväntad (57 % DFS med eribulin).

T Nielsen presenterade resultat från den danska bröstcancergruppens studie **DBCG77B** på högrisk premenopausala patienter med luminal A cancer (S1-08). Studien i sin helhet inkluderade 1146 premenopausala kvinnor med T>5cm eller N+ utan kännedom om HER2 eller ER status. Patienterna behandlades med mastektomi+axillutrymning samt strål-

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVAD



TOTAL ÖVERLEVAD



behandling. De randomiserades mellan cytostatika med antingen CMF, oral cyklofosfamid eller levamisol eller kontroll. I tidigare analyser visade sig både CMF och cyklofosfamid förbättra tio års DFS och 25 års OS medan levamisol var inaktivt. Man har nu gjort immunhistokemi på TMAs från tumörerna och delat in dem i subtyper med hypotesen att luminal A tumörer inte hade nytta av kemoterapi. Luminal A definierades som ER-pos, PR pos>20 %, HER2-neg samt Ki67≤13 %. Av 633 patienter med IHC klassificerades 165 som luminal A. För non-luminal A sågs ett stort tilläggsvärde av kemoterapi (CMF eller cyklofosfamid) med en HR på 0,5 för DFS vid 10 år. För luminal A-patienterna sågs ingen effekt på DFS (HR 1,07) av kemoterapi, 70 % i hela gruppen var sjukdomsfria efter tio år. Man konkluderade att kvinnor med luminal A tumörer inte har nytta av kemoterapi även om en svaghet med studien var att de inte fått vare sig modern kemoterapi (antracykliner, taxaner) eller hormonell behandling.

TRE STUDIER OM KARBOPLATIN

Tre studier utvärderade karboplatsins roll vid neoadjuvant cytostatika vid framför allt trippelnegativ bröstcancer: GeparSixto, CALGB 40603 (Alliance) samt WSG-ADAPT TN.

GeparSixto är en fas 2 studie från den tyska bröstcancergruppen som randomiserade 595 patienter med trippelnegativ eller HER2-positiv bröstcancer(≥T2 eller N+) till kemoterapi med veckovis paklitaxel, tillsammans med veckovis non-pegylet lipo-somalt doxorubicin. Båda i 18 veckor ± tillägg av veckovis karboplatin (AUC2 initialt, sänktes till AUC 1,5) under samma tid (von Minckwitz, S2-04). De trippelnegativa patienterna fick också bevacizumab i bägge armar. Resultat för pCR har tidigare rapporterats i publikation i Lancet Oncology 2014 och visade signifikant bättre pCR (36,9 versus 53,2 %) för trippelnegativa patienter som erhöill karboplatin. Däremot ingen skillnad för HER2-positiva patienter.

G. von Minckwitz rapporterade sjukdomsfri överlevnad (DFS) där man inte kunde visa någon skillnad mellan karboplatin eller inte i huvudanalysen, som omfattade samtliga patienter. Vid subgruppsanalys sågs inte heller något till-

”Speciellt med flera av de immunologiska preparaten är att det tar tid innan man ser respons och att man därför inte skall avsluta för tidigt.”

läggsvärde för karboplatin för HER2-positiv bröstcancer medan karboplatin-tillägget visade klart bättre DFS för trippelnegativ bröstcancer (85,8 % jämfört med 76,1 % vid tre år, HR 0,56, p=0,03) stödande att pCR i denna grupp kan användas som surrogatmarkör enligt presentationen. Tilläggs-effekten av karboplatin var oberoende av BRCA-status och lika tydlig i BRCA wt som muterade.

I CALGB 40603 (Alliance), en fas 2 studie som rapporterades av W Sikov, randomiserades 454 trippelnegativa patienter i en 2x2 design till 4 behandlingsarmar. Arm A med veckovis paklitaxel x 12, arm B som arm A med tillägg av bevacizumab q2w x 9, arm C som arm A med tillägg av karboplatin AUC 6 q3w x 4 samt arm D som arm C med tillägg av bevacizumab q2w x 9. Samtliga fick också ddAC x 4 innan kirurgi (S2-05). Andel med pCR har tidigare presenterats på SABCS 2013 respektive 2014 och man såg en signifikant högre grad av pCR (54 % versus 41 %, OR 1,71) vad gäller karboplatin och även en gränssignifikant fördel för bevacizumab. Vid årets möte presenterades händelsefri överlevnad (EFS) och totalöverlevnad (OS) med en median uppföljningstid på 39 månader. Man såg i hela gruppen en tydlig koppling mellan pCR och både EFS (HR 0,3) och OS (HR 0,2). Av de patienter som uppnått pCR i både bröst och axill levde 93 % efter tre år jämfört med 73 % av de som inte uppnått pCR (p<0,0001). Vare sig karboplatin och bevacizumab gav dock något tilläggsvärde vad gäller EFS eller OS i denna studie. Man konkluderar att pCR är en bra surrogatmarkör för prognos på individnivå men inte säkert på studienivå och att studien var underdimensionerad för att utvärdera karboplatsins eller bevacizumabs effekt på DFS och OS.

Den tredje studien som studerade karboplatin vid neoadjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer var WSG-ADAPT TN (O Gluz, S6-07). I studien inkluderades 336 patienter med ≥ T1c tumörer eller körtelpositivitet randomiserats mellan tolv veckors behandling med antingen nab-paklitaxel 125 mg/m2 dag 1+8 samt karboplatin AUC 2 dag 1+8 eller nab-paklitaxel i kombination med gemcitabin d 1+8. Båda armar i tre veckors cykler. Alla patienter fick standardkemoterapi med EC x 4 adjuvant. En första utvärdering radiologiskt och med biopsi gjordes efter tre veckor. Det var något fler dosreduktioner och SAEs i gemcitabinarmen. Andelen patienter som uppnådde pCR efter tolv veckors behandling var 46 % i karboplatinarmen jämfört med 29 % i gemcitabinarmen(p<0.001). Man definierade tidig respons som antingen mer än 500 tumörceller (= nekros) och/eller Ki67 minskning med ≥30 % i 3-veckors biopsin. Av de 144 som var tidiga responders uppnådde 44 % pCR jämfört med 19 % av 118 patienter som var icke-responders efter tre veckors behandling. Man konkluderade att Nab-paklitaxel+karboplatin är associerad med lägre toxicitet och tydligt bättre effekt avseende pCR än Nab-paklitaxel+gemcitabin-kombinationen och att tidiga morfologiska förändringar är associerade med pCR oavsett behandling. Man poängterade också den höga graden av pCR, 46 %, på endast tolv veckors behandling.

BRCA-mutationers betydelse för respons och prognos hade analyserats i den neoadjuvanta studien GeparQuinto (P Fasching, S5-06). I den HER2-negativa delen av GeparQuinto rekryterades 1948 patienter varav 678 var trippelnegativa och de randomiserades efter biopsi till EC x 4 följt av Doc x 4 ± bevacizumab

q3w under hela cytostatika-perioden. Som tidigare rapporterats visade bevazicumab-tillägget ge en ökad pCR-frekvens som var tydligast i den trippelnegativa gruppen (39,3 % jämfört med 27,9 %, $p=0,003$). Man såg dock ingen effekt av bevazicumab på DFS och OS i hela behandlingspopulationen. Av de 678 trippelnegativa patienterna kunde 471 genotypas framgångsrikt för BRCA1/2 varav 82 (17,4 %) var muterade, merparten i BRCA1. Av BRCA1/2 mutationsbärare uppnådde hela 50 % pCR jämfört med 31 % av patienterna med vildtyp BRCA1/2 ($p=0,001$). BRCA1/2 bärarna hade också en gränssignifikant bättre DFS (HR=0,64; $p=0,06$). pCR-frekvens var högst hos BRCA1/2 bärare som också erhöll bevazicumab (66 %) men detta kunde inte översättas i prognos. Grupperna var dock små.

KIRURGI

A Bodeilsen rapporterade data från en studie av den danska bröstcancergruppen om **marginaler och re-excisioner vid bröstbevarande kirurgi** (S2-01). 11 900 patienter hade inkluderats som under åren 2000-2009 genomgått bröstbevarande kirurgi för en unifokal invasiv bröstcancer. Man såg en risk för lokalrecidiv i bröstet på 2,4 % av hela gruppen efter fem år och 5,9 % efter nio år. Materialet delades sedan upp utifrån marginal i 5 grupper; 0 mm, >0-1mm, 1-3mm, 3-5mm och ≥ 5 mm. Risken för lokalrecidiv var förhöjd i gruppen utan marginal (0 mm) med HR 2,52 jämfört med gruppen med störst marginal. I de övriga grupperna sågs ingen skillnad och man konkluderade att en marginal på 1 mm räcker. Patienter under 40 år vid diagnos hade en större lokalrecidivrisk, liksom patienter med behov av re-excision. Adjuvant kemoterapi minskade däremot risken för lokalrecidiv liksom radioterapi-boost och östrogenreceptorpositivitet (även utan endokrin behandling). Totalt fick 11 % genomgå re-excision och 6 % mastektomi, andelen hade dock minskat över tid eftersom de danska riktlinjerna vad gäller marginaler successivt ändrats. 20 % av de som genomgått re-excision hade residual tumörväxt vid operationen, merparten DCIS. Förekomst av tumörväxt i re-excisionspreparatet ökade risken för

lokalrecidiv men upprepad kirurgi påverkade inte överlevnaden i studien.

M van Maaren diskuterade resultaten från en holländsk populationsbaserad studie som jämförde sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) efter tio år för **mastektomi jämfört med bröstbevarande kirurgi** (BCT) vid tidig bröstcancer (S3-05). I en kohort på 37 207 patienter med T1-2, N0-1 bröstcancer, hade 58,4 % opererats med BCT. Dessa var yngre än de som genomgick mastektomi och hade fler unifokala små tumörer. 10-års överlevnaden var genomgående bättre, stadium för stadium, i gruppen som genomgått BCT med HR 0,8-0,82 ($p<0,001$) liksom DFS för gruppen T1N0. Begränsningar i studien var att mastektomi sannolikt i första hand föreslagits till patienter som upplevts ha en högre risk och var äldre och att HER2-status var okänt.

KOMPLIKATIONER OCH KOSTNADER VID LOKALA BEHANDLINGAR AV TIDIG BRÖSTCANCER

I presentation S3-07 diskuterade B Smith komplikationer och kostnader vid olika typer av lokala behandlingar vid tidig bröstcancer ur ett amerikanskt perspektiv. 140 000 kvinnor diagnosticerades årligen i USA med bröstcancer och bröstbevarande kirurgi + strålbehandling av hela bröstet (BCS+WBI), BCS + brachyterapi, enbart BCS, mastektomi (mast) samt mastektomi + rekonstruktion (mast+recon) listades som möjliga alternativ att använda vid rätt indikation. I USA har andelen mastektomier ökat sedan knappt tio år och idag genomgår 40 % av patienterna mastektomi och 16 % även rekonstruktion. Orsaken till att mastektomi väljs är både medicinska men också patienters rädsla och missuppfattningar av vad som påverkar deras risk för återfall. I den aktuella studien hade man tittat på komplikationer och kostnader för de olika alternativen genom att använda två icke-överlappande kohorter. Dels en för patienter yngre än 65 år med privat sjukförsäkring, dels en SEER-Medicare kohort för patienter äldre än 65 år. Man inkluderade fall med T1-T2, N0-N1 tumörer som inte genomgått neoadjuvant kemoterapi eller postmastektomi-strålbehandling i analysen som kom att omfatta drygt 100 000 kvinnor som år

2000-2011 behandlats med någon av de fem metoderna. Man räknade med kostnader och komplikationer upp till två år efter diagnos för att få med även sekundära rekonstruktioner. Mast+recon var behäftade med en fördubblad risk för komplikationer och var ca 20 000 USD dyrare per patient och år jämfört med BCS+WBI i kohorterna. Att notera var att kostnaderna generellt sett var dubblerade per patient och ingrepp för privatförsäkrade jämfört med Medicare-kohorten.

BISFOSFONATER

M Gnant presenterade data rörande sjukdomsfri överlevnad i **ABCSG-18** där 3425 postmenopausala bröstcancerpatienter, med aromatashämmarbehandling adjuvant, randomiserades till denosumab adjuvant (60 mg 2 gånger per år) eller placebo (S2-02). Den mycket positiva effekten på benhälsa (primär endpoint) visades redan på ASCO 2015 och detta ledde till att man rekommenderat att patienter i placebogruppen skall erbjudas denosumab i tre år. En tidsbunden analys (3:e kvartalet 2015) av sjukdomsfri överlevnad rekommenderades då inför avblindning, en analys som gjorts något prematurt enligt Dr Gnant. Man såg en förbättrad sjukdomsfri överlevnad, med denosumab jämfört med placebo (HR 0,82; 95 % CI 0,66-1,0), väl i paritet med andra bisfosfonatstudier men endast gränssignifikant. Vid subgruppsanalys av patienter med tumörer >2cm var effekten tydligare, HR 0,66 (95 % CI 0,47-0,93). Denosumab var mycket väl tolererat utan ökade biverkningar jämfört med placebo. Inga fall av osteonekros i känen eller atypisk fraktur rapporterades i studien.

ENDOKRIN BEHANDLING

Två presentationer handlade om adjuvant endokrin behandling för duktal cancer in situ, dels resultat för IBIS-II DCIS och dels PROs (patient related outcome) i NSABP B-35. I **IBIS-II DCIS** randomiserades 2980 postmenopausala kvinnor, som opererats med bröstbevarande kirurgi (BCS) för ER-positiv DCIS, mellan anastrozole 1 mg/dag eller tamoxifen 20 mg/dag i fem år. Medianuppföljning var 7,2 år. Man såg ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan AI och tamoxifen avseende

bröstcanceråterfall (invasiv och DCIS) med 6,6 % återfall i AI-armen versus 7,4 % i tamoxifenarmen efter tio år, HR 0,89; vilket uppfyllde det non-inferior-kriterium man satt för studien. Som förväntat fanns skillnader i sidoeffektprofil med mer frakturer och ledbesvär samt mindre vasomotor- och muskelkrampbesvär med anastrozol. Man såg, oväntat, en högre andel cerebrovaskulära händelser med anastrozol jämfört med tamoxifen (13 vs 4, $p=0,02$) och även fler TIA (13 vs 5, $p=0,05$).

”Man konkluderade att kvinnor med luminal A tumörer inte har nytta av kemo-terapi.”

Vad gäller andra cancrar var det fler gynekologiska cancrar, både endometrie- och ovarial- samt icke-melanom hudcancer i tamoxifenarmen (17 versus 1). Denna vinst kompenserades dock i stort sett av att det var fler lymfom, GI-och lungcancer i AI-armen. Compliance var samma, 67 % i bägge armar. Konklusionen blev att preparaten effektmässigt är likvärdiga och att toxicitetprofilen kan styra val av behandling.

Huvudresultaten från NSABP B-35 har redan presenterats på ASCO 2015 men rekapitulerades nu av Patricia Ganz. Studien har liknande upplägg som IBIS-II DCIS med inklusion av postmenopausala kvinnor som radikalt opererats för DCIS med BCS och radio-terapi. Patienterna randomiserades även här mellan tamoxifen och anastrozole i fem år med primär endpoint bröstcancerfritt intervall (BCFI). Efter tio år visade patienterna en fördel för anastrozol med 93,5 % jämfört med 89,2 % utan bröstcancerhändelse (HR 0,73). Skillnaden blev dock inte uppenbar förrän efter åtta års uppföljning. Vid QoL analysen

såg man ingen tydlig skillnad mellan preparaten vad gäller fysisk och psykisk hälsa och man bedömde behandlingarna som vältolerabla. Tamoxifen medförde mer vasomotorsymtom samt fler gynekologiska problem medan anastrozole hade allvarligare ledbesvär samt vaginala symtom. Generellt sett hade kvinnor över 60 år betydligt mer symtom jämfört med de under 60 år, både vad gäller vasomotor, vaginal torrhet, viktuppgång och gynekologiska besvär.

John Bartlett presenterade en TRANS-AIOG metaanalys av 12 129 patienter som ingått i ATAC, BIG1-98 och TEAM-studierna, där det funnits centralt analyserad HER2. Målet var att studera om HER2 är en prediktiv biomarkör för selektion av aromatashämmare eller tamoxifen som uppförande adjuvant endokrin behandling under de första 2–3 åren (S4-06). Tidigare studier har visat att HER2-överuttryck är associerat med tidiga återfall under endokrin behandling. 9 % av patienterna i studierna var HER2-positiva och totalt 4 % diagnosticerades med fjärrmetastaser inom tre år. Man såg att ER+/HER2-patienter hade bättre nytta av AI jämfört med tamoxifen (HR 0,7) medan ingen skillnad identifierades mellan AI och tamoxifen för HER2+patienter (HR 1,13). Det fanns heterogenitet mellan studierna och få patienter hade erhållit kemoterapi eller anti-HER2 terapi varför man rekommenderade att tolka resultaten försiktigt.

Resultaten från en fas 2 studie av neoadjuvant palbociclib, en CDK4/6-hämmare, i kombination med anastrozole presenterades av Cynthia Ma (S6-05). Patienter med stadium 2 eller 3, ER positiv, HER2-negativ bröstcancer, erhöill initialt fyra veckors behandling med anastrozole. Därefter påbörjades palbociclib tillsammans med anastrozole. Dag 15 efter start av palbociclib togs en tumörbiopsi där primär endpoint var CCCA, "Complete Cell Cycle Arrest", definierad som $Ki67 < 2,7$ %. Om $Ki67$ var större än 10 % togs patienten ur studien. 45 patienter var evaluerbara för CCCAD15 varav 4 hade $Ki67 > 10$ %. Av övriga 41 uppnådde 39 (87 %) CCCA. 24 % uppnådde CCCA på enbart anastrozole (biopsi efter fyra veckors initial behandling) medan ytterligare 60 % visade CCCA efter tillägg av palbociclib.

De med PIK3CA vildtyp hade lägre svarsfrekvens än PIK3CA muterade (100 % CCCA). Effekten av palbociclib på cellcykelkontroll var lika bra i luminal A och luminal B tumörer och behandlingen var väl tolererad (26 % grad 3 och 4 neutropeni, i övrigt få allvarligare biverkningar). Kliniskt hade 24 % komplett och 43 % partiell respons vid avslutad behandling. Om fyra veckors uppehåll gjordes med palbociclib innan kirurgi ökade $Ki67$ igen tydligt. Detta kunde dock undvikas om man återstartade palbociclib igen 10-12 dagar omedelbart före kirurgi. Dr Ma förslog att kombinationen studeras i den adjuvanta situationen för ER+, HER2- bröstcancer.

RISK OCH RISKREDUKTION

Första dagens posterdiskussion rörde risk och riskreduktion med kolesterol och kolesterolsänkande läkemedel. Kolesterolsänkande läkemedel påverkar nivån av kolesterolmetaboliten 27-hydroxykolesterol som kan fungera som en östrogenreceptorligand samt minskar tillgången på kolesterol för tumörceller. Höga kolesterolnivåer anses negativt påverka effekten av aromatashämmare. S. Manthravadi presenterade en systematisk review och metaanalys av **statinanvändning efter bröstcancer** (PD1-01). Tolv studier innefattande totalt 77 774 patienter identifierades. Man såg, framför allt för lipofila statiner (simvastasin, atorvastatin), en association med förbättrad återfallsfri överlevnad med HR 0,66. Associationen mellan statiner och både bröstcancerspecifik och total överlevnad var endast gräns-signifikant och författarna rekommenderar fortsatt utvärdering av statiners eventuella effekt på bröstcancerprognos i en kontrollerad randomiserad prospektiv studie. I poster PD1-02 visade T Ahern analyser rörande **statinanvändning och bröstcancerincidens i den amerikanska Nurses' Health Study**. 79 518 personer deltog i studien vilket under uppföljningstiden genererade 3055 bröstcancerfall. 48 % av studiedeltagarna hade använt statiner någon gång efter studieinklusionen och man såg ingen association mellan statinanvändning och bröstcancerincidens oberoende av statintyp, användningstid eller bröstcancersubtyp.

Signe Borgkvist presenterade data rörande betydelsen av **kolesterolnivåer**,

användning av kolesterolsänkande läkemedel (framför allt statiner) och bröstcancerprognos i BIG 1-98 studien där postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer fick adjuvant endokrin behandling med antingen tamoxifen, letrozol eller switch mellan preparaten (PD1-03). Serumkolesterol sjönk under behandling med tamoxifen, medan användningen av kolesterolsänkande läkemedel ökade under letrozolbehandlingen. Man såg också en positiv association mellan kolesterolsänkande läkemedel under endokrin behandling och sjukdomsfri överlevnad samt fjärrmetastasfritt intervall.

Under samma session presenterades också en amerikansk studie från Philadelphia av Y Li om association mellan aspirin efter operation av bröstcancer och prognos (PD1-04). Tidigare studier har varit motsägande men flera har pekat

mot en bättre prognos med aspirin. I en univariat analys av de 1487 patienterna såg man här istället en sämre överlevnad för aspirinanvändarna som troligen var kopplad till selektions-bias med ökad co-morbiditet i denna grupp. I en multivariat analys sågs inget samband mellan aspirin och vare sig total överlevnad eller bröstcancerprognos. Det pågår en fas prospektiv studie om aspirin vid bröstcancer, ABC (The Aspirin for Breast Cancer Trial).

NÅGRA AXPLOCK FRÅN SVENSKA POSTERBIDRAG

Gustav Stålhammar från Karolinska Institutet, fick hedrande "AACR scholar-in-training award-supported by Susan G. Komen" för sin poster "Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer (P1-01-06). Från Karolinska deltog också Una Kjäll-

kvist med en poster om somatiska mutationer i A kinase anchoring proteiner (AKAPs) (P6-07-09) samt Theo Foukakis som presenterade upplägget av PRE-DIX-studierna vid olika tumorsubtyper (OT2-04-03). Henrik Lindman, Uppsala, hade en poster om metastaslokal-mönster över tid vid olika subtyper av bröstcancer (P2-05-04). Den planerade studien, NordicTrip för trippelnegativ bröstcancer (OT3-02-10) presenterades av Niklas Loman, Lund. Lundaforskaren Helena Jernström var inblandad i flera postrar, bland annat en om rökning påverkar effekt av adjuvant endokrin behandling, där tamoxifen verkar vara att föredra i denna grupp (P5-08-29). Linda Werner-Hartman, även hon från Lund, presenterade data om androgen-receptorns betydelse vid tidig bröstcancer (P5-08-30).

SARA MARGOLIN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH SÖDERSJUKHUSET
SARA.MARGOLIN@KAROLINSKA.SE



Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt läkemedel på rätt sätt?

www.medicininstruktioner.se

Instruktionsfilmer till stöd för dig och dina patienter – 24 timmar om dygnet



Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?
Sänd ett mail till info@medicininstruktioner.se
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.





SWELIFE SATSAR STORT PÅ Nya möjligheter

Ny nationell standard för sjukvårdsintegrerad biobankning ökar förutsättningarna för individanpassad hälso- och sjukvård, Personalised Medicine. Vi står inför ett paradigmskifte. Cancerbehandling kommer att grundas på orsakerna till sjukdomen och varje patients förutsättningar. **Sofia Waldemarson**, Projektledare SWELife, Forskare CREATE Health Cancer Center, berättar här om de senaste nyheterna på området.

SVENSK LIFE SCIENCE:

till individanpassad sjukvård

Det finns idag många exempel på hur riktad terapi dramatiskt har förändrat prognosen för flera cancerindikationer. Den riktade terapin medför positiva effekter för patienterna, de behandlande klinikerna, läkemedels- och den diagnostiska industrin. President Obama offentliggjorde förra året sin stora satsning på Precision Medicine, också kallat Personalised Medicine eller Stratified Medicine. En satsning på 215 miljoner dollar för att samla in genetisk information från en miljon frivilliga amerikaner. Detta för tankarna till Sveriges tradition av populationsbaserade biobanker kopplade till personnummer och kvalitetsregister. Sverige har också en enhetlig, allmänfinansierad sjukvård och en tradition av populationsbaserade studier och tvärvetenskaplig medicinsk forskning i samarbete med läkemedelsföretag.

För att tillvarata dessa tillgångar och den stora kompetens som finns tillgänglig inom Life Science i Sverige, arbetar det strategiska innovationsprogrammet SWElife långsiktigt för att genom samverkan mellan hälso- och sjukvården, akademiska forskningsinstitutioner, Life Science-industrin i Sverige (bioteknik, medikerteknik, pharma) och innovationsstödsystem skapa de bästa förutsättningarna för tillväxt och framtidens vård. SWElife arbetar brett med en rad olika insatser och satsar nu på införandet av en nationell sjukvårdsintegrerad biobankning av blod och annan vätska för forskning.

PLATTFORM FÖR BÄTTRE FLÖDEN FÖR FORSKNINGS- RESULTAT TILL KLINISK ANVÄNDNING

Onkologi är det snabbast växande området inom läkemedelsindustrin i dag. Majoriteten av de nya läkemedelsbehandlingarna bygger på Personalised Medicine. Detta innebär att val av behandlingstyp för en cancerpatient baseras på individens och tumörens karakteristika, såsom genprofil i diagnostiska test. Sådan riktad behandling ger bättre effekter och färre onödiga biverkningar, men också mer kostnadseffektiva behandlingar och kortare vårdförlopp för kliniken. Möjligheten för läkemedelsindustrin att ta fram läkemedel med påvisad effekt ökar genom stratifiering av patientgrupper, och skapar möjlighet till utveckling av de nödvändiga diagnostiska test som följer med sådan behandling. President Obama kallade vid lanseringen av sitt stora Precision Medicine Initiative detta för "en av de största möjligheterna för nya medicinska genombrott som någonsin skådats" (fri översättning). En effektiv implementering av Personalised Medicine i Sverige ger också förutsättningar att attrahera stora R&D-projekt globalt inom Life Science.

SWElife har genom öppna utlysningar redan finansierat ett antal lovande forskningsprojekt som sker i samarbete mellan akademi, hälso/sjukvård och industri. Senast finansierades projekt med fokus just inom prediktiva eller prognostiska biomarkörer vid behandlingen av tumörsjukdomar och nu pågår en bredare utlysning inom folksjukdomar. SWElife har, baserat på BIO-X-modellen, etablerat en metod där projekten stärks ytterligare. Redan i ansökningsfasen ges hjälp med kontakter och samarbeten, under utvärderingsprocessen fortsatt support, liksom senare under själva projektiden. Genom SWElifes nätverk erbjuds projekten externa experter som assisterar utifrån olika perspektiv som till exempel sjukvård, industri, riskkapital och regulatoriskt. Man arbetar också med ett ramverk för hur uppföljningen av det ökande antalet prediktiva biomarkörer ska monitoreras och hur detta sedan följs upp i de nationella onkologiriktlinjerna. För att säkerställa att nya och innovativa koncept når klinikerna behöver antalet kliniska studier i Sverige öka. Som ett led i detta utvecklar SWElife en kompetenshöjande kurs i klinisk prövningsmetodik och evidensbaserad medicin med ett första fokus inom onkologi och hematologi. SWElife är också en av huvudaktörerna att driva och samordna regeringens stora satsningar inom e-hälsa och digitalisering. Genom att arbeta brett med en rad insatser för att driva utvecklingen framåt tillsammans med olika aktörer inom Life Science, bildar SWElife en plattform som kan skapa bättre flöden för satsningar och forskningsresultat att bli till innovationer och komma till klinisk användning.

"SWElife arbetar för att Sverige ska ligga i framkanten med att erbjuda individanpassad vård."



”Tanken är att använda samma infrastruktur som vid vård för att samla prover till etikgodkända forskningsprojekt.”

NATIONELL SJUKVÅRDSINTEGRERAD BIOBANKNING

Den snabbt ökade kunskapen om underliggande genetiska orsaker till uppkomst och utveckling av sjukdomar ökar behovet av att kunna analysera patientprov, såsom blod med avancerade molekylärbiologiska analysmetoder. Därför genomför SWElife nu en stor satsning på standardiserad blodinsamling i hela landet genom sjukvårdsintegrerad biobankning. Dagligen hanteras stora mängder prov för vård vid landets sjukhus på ett bra och säkert sätt. Tanken med satsningen är att använda samma infrastruktur som vid vård för att samla prover till etikgodkända forskningsprojekt. Detta blir både kostnadseffektivt, patientsäkert och enligt de regler som omfattar sjukvården.

Rutiner för sjukvårdsintegrerad provinsamling är idag under etablering i flera landsting, men det saknas ett övergripande nationellt perspektiv. En arbetsgrupp bestående av aktörer i sjukvårdens biobanker under ledning av Tobias Sjöblom vid Uppsala universitet arbetade under våren fram ett förslag till en nationell standard. Förslaget bygger på ett genomförande i flera steg där man börjar med manuella rutiner följt av robotisering vid de enheter som har större provflöden.

En viktig del är att också koppla ihop provspårningen inom sjukvårdsregionerna och standardisera den information som sparas om varje prov. Stödet omfattar koppling till regionala provspårningssystem samt en nationell harmonisering av dessa. Arbetet har gått föredömligt fort och förslaget har mottagits med stor entusiasm från många håll. I november 2015 sjuksattes projektet och ordförande för Nationellt biobanksråd, Sonja Eaker Fält, samordnar genomförandet genom samarbete med alla sjukvårdsregioners Regionala Biobankcentra (RBC), som i sin tur samordnar arbetet med alla läns-sjukhus i respektive sjukvårdsregion. Arbetet räknas sträcka sig över fem år och målsättningen är att efter avslutat projekt ha sjukvårdsintegrerad biobankning etablerad i alla landsting. Förhoppningen är att en sådan infrastruktur på ett effektivt vis för både vård och forskning ska tillgängliggöra prover med känd och hög kvalitet för forskning som kan driva på utvecklingen av patienternas vård.

DETTA ÄR SWELIFE

SWElife bildades 2014 och är ett strategiskt innovationsprogram inom området folksjukdomar och en del av VINNOVAs, Energimyndighetens och Formas gemensamma satsning på strategiska innovationsområden (SIO). Satsningen inom Personalised Medicine i cancersjukdomar blev del av SWElife genom en agenda till VINNOVA från CREATE Health Translational Cancer Center på Medicon Village i Lund. CREATE Health är ett strategiskt cancercenter som på kort tid etablerades och samlade forskare från tre fakulteter vid Lunds Universitet för just klinisknära translationell cancerforskning. Ett exempel är SCAN-B som analyserar majoriteten av tumörer från patienter som opereras för bröstcancer i hela södra regionen med avancerade molekylärbiologiska metoder. Materialet bildar ett underlag för utvecklingen av nya diagnostiska test för val av behandlingsstrategi för enskilda patienter. Ett protein-baserat blodtest för tidig diagnos av pankreascancer hos riskgrupper är ett annat exempel på mycket lovande resultat från centrat.

President Nixon lanserade redan 1971 sitt krig mot cancer (War on Cancer), en stor och ambitiös plan för att bota sjukdomen. Många landvinningar har gjorts inom området sedan dess och den kunskapsbaserade behandlingen genom Personalised Medicine har potential att revolutionera sjukvården. Det är viktigt att se hur ett nära samarbete mellan forskare, kliniker, läkemedels- och den diagnostiska industrin driver detta. SWElife arbetar för att Sverige ska ligga i framkanten och erbjuda sådan individanpassad vård. Vi kan konstatera att kriget mot cancer fortfarande pågår men att vi börjar vinna allt fler slag genom de strategiska attacker som Personalised Medicine kan leverera.

Följande länkar som referenser:

www.swelife.se

<http://www.createhealth.lth.se/>

<https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>

SOFIA WALDEMARSON, PROJEKTLEDARE SWELIFE, FORSKARE CREATE HEALTH CANCER CENTER
SOFIA.WALDEMARSON@SWELIFE.SE

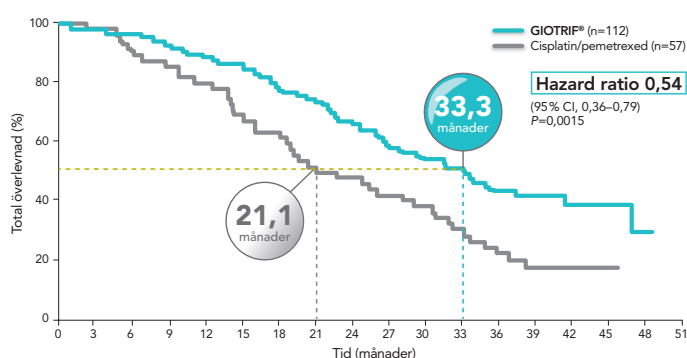


2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

GIOTRIF® (afatinib) – irreversibel ErbB-familjeblockerare för patienter med EGFR M+ NSCLC



LUX-Lung 3 OS-data: Planerad subgruppsanalys – deletion 19-patienter²



- **46% minskning** av den relativa mortalitetsrisken hos deletion 19-patienter (HR 0,54; 95% KI 0,36–0,79; p=0,0015)².
- **53% minskning** av den relativa risken för tumörprogression hos patienter med vanliga mutationer (HR 0,47; 95% KI 0,34–0,65; p<0,001)¹.*

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

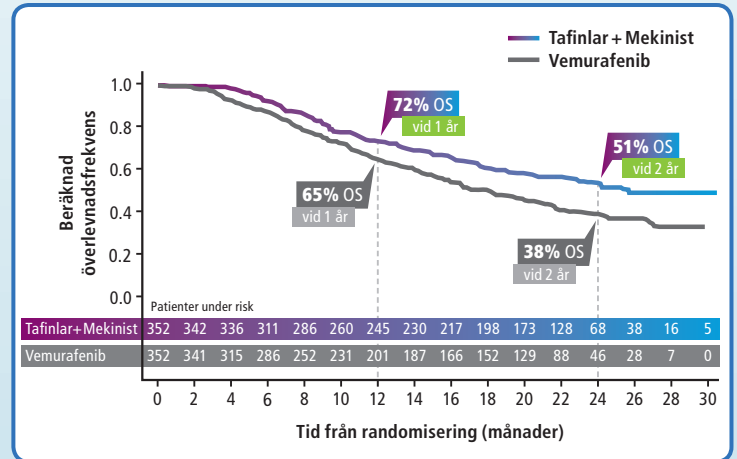
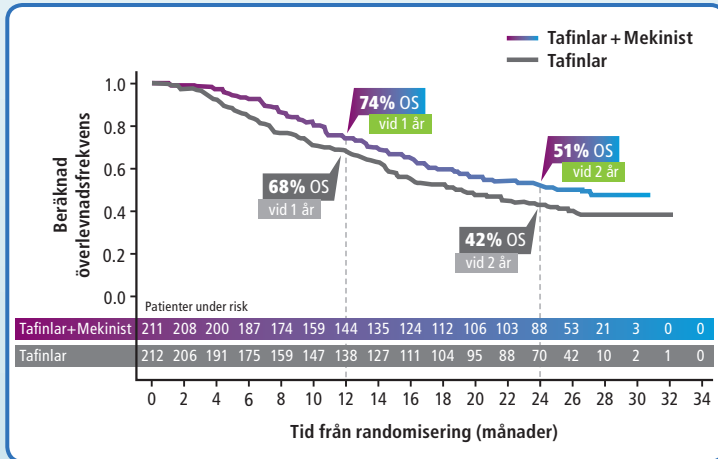
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

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-TKI. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 19 november 2015. För pris och 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.

Behandling med Tafinlar + Mekinist i 1:a linjen påvisar större OS effekt än vid behandling med BRAF inhibitor i monoterapi

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

	COMBI-d		COMBI-v	
	Tafinlar + Mekinist	Tafinlar	Tafinlar + Mekinist	Vemurafenib
1 år OS (% patienter)	74%	68%	72%	65%
2 år OS (% patienter)	51%	42%	51%	38%
Median OS	25.1 månader	18.7 månader	25.6 månader	18.0 månader

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-09-24.

Mekinist® (trametinib) Rx, EF, ATC-kod: L01XE25

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

Referenser: 1. Adapted from Long GV, et al. Lancet. Published online ahead of print May 31, 2015. 2. Adapted from Tafinlar Summary of Product Characteristics; 2015. 3. Tafinlar produktresumé 2015-09-24. 4. Updated OS analysis COMBI-v, adapted from Caroline Robert oral presentation ECCO 2015.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.