

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

ASH-fokus:
AML och immunterapi
mot refraktära lymfom

Molekylärpatologins intåg i lungonkologin

Öppnar dörren

FÖR BÄTTRE
SKELETTHÄLSA
vid bröstcancer

Så reglerar
p53-familjen
metastasering

Spatial transkriptomik
– revolutionerande metod

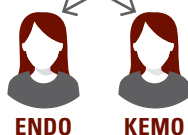
NÄR PATIENTEN PROGREDIERAR VID SPRIDD BRÖSTCANCER

BYT!

BEHANDLING 1



BEHANDLING 2



AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Det finns olika behandlingsregimer vid spridd HR-positiv bröstcancer. När din postmenopausala patient progredierar kan det vara dags att pröva en ny väg. **Afinitor** i kombination med exemestan **mer än fördubblar PFS från 3,2 till 7,8 månader**.¹

Referens: 1. (95% CI, 0,38-0,54) baserat på lokal PFS. Afinitor produktresumé; www.fass.se 2016-05-26.

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas. Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna 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, 5 mg och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycin-derivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet eller 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. Prognostiska faktorer vid neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna: Hos patienter med icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och goda prognostiska faktorer, t ex primärtumör i ileum och normala kromogranin A-värden eller avsaknad av skelettpåverkan, bör en individuell nytta-riskbedömning göras innan behandling med Afinitor påbörjas. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, övrig försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2016-05-26. Novartis Sverige AB. BOX 1150. 183 11 Täby. Tel 08 732 32 00, - www.novartis.se

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Sverige AB
Box 1150. 183 11 Täby
Tel 08-732 32 00
www.novartis.se



Hoppingivande om skeletthälsa vid bröstcancer

Välkommen till 2017 års första utgåva av *Onkologi i Sverige*!

På omslaget den här gången en optimistisk Henrik Lindman, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, som ser nya hoppingivande möjligheter att minska risken för återfall i bröstcancer och samtidigt stärka de drabbade kvinnornas skelett. På sidan 54 intervjuas han om en monoklonal antikropp som minskar risken för återfall i HR-positiv bröstcancer. "Resultaten är så positiva att detta kan bli en ny standardbehandling för kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer som får långtidsbehandling med aromatashämmare", säger han i intervjun som gjorts av Anders Nystrand, läkare och medicinsk skribent.

Första numret 2017 bjuder på två matnyttiga referat. De senaste nyheterna från ASH, världens största hematologikongress hittar du i en fyllig kunskapssammanställning på sidorna 18–31. Det alltid uppskattade symposiet Nordic HER 2 – State of the Art refereras av Elisabet Lidbrink på sidorna 34–43.

På sidan 14 ställer specialistläkaren Martin Sandelin i Uppsala frågan om vi förstått vilka möjligheter som molekyllärpatologin innebär för lungonkologin, och på sidan 60 förklarar Eleftheria Vasilaki hur medlemmar i p53-familjen reglerar metastasering.

Detta välfyllda nummer 1/2017 innehåller också en hälsoekonomisk utvärdering av COLOR II-studien. Det är hälsoekonomen Jacob Gehrman i Göteborg som studerat skillnader mellan laparoskopi och öppen operation vid ändtarmscancer. Läs de intressanta slutsatserna på sidorna 46–52.

Onkologi i Sverige rättar: I förra numret (6/2016) uppdagades att redaktionen gjort sig skyldig till ett par korrekturfel i referatet om malignt melanom från ESMO, varav ett medförde ett direkt sakfel: per-operativ ska vara peri-operativ och inget annat (sidan 52). Vi beklagar.

Har du förslag eller önskemål om innehåll – hör av dig till mig på gitte@onkologiisverige.se eller på 0768-67 50 55.

Med hopp om givande läsning!

Gitte Strindlund

Chefredaktör



Omslagsfoto: Björn Leijon

redaktionsråd



Hans Hägglund
Överläkare, Professor,
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: Gitte Strindlund
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-post: ois@pharma-industry.se
Webbplats: 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

STIVARGA® (regorafenib) – Peroral monoterapi i 3:e linjen vid mCRC^a och GIST^b

**NYHET – nu fullt subventionerat
av TLV för både mCRC och GIST**

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. F. 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. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på www.fass.se. **Pris:** Se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** april 2016. För övrig information se www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.
L.SE.MKT.12.2016.2494 – december 2016

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/mdl193.232. 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.

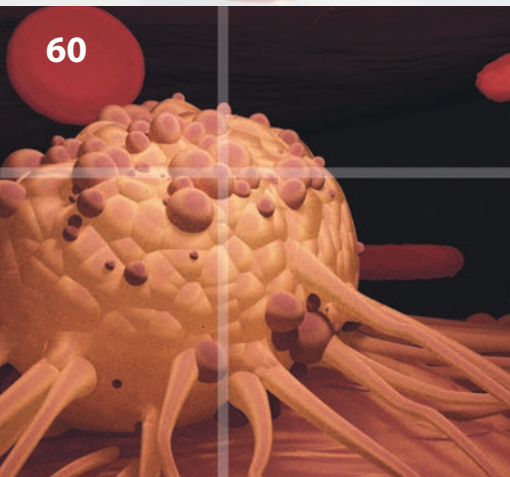
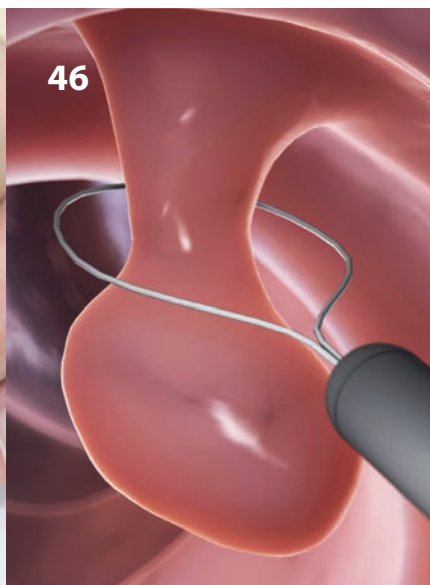


Bayer

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

Stivarga®
(regorafenib) tablets

innehåll



Lungcancer

Ny kunskap har ritat om vardagen för onkologer och lungmedicinare

Martin Sandelin

14

Hematologi

ASH: Fokus på AML och immunterapi mot refraktära lymfom

Anders Nystrand

18

Bröstcancer

Många intressanta föredrag på Nordic HER 2 – State of the Art

Elisabet Lidbrink

34

Monoklonal antikropp minskar risk för återfall

Anders Nystrand

54

Varför slutar kvinnor ta sina anti-hormonella tabletter?

Eva Langlet

74

Reflektion i tiden

Jag vet vad jag inte vet

Åke Andrén-Sandberg

44

Hälsoekonomi

COLOR II: Laparoskopi signifikant dyrare än öppen operation

Jacob Gehrman

46

Metastaser

Medlemmar i p53-familjen reglerar metastasering

Eleftheria Vasilaki

60

Prostatacancer

Starkt vetenskapligt stöd för tidig behandling med docetaxel

David Kudrén

66

Next generation sequencing

Spatial transkriptomik revolutionerande metod

Joakim Lundeberg

70

Utbildning

Lymfatiska maligniteter – nya behandlingsmetoder och molekylär patologi

78

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

KEYTRUDA:**En PD-1-hämmare****som ges var tredje vecka**

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF
Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom hos vuxna. KEYTRUDA är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med KEYTRUDA. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall. De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab. Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopati. Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet. Patientkort: Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska föras med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

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

Fertilitet, graviditet och amning: Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten. Datum för översyn av produktresumé: aug 2016. För fullständig information se www.fass.se

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



Blodstamcellstransplantationer kvalitetssäkrade vid Akademiska

Blodstamcellstransplantation blir allt vanligare som behandling vid cancersjukdomar som leukemi och lymfom, men även vid MS och vissa reumatologiska sjukdomar. Enheter på Akademiska sjukhuset som hanterar blodstamceller har fått en fyraårig ackreditering vilket borgar för en god och patientsäker vård.

– Ackrediteringen är ett kvitto på att blodstamcellstransplantationer vid Akademiska håller hög kvalitet och görs på ett patientsäkert sätt, säger Merete Adegunle, kvalitetssamordnare inom verksamhetsområde blod- och tumörsjukdomar och för transplantationsprogrammet. Att vården är kvalitetssäkrad är betydelsefullt både för patienter och läkare som remitterar till oss. Det är en allt vanligare behandling. På årsbasis görs cirka 40 allogena och cirka 80 autologa transplantationer hos oss.

Bakom ackrediteringen står den europeiska organisationen för blod- och benmärgstransplantation, EBMT, och internationella organisationen för cellterapi, ISCT, som tillsammans bildar en ackrediteringskommitté som heter JACIE.

Ackrediteringen omfattar medicinska behandlingar, laboratoriemässiga processer och omvårdnad av vuxna och barn i behov av allogen blodstamcellstransplantation, då blodcellerna doneras från en annan person, och vuxna och barn som donerar blodstamceller. Även verksamheten för autologa transplantationer, då egna blodstamceller används, har påverkats positivt av kvalitetssäkringsarbetet.

Källa: Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bröstcancerfonden delar ut rekordsumma

Bröstcancerfondens senaste present till bröstcancerforskningen – drygt 14 miljoner kronor.

– Tack vare generösa gåvor och företagssamarbeten har fonden vuxit de senaste åren, säger Elizabeth Bergsten Nordström, ordförande för bröstcancerfonden och tillika ordförande i den forskningskommitté, som varje år utser de projekt som får bidrag ur fonden.

– Vi vill stötta patientnära klinisk forskning, det vill säga studier som bedrivs av doktorn på golvet. Det är ofta projekt som initieras på kliniken under den dagliga gärningen och vars forskningsresultat snabbt kommer bröstcancerpatienter till del.

Elizabeth Bergsten Nordström betonar att denna typ av forskning är mycket viktig, men har svårare att få bidrag ur större fonder som exempelvis Cancerfonden och Vetenskapsrådet.

Källa: Bröstcancerfonden

Ny studie ger ledtrådar till bättre behandling av AML

Forskande läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset har tillsammans med biologer från Science for Life Laboratories och Heidelbergers universitet identifierat ett protein som spelar en avgörande roll för effekten av cytarabin – det viktigaste läkemedlet mot akut myeloisk leukemi. I januari publiceras resultaten online i den ansedda vetenskapliga tidskriften Nature Medicine.

I världen diagnostiseras cirka 350 000 personer varje år med akut myeloisk leukemi (AML), en aggressiv form av blodcancer. Endast 25 procent av dessa patienter lever fem år senare. För drygt tjugo år sedan förbättrades överlevnaden genom användning av höga doser av cellgiftet cytarabin. Även om det är känt att alla patienter inte svarar på cytarabin så har mekanismen bakom cytarabinresistens i stort sett varit okänd.

Forskande läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset har nu tillsammans med forskare från Science for Life Laboratories och Heidelbergers universitet kunnat visa att proteinet SAMHD1 var den pusselbit som saknades. De visar att SAMHD1 minskar effekten av cytarabin i leukemiceller. Dessutom visar deras analyser av cirka 300 patienter tydligt att leukemiska celler med lägre nivåer av SAMHD1 svarar bättre på cytarabinbehandling. De kunde även göra leukemiceller mer känsliga för cellgiftet cytarabin genom att blockera just proteinet SAMHD1.

– Resultaten är av stor betydelse för att bättre kunna förstå farmakologin av cytarabin i leukemi, säger Nikolas Herold, läkare och forskare i professor Jan-Inge Henters grupp på Astrid Lindgrens Barnsjukhus.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Ny nationell samtalsjour för barncancerdrabbade familjer

Familjer med barn som drabbats av cancer upplever ett bristande psykosocialt stöd. Det visar Barncancerfondens senaste medlemsundersökning. Nu gör Barncancerfonden en ny satsning och erbjuder dessa familjer ett nationellt samtalsstöd dygnet runt, i samarbete med S:t Lukas.

Nästan varje dag insjuknar ett barn i Sverige i cancer. Sjukdomen drabbar inte bara barnet – även syskon och föräldrar påverkas, både känslomässigt och socialt. Barncancerfondens senaste medlemsundersökning visar att majoriteten av de drabbade familjerna upplever att det saknas ett psykosocialt stöd såväl under som efter barnets vårdtid, och inte minst i de fall där barnet har dött. 64 procent av medlemmarna anser att det psykosociala stödet för föräldrar inte har fungerat bra under barnets vårdtid. Motsvarande siffra efter vårdtiden är 75 procent. Och det ser lika illa ut för familjer som har förlorat sina barn. "Vårdhjälpen dog när vår son dog", säger en person i undersökningen.

– Många föräldrar vittnar om att de inte erbjudits något stöd alls, och att förväntningarna från samhälle och arbetsgivare är att allt ska återgå till det normala så snart den mest intensiva behandlingsperioden är över. Samtalsjouren kommer att kunna vara ett stöd såväl mitt i den akuta krisen som i den långsiktiga bearbetningen, säger Anja Malmberg, chef för avdelningen Råd och stöd på Barncancerfonden.

Källa: Barncancerfonden



IBRANCE[®]

palbociklib

Ny behandling vid avancerad HR+/HER2- bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.¹

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;

- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

Ibrance® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, EF. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2016-11**

1. IBRANCE SmPC.

Första personen får virus mot sin cancer

Som första person i världen testar nu Jan-Erik Jansson så kallad genmodifierad virusbehandling mot sin sjukdom. Det finns inga garantier men är en chans för honom och många fler som är cancersjuka. – Jag är otroligt glad att få vara med om det här, säger han.

Det var i början av 2016 som Jan-Erik skulle till sjukhuset för att diskutera kommande behandlingar för den neuroendokrina cancer, en typ av hormonproducerande tumörer som oftast uppstår i mag-tarmkanalen eller lungorna, han diagnostiserades med för snart sju år sedan. Utsikterna såg inte så ljusa ut, det visste han. Trots operation av huvudtumören i ena lungan, cytostatika och biologiska läkemedel hade han fortfarande metastaser i skelett och lever. Vid mötet fick Jan-Erik ett erbjudande, en möjlighet han inte kunnat drömma om.

– Min läkare frågade om jag ville delta i en studie där man för första gången någonsin testar att använda ett förkylningsvirus som behandling mot min sjukdom. Tydligt hade jag de rätta förutsättningarna och hade därför valts ut. Jag blev jätteglad och sa ja direkt, berättar Jan-Erik.

Efter en hel del förberedelser var det tre månader senare dags för behandlingsstart. På operationsavdelningen var stämningen förväntansfull inför det 1–2 timmar långa ingreppet. Vid behandlingarna går läkarna in via ett blodkärl i lumsken och sprutar in det genmodifierade förkylningsviruset i levern, så nära tumörerna som möjligt. Tanken är att viruset ska döda cancercellerna och att immunsystemet ska väckas till liv och bekämpa andra tumörer i kroppen.

En biverkning är influensaliknande symtom i form av muskelvärk, feber och snuva. Det här är något som givetvis kan vara lite jobbigt, men samtidigt något som läkarna gärna vill se eftersom biverkningarna kan vara ett tecken på att behandlingen fungerar.

– Det var en smått absurd situation när jag efter första omgången fick feber och hade ont i kroppen. Läkarna kom in på rummet och tjoade och applåderade i takt med att febern steg och svetten rann, berättar Jan-Erik och skrattar.

Samtidigt som Jan-Erik tänker positivt på framtiden är han realistisk eftersom det inte finns några garantier för att behandlingarna kommer att lyckas. Men han hoppas givetvis på att de ska fungera, att de kan förlänga hans liv eller kanske bota honom. Oavsett vad som händer är han tacksam över att få vara med att bidra till framtidens cancervård.

Källa: Cancerfonden



Ny kunskap om vad som sker i svårartad bröstcancer

Kvinnor som idag drabbas av så kallad trippelnegativ bröstcancer har mycket små överlevnadschanser om tumören hunnit sprida sig. En ny studie från Lunds universitet täpper till en viktig kunskapslucka genom att förklara mekanismer i den aggressiva tumören och dess omgivning.

Tack vare den intensiva forskningen inom bröstcancer har det blivit tydligt att sjukdomen har många undergrupper med olika allvarlighetsgrad och kännetecken.

– Trippelnegativ bröstcancer är en mycket aggressiv typ av bröstcancer som står för knappt en tiondel av fallen, och den är vanligare bland yngre kvinnor, berättar Karin Leandersson, docent vid Institutionen för translationell medicin vid Lunds universitet.

Ett av hennes forskningsmål är att förklara vad som händer i och kring de trippelnegativa tumörerna med syftet att öka chansen till hjälp framförallt för kvinnor med tumörspridning.

I en ny studie utreder hon monocyternas roll i trippelnegativa bröstcancertumörer. Monocyter är en vit blodkropp som cirkulerar i blodet, och som också ingår i kroppens immunförsvar.

Monocyter utvecklas så småningom till så kallade makrofager som har förmåga att äta upp främmande bakterier och celler. I sin tidigare forskning har Karin Leandersson visat att det finns en makrofagtyp med antiinflammatoriska egenskaper (TAM) i tumörens omgivande vävnadsmiljö, och att denna främjar tumörens tillväxt och överlevnad.

Forskningen är extra intressant eftersom det nu inom läkemedelsindustrin pågår kliniska prövningar av antikroppar som eventuellt påverkar i monocyter i trippelnegativa bröstcancertumörer. Resultat väntas inom två-tre år, och vid positivt besked kan det finnas vissa möjligheter att bromsa spridning och tumörtillväxt hos kvinnor med trippelnegativ bröstcancer som hunnit bilda metastaser.

Källa: Lunds universitet

NT-RÅDET FORTSÄTTER REKOMMENDERA OPDIVO (NIVOLUMAB)¹

PD-1-hämmarna har återigen blivit konkurrensutsatta och bedömda. Utfallet av denna fjärde förnyade konkurrensutsättningen har inte föranlett ändring av NT-rådets tidigare rekommendation för OPDIVO:

- OPDIVO som monoterapi är rekommenderat som förstahandsval vid nyinsättning av PD1-hämmare vid **behandling av malignt melanom**
- OPDIVO rekommenderat i första hand vid **behandling av icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp efter kemoterapi**. Rekommendation att testa patienter för PD-L1-uttryck och behandla patienter med $\geq 1\%$ PD-L1-positiva tumörceller samt avstå från OPDIVO behandling till patienter med $< 1\%$ PD-L1-positiva tumörceller
- OPDIVO rekommenderat som **behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter kemoterapi**
- OPDIVO rekommenderat som behandling vid **avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling**



OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna med avancerad (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.



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



OPDIVO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

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:** OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:
• avancerad (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. 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. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab ad-

ministrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **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: 21 november 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE JAN 2017 1506SE17PR00274-01

OPDIVO
(nivolumab)



Rådslag om framtidens cancervård

Cancer är idag en av våra största folksjukdomar. Trots att mycket görs på området beräknas antalet cancerfall att växa kraftigt under de kommande årtiondena och kostnaderna att öka. För att tillsammans med bland annat patientorganisationer, professioner och andra experter diskutera hur samhället ska möta denna stora utmaning bjuder sjukvårdsminister **Gabriel Wikström**, bilden, in till ett rådslag om framtidens cancervård.

– Trots stora insatser kommer cancer att bli en allt större utmaning för samhället och vården. Det är därför viktigt att vi har en tydlig inriktning för det mer långsiktiga arbetet. Den formar vi bäst tillsammans med patienter, läkare, sjuksköterskor och andra experter på området, säger sjukvårdsminister Gabriel Wikström.

Rådslaget kommer att äga rum under våren och sommaren 2017 och kommer att bestå av ett antal rundabordsamtal med bred medverkan av berörda parter. Även andra typer av möten och besök med patientföreningar, organisationer, professioner och vårdverksamhet kommer att ingå i rådslaget. Slutsatserna tas sedan vidare i det framtida nationella cancerarbetet och ska bidra till en långsiktig inriktning på regeringens politik kring cancervården.

Källa: Socialdepartementet

Årets forskningsanslag från Prostatacancerförbundet

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen i landet och den som tar flest mäns liv. Vården är underdimensionerad och stora kunskapsluckor finns om vilka metoder som är bäst för diagnostik och behandling. Det är därför fantastiskt att kunna dela ut anslag till svensk prostatacancerforskning. Det är tack vare generösa gåvor från privatpersoner och företag som vi har möjlighet att göra det, säger Calle Waller, ordförande för Prostatacancerförbundets forskningsråd.

År 2016 har det beviljats forskningsanslag för 2 600 000 kronor. I år beviljar Fonden mot Prostatacancer medel till fyra forskare för utveckling av säkrare diagnostik och bättre behandlingsmetoder både vid mer avancerad och spridd prostatacancer.

Jonas Hugosson, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, får 640 000 kr för forskning om avancerad bildteknik och riktade biopsier som kan ge säkrare diagnos och behandlingsbeslut.

Andreas Josefsson, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, får 703 000 kr för forskning rörande identifiering av biomarkörer för optimerad screening.

Karin Welén, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien får 550 000 kr för forskning om cirkulerande tumörceller kan användas för att karaktärisera prostatacancer i sent skede.

Sten Nilsson, Radiumhemmet, får 609 000 kr för forskning om förutsättningarna för botande strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer.

– För mig och min forskning betyder anslagen från Prostatacancerförbundet mycket. Det här projektet är en fortsättning på tidigare finansierad forskning och målet är att undersöka hur tumörcellerna vid kastrationsresistent prostatacancer förändras av hormonbehandling och förhoppningsvis kunna identifiera måltavlor för nya behandlingsmetoder samt prognostiska markörer”, säger Karin Welén.

Källa: Prostatacancerförbundet

Olika långtidsbiverkningar efter prostatacancerterapi

Behandlingsalternativen för prostatacancer har olika biverkningar både på kort och långt sikt. Långtidsbiverkningar är generellt sett vanligare efter strålbehandling än efter operation, enligt en avhandling vid Umeå universitet. Båda behandlingarna kan leda till försämrad erektionsförmåga, men risken är större efter operation. Dessutom medför operation större risk för besvärande urinläckage medan strålbehandling leder till högre risk för ändtarmsbesvär och vattenkastningsbesvär.

– Resultaten är lika goda efter strålbehandling och operation, men biverkningarna är olika och risken för biverkningar kvarstod upp till tolv år, säger Jon Fridriksson, som är urolog vid Norrlands universitetssjukhus och doktorand vid Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap.

– Att olika metoder medför olika biverkningsrisker kan ha klinisk betydelse vid val av behandling eftersom varje enskild patient måste vara beredd att acceptera den risk för biverkningar som behandlingen innebär. Bättre kartläggning av biverkningarna kan således vara till stor nytta för både patienter och vårdgivare vid val av behandling.

Källa: Umeå universitet

LONSURF® (trifluridin + tipiracil) tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter. ATC-kod L01BC59

Komposition*

Lonsurf 15 mg/6,14 mg: filmdragerade tabletter innehållande 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: filmdragerade tabletter innehållande 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

Indikation*

Behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinoteknabaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m²/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 8–12 av varje 28-dagarscykel. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Dosen beräknas utifrån kroppsyta och ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Högst tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m² två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

Benmärgssuppression: En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är < 1,5 x 10⁹/l, om trombocyntantalet är < 75 x 10⁹/l eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. Patienter skall monitoreras med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas om det är kliniskt indicerat.

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, anti diarré och andra behandlingar ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar ska utföras vid behov.

Nedsatt njurfunktion:

Rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet.

Nedsatt leverfunktion: rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Proteinuri: övervakning av proteinuri med urinsticka rekommenderas före behandlingen påbörjas samt under behandling.

Hjälpämne: innehåller lakto.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel. Ferilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

Preventivmetod: Kvinnor och män i fertil ålder ska använda mycket effektiv preventivmetoder under behandling med Lonsurf och 6 månader efter avslutad behandling.

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

Mycket vanliga: neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, minskad aptit, diarré, illamående, kräkningar, trötthet

Vanliga: nedre luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, monocytos, hypoalbuminemi, sömnlöshet, dysgeusi, perifer neuropati, svindel, huvudvärk, rodnad, dyspné, hosta, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, håravfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzymerna, ökning av alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypostesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögon torrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmier, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutjuintning i lungsäcken, rinnsnua, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kvävningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiell, tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit

Överdoserings*

Egenskaper*

Trifluridin är antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tymidinfosforilas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforileras trifluridin av tymidinkinas, metaboliseras vidare i cellerna till ett deoxiribonukleinsyra DNA-substrat och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation. Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike www.servier.com

Senast godkända SPC: April 2016

Övrig information. R, F. *Vänligen se www.fass.se för ytterligare information och priser

NYTT läkemedel

för patienter med tidigare behandlad mCRC

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®

trifluridin/tipiracil

Ändra berättelsen om
tidigare behandlad mCRC



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • www.servier.se

Molekylärpatologins intåg i lungonkologin

Ny kunskap har ritat om



– *har vi förstått potentialen?*

vardagen för onkologer och lungmedicinare

På mindre än 10 år har utvecklingen inom molekyllärpatologin ritat om den kliniska vardagen för onkologer och lungmedicinare. Inget tyder på att utvecklingshastigheten kommer att minska och det vi ser är ett viktigt steg mot att på molekyllär nivå målinrikta behandlingen för allt fler patienter. Det skriver **Martin Sandelin**, specialistläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, i en översikt av ett spännande fält där kunskapen ökar i snabb takt.

”Med färre analyserade gener erhåller vi betydligt snabbare svar då informationsmängden att bearbeta minskar avsevärt.”

När vi för knappt 10 år sedan förstod mekanismen bakom EGFR-tyrosinkinashämmarnas (EGFR-TKI) roll för behandling av lungcancer hände något med hela det onkologiska fältet. En diagnos som tidigare ägnats sparsamt intresse och resurser visade på imponerande resultat genom användandet av en modern PCR-analys med mycket högt prediktivt värde¹. Den målinriktade terapin hade slagit igenom och runt om i världen började lungcancerorienterade lungmedicinare och onkologer prata om molekyllär patologi som en självklar grund i diagnostiken.

Vid den här tiden (kring 2010) diskuterades fortfarande vilka patienter som skulle komma ifråga för diagnostiken. Metoden var dyr (i jämförelse med befintlig diagnostik) och de EGFR-muterade patienterna förhållandevis få. Initialt selekterades patienterna på kliniska markörer såsom rökstatus, kön, ålder och etnicitet för att öka antalet positiva analyser. Dock dröjde det inte länge förrän rekommendationen blev att testa alla patienter med icke-skvamös lungcancer och avancerad sjukdom oavsett kliniska faktorer. Detta ledde naturligtvis till en minskad andel EGFR-muterade patienter men en ökning av antalet patienter som erhö

ll behandling då ju även äldre, rökande män ibland faller ut som positiva för EGFR-mutation.

REFLEXTESTNING AV EGFR

I Uppsala bestämde vi oss tidigt för att införa reflextestning av EGFR vid icke-skvamös NSCLC. Detta gav oss möjlighet att presentera populationsdata från de första årens testning². Av de patienter som testades mellan 2010 och 2012 hade 10 procent EGFR-mutation, dock sågs ett bortfall av NSCLC-NOS-patienter och anrikning av adenocarcinom där mutationer är något vanligare troligen beroende på kvarvarande klinisk selektion. Detta var betydligt lägre siffror än de som initialt hade presenterats från Asien och södra Europa samtidigt som de stämmer väl överens med data som publicerats på senare år från Norden och norra Europa som kan antas spegla populationen bättre³.

Problem tornade dock upp sig på himlen. Dels blev det uppenbart att de EGFR-muterade patienterna i samtliga fall till slut utvecklade resistens mot läkemedlet de från början svarat så bra på. Vidare började det komma data på allt fler potentiellt drivande mutationer, men dessa förekom inte så ofta som i 10 procent av patienterna utan endast i enstaka procent eller knappt det. Att in-

föra testning för varje typ av mutation skulle inte bara bli extremt dyrt i relation till antalet positiva utfall, det skulle också vara omöjligt utifrån den begränsade tillgången på tumörvävnad i de ofta små biopsierna från bronkoskopier.

Snart blev vi varse denna problematik då det första målriktade preparatet mot ALK-translokation godkändes av det europeiska läkemedelsverket EMA 2012. Den analys som rekommenderades var FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), också den med en kostnad i paritet med PCR-metoderna för EGFR-mutationsanalys. Problemet med analys av ALK-translokation var att den relativa kostnaden per funnen ALK-positiv patient blev oerhört hög då translokationen endast detekteras i cirka 3-5 procent av patienterna i redan selekterade material⁴.

IMMUNHISTOKEMI BASEN

Valet stod således mellan att testa utifrån kliniska faktorer eller använda en annan metod för analysen. I Uppsala valde vi tidigt att utforma en screening-algoritm där immunhistokemi (IHC) blev basen för ALK-testningen efter att data publicerats som talade för denna möjlighet. Genom detta kunde vi med väsentligen oförändrad kostnad screena våra patienter up-front för två viktiga prediktiva bio-markörer. Positiva ALK-fall verifierades med validerad FISH inför behandling. På senare år har detta blivit den diagnostiska sekvens som används över hela världen, och nyligen togs kravet på verifierande FISH bort i USA där det tidigare var obligatoriskt emedan IHC visade högre sensitivitet än FISH i jämförande studier⁵.

Med införd reflextestning för EGFR och ALK var ”de lågt hängande frukterna” avböckade (KRAS ej medräknat då målriktad terapi ännu inte är tillgänglig). Nu återstod endast drivande genetiska abberationer förekommande kring enstaka procent eller knappt det. Samtidigt kom nya data kring resistansmutationer mot den första generationens läkemedel. Rädningen har kommit att bli utvecklingen av Next Generation Sequencing (NGS). Stora amerikanska aktörer som Memorial Sloan Kettering, MD Anderson och Dana Farber Cancer Institute var tidigt ute med enorma genpaneler (hundra-

tals gener) analyserade med NGS. I Sverige har vi valt en annan väg och i huvudsak satsat på mindre paneler på 20-30 kliniskt intressanta gener. Med färre analyserade gener erhåller vi betydligt snabbare svar då informationsmängden att bearbeta minskar avsevärt. Utvecklingen av kliniskt driftsatt NGS har drivits framförallt av lungcancer, GI-tumörer och melanom där analyserna påverkar den givna behandlingen.

”Genom intensivt utvecklingsarbete har det blivit möjligt att preparera fram DNA från snittade formalinfixerade vävnadsblock och därigenom erhålla en förhållandevis hög halt tumörceller.”

FRÅN SNITTADE VÄVNADSBLOCK

Traditionellt har NGS-analyserna utförts på tumörvävnad som erhållits via biopsi eller operation. Utmaningen har i huvudsak varit att från formalinfixerad vävnad kunna analysera DNA som genom formalinets inverkan är kraftigt fragmenterat. Genom intensivt utvecklingsarbete har det blivit möjligt att preparera fram DNA från snittade formalinfixerade vävnadsblock och därigenom erhålla en förhållandevis hög halt tumörceller. Ett problem har dock visat sig vara risken för att biopsimaterial inte varit tillgängligt eller förbrukat vid de traditionella patologiska analyserna. Vidare har det visat sig att tumörer är heterogena och att en liten biopsi kan vara negativ för en mutation som förekommer i andra delar av tumöre⁶.

Ett sätt att bemöta dessa problem har utvecklats genom metoder att analysera circulating tumor DNA (ct-DNA). Metoden kräver inte biopsierat tumörmaterial och genom att DNA kan antas läcka ut från hela tumören kan analys av ct-DNA antas ge en mer representativ bild av heterogena tumörer.

ct-DNA-tekniken ansågs för bara några år sedan vara tämligen spekulativ men har redan idag utvecklats till klinisk rutin inom diagnostik av resistens-

mekanismer uppkomna efter EGFR-TKI-behandling. Tumörheterogenitet blir inte mer tydlig än i dessa situationer då vi ofta har tydlig effekt av läkemedlet i primärtumör och flera metastaser, men där vi efter en tid ser radiologiska tecken på progress i enstaka eller flera synkrona lesioner. Inte sällan är de lesioner som progredierar svåråtkomliga för rebiopsi. I fallet med EGFR-TKI vet vi idag att nästan 60 procent av patienterna utvecklar resistensmekanism genom mutationen T790M⁷.

I samband med studierna som ledde till godkännande av tredje generationens EGFR-TKI med effekt mot T790M-mutationen har ct-DNA-analyserna fått sitt genombrott. Eftersom patientgruppen har stor sannolikhet att utveckla T790M-mutation så utvecklades en riktad analys mot denna resistensmekanism baserat på den tidigare PCR-baserade EGFR-analysen. Fördelarna är uppenbara, med ett (relativt) enkelt blodprov så kan resistensmutation detekteras hos en majoritet av patienterna istället för att utföra ofta komplicerade biopsier på progredierande lesioner. Specificiteten är mycket hög (97 %) men sensitiviteten är lägre (46 %)⁸. I de lägen där svaret blir negativt bör ändå en riktad biopsi göras för att utföra en NGS (andra drivande mutationer kan ha uppkommit men även för att fånga en eventuell T790M-mutation som inte detekterats i plasma).

SNABB ANALYS NÖDVÄNDIG

Ett problem med bred lansering av ct-DNA-analyser har hittills varit att DNA är instabilt i plasma och analys av blodprovet måste ske under de närmsta dygnen efter att provet är taget (detta förutsatt att provet centrifugerats direkt efter provtagning). Således har

det krävts en separat logistik för dessa prover, något som ännu inte hunnit byggas ut på mindre sjukhus. På sikt kommer naturligtvis lösningar även på detta problem. En möjlig lösning presenterades på ASCO 2016 där data för ct-DNA från urin visade lovande resultat. Ytterligare data har sedan dess presenterats⁹. Urin visar sig stabilisera DNA och logistiken kan således på sikt bli ytterligare förenklad. Genom enkelheten att erhålla provet öppnas även möjligheten till kontinuerlig behandlingsmonitorering där resistensutveckling kan detekteras tidigare¹⁰.

Nästa naturliga steg i användandet av ct-DNA är att analysera inte bara enstaka resistensmutationer utan att analysera en bredare panel genom att utföra NGS på plasma eller urin. Även detta är naturligtvis beskrivet¹¹ och här ligger svenska institutioner väl till och är i färd med att validera metoden för kliniskt bruk. Med NGS på ct-DNA kan vi således med mycket hög specificitet avgöra om en tumör har en drivande mutation i ett läge där resistensutveckling misstänks eller stora svårigheter finns att erhålla primär biopsi. Alltjämt är dock förstahandsvalet biopsi av tumören vid initial utredning för histologisk bedömning.

På mindre än 10 år har utvecklingen inom molekylärpatologin ritat om den kliniska vardagen för onkologer och lungmedicinare. Inget tyder på att utvecklingshastigheten kommer att minska. Flaskhalsarna idag är framförallt bioinformatiken som kräver stora humana resurser. Ju fler gener vi önskar analysera, desto större blir tidsåtgången vid analys av datamängderna som genereras. Det pågår simultant med metodutvecklingen uppbyggnad av kommersiella databaser som på sikt kommer bli ett viktigt instrument för att bedöma relevansen av de mutationer som återfinns i tumörproverna. Automatisering på laboratorierna är trolig när antalet analyserade prover ökar i takt med att fler diagnoser använder sig av NGS-teknologin vilket ytterligare minskar kostnaden per analyserat prov. Det vi ser är ett viktigt steg mot att på molekylär nivå målinrikta behandlingen för allt fler patienter vilket med stor sannolikhet kommer att leda till ökad överlevnad. Sannolikt kan vi idag inte

NEXT GENERATION SEQUENCING – SÅ GÅR DET TILL

NGS utförs genom att DNA-fragment från tumörceller prepareras och märks in med patientunik "bar-code" (CTAG-baserad) kopplad till varje DNA-fragment. Preparerat DNA från flera patienter blandas och analyseras synkront i en sekvenseringsmaskin. Analyserna riktas mot förbestämda gener som sekvenseras multipla gånger för att få ökad kvalitet i analysen. Sekvenseringen sker ofta över natt och en stor datamängd (5-10 GB) skall sedan analyseras av bioinformatiker och medicinskt tolkas av läkare. Det mest personalkrävande arbetet är således preparation av sekvenseringsreaktionerna och informationsbearbetning.

SNABB NEDBRYTNING AV CT-DNA

Ct-DNA (circulating tumor DNA) läcker ut i blodbanan från tumören när celler faller sönder. I blodet blandas ct-DNA med övrigt cirkulerande DNA (från sönderfall av friska celler). Mängden ct-DNA är beroende av graden av cellsönderfall i tumören vilket påverkas av proliferationshastighet, tumörstorlek, metastasering och behandlingseffekt. ct-DNA är fragmenterat i blodet och bryts ned snabbt i rumstemperatur. För att optimera kvaliteten på analysen bör provet centrifugeras omgående efter provtagning och plasmakomponenten (i vilket ct-DNA återfinns) frysas om analys inte sker inom närmsta dygnet.

överblicka potentialen av den utveckling som just tagit fart.

REFERENSER

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
2. Sandelin M, Berglund A, Sundstrom M, Mücke P, Ekman S, Bergqvist M, et al. Patients with Non-small Cell Lung Cancer Analyzed for EGFR: Adherence to Guidelines, Prevalence and Outcome. *Anticancer Res* 2015;35(7):3979-85.
3. Berg J, Fjellbirkeland L, Suhrke P, Jebens P, Lund-Iversen M, Kleinberg L, et al. EGFR mutation testing of lung cancer patients - Experiences from Vestfold Hospital Trust. *Acta Oncol* 2016;55(2):149-55.
4. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011-9.
5. Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L, Ilouze M, Dvir A, Boyle T, et al. Fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and next-generation sequencing for detection of EML4-ALK rearrangement in lung cancer. *Oncologist* 2015;20(3):316-22.
6. Dietz S, Schirmer U, Merce C, von Bubnoff N, Dahl E, Meister M, et al. Low Input Whole-Exome Sequencing to Determine the Representation of the Tumor Exome in Circulating DNA of Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *PLoS One* 2016;11(8):e0161012.
7. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2011;17(24):7808-15.
8. Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohe C, Yokoi T, et al. ctDNA Determination of EGFR Mutation Status in European and Japanese Patients with Advanced NSCLC: The ASSESS Study. *J Thorac Oncol* 2016.
9. Chen S, Zhao J, Cui L, Liu Y. Urinary circulating DNA detection for dynamic tracking of EGFR mutations for NSCLC patients treated with EGFR-TKIs. *Clin Transl Oncol* 2016.
10. Reckamp KL, Melnikova VO, Karlovich C, Sequist LV, Camidge DR, Wakelee H, et al. A Highly Sensitive and Quantitative Test Platform for Detection of NSCLC EGFR Mutations in Urine and Plasma. *J Thorac Oncol* 2016.
11. Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, Savitch SL, Fan R, Balli D, et al. Detection of therapeutically targetable driver and resistance mutations in lung cancer patients by next generation sequencing of cell-free circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2016.

MARTIN SANDELIN, DISPUTERAD SPECIALISTLÄKARE,
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
MARTIN.SANDELIN@MEDSCI.UU.SE





Welcome to #ASH16

När ASH slog upp dörrarna i december 2016 kom över 200 av de många delegaterna på världens största hematologikongress från Sverige.

58:e ASH-kongressen hölls i San Diego:

FOKUS PÅ AKUT MYELOISK **OCH IMMUNTERAPI MOT**



Flera nya precisionsläkemedel som tillägg till sedvanlig terapi har gett lovande resultat vid en av de allra svåraste leukemierna, AML. På ASH-mötet presenterade världsledande experter även en stor klinisk forskningssatsning på "mutationsstyrd" behandling mot sjukdomen, "Beat AML Master Trial". Goda effekter rapporterades också av immunterapi med CAR-T-celler och nya monoklonala antikroppar mot refraktära former av lymfom.

Det blev rekorddeltagande på det 58:e ASH-mötet, som den 3-6 december hölls i ett varmt och soligt San Diego. Kongressen samlade 27 380 deltagare från 115 olika länder, därav 15 331 från USA och 209 från Sverige. Totalt hade 4 805 abstracts accepterats, och som vanligt presenterades en mängd nyheter gällande ett stort spektrum av hematologiska maligniteter. Samtliga abstracts finns tillgängliga på: www.hematology.org

Några genomgående teman var precisionsmedicin, immunonkologi och vikten av att utveckla och förfinna metoder för att mäta minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD). I år var fokus bland annat inställt på två av de mest svårbehandlade sjukdomsgrupperna, akut myeloisk leukemi, AML, och refraktära former av lymfom.

De senaste årtiondena har det inte skett några terapeutiska genombrott vid AML, och varje liten förbättring är därför efterlängad. På ASH-mötet redovisades flera nyheter som förhoppningsvis kan bidra till att förbättra behandlingsresultaten och prognosen vid AML.

ANTIKROPP RIKTAD MOT CD33

Standard-induktionsbehandling för AML-patienter yngre än 65 år har i mer än fyrtio år varit 7 + 3, det vill säga kon-

LEUKEMI REFRAKTÄRA LYMFOM



SOCIETY OF HEMATOLOGY

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

AMERICAN SO



Althea Conland

tinuerlig infusion av cytarabin under sju dagar och en antracyklin i tre dagar. En relativt hög andel av patienterna uppnår initialt morfologisk komplett respons (CR), men många är antingen primärt resistent mot behandlingen eller har molekyllära tecken på kvarvarande MRD (minimal residual disease) även efter en andra induktionskur. Man vet att frånvaro av MRD efter induktionsbehandlingen är associerad med bättre överlevnad.

– Yt antigenet CD33 uttrycks på blastcellerna hos ungefär 90 procent av AML-patienterna, och det är därför ett attraktivt mål för antileukemisk terapi, oavsett genetisk heterogenitet och mutationsstatus, säger professor Harry Erba, University of Alabama, Birmingham, USA. I en fas Ib-studie utvärderade vi effekterna av den monoklonala anti-CD33 antikroppen vadastuximab talirine (33A) som tillägg till sedvanlig induktionsbehandling hos nydiagnostiserade AML-patienter mellan 18 och 65 år (abstract 211).

Hittills har 42 patienter behandlats i denna pågående studie. Vadastuximab talirine gavs på dag 1 och 4 i induktionsbehandlingen, och responsen utvärderades på dag 15 och 28. God respons (CRc) uppnåddes av 76 procent av patienterna, varav 60 procent CR och resterande CRi.

Bland patienterna med låg cytogenetisk risk (enligt MRC) var CRc (CR + CRi) 100 procent, medan den var 86 procent hos dem med intermediär risk och 60 procent hos dem med ogynnsam cytogenetisk risk. Hela 94 procent av patienterna uppnådde CRc efter endast en induktionscykel, och 78 procent av CRc-patienterna blev MRD-negativa. Biverkningarna var i stort sett likvärdiga med de som kan förväntas med enbart standard-induktionsbehandling.

– Resultaten visar att vadastuximab talirine på ett säkert sätt kan kombineras med sedvanlig 7 + 3-behandling till nydiagnostiserade AML-patienter och att denna kombination i hög frekvens ger snabb och djup remission redan efter den första induktionscykeln, summerar Harry Erba. Det återstår dock att se om detta har långsiktig effekt och kan förbättra den sjukdomsfria överlevnaden. En randomiserad fas 2-studie där vadastuximab talirine plus 7 + 3 jämförs med enbart 7 + 3 kommer att påbörjas under år 2017.

SELEKTIV FLT3/AXL-HÄMMARE

Sjukdomsaktiverande mutationer i FLT3 förekommer hos omkring 30 procent av AML-patienterna. Gilteritinib (ASP2215) är en ny oral selektiv FLT3/AXL-hämmare som är verksamt mot FLT3-ITD- och FLT3-D835-mutationer. I den första humana fas I/II-doseskaleringsstudien med gilteritinib (Chrysalis Trial) utvärderades läkemedlets effekt hos vuxna patienter med R/R (relapsed/refractory) AML (abstract 1069).

Sammanlagt 252 patienter mellan 21 och 90 år (median 62 år) rekryterades från 28 centra i USA och Europa. De delades in i sju grupper, som behandlades med dagliga doser

på mellan 20 och 450 mg gilteritinib. Alla patienter hade inte verifierade FLT3-mutationer, men de flesta hade genomgått tunga behandlingar. Mer än två tredjedelar hade tidigare fått två eller fler terapier, 29 procent hade genomgått stamcellstransplantation och 25 procent hade behandlats med kinashämmare, vanligen sorafenib.

Resultaten visade att gilteritinib hade god effekt hos patienter med FLT3-mutationer, där ORR (overall response rate) var 49 procent. För gruppen med wild-type FLT3 var dock ORR bara 12 procent. Mediantiden till bästa respons var 7,2 veckor, medianduration av respons var 20 veckor och överlevnaden (median OS) 31 veckor, vilket enligt forskarna var bättre än förväntat jämfört med standardterapi. Den maximala tolererade dosen visade sig vara 300 mg dagligen, och i 450 mg-kohorten var bland annat diarré och förhöjda levertransaminaser dosbegränsande biverkningar.

Forskarna summerar att gilteritinib tolererades väl och åstadkom förlängd och kliniskt betydelsefull respons hos R/R AML-patienter med FLT3-mutationer. Förhoppningen är att läkemedlet även på längre sikt kan förbättra överlevnaden för denna patientgrupp. Detta ska bland annat undersökas i en kommande fas 3-studie där 120 mg gilteritinib dagligen ges till FLT3-positiva AML-patienter efter första linjens behandling.

KOMBINATION MED PD-1-HÄMMARE

Nivolumab, en monoklonal antikropp som stimulerar immunförsvaret att angripa cancerceller, är för närvarande godkänd för behandling av flera solida tumörer, bland annat metastaserande malignt melanom, icke-småcellig lungcancer och njurcancer. På senare tid har läkemedlet även prövats mot hematologiska maligniteter. Nivolumab binder till receptorn PD-1 (programmerad död-1) och blockerar dess bindning till liganderna PD-L1 och PD-L2. Det resulterar bland annat i att T-cellernas attack mot tumörceller förstärks.

Patienter med AML har i sin benmärg ökat antal PD-1-positiva CD8-T-celler, men enbart PD1-hämning har begränsad effekt vid AML. Läkemedlet azacitidin, AZA, uppreglerar PD-1 och PD-L1 vid AML, vilket har kopplats till leukemicellers motståndskraft mot AZA. Men denna uppreglering och AZA-resistens kan förhindras med PD-1-hämmaren nivolumab.

I en fas IB/II-studie kombinerades azacitidin (75 mg/m² dag 1-7) med nivolumab (3 mg/kg dag 1 och 14) till en grupp AML-patienter som hade ogynnsam mutationsprofil och fått återfall efter initial behandling (abstract 763). Patienterna var mellan 45 och 90 år, median 69 år. Behandlingskurerna upprepades var fjärde till femte vecka, och resultaten utvärderades nu hos 35 patienter som genomgått minst tre behandlingskuror.

Komplett remission (CR eller CRi) uppnåddes av 18 procent, 15 procent fick hematologisk förbättring (HI) och hos 26 procent minskade antalet blastceller i benmärgen med mer än 50 procent. Nio procent hade stabil sjukdom i mer än ett halvår, men 34 procent drabbades av sjukdomsprogression. Enligt forskarna är denna reponsesfrekvens bättre jämfört med historiska data för enbart azacitidin-behand-

"Den monoklonala CD33-antikroppen vadastuximab talirine ger god respons och kan på ett säkert sätt kombineras med 7 + 3-behandling till nydiagnostiserade AML-patienter", säger Harry Erba, Birmingham, USA.



Enligt Jeffrey Lancet, Tampa, Florida, kan induktionsbehandling med CPX-351 förbättra överlevnaden för äldre patienter med högrisk-AML.

ling. Detsamma gäller den totala överlevnaden (median OS), som i denna studie var 9,3 månader. De patienter som fick bäst respons hade i sin benmärg initialt högre nivåer av CD8-positiva T-effektorceller men lägre antal T-regulatoriska celler, detta jämfört med de som svarade dåligt på behandlingen.

Forskarna summerar att full dos av azacitidin kombinerad med nivolumab tolereras väl och kan ge god respons hos recidiverande AML-patienter med högriskmutationer. Behandlingen medför immunologiska biverkningar som dock kan bemästras med adekvat steroidbehandling.

BCL-2-HÄMMARE PLUS LÅGDOS CYTARABIN

För äldre AML-patienter är behandlingsmöjligheterna begränsade, eftersom de ofta har svårt att klara av och få nytta av den intensiva induktionsterapin med cytarabin och en antracyklin (7 + 3). Behandling med enbart lågdos-cytarabin, LDAC, har endast måttlig effekt med en responsfrekvens (CR+CRi) på mellan 10 och 20 procent.

Proteinet BCL-2, som motverkar programmerad celledöd, är ofta överuttryckt vid flera hematologiska maligniteter. Hämmning av detta anti-apoptotiska protein har också visat sig ge kliniskt betydelsefulla effekter. Venetoklax är en selektiv, oral BCL-2-hämmare som nyligen har godkänts för behandling vid svår KLL, och monoterapi med läkemedlet har även visat aktivitet mot R/R AML.

I en fas I/II-multicenterstudie kombinerades LDAC (20 mg/m² cytarabin dag 1-10 subcutant i 28-dagarscykler) med venetoklax 600 mg dagligen till äldre nydiagnostiserade AML-patienter som inte fått någon tidigare AML-behandling (abstract 102). På ASH presenterades resultaten för 61 patienter mellan 66 och 87 år, median 74 år. Knappt hälften hade sekundär AML, cirka 60 procent bedömdes ha intermediär cytogenetisk risk och omkring 30 procent ogynnsam sådan.

Den totala responsfrekvensen (CR+CRi+PR) blev 61 procent; 21 procent uppnådde CR, 33 procent CRi och 7 procent PR. Bland de 33 patienter som svarade bäst var det 70 procent som uppnådde CR eller CRi under den första eller andra behandlingscykeln. Kombinationen LDAC plus venetoklax visade sig ha effekt på flera AML-varianter och mutationer, bland annat FLT3-ITD/TKD- och IDH1/2-mutationer. Vanligaste grad 3-4-biverkningar var neutropeni, hypokalemi, hypofosfatemi och hypertension.

Den initiala responsen var starkt korrelerad till ORR, och 20 månader efter behandlingsstart var det 37 patienter (61 procent) som fortfarande levde. Forskarnas slutsats är att LDAC plus venetoklax är en säker och effektiv kombination till äldre AML-patienter (65 år och äldre) som inte kan få intensiv antracyklin-innehållande kemoterapi. Nu planeras också en randomiserad studie med denna behandlingskombination.

NY BEREDNINGSFORM GER SYNERGIEFFEKTER

Redan år 1973 utvecklades 7 + 3-protokollet för cytarabin och antracyklin-substansen daunorubicin, som fortfarande är standard-induktionsbehandling vid AML. Som tidigare nämnts är kombinationer som innehåller antracykliner

NYHET

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex.^{1*}
 - ~6 månaders förlängd PFS för hela studiepopulationen (20,6 vs 14,7 mån, HR 0,74, P=0,01)
 - ~12 månaders förlängd PFS för högriskpatienter (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad.^{1**}
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar.^{2***}
- En kapsel en gång i veckan.^{1****}



*len = lenalidomid, dex = dexametason **1,9 mån för placebo+len+dex.¹ *** 47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.² **** Doseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se. 2. Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

▼ 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.

NINLARO® (ixazomib) Hård kapsel, L01XX50, R_x, EF. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO® i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocyttal har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttallet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 21 november 2016.



ANTALET KVARVARANDE MUTATIONER PÅVERKAR PROGNOSEN

Många genförändringar som har betydelse för förloppet och prognosen vid AML har kartlagts, vilket gör det möjligt att hos varje nydiagnostiserad patient identifiera en profil av sjukdomsdrivande mutationer. I en uppmärksam studie, som bland annat presenterades på "Best of ASH", undersökte forskarna vilken betydelse som antalet kvarvarande mutationer efter induktionsbehandlingen har för den sjukdomsfria överlevnaden vid AML (abstract 1208).

I studien ingick sammanlagt 69 vuxna AML-patienter, 45 som fortlöpande rekryterades och 24 som analyserades retrospektivt. Med cytogenetiska metoder och modern sekvenseringsteknik (NGS) med en panel omfattande 122 gener analyserades klonal arkitektur och mutationsstatus vid diagnosen. Baserat på de initiala resultaten designade forskarna sedan förfinade individuella paneler, som förbättrade känsligheten (Halople High Sensitivity, HS-NGS-assays). Dessa användes för analys av mutationer i det fåtal leukemisceller som fanns kvar hos patienter som efter induktionsbehandlingen uppnått komplett respons (CR) men hade positiv MRD (minimal residual disease). Detektionströskeln (VAF, variant allele frequency) bestämdes till 0,2 procent, det vill säga två promille.

Hos de 69 patienterna identifierades mellan 0 och 10 (median 4) genetiska eller kromosomala avvikelser. I MRD-proverna, som togs när patienterna var i remission, var det framför allt leukemisceller med mutationer i följande gener som fanns kvar efter induktionsbehandlingen: DNMT3A, TET2, ASXL1, EZH2, IDH1, TP53, SRSF2 och U2AF1. De kloner som oftast hade eliminerats efter den initiala terapin och alltså inte kunde detekteras i MRD-proverna var celler med

mutationer i följande gener: FLT3, NRAS, KIT, NPM1, CEBPA, WT1, IDH2 och BCOR.

Sjukdomsförloppet för de patienter som enligt MRD-proverna inte hade någon eller endast en kvarvarande mutation när de var i remission (CR) jämfördes sedan med de som i remission hade två eller fler mutationer. Sammanlagt 58 patienter var möjliga att utvärdera. Den leukemifria överlevnaden, LFS, efter två års uppföljning var cirka 65 procent för de med 0-1 mutationer men endast omkring 20 procent för de med 2 eller fler mutationer. Motsvarande siffror när man endast tog med de 40 patienter som hade en intermediär genetisk riskprofil var 57 procent respektive 19 procent.

Stora skillnader sågs även när man jämförde de som i remission (CR) hade noll till två kvarvarande mutationer med de som hade tre eller flera. I hela gruppen (50 patienter) var LFS efter ett års uppföljning 76 procent för de med 0-2 mutationer men bara 24 procent för de med 3 eller flera. För gruppen med intermediär cytogenetisk risk (36 patienter) var skillnaden ännu lite större, 76 procent respektive 22 procent.

Forskarnas slutsats är att antalet mutationer som kan detekteras i MRD-prover när patienterna är i klinisk remission efter induktionsbehandlingen har stor betydelse för det fortsatta sjukdomsförloppet. Prognosen är mycket dålig för de AML-patienter hos vilka man trots god respons (CR) kan detektera kvarvarande komplexa cellkloner. Forskarna betonar att större studier behövs för att konfirmera resultaten och att MRD-mätningar, som hjälp att styra behandlingen, måste bli standard även vid omhändertagandet av nydiagnostiserade AML-patienter.

mindre lämpliga för äldre patienter. I en stor fas III-studie testas en ny beredningsform för cytarabin och daunorubicin, CPX-351, till nydiagnostiserade AML-patienter mellan 60 och 75 år. CPX-351 innehåller samma substanser som den traditionella 7 + 3-regimen, men till skillnad från denna levereras läkemedlen inte separat utan tillsammans i speciella enheter uppbyggda av liposomer som likt ett cellmembran avgränsar innehållet.

Dessa "liposombehållare" kan samtidigt avge cytarabin och daunorubicin i ett optimalt molarförhållande, 5:1, vilket anses ge synergieffekter. Tidigare rapporter från denna fas III-studie har visat förbättrad överlevnad för de äldre patienter som hade randomiserats till CPX-351 jämfört med de som fick den vanliga 7 + 3-induktionsterapin. På ASH presenterades en subgruppsanalys gällande resultaten för de patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation efter att först ha fått behandling med antingen CPX-351 eller 7 + 3 (abstract 906).

Av de totalt 309 patienter mellan 60 och 75 år som ingick i fas III-studien var det 91 som stamcellstransplanterades; 52 av de som fått CPX-351 och 39 av de som fått 7 + 3. Patienternas riskprofil i de båda grupperna var likvärdiga, men

andelen patienter över 70 år var högre i CPX-351-armen. Mortaliteten hundra dagar efter transplantationen blev 9,6 procent i CPX-351-armen jämfört med 20,5 procent i 7 + 3-armen. Två år efter stamcellstransplantation hade samtliga 39 patienter i 7 + 3-armen avlidit, men efter 30 månaders uppföljning var det mer än 60 procent av de 52 patienterna i CPX-351-gruppen som fortfarande levde.

– Vår analys visar att induktionsbehandling med CPX-351, jämfört med 7 + 3, förbättrar överlevnaden för äldre patienter med högrisk-AML, summerar professor Jeffrey Lancet, Department of Malignant Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida. Vi tror att beredningsformen CPX-351 relativt skonsamt levererar cytarabin och daunorubicin på ett synergistiskt sätt som optimerar dessa läkemedels celldödande förmåga.

– Tack vare den goda effektiviteten och lägre induktionsrelaterad morbiditet och mortalitet kan fler patienter transplanteras när de är i komplett remission och i bättre allmän kondition. Vår förhoppning är därför att behandling med CPX-351 bland annat ska kunna fungera som en effektiv bro till framgångsrik transplantation även för äldre patienter med svår AML, säger Jeffrey Lancet.

OPDIVO
(nivolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

REGIMEN



Ny behandling av vuxna med avancerat melanom

LÅNGTIDSÖVERLEVAD¹

69% 2-års överlevnad för patienter med BRAF-vildtyp i en fas II studie

FLER PATIENTER MED RESPONS²

58% objektiv respons för OPDIVO + YERVOY, 44% för OPDIVO, 19% för YERVOY i en fas III studie

VARAKTIG RESPONS²

69% pågående responser hos patienter som avbrutit behandling i en fas III studie



OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.³

¹ Hodi F S, Chesney J, Pavlick A C *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Published online September 8, 2016. www.thelancet.com/oncology.
² Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
³ Opdivo Produktresumé.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:
• avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

• lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
• avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
• recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.
Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. 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. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab ad-

ministrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **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: 21 november 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE JAN 2017 1506SE17PR00275-01

OPDIVO + **YERVOY**
(nivolumab) (ipilimumab)

REGIMEN



"Med vår speciella satsning på Beat AML Master Trial vill vi påskynda den kliniska forskningen och läkemedelsutvecklingen", säger ASH nyvalde president Kenneth Anderson, Harvard Medical School, Boston.

KLINISK FORSKNINGSSATSNING PÅ AML

På en välbesökt presskonferens presenterades "Beat AML Master Trial", en stor klinisk forskningssatsning på AML som i oktober 2016 lanserades av den nordamerikanska organisationen Leukemia & Lymphoma Society (LLS) i samarbete med American Society of Hematology (ASH). LLS är världens största frivilliga sammanslutning som samlar in pengar till forskning om leukemisjukdomar.

– Studien "Beat AML Master Trial" är designad för att påskynda den kliniska forskningen och läkemedelsutvecklingen, speciellt när det gäller riktade och individuellt anpassade behandlingsmetoder, säger ASH nyvalde president, professor Kenneth Anderson, verksam vid Dana-Farber Cancer Institute och Harvard Medical School, Boston, USA. Det finns mer än tio olika subtyper av AML, och för närvarande testas i olika studier mer än hundra terapeutiska substanser mot sjukdomen, som fortfarande är en av de mest dödliga leukemierna. I "Beat AML Master Trial" räknar vi med att rekrytera över 500 patienter med nydiagnostiserad AML. Vi har valt att i början fokusera på de som är 60 år och äldre, som är de vanligaste AML-patienterna och som har sämst prognos, men senare räknar vi med att inkludera även yngre.

Studien genomförs vid fem av USA:s främsta cancercentra: Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, OHSU Knight Cancer Institute i Oregon, Massachusetts General Hospital Cancer Center och Dana-Farber Cancer Institute i Massachusetts.

– Under den första veckan görs en omfattande genetisk screening av patientens benmärgsbiopsi, berättar professor Ross Levine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Beroende på hur mutationsprofilen ser ut hänvisas patienten till en behandlingsarm som innehåller en läkemedelssubstans riktad mot passande mål molekyler. Från början kommer det att finnas fyra sådana specifika behandlingsarmar, men de kommer sedan att utökas till ett tiotal.

– Om patientens leukemiceller inte uppvisar någon genetisk markör som "matchar" med någon av behandlingsarmarna erbjuds han eller hon en annan forskningssubstans som har visat bred aktivitet mot AML. Alla patienter i studien kommer att få ett behandlingsalternativ. Vid utebliven effekt kommer det också att vara möjligt att byta behandlingsarm, säger Ross Levine.

– Med denna studie vill vi erbjuda patienterna ett "snabbspår" till en matchande behandling – rätt patient till rätt läkemedelssubstans, betonar professor Louis DeGennaro, president och chief executive officer för The Leukemia & Lymphoma Society. I och med att ett tiotal experimentella substanser mot AML testas samtidigt hoppas vi få snabbare resultat än vid traditionella studier där effekterna av endast ett läkemedel eller en läkemedelskombination utvärderas. Vi hoppas också att "Beat AML Master Trial" ska kunna bli en framgångsrik modell för framtida leukemisatsningar.



Enligt Ross Levine, New York, kommer ett tiotal olika forsknings-substanser riktade mot specifika mål-molekyler att testas i den kommande AML-studien.



"Vi hoppas att Beat AML Master Trial ska bli en framgångsrik modell för framtida leukemisatsningar", säger Louis DeGennaro, president för The Leukemia & Lymphoma Society.

MULTIKINASHÄMMARE VID FLT3-ITD

Hos omkring en fjärdedel av unga vuxna patienter med AML förekommer ITD (internal tandem duplications) i FLT3. Multikinashämmaren midostaurin som tillägg till intensiv kemoterapi (cytarabin plus daunorubicin) har visat aktivitet mot FLT3-mutationer, men dosreduktion kan bli nödvändig på grund av toxicitet och potentiella läkemedelsinteraktioner med starka CYP3A4-hämmare. Ett exempel är det antimykotiska medlet posakonazol som ofta ges profylaktiskt i samband med induktionsterapi för att undvika invasiva svampinfektioner.

I en pågående fas II-studie (AMLSG 16-10 trial) utvärderas effekterna av 7 + 3-induktionsbehandling kombinerad med midostaurin till nydiagnostiserade patienter (18-70 år, median 54 år) med FLT-ITD-positiv AML. Den första kohorten, 147 patienter, fick midostaurin 50 mg x 2 från och med dag 8 och fram till två dygn innan en eventuell andra induktionscykel startade. Första prioritet var att patienterna därefter skulle genomgå allogen stamcellstransplantation. Om det inte var möjligt fick patienterna istället tre behandlingscykler med åldersanpassad högdos-cytarabin (HDAC) i kombination med midostaurin från dag 6, följt av midostaurin som underhållsbehandling i upp till ett år.

I den andra kohorten, 137 patienter, ändrades studien så att dosen av midostaurin reducerades till 12,5 procent av den initiala i de fall som patienterna samtidigt fick behandling med starka CYP3A4-hämmare, till exempel pasakonazol. I en interimanalys (abstract 449) presenterades en jämförelse mellan de 147 patienterna i den första kohorten och de 137 patienterna i den andra kohorten, med fokus på hur patienternas ålder och dosanpassningen påverkade resultatet.

inga skillnader i responsfrekvens på induktionsbehandlingen noterades mellan de båda kohorterna (medianuppföljningstid 18 månader). Bland de 146 patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation sågs inte några skillnader mellan yngre och äldre patienter med avseende på incidens av återfall och dödsfall efter transplantationen. Man kunde inte heller identifiera några långsiktiga differenser relaterade till reduktionen av midostaurin under den första induktionsterapi.

Forskarnas slutsats är att tillägg av midostaurin till intensiv kemoterapi och som underhållsbehandling efter allogen stamcellstransplantation eller högdos-cytarabin är en lämplig och effektiv kombination, samt att varken patientens ålder eller initial dosanpassning av midostaurin tycks påverka behandlingsresultatet.

CAR-T-CELLER MOT REFRAKTÄRA LYMFOM

Immunterapi med framför allt den monoklonala antikroppen rituximab, som binder till antigenet CD20 på normala och maligna B-celler, har länge varit en hörnsten i behandlingen av non-Hodgkins lymfom, NHL. Med nuvarande terapier är dock prognosen dålig för de patienter som har aggressiva och refraktära former. I en meta-analys av 635 patienter med refraktär non-Hodgkins lymfom (SCHOLAR-1) var det bara 8 procent som uppnådde komplett

respons (CR), 18 procent som fick partiell respons (PR) och medianöverlevnaden (OS) var endast 6,6 månader.

I ett late breaking abstract (LBA-6), som också presenterades på "Best of ASH", redovisades mycket goda resultat från den första multicenter fas II-studien (ZUMA-1) med anti-CD19 CAR-T-celler mot refraktär, aggressiv NHL. Sådan immunterapi riktad mot ytantigenet CD19 har tidigare visat sig mycket framgångsrik mot flera svåra B-cells-maligniteter.

CAR står för chimeric antigen receptor, och den speciella form av CAR-T-cellsterapi som ges i den pågående ZUMA-1-studien har fått namnet KTE-C19. ZUMA-1 innehåller två patientkohorter, indelade efter tumörtyp. Kohort 1 består av patienter med refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Kohort 2 (separat redovisad i abstract 998) består av patienter med primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL) och transformerat follikulärt lymfom (TFL).

På ASH presenterades data för sammanlagt 93 patienter, 73 med DLBCL och 20 med PMBCL/TFL, som hade fått KTE-C19-behandling vid sammanlagt 22 olika centra och där uppföljningstiden för samtliga var längre än en månad. Medianåldern var 58 år (25-76 år), och alla hade tidigare fått flera linjers kemoterapi och CD20-antikroppsbehandling utan önskad effekt. En del hade också fått återfall inom ett år efter allogen stamcellstransplantation.

Efter lågdosbehandling med cyklofosfamid (500 mg/m²) och fludarabin (30 mg/m²) dagligen i tre dagar fick patienterna 2 x 10⁶ (två miljoner) KTE-C19-celler per kg kroppsvikt. Den första uppföljningen av svaret på behandlingen gjordes efter en månad, så i nedanstående siffror inkluderas inte de patienter som eventuellt uppnådde respons efter längre tid än en månad.

RESPONS HOS MER ÄN TVÅ TREDJEDELAR

Bland de 73 patienterna med DLBCL var det 33 procent som uppnådde komplett respons (CR), och den totala responsfrekvensen (ORR, dvs CR+PR) var 68 procent. Motsvarande siffror för de 20 patienterna med PMBCL/TFL var 38 procent respektive 71 procent. CAR-T-cellerna expanderade inom 14 dagar efter infusionen med KTE-C19, och det fanns en klar association mellan toppvärdet för T-cellerna och pågående respons även tre månader efter behandlingen.

De vanligaste grad 3-4-biverkningarna var neutropeni, anemi, trombocytopeni och encefalopati. De patienter som fick neurologiska biverkningar hade ökade nivåer av IL-15, IL-6, IL-10 och IP-10. Hos de flesta patienter normaliserades nivåerna av dessa cytokiner/kemokiner inom några veckor. Var tionde patient drabbades av cytokine release syndrome (CRS). Totalt inträffade tre dödsfall som inte berodde på sjukdomsprogression, varav två bedömdes vara relaterade till KTE-C19-terapi.

– Vår studie visar att KTE-019-terapi kan inducera god respons hos patienter med refraktära former av DLBCL, PMBCL och TFL, kommenterar Sattva Neelapu, associate professor, Division of Cancer Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston. Responsfrekvensen i denna svårbehandlade patientgrupp var i ZUMA-1 flera

gånger högre jämfört med utfallet i metastudien SCHOLAR-1, och biverkningarna var som regel hanterbara och övergående.

– Särskilt glädjande är att vi så framgångsrikt har lyckats implementera KTE-019-metoden på 22 olika institutioner, varav de flesta inte hade någon tidigare erfarenhet av behandling med CAR-T-celler. Resultaten tenderar att bli sämre när en ny typ av behandling ska tillämpas vid många olika centra, men i den här studien har effekten och biverkningarna varit liknande de som tidigare har observerats i mer centraliserade studier, säger Sattva Neelapu.

CTL-019 MOT REFRAKTÄRA B-CELLSLYMFOM

Beroende på varifrån ursprungscellen härstammar skiljer man mellan germinal center diffust storcelligt B-cellslymfom, GC DLBCL, och non-germinal center diffust storcelligt B-cellslymfom, NGC DLBCL. Det har visat sig att typ av ursprungscell kan ha betydelse för behandlingsresultatet, både för första linjens terapi och vid återfall. Med "double hit" DLBCL, DHL, avses de ovanliga och aggressiva lymfom som har genetiska förändringar i både MYC/8q24 och BCL2/18q21 och/eller BCL6/3q27. Dessa har, liksom transformerat follikulärt lymfom, TFL, dålig prognos och återfall är mycket svårbehandlade.

CTL-019 är en form av anti-CD19 CAR-T-cellsterapi som tidigare visat sig effektiv mot bland annat R/R (relapsed/refractory) B-cells-ALL, såväl hos barn som vuxna. Inom ramen för en pågående fas IIa-studie redovisades nu resultat av behandling med CTL-019-celler till tretton CD19-positiva patienter med R/R GC DLBCL, NGC DLBCL, DHL och TFL (abstract 3026). Alla patienter hade kvarvarande sjukdom (MRD) trots ett flertal behandlingar, och de var antingen inte lämpliga för autolog stamcellstransplantation eller hade fått återfall efter en sådan.

Patienternas medianålder var 59 år (25-77 år), och de hade tidigare fått mellan två och åtta linjers terapi (median fem). Sju av dem hade genomgått stamcellstransplantation. Först gavs kemoterapi med antingen cyklofosfamid, modifierad EPOCH, bendamustin eller strålning plus cyklofosfamid. En till fyra dagar därefter fick patienterna en singelinfusion med CTL-019-celler.

Tre månader efter CTL-019-terapi var det fem av tretton patienter, 38 procent, som hade uppnått komplett respons (CR), och ORR var 52 procent (sju av tretton patienter). Analys av subgrupperna visade att alla tre av de sju patienter med GC DLBCL som hade transformerat follikulärt lymfom uppnådde komplett respons, och de två som hade GC DLBCL av DHL-typ fick också komplett respons. Av de fem patienter som hade NCG DLBCL var det två (40 procent) som uppnådde CR.

Den progressionsfria överlevnaden (median) för samtliga patienter var 5,8 månader. Medianuppföljningstid för de patienter som svarade på behandlingen var 23,3 månader, och vid den tidpunkten var det 86 procent av dessa som fortfarande var i remission. Forskarnas slutsats är att en singelbehandling med CTL-019-celler kan åstadkomma varaktig remission även vid R/R GC DLBCL, NGC DLBCL, DHL och TFL.



Enligt Robert Marcus, London, bör terapi med antikroppen obinutuzumab bli standardbehandling även vid första linjens behandling av follikulärt lymfom.

Ungefär en fjärdedel av alla non-Hodgkins lymfom är follikulära lymfom, FL, som är en undergrupp av indolenta NHL (iNHL). När den monoklonala CD20-antikroppen rituximab år 1997 introducerades och började ges som tillägg till kemoterapi förbättrades behandlingsresultaten avsevärt. Numera är den progressionsfria överlevnaden (PFS) vid avancerade stadier av FL mellan 6 och 8 år, och medianöverlevnaden (OS) 12-15 år. Men omkring 30 procent av patienterna får återfall inom tre år, och då är prognosen dålig.

TVÅ CD20-ANTIKROPPAR I STOR STUDIE MOT FL

Obinutuzumab (tidigare även kallad GA101) är en typ II anti-CD20 monoklonal antikropp som, jämfört med rituximab, anses ha större celldödande effekt (ADCC/ADCP, antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet och fagocytosförmåga). Tillsammans med kemoterapi har obinutuzumab även visat aktivitet hos NHL-patienter som tidigare fått rituximab. Enligt en färsk studie leder behandling med denna antikropp i kombination med bendamustin också till förlängd PFS för patienter med refraktära iNHL. Obinutuzumab har i FASS för närvarande indikationerna KLL där

fludarabinbaserad behandling i full dos inte är lämplig och follikulära lymfom som inte svarat på rituximab-innehållande terapi.

I en stor internationell randomiserad fas III-studie (GALLIUM) jämfördes behandling med rituximab plus kemoterapi (R-chemo) med obinutuzumab plus kemoterapi (G-chemo) till 1 202 patienter med tidigare obehandlade follikulära lymfom (abstract 6). Tre alternativa cytostatikabehandlingar gavs; 57,1 procent av patienterna fick bendamustin, 33,1 procent fick CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison) och 9,8 procent CVP (cyklofosfamid, vinkristin och prednison).

Hälften, 601 patienter, randomiserades till rituximab-behandling, 375 mg/m² dag 1 i varje cykel och hälften (601) till obinutuzumab, 1 000 mg på dag 1, 8 och 15 i första cykeln och dag 1 i följande cykler. De patienter som uppnådde komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) i slutet av induktionsterapin fick fortsätta med underhållsbehandling med rituximab eller obinutuzumab varannan månad i två års tid eller fram till sjukdomsprogression.

FÖRLÄNGD PFS MED OBINUTUZUMAB

Den totala responsfrekvensen (ORR) blev något högre i obinutuzumab-gruppen, G-chemo, 88,5 procent jämfört med 86,9 procent i rituximab-kombinationen, R-chemo. Men den andel som uppnådde komplett respons (CR) var istället lite högre för R-chemo, 23,8 procent jämfört med 19,5 procent för G-chemo.

Obinutuzumab-gruppens progressionsfria överlevnad (PFS) efter tre års uppföljning var dock klart bättre än rituximab-gruppens; 80,0 procent för G-chemo jämfört med 73,3 procent för R-chemo. En oberoende granskningskommitté (IRC) kom fram till liknande resultat för PFS: 81,9 procent för obinutuzumab-armen jämfört med 77,9 procent för rituximab-armen. Den andel som uppnådde negativ MRD i blodet och/eller benmärgen var i G-chemo-gruppen 92 procent och 84,9 procent i R-chemo-gruppen. Även total överlevnad (OS) efter tre år var högre i obinutuzumab-gruppen, 94 procent jämfört med 92,1 procent, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

Antalet biverkningar var dock större för G-chemo än för R-chemo. Bland de obinutuzumab-behandlade var det 74,6 patienter som drabbades av grad 3-5-biverkningar, jämfört med 67,8 procent av de som fick rituximab. Andelen allvarliga biverkningshändelser (SAEs) var också högre, 46,1 procent för G-chemo och 39,9 procent för R-chemo. Frekvensen dödliga biverkningar var likartad i de båda grupperna, 4,0 respektive 3,4 procent, liksom den andel som avbröt behandlingen på grund av biverkningar (16,3 procent i obinutuzumab-armen och 14,2 procent i rituximab-armen).

– GALLIUM-studien visar att obinutuzumab plus kemoterapi för tidigare obehandlade patienter med follikulär lymtom är ett bättre alternativ än motsvarande kombinationer med rituximab, summerar dr Robert Marcus, hematolog vid Kings College Hospital, London. De patienter som fick obinutuzumab hade bättre progressionsfri överlevnad, och vi anser därför att obinutuzumab-baserad terapi bör bli ett standardval även vid första linjens behandling av folli-

kulärt lymfom. Med tanke på att frekvensen biverkningar var vanligare hos obinutuzumab-patienterna måste dock varje läkare och patient i det enskilda fallet ta ställning till om de potentiella överlevnadsvinsterna uppväger riskerna.

Robert Marcus presenterade resultaten från GALLIUM på ASH-symposiet "Plenary scientific session". Där introducerades han av dr John Leonard, onkolog vid Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York. John Leonard konstaterade att man i denna studie har jämfört två effektiva behandlingsalternativ, och han uppmanade kliniker i auditoriet att reflektera över bland annat följande frågor:

– Återspeglar PFS-utfallet även klinisk nytta och livskvalitet? Kommer uppföljningar på längre sikt att visa skillnader i total överlevnad (OS) mellan de båda grupperna? Har resultaten påverkats av att patienterna i studien fick olika kemoterapi-kombinationer tillsammans med respektive antikropp? Är obinutuzumab en bättre monoklonal antikropp eller är det fråga om en doseffekt? Är resultaten applicerbara även för de patienter som inte väljer att få underhållsbehandling?

RADIOAKTIVA ANTIKROPPEN 90YIT MOT FL

På ASH presenterades också ett par andra studier med monoklonala antikroppar mot lymfom. Ibritumomabtiuxetan, 90YIT, är en anti-CD20 monoklonal antikropp kopplad till en radioaktiv isotop (yttrium-90 eller indium-111) som förstärker den B-cellsdödande effekten och även kan eliminera närliggande celler.

I en studie av 35 vuxna patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (FL) analyserades långtidseffekter och säkerhet av konsolideringsbehandling med 90YIT efter en kort induktionskur (fyra cykler) med rituximab och bendamustin (abstract 1793). 90YIT gavs 6-12 veckor efter den avslutande fjärde cykeln. Patienterna var mellan 31 och 75 år (median 57 år), och enligt FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) hade 18 procent av dem lågrisk-, 44 procent intermediärisk- och 38 procent högrisk-FL.

Efter behandlingen med 90YIT var det 30 av de 35 patienterna, 86 procent, som uppnått komplett respons (CR eller CRu, unconfirmed CR). Fyra patienter, 11 procent, hade partiell respons (PR) och en patient progredierade under 90YIT-behandlingen. Medianuppföljningstiden var 30 månader, och vid den tidpunkten var det 71 procent av patienterna som fortfarande hade CR/CRu, medan 29 procent hade drabbats av sjukdomsprogression/återfall. Två år efter behandlingen var den progressionsfria överlevnaden 80 procent.

De vanligaste grad 3-4-biverkningarna under 90YIT-perioden var neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni och anemi. Tretton månader efter den sista dosen av rituximab och under 90YIT-behandlingen var det en patient som utvecklade JC-virus-orsakad multifokal leukoencefalopati. Elva månader efter avslutad behandling var det en patient som drabbades av KML, efter 15 månader utvecklade en AML, och efter 52 månader fick en kvinna livmodercancer. En patient avled på grund av lymfomprogression 35 månader efter avslutad behandling.



John Leonard, New York, konstaterade att de monoklonala CD20-antikropparna rituximab och obinutuzumab båda är effektiva mot follikulära lymfom.

– Vår slutsats är att tilläggsbehandling med den radioaktiva monoklonala antikroppen 90YIT till rituximab och bendamustin tolereras väl och leder till hög responsfrekvens samt god progressionsfri överlevnad, summerar dr Christiana Costa, Norris Cotton Cancer Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire. Anmärkningsvärt nog uppnådde några patienter komplett respons först ett år efter behandlingen med 90YIT, vilket tyder på en långsiktig effekt. Säkerhetsprofilen och biverkningarna återspeglar i stort sett det som kan förväntas för patienter med follikulära lymfom.

MONOKLONAL PD-1-ANTI KROPP MOT R/R PMBCL

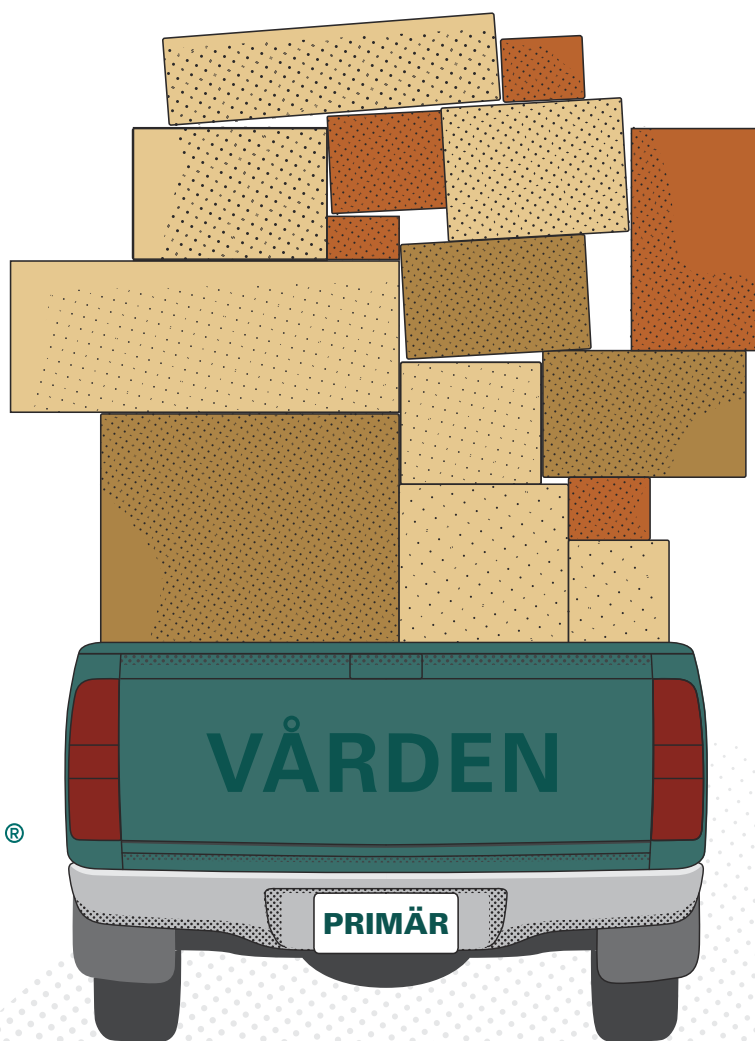
Vid primärt mediastinalt storcelligt lymfom, PMBCL, förekommer ofta 9p24.1-förändringar som är associerade med överexpression av PD-L1 och PD-L2, vilket gör det lättare för de maligna cellerna att undkomma immunförsvaret. Blockad av PD-1, som hjälper T-celler att känna igen och attackera tumörceller, är därför ett teoretiskt lämpligt alternativ för behandling av PMBCL.

I den pågående fas Ib-multicenterstudien KEYNOTE 013 utvärderas anti-tumöreffekt och säkerhet vid behandling med pembrolizumab, en humaniserad anti-PD-1 monoklonal antikropp, till patienter med hematologiska ma-

AV ~~B~~ELASTA

Pamorelin® (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad, vilket avlastar såväl patienten som vården.

6 av 10 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vill behandlas två gånger per år, istället för fyra.¹



REFERENS 1. European Urology vol 67 (2015), 176–180.

PAMORELIN™ (TRIPTORELIN) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). 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. 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. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare upptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. 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 Pamorelin påbörjas. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2015-12-12 (Pamorelin 3,75 mg) 2016-06-22 (Pamorelin 11,25 mg) 2016-06-27 (Pamorelin 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.



Mhairi Copland, Skottland, anser att många KML-patienter som är i stabil remission överbehandlas och att dosreducering kan prövas även hos dem som inte fått bättre molekyllär respons än MR3.

ligniteter. Pembrolizumab är för närvarande godkänd för behandling av avancerat malignt melanom och för recidiverande PD-L1-positiv icke småcellig lungcancer (NSCLC).

På ASH presenterades en subgruppsanalys av behandling med pembrolizumab till 17 patienter med R/R PMBCL som hade fått återfall efter eller inte kunde genomgå autolog stamcellstransplantation (abstract 619). Patienterna var mellan 22 och 62 år, median 30,5 år; 61 procent av dem hade tidigare fått tre eller fler linjers behandling, lika stor andel hade fått strålbehandling och en tredjedel hade fått återfall efter stamcellstransplantation. Patienterna behandlades med 200 mg pembrolizumab var tredje vecka i upp till två års tid eller fram till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression.

Sju av de 17 patienterna svarade på behandlingen (ORR 41 procent), varav två patienter uppnådde komplett respons (CR) och fem partiell respons (PR). Sex av 17 patienter nådde stabil sjukdom. Tumörbördan minskade hos 81 procent av patienterna. Medianuppföljningstid var 11,3 månader, och då var det sex patienter som fortfarande var i remission. Fyra patienter fick klinisk sjukdomsprogression, och hos fem visades progression radiologiskt. Allvarliga biverkningar drabbade sex patienter, men ingen avled på grund av behandlingen.

Forskarna summerar att PD-1-blockad med pembrolizumab har en hanterbar säkerhetsprofil och lovande anti-tumöraktivitet hos denna grupp tidigare mycket tungt behandlade patienter med R/R PMBCL. Med anledning av dessa resultat ska man nu starta en global fas II-multicenterstudie, KEYNOTE-170, som ytterligare ska utvärdera effekterna av monoterapi med pembrolizumab till R/R PMBCL-patienter.

NYHETER I KORTHET OM ALL, KLL OCH KML

Förutom de ovan refererade studierna om AML och lymfom presenterades en rad uppmärksammade abstracts om bland annat akut lymfatisk leukemi (ALL), kronisk myeloisk leukemi (KLL) och kronisk lymfatisk leukemi (KML). Nedan nämns i korthet några av dessa studier.

- ALL: Immunterapi med anti-CD19 CAR-T-celler har visat sig mycket effektiv mot refraktära former av B-ALL, men ibland misslyckas behandlingen på grund av "antigen-escape", det vill säga leukemicellerna blir CD19-negativa. För första gången rapporterades nu om CAR-T-cellsterapi riktad mot ytantigenet CD22, som i hög utsträckning uttrycks på normala och maligna B-celler. I studien (abstract 650) ingick nio R/R ALL-patienter mellan 7 och 22 år, varav sju tidigare hade fått anti-CD19 CAR-T-cellsbehandling

som på grund av antigen-escape inte gav avsedd effekt. Resultaten visade att anti-CD22 CAR-T-cellsbehandling var säker och effektiv även för dessa patienter, och fyra av dem uppnådde komplett respons med MRD-negativitet.

- **KLL:** En fas-2-studie visade att monoterapi med bcl-2-hämmaren venetoklax tolererades väl och gav hög responsfrekvens (ORR) hos KLL-patienter som fått återfall efter behandling med ibrutinib eller idelalisib eller som var refraktära mot dessa läkemedel (abstract 637). Venetoklax godkändes våren 2016 av FDA i USA och i början av december även av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Indikationerna för venetoklax är enligt FASS behandling av vuxna KLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare, samt av patienter utan dessa genförändringar men som har sviktat på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunterapi.

- **KML:** Redan på EHA i Köpenhamn i juni 2016 rapporterades resultat från den stora studien "Euro-Ski Trial", som visade att en stor andel KML-patienter som uppnått djup respons (MR4 eller bättre) och länge varit i remission kan avbryta sin behandling med tyrosinkinashämmare, TKI, utan att få så kallat molekyllärt återfall (se OiS nr 4/16, sid 66-68). Ett år efter behandlingsstoppet var det 55 procent

av de 755 patienterna som fortfarande var i remission (TFR, treatment free remission). Motsvarande andel efter två år var 50 procent och efter tre år 47 procent (abstract 787).

På ASH presenterades också en brittisk studie av 174 patienter med stabil KML men som inte uppnått lika djup remission, MR3 eller bättre (abstract 938). Under tolv månader behandlades de med halva standarddosen av sitt respektive läkemedel: imatinib, dasatinib eller nilotinib. Resultaten visade att 93,1 procent av patienterna behöll sin stabila remission under året med halverad TKI-dos, men 6,9 procent drabbades av molekyllärt återfall. Bland de patienter som vid studiens början var i mindre djup remission, MR3 men inte MR4, var andelen molekyllära återfall högre, 18,4 procent, jämfört med endast 2,4 procent i den grupp som länge hade haft stabil MR4. Enligt professor Mhairi Copland, Paul O'Gorman Leukaemia Research Centre, University of Glasgow, Skottland, visar resultaten att många KML-patienter som är i stabil remission överbehandlas och att dosreducering under noggrann kontroll kan prövas även hos patienter som inte uppnått extremt god molekyllär respons.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: AMERICAN ASSOCIATION OF HEMATOLOGY OCH
ANDERS NYSTRAND



medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**

Finns även som APP!



Laddas ner gratis på APP Store eller Google Play



*”En möjlig slutsats är
att osekvenserade delar av
primärtumören står för
metastaseringen”*

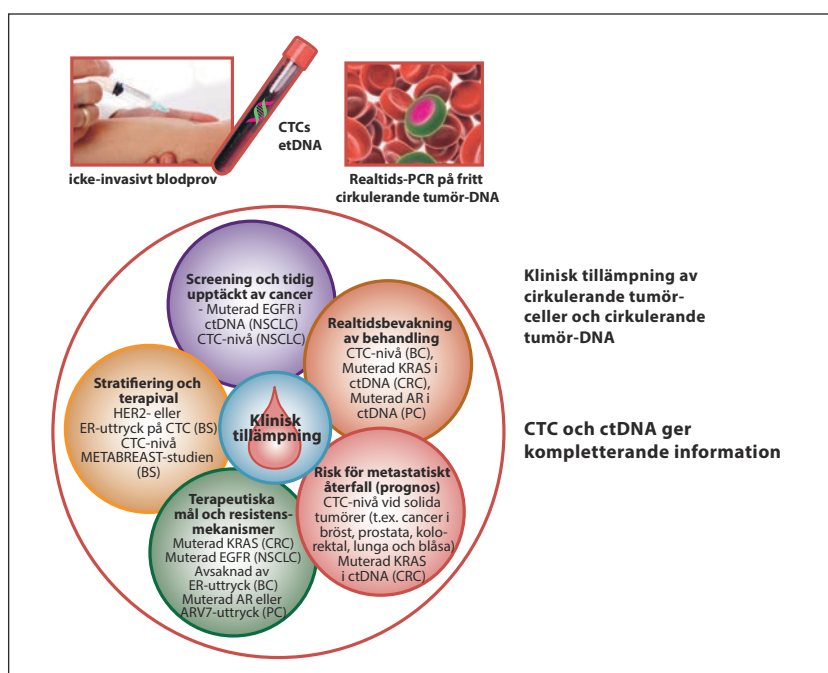
– många intressanta föredrag på Nordic HER2 – State of the Art

Ett årligen återkommande uppskattat möte är Nordic HER2 – State of the Art. Det är nu nionde gången i ordningen som detta symposium hålls. Professorerna Jonas Bergh och Mårten Fernö modererade 2016 års möte och bidrog till intressanta diskussioner. Här summerar överläkare **Elisabet Lidbrink** det viktigaste från det välbesökta symposiet.



”Om man diagnostiserar multipla recidiv med CTC kan man få tumördata från alla metastaserna”, framhåller Klaus Pantel.

KLINISKA APPLIKATIONER FÖR CTC-ANALYS



Figur 1. Cirkulerande tumörceller (CTC) och cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) förutspås kunna fylla flera viktiga funktioner i individualiserad behandling. Målsättningen är screening och tidig upptäckt av cancer, att prognostisera, att monitorera terapin, att identifiera terapeutiska targets och resistensmekanismer och till sist att förstå biologin vid metastasutveckling. Förutom att beakta förekomst av och antal CTC kan man på detta sätt studera olika mutationer (exempelvis EGFR i icke småcellig lungcancer, KRAS i kolorektal cancer, androgenreceptorn (AR) i prostatacancer).

Professor Klaus Pantel, Institutet för tumörbiologi, Universitets-sjukhuset i Hamburg, höll en stimulerande föreläsning om cirkulerande tumörceller (CTC). Jag minns ett stort intresse för CTC under 90-talet och en av kollegorna på min arbetsplats höll på med flera kliniska projekt som, om jag förstått rätt, inte ledde till något substantiellt. Efter att ha lyssnat på Klaus Pantel inser jag att det är hög tid att ändra på den inställningen. Det som är den stora utmaningen med CTC är att

finna dessa celler bland alla miljarder blodceller. Klaus Pantels laboratorium analyserar CTC på ett nytt sätt i blod, så kallad liquid biopsy. För patienten innebär det att hon har en venflunkater i 30 minuter. Den här metoden för att hitta CTC är betydligt säkrare än

tidigare metoder. Målsättningen med analys av CTC är screening och tidig upptäckt av cancer, att prognostisera, att monitorera terapin, att identifiera terapeutiska targets och resistensmekanismer – och till sist att förstå biologin vid metastasutveckling (figur 1). För

klirikerna skulle CTC kunna ge en upplysning om att det här är en patient som behöver mer intensiv behandling. Analys av DNA-fragment i blodet, som frigjorts från apoptotiska, nekrotiska celler (s.k. cirkulerande tumör-DNA) ger information om resistent celler som överlever tumörbehandlingen och kompletterar CTC-informationen.

NYA INTRESSANTA DATA OM CTC

– En tänkbar fördel med CTC är att om man diagnostiserar multipla recidiv på en bröstcancerpatient biopserar man vanligen bara en av metastaserna men med CTC kan man få tumördata från alla metastaserna, menade Klaus Pantel.

Heterogeniteten kan vara stor emellan metastaserna och det har givetvis stor betydelse för den behandling som man erbjuder. Tanken är också att man på ett lätt sätt ska monitorera behandlingen med CTC, ungefär som man lätt följer behandlingen av ovarialcancer med CA125. Man kan till exempel mäta PD-L1-uttryck på CTC och hos 60 procent av patienterna fann man ett överuttryck i Klaus Pantels eget material. Man har också sett att det finns patienter med HER2-positiva CTC, men där primärtumören är HER2-negativ. Hos patienter med metastaserad bröstcancer kan HER2-status också skilja sig mellan primärtumören och metastaslokalerna. Idag rekommenderas därför provtagning och ny analys av bland annat HER2 i metastasen vid spridd bröstcancer och innehållet av HER2 i metastasen beaktas vid det fortsatta behandlingsvalet. Att mäta HER2 på CTC skulle kunna vara ett nytt sätt för att få ytterligare information. Fler studier behövs emellertid innan man kan säkerställa den kliniska nyttan av detta.

Klaus Pantel avslutade med att informera om det stora EU-projekt (37 EU-partners) som pågår sedan 2015, CANCER LIQUID, med blodbaserad diagnostik av lungcancer och HER2-positiv bröstcancer där analys av CTC, ctDNA, cfmiRNA (cell-free microRNA) och exosomer ingår. Vem vet, vi kanske går en framtid till mötes där vi verkligen kan hämta viktig information om en tumör via blod – och för patientens del skulle det vara en stor fördel.

INGEN SPRIDNING FRÅN LYMFKÖRTEL METASTAS

Johan Hartman, docent i patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, och Per-Eystein Lønning, professor i onkologi, Bergens Universitet, delade på ämnet: *”Next generation sequencing and knowledge about metastatic spread, inter-tumour heterogeneity and mechanisms for development of metastases”*. Johan Hartman inledde med att beskriva tumörheterogenitet och mönster för metastasprogression vid bröstcancer. Att bröstcancer kan både förlora och få nya egenskaper i sina metastaser är numera ett välkänt faktum för den kliniskt verksamma läkaren och av det skälet biopseras om möjligt alltid första metastas. En ER-positiv brösttumör kan ha ER-negativa metastaser, något som är av största vikt att veta inför metastasbehandlingen.

– Likaså kan en HER2-negativ bröstcancer vara positiv i sina metastaser och om detta missas skulle det vara katastrofalt för patienter, framhöll Johan Hartman. Johan Hartmans grupp har undersökt ett material av 3 822 bröstcancer-tumörer från kvinnor med spridd bröstcancer. Materialet är insamlat under åren 2000 till 2011. Hos 20 av dessa kvinnor (som utgör studiegruppen) fanns paraffinblock-tumörmaterial från primärtumör, axillmetastas och fjärrmetastas. Tumörtyperna skiljde sig (6 trippelnegativa, 4 her-2 + och 10 Luminal A och B). DNA-sekvensering har utförts på alla tumörpreparaten. Mutationsräkning avslöjar stor heterogenitet avseende de 20 patienterna och antalet mutationer i primärtumörer, lymfkörtelmetastaser och fjärrmetastaser är också mycket olika. I medeltal fanns 55 procent av de ursprungliga mutationerna kvar i fjärrmetastaser men skillnaden mellan patienterna varierade från 9 till 88 procent. CNV (copy-number variation = sektioner av genomet upprepas) ändrade sig markant när tumören progredierade med amplifiering på regionerna 1, 8 och 20Q och deletioner på 8 och 17p. Hos fem patienter med två eller flera metastaser har tumörprogression studerats och gruppen har identifierat att hos fyra av dessa patienter har tumören spridit sig med lineär progression, det vill säga från metastas till metastas.

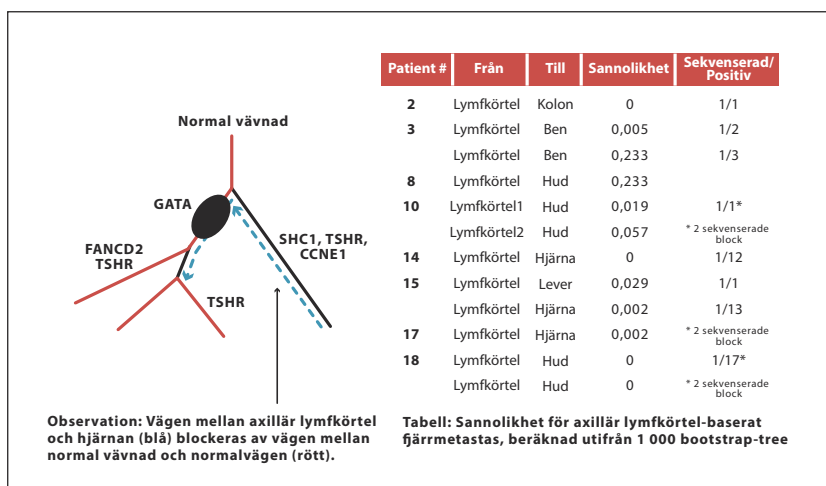


”En HER2-negativ bröstcancer kan vara positiv i sina metastaser och om detta missas skulle det vara katastrofalt för patienter”, understryker Johan Hartman.

Man fann också att metastaserna liknar varandra mer än de liknar primärtumören (i högre utsträckning samma mutationer). Hos den femte patienten förelåg ett parallellt spridningsmönster vilket betyder att primärtumören spred ut tumörceller som planterade sig oberoende av varandra. Mutationerna i de undersökta metastaserna skilde sig här från varandra. En mycket intressant iakttagelse i studien rörde axillmetastaser. Den hittills rådande tron har varit att axillmetastaser kan sprida sig vidare till andra organ men den fylogenetiska analysen i den här studien visade klen stöd för den hypotesen. Hos tre patienter sekvenserades den enda positiva lymfkörteln, på så vis kunde man utesluta möjligheten att fjärrmetastaser ”seedats” av en icke sekvenserad lymfkörtel (figur 2).

Genom att identifiera subkloner som var lika i skilda metastaser hos en patient visade man på både monoklonal och polyklonal ”seeding” från den primära bröstcancer till metastaser. Polyklonal ”seeding” iaktogs i 14 av 18 patienter oavsett subtyp av bröstcancer. Från subklonal analys fann man också stöd för att spridning ej sker från metastatisk lymfkörtel. För en genetiskt oinvid person var det inte helt lätt att hänga med i de avancerade genetiska förloppen men budskapet var tydligt;

STÖD FÖR ATT SPRIDNING FRÅN LYMFKÖRTELMETASTAS INTE SKER TILL ÖVRIGA ORGAN



Figur 2. Genom sekvensering av material från olika metastaser och analys av deras genetiska skillnader fann Johan Hartmans grupp inget stöd för hypotesen att lymfkörtelmetastaser sprider sig vidare till andra organ.



"En möjlig slutsats är att osekvenserade delar av primärtumören står för metastaseringen", menar Per-Eystein Lønning.

bröstcancer sprids inte från lymfkörtelmetastas till fjärrmetastaser. Andra slutsatser från föreläsningen var att bröstcancerprogression följer både lineära och parallella progressionsmodeller. Både polyklonal och monoklonal "seeding" har påvisats. Slutsatser avseende tumörprogression vid användning av fylogenetiska analyser bekräftas av subklonala analyser. APOBEC (S2) mutationssignatur visade ökad aktivitet i metastaser från samtliga patienter.

– En möjlig slutsats är att osekvenserade delar av primärtumören står för metastaseringen och att den subklon som delas av primärtumör och alla metastaser är ansvarig för spridning av primärtumör till fjärrmetastaser, resonerade Per-Eystein Lønning.

METASTASUTVECKLING OCH TERAPIRESISTENS

Per-Eystein Lønning inledde med en intressant bild på hur många mutationer man finner i olika typer av tumörer – melanom leder med ungefär 32 000 mutationer per megabas, bröstcancer har i median 3 200 mutationer. Diagnostik av bröstcancermetastaser genomförs med finnålsbiopsi och svaret man får på en biopsi är avgörande för

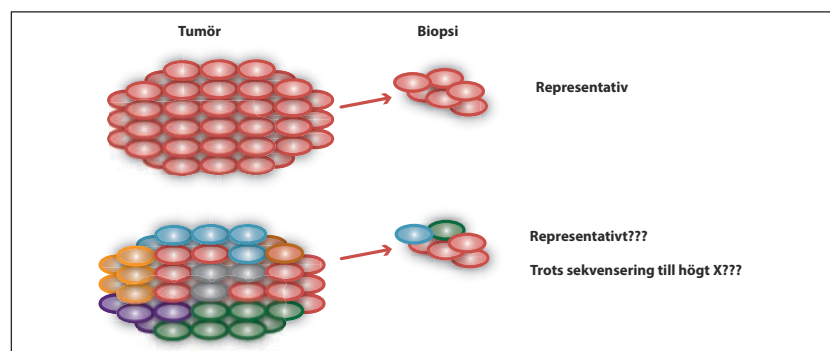
den behandling som erbjuds. När en metastas biopseras är det med tanke på den avsevärda heterogenitet som råder osäkert hur representativ biopsin är för hela metastasen (figur 3).

I en multicenterstudie där Per-Eystein medverkade utfördes sekvensering av cancer genom i syfte att utröna möjligheten att skraddarsy behandling beroende på vilka biologiska abnormaliteter en patients tumör drivs av. För att detta skall vara meningsfullt måste man vara övertygad om att man undersöker en representativ del av patientens tumör. I ett norskt material som Per-Eystein presenterade utfördes åtta biopsier prospektivt på tolv patienter. I endast ett av fallen såg man ingen mutationsheterogenitet. Spatial heterogenitet sågs i åtta av de tolv fallen. Bilden på sid 38 visar hur man kan tänka sig en fylogenetisk modell av mutationsdata (figur 4).

SUBKLONER KAN DETEKTERAS I BIOPSI

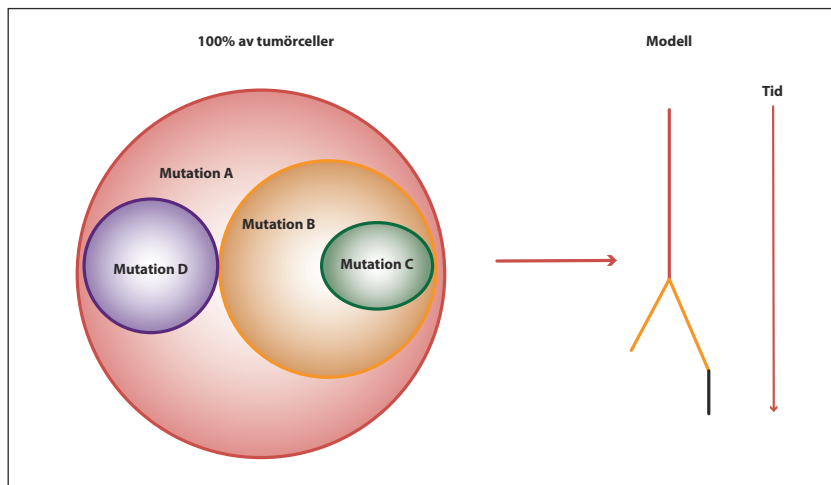
Det är ingen uppenbar ordning på händelserna i tumörutvecklingen avseende bröstcancer till skillnad från många andra tumörer. Viktiga tumördrivande mutationer (TP53, PIK3CA, PTEN, BRCA2 och CDKN2A) inträffar ibland tidigt i processen och ibland sent. Vilken subklon av celler i primärtumören som har spridningsförmåga kan man ej säkert besvara. Intressant är studier av effekt av kemoterapi. Subkloner som finns kvar efter kemoterapi kan ibland ses i biopsier vid diagnos men överraskande nog kan dessa subkloner ibland inte återfinnas i den primära biopsin. De kan dock finnas i form av "stamfäder" i primärtumören (Nik-Zainal S et al. Cell, 2012).

UTMANING ATT TOLKA BIOPSIER FRÅN HETEROGENA TUMÖRER



Figur 3. När en metastas biopseras är det med tanke på den avsevärda heterogenitet som råder osäkert hur representativ biopsin är för hela metastasen.

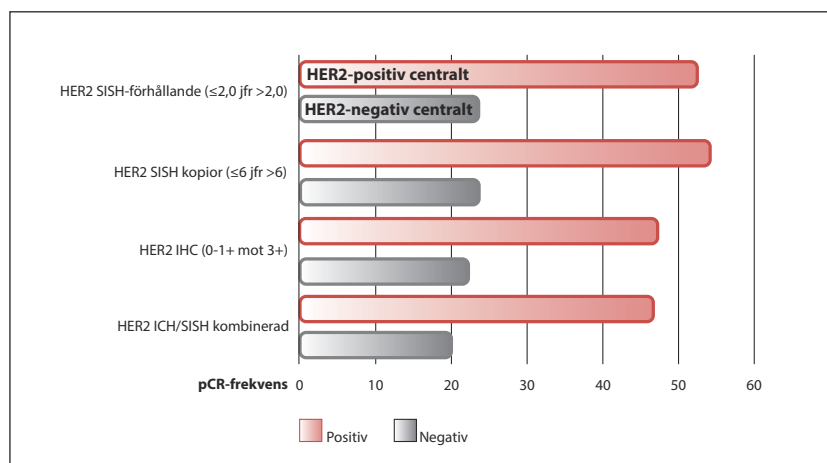
FYLOGENETISKA MODELLER FRÅN MUTATIONSDATA



Figur 4. Fylogenetiska modeller ger information om i vilken ordning tumören och dess metastaser förvärvat sina mutationer. Modellens giltighet bygger på att man har kunnat analysera en representativ del av tumören.

Det finns publicerade data som visar att TP53 ökar i metastasen jämfört med primärtumören. Slutligen visade Per-Eystein spännande data avseende koloncancer med levermetastaser. A Sveen och medförfattare har undersökt 134 levermetastaser från 45 patienter med kolorektal cancer avseende intra-patient inter-metastatisk heterogenicitet. Patienter med låg nivå av heterogenitet uppvisade både signifikant bättre progressionsfri överlevnad och totalöverlev-

KLINISK RELEVANS – JÄMFÖRELSE AV RESPONSRATER VID BEHANDLING MED KEMOTERAPI + TRASTUZUMAB - GEPARQUATTRO-STUDIEN (TUMÖRER MED MOTSA TT HER2-STATUS LOKALT VS CENTRALT LAB).



Figur 5. Patienter vars tumörer bedömdes HER2-negativa vid den lokala testningen men HER2-positiva vid den centrala testningen (brunröda staplar), uppvisade i större utsträckning patologisk komplett respons (pCR) jämfört med patienter tillhörande den andra diskordanta gruppen (HER2-positiv vid lokal testning, men HER2-negativ vid central testning; gråa staplar). Det förväntade utfallet är att patienter med HER2-positiv bröstcancer uppvisar en högre grad av respons. Resultaten är oberoende av HER2-analysmetod; bara silver in situ hybridisering (SISH), bara immunhistokemi (IHC), eller då båda metoderna beaktades för bedömning av HER2-status.



”En ny analys av 18 081 fall från 36 patologilaboratorier visar att 16,7 procent av alla bröstcancerfall är HER2-positiva”, förklarar Carsten Denkert.

nad. Som prognostisk faktor var intra-patient inter-metastatisk heterogenicitet en starkare faktor än sedvanliga kliniskt/patologiska faktorer. Klonal heterogenicitet verkar vara en klar riskfaktor för metastasutveckling och för terapiresistens och definitivt föreligger ett stort behov av mer studier och forskning i ämnet.

av den kliniska HER2-eran 2001 och GEPAR nummer 7 påbörjades 2013. I en meta-analys av studie 3 till och med 7 (1 597 fall) har man undersökt i hur stor utsträckning de lokala HER2-analyserna överensstämde med de centrala. I GEPAR 3 var icke-överensstämmelsen så hög som 52 procent. I GEPAR 4 var det 25 procent som inte överensstämde.



Nexavar® (sorafenib)

10 år sedan första marknadsgodkännande¹

(godkänd för avancerad njurcellscancer 2006)

9 års klinisk användning inom systemisk HCC^{1,3}

(godkänd för levercellscancer 2007)

- Rekommenderad systemisk behandling vid HCC i svenska och internationella riktlinjer²⁻⁴



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

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter

Referenser: 1. Nexavar produktresumé. 2. Levercellscancer, nationellt vårdprogram juni 2015, <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/varldprogram/> 3. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(4):908-43. 4. Verslype C, et al. Ann Oncol. 2012;23 (Supplement 7): vii41-vii48.

Nexavar® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. **Rx. F. Indikationer:** Nexavar är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. Nexavar är även avsett för behandling av differentierad tyroideacancer som är refraktär mot behandling med radioaktivt jod. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna av Nexavar är hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erytrodysestesi), hypertoni, diarré, illamående, kräkningar, obstipation, blödningar, fatigue, smärta, feber, hudutslag, alopeci, viktnedgång, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemism och hypokalcemi. De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedels-inducerad hepatit, blödning och hypertensiv kris. **Varningar:** Nexavar kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Vid behandling av tyroideacancer bör nyttan för den enskilda patienten noggrant bedömas med hänsyn tagen till tumörstorlek, sjukdomssymtom och -progression. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Datum för senaste översyn av SPC:** November 2014. För prisuppgift samt övrig information se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.MKT.08.2015.1744

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

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

Motsvarande siffra för GEPAR 7 var bara 8 procent. I dag överensstämmer alltså 92 procent av HER2-testerna (lokalt och centralt laboratorium), en siffra som är bra men som kan bli ännu bättre. Att rätt analysresultat för HER2 är kliniskt relevant för komplett patologisk respons framkommer tydligt av bilden på sid 38 (figur 5, studie 4). För fallen med diskordant bedömning av HER2-status (lokal jämfört med central bedömning) följde det kliniska utfallet den centrala testningen.

– Om man ställer frågan till en onkolog hur stor procent av alla bröstcancerfall som är HER2-positiva får man divergerande svar, allt från 12 till 25 procent.

Carsten Denkert presenterade resultat från en stor undersökning, baserad på 18 081 fall från 36 patologi-laboratorier. Här var 16,7 procent HER2-positiva.

Carsten Denkert tillmäter Tumör-Infiltrerande Lymfocyter (TIL) i och i anslutning till tumörvävnad stor betydelse för prognos och har en förhoppning att TIL skall utvecklas till en pålitlig biomarkör. Riklig förekomst av TIL ökar sannolikheten för patologisk komplett respons (pCR) vid neoadjuvant bröstcancerbehandling. Om rikligt med TIL responderade 40 procent med pCR och om inga TIL bara 7,2 procent (814

patienter i GEPAR 3). I NeoALTTO och GEPAR 4 och 5 fann man att TIL och neoadjuvant respons är av varandra oberoende prognostiska faktorer.

Carsten Denkerts tankar om klinisk nytta av TIL var som följer: Immunologiska signaler är starka och lätta att detektera men idag har man ingen klinisk nytta av det. I GEPAR 6 där trippelnegativa brösttumörer behandlades neoadjuvant med carboplatin fann man hög andel pCR i de TIL-rika tumörerna. Detta borde undersökas i andra studier där man ger platinumdroger till trippelnegativ bröstcancer som i GEPAR 8 där en dosjusterad carboplatinbehandling gavs. I den lilla finska adjuvanta HER2-studien FinHer såg man samband mellan TIL och effekt av trastuzumab. Att prediktera respons av immunologiska behandlingar är kanske det mest intressanta forskningsfältet och ligger onekligen i tiden nu när PD1-hämmarna gör sitt intåg även i bröstcancerbehandling. Gensignaturstudier visar på korrelation mellan immunologiska gensignaturer och TIL och att det har betydelse för respons (GEPAR 6). Flera olika immunmarkörer var signifikant associerade med ökad pCR (figur 6).

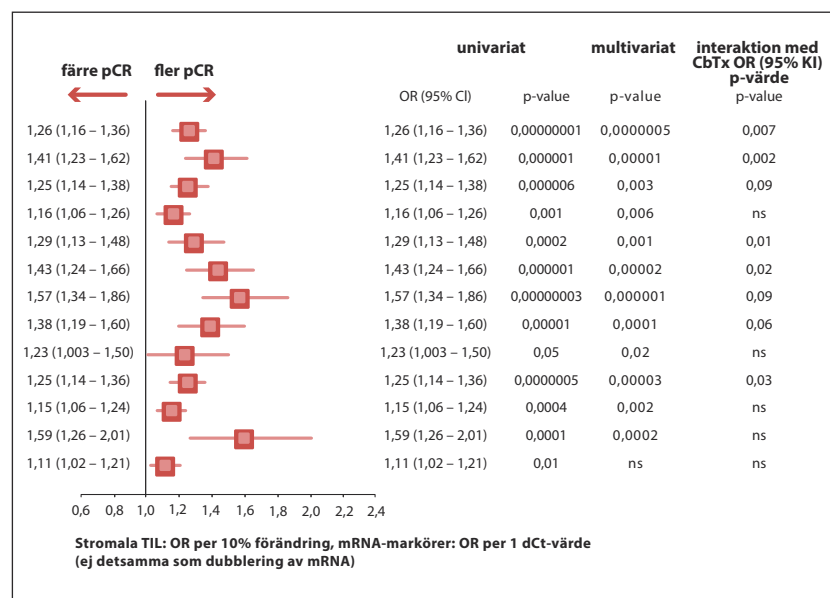
I fas I-studien KEYNOTE 012 gavs en PD1-hämmare till kvinnor med

tungt behandlad spridd trippelnegativ bröstcancer. Overall response rate var 18,5 procent. Studien har väckt förhoppningar och nu pågår nya KEYNOTE-studier både som neoadjuvant och metastatisk behandling. Den första studie som kombinerade cytostatika (nabpaclitaxel) med en immuncheckpointhämmare vid spridd trippelnegativ bröstcancer presenterades i San An-



”Drogresistens kan uppstå från tumörcellkloner som redan finns vid diagnos”, förtydligar Olli Kallioniemi.

IMMUNMARKÖRER SIGNIFIKANT ASSOCIERADE MED ÖKAD PCR (GEPAR 6, n=481)



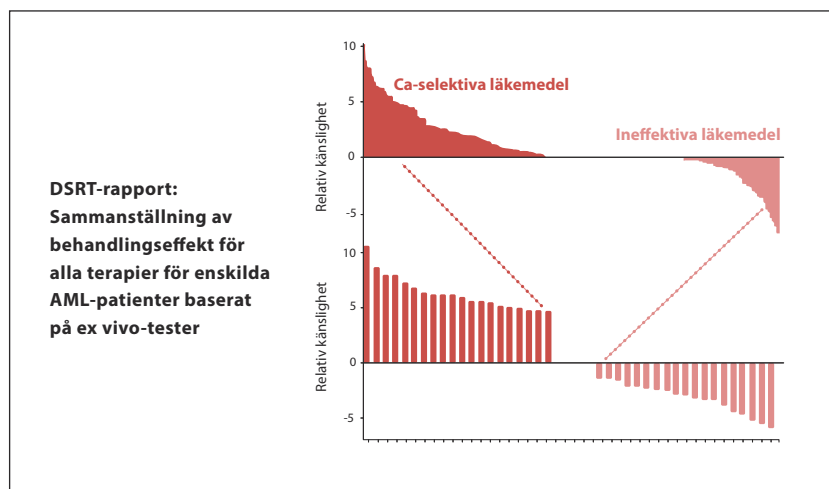
Figur 6: Olika typer av immunmarkörer, som uppvisar en positiv association till pCR (patologisk komplett respons). OR= odds ratio; 95 % KI=95 %-igt konfidensintervall. Alla markörerna är signifikanta för OR i univariata analyser och alla utom CD21 även i multivariata analyser.

tonio 2014 (interimsdata) och visade överraskande goda resultat; objektiv respons 41 procent (24 patienter). Carsten Denkerts ”take home message” var som följer – det finns bevis för att en subgrupp av brösttumörer (speciellt HER2-positiva och trippelnegativa) är immunogena. Väl-designerade biomarkörstudier behövs! Biomarkörer som är tänkbare är TIL, immunologiska gen-expressionssignaturer, PD1, PD-L1, neoepitopsignaturer och TCR-sekvensering.

RENÄSSANS FÖR DROGKÄNSLIGHETS-TESTER?

Olli Kallioniemi är direktör för Science for Life Laboratory (SciLifeLab), professor i molekylär precisionsmedicin vid Karolinska Institutet och knuten till Institutet för molekylärmedicin Finland (FIMM) där han tidigare var direktör. Olli leder forskningen med

SENSITIVITETSPROFILER FRÅN PATIENTENS CANCERCELLER SOM TESTATS EX VIVO MOT ÖVER 500 LÄKEMEDEL.



Figur 7. Här visas effekten av olika läkemedel mot celler som testats ex vivo från en patient med AML. Droger med känslighet specifikt mot cancercellerna visas i rött, ordnade i minskande grad av känslighet, medan blå staplar hänvisar till läkemedel som har större effekt på friska celler och därmed kan påvisa större toxicitet hos patienten och mindre effekt mot sjukdomen.

syfte att hitta cancerbehandlingar som är målsökande och skräddarsydda för patienter (personalized/precision cancer medicine, PCM).

Syftet med PCM är att samla, sammanföra och använda stora mängder molekyldata från tumörer för att bättre förstå varför individer responderar olika på terapier. Med hjälp av de molekyllära profilerna ska PCM ge bättre information om lämplig terapi för en viss patient. SciLifeLab har en otrolig kapacitet, man sekvenserar över 100 hela mänskliga genom per vecka. En fantastisk ny teknik har utvecklats i Joakim Lundebergs forskningsgrupp där man ur ett histologiskt vävnadspreparat kan avläsa var gener uttrycks och därmed få en alldeles unik inblick i mångfald och expressionsmönster från celltyperna i de olika delarna av tumören (Ståhl PL et al. Science, 2016). Läs mer om detta i reportaget på sidan 70 i detta nummer av Onkologi i Sverige.

På labbet i Helsingfors, och nu också i Stockholm, testas patienters tumör-celler ex vivo mot ett stort antal droger (525 olika) för att generera en patient-specifik läkemedelsprofil. Olli visade ett intressant exempel med en refraktär ALL och CML med BCR-ABL gene fusion där läkemedelsprofilen visade känslighet mot axitinib (Pemovska et al. Nature, 2015). Patienten fick drogen

och tumörcellerna försvann helt i tre månader. Läkemedelstestningen kan även ge resultat för fungerande läkemedelskombinationer och Olli presenterade ett annat exempel – en patient med AML som behandlades enligt ex vivo-läkemedelstestningen och som responderade på temsirolimus i kombination med dasatinib (Pemovska et al. Cancer Discovery, 2013). Läkemedelskänslighetstester är inget nytt, det har gjorts tidigare men med få framgångar.

Chansen att lyckas nu är större med målsökande droger och speciellt med hematologiska maligniteter som lämpar sig bra för ex vivo-testning. Tidigare testade man mest vävnadstumörer och fokuserade på ett fåtal kemoterapeutiska läkemedel. Cellkulturtekniken var inte lika utvecklad, man använde inte molekyldata och analyserna var undermåliga. Idag har man bättre, representativa cellkulturer, man testar samtidigt över 500 läkemedel och jämför resultaten mot friska celler. Man integrerar även data från genom och andra systembiologiska profileringsmetoder och får därmed en djupare molekyllär inblick i tumören. Nu strävar man mot att ta upprepade prover från samma patient och har därmed helt andra möjligheter att analysera resultaten. Resultaten av det patientspecifika läkemedelstestet kan presenteras i enkla stapel-

diagram som illustrerar vilka droger som är effektiva för tumörcellerna och vilka som visar mera känslighet i friska celler och skulle därför exkluderas från behandlingen (figur 7).

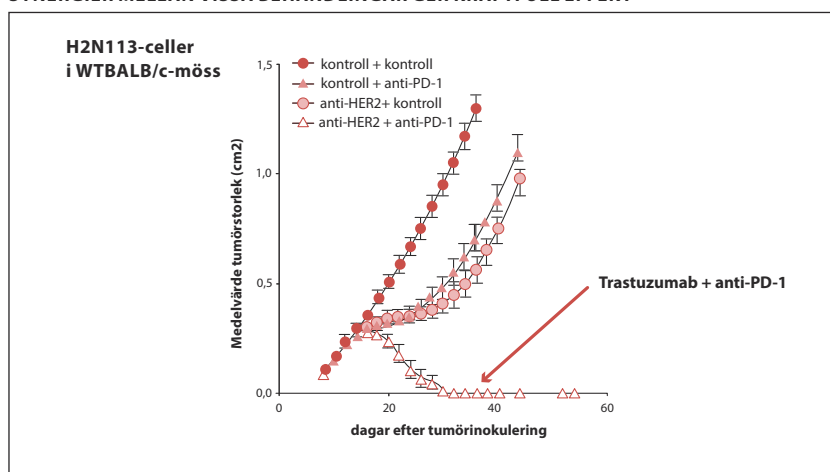
Utöver test av läkemedelskänslighet är det viktigt att följa upp utvecklingen av olika cancercellspopulationer som uppkommer med gensekvensering både före, under och efter behandlingen. När behandlingen fallerar finner man ofta att cellklonerna som orsakat resistens redan fanns från början, innan terapin startade. För att finna dessa kloner gör man i Ollis grupp så kallad ultradep genomsekvensering för att identifiera heterogeniteten i cancerceller hos patienten och hur den förändras under pågående behandling.

– Drogresistens kan uppstå från tumörcellkloner som redan finns vid diagnos, påpekade Olli Kallioniemi.

Hans grupp jobbar även för att tillämpa läkemedelstestning av vävnadstumörer och han nämner ovarialcancer som ett exempel där test har utförts på celler från ascitesvätska. Resultaten har kunnat användas i behandling för en patient med Erbb3-aktivering, vilket innebar en möjlighet att behandla med HER2-EGFr-blockad. För skeptiker av läkemedelskänslighetstester återstår att följa utvecklingen och se vad framtiden kommer att visa.

Hervé Bonnefoi, professor, Bergonie Institutet, Universitetet i Bordeaux, är i bröstcancersammanhang en välkänd person som genomfört många viktiga prövningar. Själv hade jag förmånen att rekrytera patienter till den så kallade P53-studien, en tidig neoadjuvant prövning som Hervé var ansvarig för. Nu inledde han med att tala om Precision Medicine, den term som man använder för att beskriva behandling som styrs av molekyllära fynd. För bröstcancer finns idag bara ER och HER2 för beslut om behandling. Tanken att behandla patienterna med monoterapi riktad mot en speciell mutation kommer dock sannolikt aldrig att fungera på bröstcancer. Många genförändringar är inte onkogenetiska "drivers". Det finns många segment med ovanliga mutationer i bröstcancer. Tumörheterogeniteten är påtaglig. I studien SAFIR 01 där 18 franska center ingick undersöktes kvinnor med spridd bröstcancer. Alla upp-

SYNERGIER MELLAN VISSA BEHANDLINGAR GER KRAFTFULL EFFEKT

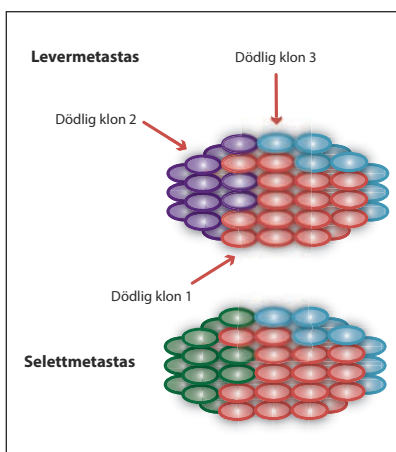


Figur 8: Anti-HER2-behandling och en PD1-hämmare i kombination ger en påtagligt större minskning av tumörstorleken jämfört med om behandlingarna ges var för sig. X-axeln representerar dagar efter att tumörceller injicerats på möss och y-axeln representerar tumörstorleken i cm².



”För att överkomma alla hinder avseende precisionsmedicin behövs nationella och internationella program”, anser Hervé Bonnefoi.

SAFIRS ARBETSHYPOTES: KAN VI HITTA EN DÖDLIG KLON MED EN ENDA BIOPSI OCH BEHANDLA DEN?



Figur 9: I behandlingssyfte vore det önskvärt att genom en enda biopsi kunna identifiera en farlig klon och behandla den.

visade stabil sjukdom eller respons på konventionell behandling och alla hade metastaser som kunde biopseras. Metastasmaterialet genomgick helgenomsekvenser och med ledning av denna analys identifierade man genomförändringar där man hade tillgång till en riktad behandling. Man utgick från 403 patienter. Tillräckligt med DNA för analys fick man från 299 patienter. Hos 195 av dessa fanns genomförändringar där man hade tillgång till mål-

inriktad behandling. 52 fick målinriktad behandling och 13 av dessa uppvisade stabil sjukdom i minst 16 veckor.

I SAFIR 02-studien ger man efter sedvanlig terapi målinriktad behandling om relevanta genförändringar kan identifieras. Primärt mål är att undersöka om tillägget av målinriktad behandling ger längre progressionsfri överlevnad. Denna studie pågår. I en annan liten fas II-studie identifierades target för dovitinib, lucitanib. Ingen av

de ingående patienterna uppvisade ett objektivet svar (overall response) men tre patienter hade klinisk nytta av behandlingen. Hervé presenterade ett patientfall med initialt hormonreceptorpositiv och HER2-negativ sjukdom. Bröstcanceren recidiverade under hormonterapi med levermetastaser – patienten fick två linjers hormonbehandling och fem linjers kemoterapi. Molekylär analys utförd på metastas visade på HER2 L869Q-mutation utan amplifiering och CDH1-R63-mutation. Patientens behandling med kapecitabin och lapatinib och responderade kraftfullt på terapin och står efter ett år fortfarande på samma behandling. Det finns en rationell för att kombinera olika strategier som målsökande behandlingar och immunterapi, exempelvis anti-HER2-behandling och en PD1-hämmare gav en kraftfull effekt när de testades tillsammans i musmodeller (figur 8).

I en nystartad studie (IBCSG och BIG) PANACEA kombinerar PD1-hämmare och trastuzumab för patienter som är resistent mot trastuzumab, ett positivt svar kan komma att betyda mycket för behandling av HER2-positiv bröstcancer. Hervé avslutade med att diskutera tumörernas heterogenitet och glädjande var att han visade svenska Linda Lindströms bild på hur tumörerna kan ha andra egenskaper i metastaserna jämfört med primärtumören. Det har också visat sig att metastasen i sig kan vara heterogen med flera letala kloner. Denna heterogenitet är viktig att fånga upp vid provtagning. En arbetshypotes för SAFIR-studien: Är det möjligt att identifiera en letal klon med en biopsi och behandla den? (figur 9).

I studien SoFEA fann man potentiell klinisk nytta av att testa för ESR1-mutation (ESR1 = genen som kodar för östrogenreceptorn, ER). Hade tumören den mutationen fick man ingen effekt med exemestan (aromatshämmare), men däremot med fulvestrant (antiöstrogen).

– För att överkomma alla hinder avseende precisionsmedicin behövs nationella och internationella program, fastslog Hervé Bonnefoi. Man behöver kombinera terapier, identifiera mekanismer som driver tumörutvecklingen (drug targetable drivers) samt vidareut-



Symposiet Nordic HER 2 – state of the art lockar alltid många diskussionslystna besökare. Här är det Klaus Pantel som på ett stimulerande vis föreläser om cirkulerande tumörceller.

veckla och få tillstånd att använda droger som riktas mot ovanliga genomiska segment. Först när man kommit en bit på väg blir det aktuellt att ge sig i kast med tidig icke generaliserad bröstcancer.

INTRESSANTA FALLBESKRIVNINGAR

Efter dessa fem faktsäckade fördrag diskuterades några fall ur verkliga livet. Michael Anderson inledde med en fallbeskrivning av en 50-årig kvinna som opereras för en bröstcancer, ER-negativ med körtelmetastaser. Fick adjuvant FEC och lokoregional strålbehandling. Efter ett och ett halvt år recidiv i fossa supraclav i strålbehandlat område. Fick gemzitabin/docetaxel. Efter två år le-

vermetastaser. Biopsi av dessa visade på ER-negativ och HER2-positiv sjukdom. Fick då vinorelbin och trastuzumab. Enda toxicitet var trötthet grad I. CT efter fyra år visade partiell respons i levern och komplett respons i körtlarna. Man fortsatte då med enbart trastuzumab. Efter åtta och ett halvt år utfördes RF (radiofrekvensbehandling) Hon genomgick kirurgi av levermetastaser och PAD från dessa visade bara fibros. Idag efter 16 år står hon fortfarande på trastuzumab och anger som enda biverkan sämre naglar.

Frågan till auditoriet var hur ni skulle göra i en sådan här situation. Här gick meningarna isär och konsensus

om hur ett fall av denna typ skall hanteras kom inte fram. Hälften tyckte man kunde sluta med trastuzumab och hälften ville fortsätta. Alla som är kliniskt verksamma har liknande fall och känner osäkerhet om vad som är bäst för patienten. Personligen tycker jag att patientens åsikt om behandlingen är oerhört viktig. Om en patient är i en sådan situation som hon i fallet och vill själv fortsatt få trastuzumab skulle jag inte tveka att ge henne det.

Symposiet, som stöds av Roche, arrangerades den 2 september 2016.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON



Jag vet vad jag inte vet

Jag började med kirurgi som AT-läkare 1972, och har i stort hållit fast vid den inriktningen, vilket innebär att jag varit kirurg i 44 år nu. Fyrtiofyra år var en otänkbar lång tid för 44 år sedan och den är svårtänkbar också idag. Under alla dessa år har jag haft en stor del av min glädje i att få vara läkare och kirurg och det är en betydande del av min identitet. Visst skulle jag kunna presentera mig som orkidéexpert, sexbarnspappa, Elfsborgare eller som boende på Österlen, men jag skulle nog i så fall helst göra det tillsammans med "... och jobbar som kirurg." Läkarvärvet har bjudit på några riktiga dalar och på ofattbara höjdpunkter, men mest av allt har det varit vanliga dagar.

Vanliga dagar består av möten med vanliga patienter – och kolleger (där räknar jag idag in både läkare och sjuksköterskor; för 44 år sedan förstod jag däremot inte helt att jag alltid arbetar tillsammans med sköterskekollegerna) – och de flesta patienter har vanliga sjukdomar. Även för en kirurg är mötet med de vanliga patienterna det som gör arbetet viktigt – truistiskt skulle jag kunna säga att utan patienterna hade mitt arbete saknat innehåll. Även om jag träffar en patient var femtonde eller var tjugonde minut så förstår jag att dessa minuter är viktiga för den patient jag har framför mig; kanske kan det till slut visa sig att min anamnesupptagning, min undersökning och mina beslut betydde liv eller död för patienten. Mycket, mycket vanligare har det naturligtvis varit att jag kunnat avfärda besöket med "du är frisk", "det du söker för är inget du behöver oroa dig för." Min kunskap har varit viktigt för många.

Min kunskap – som med åren kompletterats med alltmer erfarenhet – är viktig för mig själv också. Jag tycker så mycket om att veta, och kan ibland i patientsituationen inte låta bli att förklara fakta och sammanhang som en riktigt god lärare och ibland – inför kolleger och de närmsta anhöriga – som en typisk besserwisser, som inte kan sluta att tala om allt vad jag vet. Jag måste då och då hålla tillbaka min glädje över att tala om att jag vet, men blir å andra sidan

alltid glad när någon frågar mig om något jag vet. Om jag inte vet kan jag nästan alltid säga var man skall leta efter svar på frågan, och inte sällan skyndar jag mig tillbaka till bokhyllan eller datorn för att kontrollera mitt svar eller att ta reda på mer runt frågeställningen. All ny kunskap hälsas med glädje, den ger mitt liv kvalitet.

Jag tycker om att tänka mig kunskapen som ett stort klot, där allt jag vet finns samlat inuti och det jag inte vet finns utanför. Inte nog med att mängden inuti bollen bara är en liten del jämfört med det som finns utanför – jag vet inte ens hur stor rymden utanför är. Den känns oändlig eller åtminstone ofattlig och ofattligt stor. Lite kan min okunskap liknas vid jordklotet ute i evighetens rymd där vetenskapsmännen (och -kvinnorna!) ibland rapporterar om en ny stjärna eller ett nytt solsystem trillioner (av någon sort) bort. Jag bryr mig faktiskt inte om deras remarkabla nyheter – jag har nog av det jag kan försöka förstå i min närhet – men det ger mig en uppfriskning av min kunskap om att jag vet så lite. Metaforen med kunskapen som ett klot beskriver också väl att ju mer jag vet, desto mer förstår jag att jag inte vet. Klotets gräns – kanske som gummit i en stor ballong eller som lädret i en fotboll – representerar just det jag inte vet, samtidigt som jag tydligt ser var den gränsytan går. Ju mer jag vet (ju större klotet är), desto mer vet jag att jag inte vet (klotets yta blir större) och min kunskap gör att jag kan inse skillnaden.

Då måste jag också buga mig i vördnad för min hjärnas fantastiskhet; den vet nämligen också vad jag inte vet. Jag tänker mig kunskapen ("minnet") som en byrå med många lådor i. Jag börjar alltid leta i den översta lådan och hittar jag inte vad jag letar efter så går jag vidare till nästa och så vidare. I den första lådan hittar jag allting omedelbart och jag kan ge svar i ett löpande samtal utan att anstränga mig. I den andra lådan hittar jag en del av det som kan användas i en frågesport: Om jag bara får koncentrera mig en liten, liten stund så hittar jag vad jag letar efter. Att

hitta något i lådorna längre ner tar längre tid, och det händer att efter många timmar – kanske när jag just lagt mig på kvällen – att jag kommer på ett ord eller ett namn: Heureka! Men det mest fantastiska är att min hjärna direkt kan säga till mig: "Detta vet jag inte!" Jag kan klart veta att även om jag tänker aldrig så länge så har jag inte den kunskapen; det är inte så att jag glömt just den kunskapen, den finns inte i någon byrålåda alls. Jag tycker att det är en fantastisk hjärnfunktion att den hjälper mig att veta vad jag inte vet.

Som ung var jag rädd att visa min okunskap – jag trodde att jag i min läkarroll (och papparoll och i många andra roller) måste kunna "allt". Idag kan jag mycket, mycket mer och det är sannolikt skälet till att jag kan säga både till mig själv och till andra att "det vet jag inte, jag har inte ens en aning." Jag kan säga det utan att känna mig dum och jag kan känna att jag har hela min självkänsla och prestige kvar trots att jag förklarat mig okunnig. Om jag till mina yngre kolleger kunde förmedla en liten, liten del av förmågan att kunna förklara sig okunnig utan att tappa prestigen skulle jag bli glad. Jag ser då jag instruerar på akutmottagningen eller andra ställen så många av de yngre som lider av att tro att de är de enda som inte kunde detta eller detta, och jag förstår att de inte alltid kan särskilja var deras egen gräns går mellan att veta och att inte veta. I andra änden av spektrat ser jag äldre (ibland kronologiskt ganska unga, fast äldre mentalt) som fått fina titlar och som då tror att de vet allting; deras stolthet har lagt sig som en hinna över ögonen så att de inte ser sin egen okunskap. Även när det gäller kunskap och okunskap är en viss ödmjukhet vacker.

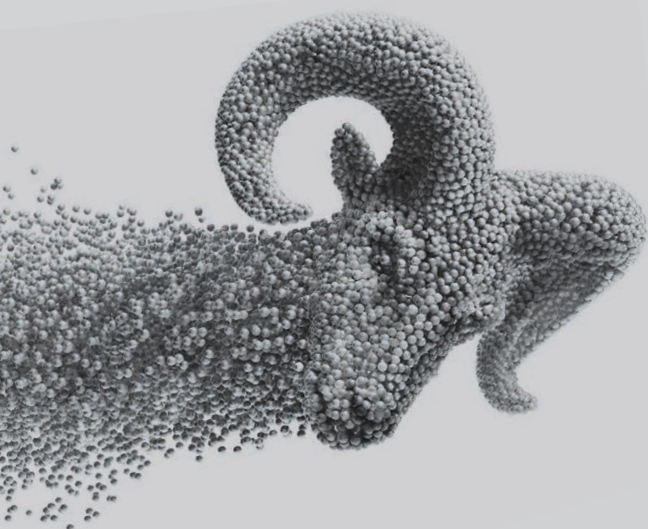
Jag är så oändligt glad för allt jag vet – men jag är också nästan lika glad åt att veta vad jag inte vet! Och jag tänker försöka utvidga mitt kunskapsklot så länge jag fungerar.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
PROFESSOR EMERITUS
OCH MED ÅREN ALLT MER
KUNSKAPSGIRIG



NYTT LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV PANKREASCANCER

ONIVYDE® (liposomalt irinotekan) – i kombination med 5-FU/LV*
– för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas hos
patienter som progredierat efter en gemcitabinbaserad behandling.¹



- Onivyde förlängde medianöverlevnaden med 45% jämfört med enbart 5-FU/LV* (6,1 vs 4,2 mån, $p=0,0122$; $HR=0,67$)²
- Patienters livskvalitet bibehölls jämfört med enbart 5-FU/LV^{2*}
- Väldefinierad säkerhets- och tolerabilitetsprofil²

ONIVYDE (liposomalt irinotekan)

förlänger exponeringen av aktiv metabolit i tumören jämfört med konventionell irinotekan.¹



*5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV)

ONIVYDE, irinotekan-hydrokloridtrihydrat (liposomalt irinotekan), ATC-kod L01XX19. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ONIVYDE är indicerat för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. Kontraindikationer: Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6). Rx. EF. Datum för senaste översyn av SPC 2016-10-14. För ytterligare information www.fass.se.

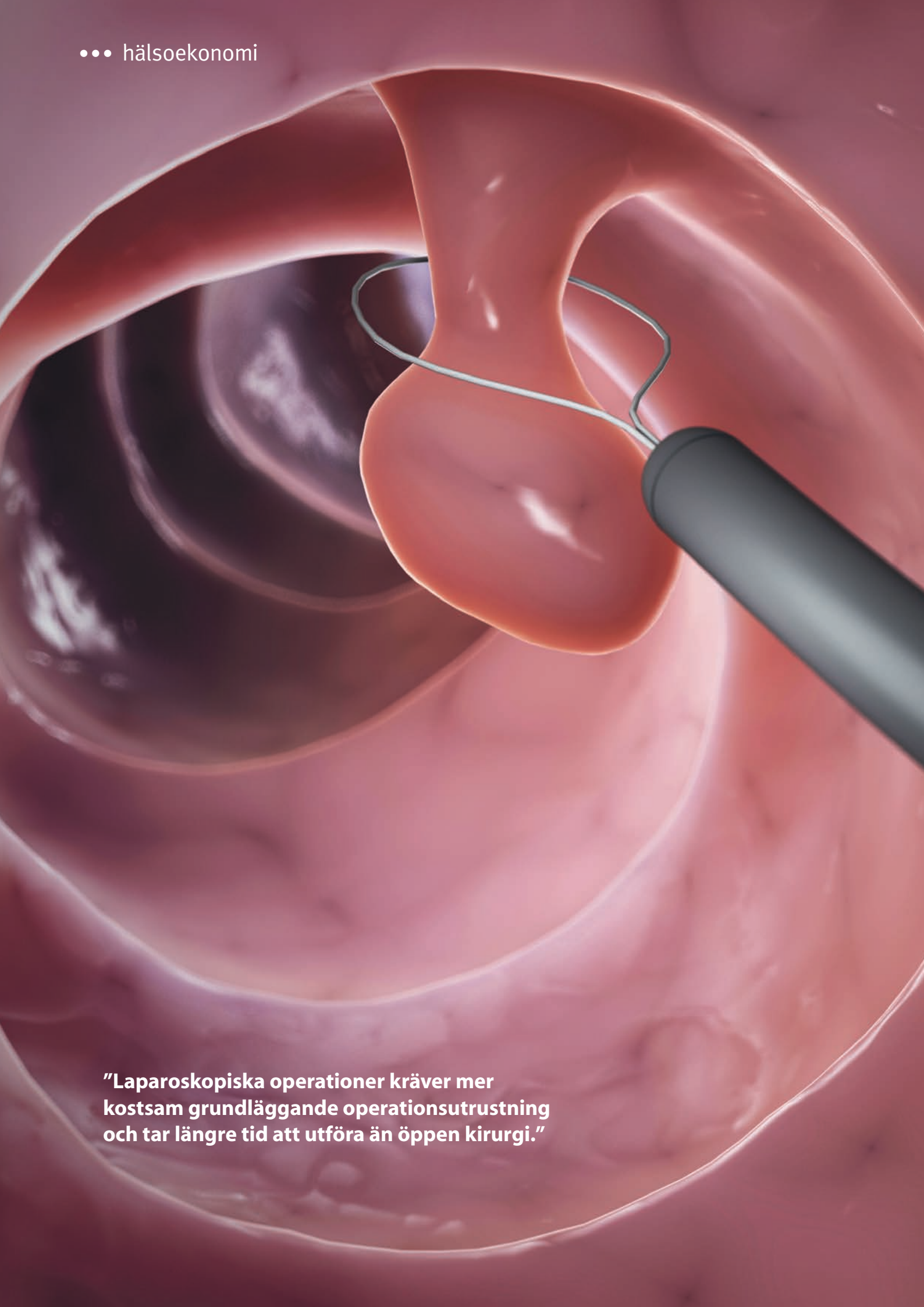
Referenser: 1. Produktresumé Onivyde. www.fass.se 2. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:545–557.



Vasagatan 7, 111 20 Stockholm
Tel. +46 8 544 964 00
info.sweden@shire.com



onivyde
pegylated liposomal irinotecan
hydrochloride trihydrate



**"Laparoskopiska operationer kräver mer
kostsam grundläggande operationsutrustning
och tar längre tid att utföra än öppen kirurgi."**

HÄLSOEKONOMISK UTVÄRDERING AV COLOR II-STUDIEN:

LAPAROSKOPI SIGNIFIKANT DYRARE ÄN ÖPPEN OPERATION

Laparoskopisk kirurgi är mer kostsam än öppen kirurgi vid ändtarmscancer vid 28 dagar såväl som tre år efter operationen – detta ur hälso- och sjukvårdens perspektiv. För att utvärdera samhällets kostnader är det viktigt att sjukskrivningskostnaden utreds i ett större material för att upptäcka reella skillnader mellan teknikerna och inkludera alla kostnader där skillnader mellan grupperna kan förväntas. Det skriver hälsoekonomen **Jacob Gehrman** i en sammanfattning av en hälsoekonomisk utvärdering av COLOR II-studien.

Hälsoekonomisk utvärdering är ett av verktygen för att bistå beslutsfattare att fatta kloka och rationella beslut angående vilka nya behandlingar som skall införlivas i den kliniska vardagen. En hälsoekonomisk analys syftar till att sammanväga den extra kostnaden av en ny behandling med den extra nyttan den kan ge patienterna. Detta för att försäkra att våra gemensamma resurser inte används suboptimalt.

Den randomiserade internationella kliniska prövningen COLOR II (COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection)¹ har visat att laparoskopi (så kallad titthålsoperation) vid ändtarmscancer har korttidsfördelar och är säker i jämförelse med traditionell öppen operation. Resultaten upp till 28 dagar efter ändtarmscanceroperationen visade till exempel på mindre blödning och kortare vårdtid. Studien var designad att visa "non-inferiority" och det primära utfallsmåttet för studien, lokalt canceråterfall, föll inom marginalen för "non-inferiority" – således var laparoskopi likvärdig öppen operation. Inte heller överlevnaden efter tre år skilde sig signifikant åt mellan teknikerna. I år publicerades korttidsresultaten från två randomiserade studier, ACOSOG Z6051² samt ALaCaRT³. Dessa lyckades inte etablera "non-inferiority" i utfallen för patologi och adekvat

resektion av tumören. Studierna skiljer sig dock från COLOR II i fråga om valet av primärt utfallsmått, de utvärderar endast kort sikt och patientantalet är mindre.

KOSTSAMMARE OPERATIONSUTRUSTNING

Laparoskopiska operationer kräver mer kostsam grundläggande operationsutrustning och tar längre tid att utföra än öppen kirurgi. Ett antal studier har dock visat att den initialt mer kostsamma laparoskopiska tekniken kan spara in pengarna då operationstekniken ger upphov till mindre trauma hos patienten och därmed snabbare återhämtning i form av kortare vårdtid och mindre omfattande sjukskrivning.

Flertalet studier har undersökt kostnadsskillnader mellan öppen och laparoskopisk kirurgi vid ändtarmscancer, de har dock haft korta tidsperspektiv och inte inkluderat för samhället relevanta kostnader (exempelvis sjukskrivning) vilket har gjort att de är svårbedömda från samhällets perspektiv. Målet med denna studie var att utvärdera kostnaderna från både samhällets och hälso- och sjukvårdens sida. Vidare utvärderades kostnaderna vid 28 dagar respektive 3 år efter indexoperationen. Hypotesen var att laparoskopi initialt skulle vara mer kostsam men att skillnaden mellan teknikerna sedan skulle vara helt borta efter tre år.

	Laparoskopi (n=699)	Open surgery (n=345)
Kön, antal (%)		
Man	448/699 (64)	211/345 (61)
Kvinna	251/699 (36)	134/345 (39)
Ålder, genomsnitt (standardavvikelse), år	66.8 (10.5)	65.8 (10.9)
American Society of Anesthesiologists classification, antal. (%)		
I	156/678 (23)	65/338 (19)
II	386/678 (57)	211/338 (62)
III	131/678 (19)	61/338 (18)
IV	5/678 (<1)	1/338 (<1)
Saknar uppgift	21/699 (3)	7/345 (2)
Body-mass index, genomsnitt (standardavvikelse), kg/m ²	26.1 (4.5)	26.5 (4.7)
Tumörens placering (avstånd från analöppningen), antal (%)		
Övre rektum (10-15 cm)	223/699 (32%)	116/345 (34)
Mellan (5-10 cm)	273/699 (39%)	136/345 (39)
Lägre rektum (<5 cm)	203/699 (29%)	93/345 (27)
Grad av tumörutbredning antal. (%)		
I	201/667 (30)	96/329 (29)
II	209/667 (31)	107/329 (33)
III	257/667 (38)	126/329 (38)
Missing data	32/699 (5)	16/345 (5)

Tabell 1. Kliniska och patologiska karakteristika.

30 SJUKHUS I ÅTTA LÄNDER

Den kliniska studien COLOR II genomfördes på 30 sjukhus i 8 länder mellan åren 2004 och 2010. Patienterna lotades mellan teknikerna och 699 patienter hamnade i den laparoskopiska gruppen och 345 patienter i den öppna gruppen. Studien stratifierades för sjukhus, tumörens placering och preoperativ strålning. Ingen statistiskt säkerställd skillnad observerades för kön, ålder, komorbiditet, BMI, tumörens placering eller cancerstadium (tabell 1).

Resursförbrukningen i den hälsoekonomiska studien samlades in på patientnivå genom "clinical record forms" ett vardera före, under och efter operationen (med händelser upp till 28 dagar efter operationen). Sedan följdes patienterna upp med avseende på canceråterfall, komplikationer, reoperationer och överlevnad med ett CRF per år upp till och med fem år efter indexoperationen.

Hälsoekonomiska utvärderingar såsom kostnadseffektsanalys visar kostnaden för ytterligare en enhet effekt (såsom kostnad per vunnet levnadsår, kostnad per undviken komplikation) eller kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). I COLOR II fann man ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan teknikerna rörande överlevnad eller hälsorelaterad livskvalitet och därför var kostnadsanalys snarare än kostnadseffektsanalys den lämpliga analysformen. Metoden innebär att man jämför kostnaderna för två alternativ när effekterna dem emellan är likvärdiga.

"I denna hälsoekonomiska utvärdering var öppen operation signifikant billigare än laparoskopisk operation för samhället 28 dagar efter indexoperation, men skillnaden var inte längre statistiskt säkerställd vid 3 år."

KLINISK RESURSFÖRBRUKNING

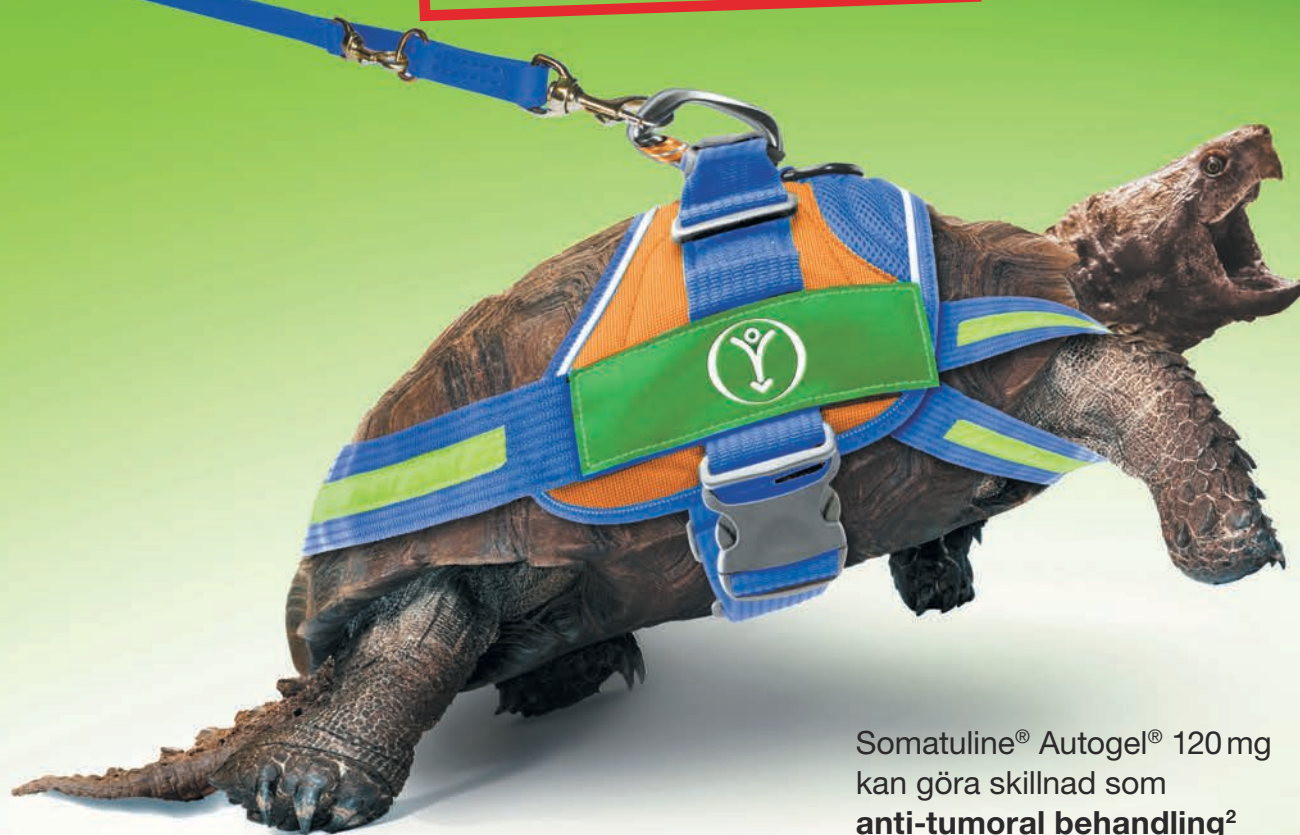
Resursförbrukning som inte samlades in i COLOR II men behövdes för studien (den grundläggande laparoskopiska utrustningen, kirurgiska instrument, anestesitid och tid på uppvakningsavdelning) estimerades genom att använda andra källor.

Den grundläggande laparoskopiutrustningen samt kirurgiska instrument som användes vid operationen av ändtarmscancer fastställdes av erfarna kolorektalkirurger. Anestesitiden och tid på uppvakningsavdelningen samlades in för COLOR II-patienter som opererades på Sahlgrenska Universitetssjukhuset (105 patienter). Förhållandet mellan operationstiden (från att snitt läggs tills såret är igensytt)

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

och anestestiden estimerades och applicerades sedan på samtliga patienter i COLOR II. Den genomsnittliga tiden på uppvakningsavdelning räknades ut, en per teknik och extrapolerades sedan till alla patienter.

Sjukskrivning samlades in för svenska COLOR II-patienter (251 personer) och det genomsnittliga antalet sjukskrivna dagar per teknik räknades ut. Sedan extrapolerades dessa två värden till patientnivå för den internationella kohorten i COLOR II.

ENHETSKOSTNADER FRÅN SVENSKA KÄLLOR

Priser som upphandlats av Västra Götalandsregionens användes för den grundläggande laparoskopitrustningen samt de kirurgiska instrumenten. Kostnaden per minut för operationstid, anestestid och tid på uppvakningsavdelning hämtades från en tidigare hälsoekonomisk studie av koloncancer (COLOR II:s föregångare COLOR⁴). Enhetskostnader för stomiartiklar togs från apotekens utpris (AUP). Typ av reoperation i COLOR II matchades med samma typ av reoperation i SKL:s databas för kostnad per patient (KPP) och sedan räknades en genomsnittlig kostnad av dessa fram och användes som enhetskostnad i studien. Fördelen med detta var att kostnaden för dessa dyra och sällsynta händelser baserades på ett mycket större urval och reducerade där med variabiliteten. Kostnaden per sjukskriven dag räknades fram genom att använda den genomsnittliga månadslönen i Sverige (plus arbetsgivaravgift och tjänstepensionskostna-

der) dividerat med antalet arbetsdagar under samma år.

Alla enhetskostnader som var äldre än 2013 års priser inflationsjusterades med hjälp av konsumentprisindex från Statistiska centralbyrån.

HÖGRE KOSTNAD FÖR LAPAROSKOPI

I den hälsoekonomiska studien inkluderades 699 patienter i den laparoskopiska gruppen och 345 patienter i den öppna. Kliniska karakteristika skiljer sig inte signifikant åt vid studiens start (tabell 1). Den genomsnittliga kostnaden per resursförbrukning finns i tabell 2.

Från samhällets sida är skillnaden i genomsnittlig kostnad per patient och grupp efter 28 dagar i likhet med motsvarande siffra för hälso- och sjukvården vid samma tidpunkt (12 063 kr, 95 % konfidensintervall: 3 469 till 20 657). Skillnaden är inte längre statistiskt signifikant vid tre år efter primäroperationen (4 453 kr, 95 % konfidensintervall: -37 776 till 46 682). Alla resultat från samhällets sida finns i tabell 3.

Den genomsnittliga kostnaden per patient för hälso- och sjukvården fram till och med 28 dagar efter operationen är signifikant högre för den laparoskopiska gruppen (105 694 kr) än för den öppna (93 253 kr), och ger en skillnad på 12 440 kr (95 % konfidensintervall: 3 469 till 20 657). Efter tre år har skillnaden ökat till 25 107 kr (95 % konfidensintervall: 9 948 till 40 267). Resultat för hälso- och sjukvårdsperspektivet återfinns i tabell 2.

	Genomsnittlig kostnad laparoskopi	Genomsnittlig kostnad öppen	Skillnad (laparoskopi-öppen)
Laparoskopisk utrustning	1828	0	1828
Kirurgiska instrument	12793	5716	7078
Knivtid	17429	14078	3351
Anestesitid	10067	8423	1644
Tid på uppvakningsavdelning	6994	7431	-437
Vårdtid			
28 dagar	39923	41889	-1966
3 år	44268	46359	-2091
Förbrukning av stomimaterial			
Ileostomi 28 dagar	805	828	-23
Ileostomi 3 år	6970	6128	842
Kolostomi 28 dagar	1131	953	178
Kolostomi 3 år	42463	32819	9644
Reoperation			
28 dagar	15615	14327	1289
3 år	38442	34674	3768
Sjukskrivning			
28 dagar	12296	12673	-377
3 år	148474	169129	-20655

Tabell 2. Genomsnittlig kostnad per operationsteknik och patient för varje resursförbrukning.

	Laparoskopi	Öppen	Skillnad i genomsnittlig kostnad (laparoskopiöppen)	95% konfidensintervall		P-värde*
Genomsnittlig kostnad 28 dagar	117 990	105 926	12 063	3 469	20 657	0,006
Genomsnittlig kostnad 3 år	328 818	324 365	4 453	-37 776	46 682	0,836
Genomsnittlig kostnad 28 dagar (exkl. stomikostnader)	116 053	104 145	11 909	3 341	20 477	0,007
Genomsnittlig kostnad 3 år (exkl. stomikostnader)	279 385	285 419	-6 034	-47 300	35 232	0,774

Tabell 3. Kostnader för samhället.

”För att utvärdera samhällets kostnader är det viktigt att sjukskrivningskostnaden utreds i ett större material för att upptäcka reella skillnader mellan teknikerna och inkludera alla kostnader där skillnader mellan grupperna kan förväntas.”

I känslighetsanalyser påverkas resultatet inom 28 dagar från båda perspektiv mest om vårdtiden ändrades med 30 %. Motsvarande resultat vid 3 år influeras av en ändring om 30 % i sjukskrivning. Incidensen av kolostomier (när innehållet i tjocktarmen leds upp till en påse på magen) och sjukskrivning hade en betydande inverkan på resultatet i studien.

Vid en noggrannare analys av de svenska patienterna visade det sig att patienter i den öppna gruppen var äldre och därför var färre patienter kandidater för sjukskrivning än i den laparoskopiska gruppen. Dessutom dog sjukskrivna patienter i den laparoskopiska gruppen tidigare.

Vad gäller kolostomier så var fler patienter i den laparoskopiska gruppen opererade med abdominoperineal resektion vid indexoperationen och dessutom hade denna subgrupp längre överlevnad (ej signifikant) än motsvarande i den öppna gruppen vilket gjorde att kolostomierna kostade betydligt mer i den laparoskopiska gruppen.

På grund av skillnaderna i sjukskrivning och kolostomier, som antagligen berodde på att informationen samlades in för subgrupper i COLOR II, påverkades resultatet mycket på grund av slumpen. Vi valde således att göra analyser där först den ena, sedan den andra, samt båda variabler utelämnades. På kort sikt gör detta ingen större skillnad då både kolostomier och sjukskrivning kostar förhållandevis lite per dag och därför ackumuleras under tid. Vid tre år var den genomsnittliga kostnaden per patient och teknik för hälso- och sjukvården när stomikostnaden utelämnades 14 621kr

(95 % konfidensintervall: 1 761 till 27 480). Motsvarande resultat från samhällets sida visade en skillnad om -6 034kr (95 % konfidensintervall: -47 300 till 35 232). Resultatet från hälso- och sjukvårdens sida är även per definition utan sjukskrivning och speglar därför även resultatet utan både sjukskrivning och stomikostnader.

TIDIGARE STUDIER DRAR OLIKA SLUTSATSER

I denna hälsoekonomiska utvärdering var öppen operation signifikant billigare än laparoskopisk operation för samhället 28 dagar efter indexoperation, men skillnaden var inte längre statistiskt säkerställd vid 3 år. Laparoskopi var signifikant dyrare för hälso- och sjukvården såväl 28 dagar som 3 år efter indexoperation.

Det finns en del tidigare hälsoekonomiska studier inom området laparoskopi och öppen kirurgi vid ändtarmscancer men de drar olika slutsatser. I en engelsk studie av Franks och kollegor⁵ där man rapporterade kostnader från indexoperationen och tre månader framåt fann man inga statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna. Dock gjordes studien på en subgrupp av CLASICC-studien och såväl patientantalet som tidsperspektivet skiljer sig åt mot COLOR II-studien. I en studie från Sydkorea fann Son och kollegor⁶ en statistiskt säkerställd kostnadsskillnad mellan operationsteknikerna. Dock använde författarna mediankostnaden och den kan man inte använda för att räkna ut den totala kostnaden, det kräver den genomsnittliga kostnaden, och det gör den svårjämförbar med denna studie. Även tidsperspektivet, tre månader, samt att de undersökte kostnader enbart från hälso- och sjukvårdens perspektiv skiljer sig från denna utvärdering.

Känslighetsanalyser visade att resursförbrukningen av kolostomi och sjukskrivning hade betydande påverkan på resultatet vid 3 år. Uppgifter om sjukskrivning samlades in för den svenska kohorten (n=251) och med tanke på detta ökade risken för slumpvariationer. Detta är ett känt fenomen när kostsam resursförbrukning inte varierar på grund av en skillnad mellan de studerade interventionerna utan av slumpen. Sjukskrivning missgynnade i detta fall öppen kirurgi, medan den högre incidensen av kolostomier missgynnade den laparoskopiska.

Sjukskrivning har studerats i ett par studier tidigare. I tidigare nämnda Franks och kollegors studie var den genomsnittliga kostnaden för sjukskrivning efter ändtarmscanceroperationen större i den laparoskopiska än i den öpp-

na gruppen, dock var den inte statistiskt säkerställd. I en annan engelsk studie (King et al⁷) där man studerade standardiserade vårdförlopp (ERAS[®]) efter operationen var kostnaden för sjukskrivning mindre i den laparoskopiska gruppen, men inte heller denna kostnad var statistiskt säkerställd. I en registerstudie från USA (Crawshaw et al⁹) rapporterade författarna en skillnad i genomsnittlig sjukskrivning mellan öppen och laparoskopisk operation för tarmcancer till 2,75 dagar till laparoskopins fördel.

Rutinen för vård efter operationen skulle enligt COLOR II-studiens protokoll följa lokala konventioner utan att göra skillnad mellan grupperna, studien omfattade inte standardiserat vårdförlopp. Vårdtiden var lång med en skillnad på en dag (median) till fördel för laparoskopin. Känslighetsanalyserna visade att en potential för kostnadsbesparingar för laparoskopin skulle vara att minska vårdtiden ytterligare.

Styrkorna med denna studie är att resursförbrukning för många kliniska variabler inhämtades i den stora randomiserade kliniska studien COLOR II samt att den hälsoekonomiska studien designades före studiens start. Således ingick de flesta resurskrävande variablerna i den kliniska studiens CRF. Begränsningar med studien är att den hälsoekonomiska studien var ett sekundärt mål och styrkeberäkningen gjordes med den kliniska studien i åtanke samt att en del resursanvändning samlades in för subgrupper.

Sammanfattningsvis visade denna studie att ur hälso- och sjukvårdens perspektiv var laparoskopisk kirurgi mer kostsam än öppen kirurgi vid ändtarmscancer vid 28 dagar såväl som 3 år efter operationen. För att utvärdera samhällets kostnader är det viktigt att sjukskrivningskostnaden utreds i ett större material för att upptäcka reella skillnader mellan teknikerna och inkludera alla kostnader där skillnader mellan grupperna kan förväntas.



REFERENSER

1. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E, Group CIS. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *The New England journal of medicine* 2015;372(14): 1324-1332.
2. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR, Jr., Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren SM, Pisters PW, Nelson H. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314(13): 1346-1355.
3. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J, Investigators AL. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314(13): 1356-1363.
4. Janson M, Bjorholt I, Carlsson P, Haglind E, Henriksson M, Lindholm E, Anderberg B. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic cancer. *The British journal of surgery* 2004;91(4): 409-417.
5. Franks PJ, Bosanquet N, Thorpe H, Brown JM, Copeland J, Smith AM, Quirke P, Guillou PJ. Short-term costs of conventional vs laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial). *British journal of cancer* 2006;95(1): 6-12.
6. Son HJ, Lee HY, Park JW, Choi HS, Jeong SY, Oh JH. Cost-comparison of laparoscopic and open surgery for mid or low rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: data from a randomized controlled trial. *World journal of surgery* 2013;37(1): 214-219.
7. King PM, Blazeby JM, Ewings P, Franks PJ, Longman RJ, Kendrick AH, Kipling RM, Kennedy RH. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *British Journal of Surgery* 2006;93(3): 300-308.
8. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J, Enhanced Recovery After Surgery Society fPC, European Society for Clinical N, Metabolism, International Association for Surgical M, Nutrition. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World journal of surgery* 2013;37(2): 285-305.
9. Crawshaw BP, Chien HL, Augestad KM, Delaney CP. Effect of laparoscopic surgery on health care utilization and costs in patients who undergo colectomy. *JAMA surgery* 2015;150(5): 410-415.

JACOB GEHRMAN, HÄLSOEKONOM OCH DOKTORAND,
SCANDINAVIAN SURGICAL OUTCOMES
RESEARCH GROUPSSORG,
JACOB.GEHRMAN@GU.SE





När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis® (carfilzomib)

**KYPROLIS® + DEXAMETASON
SIGNIFIKANT BÄTTRE ÄN
BORTEZOMIB +
DEXAMETASON GÄLLANDE
PFS* OCH RESPONSFREKVEN
S I DIREKT JÄMFÖRANDE
STUDIE (ENDEAVOR)¹**

ENDEAVOR – Kyprolis® i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{1,2}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis® plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades.

- **Djupet av respons** **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons, CR**
12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd ($p < 0,0005$), $\geq$ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd ($p < 0,0001$)²
- **Varaktig effekt** **Fördubblad progressionsfri överlevnad**
I median 18,7 mån med Kd jämfört med 9,4 mån med Vd ($p < 0,0001$)²

ASPIRE – Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{2,3}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med 792 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, där kombinationen Kyprolis® med lenalidomid och dexametason (KRd) utvärderades i förhållande till behandling med enbart lenalidomid och dexametason (Rd)

- **Djupet av respons** **Nästan 1 av 3 patienter uppnådde CR med KRd**
32 % med KRd vs 9 % med Rd deskriptivt ($p < 0,001$), $\geq$ VGPR 69,9 % med KRd vs 40,5 % med Rd ($p < 0,001$)
- **Varaktig effekt** **> 2 år progressionsfri överlevnad med KRd**
I median 26,3 mån för KRd vs 17,6 mån för Rd ($p < 0,0001$)

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen aug 2016, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen december 2016, www.fass.se.

3) Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142–152

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0816-035843

Kyprolis ▼
(carfilzomib)

... bröstcancer



Monoklonal antikropp minskar risken för återfall i HR-positiv bröstcancer

Behandling med den monoklonala antikroppen denosumab till bröstcancerpatienter som under lång tid får aromatashämmare stärker inte bara skelettet utan minskar även risken för återfall i bröstcancer. Det visar en uppföljning av fas III-studien ABCSG-18, som omfattar 3 425 bröstcancerpatienter från 58 prövningscentra i Österrike och Sverige.

– Resultaten är så positiva att denosumab kan komma att ersätta bisfosfonater som standardbehandling för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer, kommenterar Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Kvinor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv) bröstcancer behandlas som regel med aromatashämmare, vilka dock ökar risken för osteoporos och frakturer. Standardbehandling för att motverka detta har hittills varit intravenösa infusioner med bisfosfonater två gånger per år. Bisfosfonater minskar benresorptionen genom att hämma osteoklasterna, vilket i sin tur minskar risken för frakturer.

En stor metaanalys av EBCTCG (Early Breast Cancer Collaborative Group) som publicerades år 2013¹ har också visat att tilläggsbehandling med bisfosfonater minskar risken för skelettmetastaser och förbättrar överlevnaden i

bröstcancer för postmenopausala kvinnor, men för premenopausala kvinnor fann man inte några signifikanta skillnader. Efter denna publikation utarbetades i många länder riktlinjer med rekommendationen att postmenopausala patienter ska behandlas med bisfosfonater i minst tre år.

ANTIKROPP SOM HÄMMAR RANK-RECEPTORN

Denosumab är en human monoklonal antikropp som binder till proteinet RANKL och hämmar aktiveringen av dess receptor, RANK, som finns på ytan av osteoklaster och på förstadier till dessa. Därmed minskar bildningen av osteoklaster och även deras funktion hämmas, vilket i sin tur leder till minskad benresorption.

Behandling med denosumab i relativt höga doser, vanligen 120 mg subkutant var fjärde vecka, används framför allt på indikationen ”förebyggande av skelettrelaterade händelser hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer”. Sådan behandling är alltså vanlig även till kvinnor vars bröstcancer har spridit sig till skelettet.

Den monoklonala antikroppen denosumab kan komma att bli ny standardbehandling för kvinnor med hormonpositiv bröstcancer som får långtidsbehandling med aromatashämmare”, säger Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

– Studier har visat att denosumab på denna indikation är cirka 20 procent effektivare än de bästa bisfosfonatalternativen samtidigt som biverkningarna är färre, kommenterar Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Denosumab i lägre dos och med betydligt glesare intervall, vanligen 60 mg subkutant en gång var sjätte månad, har för närvarande indikationen osteoporos. Det är också ett bekvämt alternativ eftersom patienten kan injicera sig själv subkutant, medan de som får bisfosfonater måste få dropp på en dagvårdsavdelning.

HÄLFTEN SÅ STOR RISK FÖR FRAKTURER

I den prospektiva, dubbelblinda och placebokontrollerade fas III-studien ABCSG-18 (ABCSG = Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group), som fortfarande pågår, testas effekterna av denosumab 60 mg subkutant två gånger per år till bröstcancerpatienter som får samtidig behandling med aromatashämmare. Från december år 2006 till juli 2013 randomiserades 3 420 postmenopausala kvinnor med tidiga stadier av hormonreceptorpositiv bröstcancer från 58 prövningscentra i Österrike och Sverige. Den ena gruppen, 1 711 kvinnor, behandlades med denosumab 60 mg subkutant två gånger per år och den andra gruppen, 1 709 kvinnor, fick placebo.

Resultat gällande studiens "bone end point", det vill säga behandlingens effekter på skelettet, publicerades i Lancet i augusti 2015². I placebogruppen hade då 176 kliniska frakturer inträffat, jämfört med 92 i behandlingsgruppen. Denosumab minskade alltså kvinnornas risk att drabbas av frakturer med närmare 50 procent. Biverkningarna var jämförbara i de båda grupperna; vanligast var ledbesvär och andra kända biverkningar av aromatashämmare. Man noterade exempelvis inga problem med osteonekros, som kan förekomma vid bisfosfonatbehandling.

Forskarnas slutsatser var att "denosumab 60 mg subkutant två gånger årligen minskar risken för kliniska frakturer hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer som får aromatashämmare, och kan administreras utan ökad toxicitet" samt att "denna behandling bör övervägas för klinisk praxis".

MINSKAD RISK FÖR ÅTERFALL I BRÖSTCANCER

På grund av dessa positiva effekter av denosumab rekommenderade den oberoende övervakningskommittén (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) att patienterna under år 2016 skulle erbjudas möjlighet att välja aktiv behandling om det visat sig att de fått placebo. Men i en uppföljning i september 2015, medan studien ännu var dubbelblind, analyserades hur behandlingen med denosumab påverkade den sjukdomsfria överlevnaden (DFS, disease-free survival), det vill säga kvinnornas risk att få återfall i bröstcancer.

Resultaten presenterades på den stora bröstcancerkonferensen i San Antonio i Texas i december 2015³. Medianuppföljningstiden var fyra år. I denosumab-gruppen hade 167 kvinnor fått återfall, jämfört med 203 i placebogruppen, en relativ skillnad på 18 procent till denosumabs fördel. Subgruppsanalyser visade att fördelarna med denosumab var störst för de kvinnor som hade tumörer som var större än

två centimeter, för dem som hade duktal bröstcancer och för dem vars tumörer var både östrogen- och progesteron-receptorpositiva.

Som helhet minskade alltså behandlingen med denosumab den relativa risken för återfall med 18 procent. Studiens ledare Michael Gnant, professor i kirurgi vid Medizinische Universität Wien, Österrike, kommenterar att den tidigare lagda analysen inte erbjuder "obestridlig statistisk power" och att fynden måste bekräftas i framtida uppföljningar. Men han tvivlar inte på att resultaten är giltiga och påpekar att analysen av återfallen gjordes i förtid just därför att fördelarna med denosumab visade sig så tidigt i uppföljningen av kliniska frakturer. Michael Gnant anser också att de positiva effekterna av denosumab är större än vad man tidigare har sett för bisfosfonaterna. Så här summerar forskarna sitt abstract:

"Adjuvant behandling med denosumab 60 mg subkutant var sjätte månad förbättrar den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) för patienter med HR-positiv bröstcancer som får aromatashämmare. Numeriskt är denna nytta med denosumab åtminstone likvärdig med den DFS-nytta som uppnås med adjuvant behandling med bisfosfonater. Baserat på dessa resultat och på den tidigare rapporterade dramatiska minskningen av frakturer bör adjuvant behandling med denosumab erbjudas till alla postmenopausala kvinnor med bröstcancer som behandlas med aromatashämmare."

"Resultaten är så positiva att denosumab kan komma att ersätta bisfosfonater som standardbehandling för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer."

"NÅGOT VASSARE ÄN BISFOSFONATER"

Henrik Lindman håller med om dessa slutsatser:

– Denosumab har i flera studier visat sig vara något vassare än bisfosfonater, till exempel när det gäller behandling av kvinnor med spridd bröstcancer, och nu tycks det även gälla när syftet är att förebygga frakturer och minska antalet återfall hos postmenopausala kvinnor som får aromatashämmare. Utvärderingen av studien ABCSG-18 har gjorts på sedvanligt sätt, men en liten svaghet är att man inte har skilt på vilken typ av återfall som kvinnorna har drabbats av, till exempel skelettmetastaser och lokala återfall. I och med att man har buntat ihop både relevanta och mindre relevanta återfall finns en liten risk för att resultatet inte



••• bröstcancer



"Vid vår klinik i Uppsala har vi nu ersatt bisfosfonater med denosumab för postmenopausala kvinnor med HR-positiv bröstcancer som har lymfkörtelengagemang och som långtidsbehandlas med aromatashämmare."

återspeglar det biologiskt viktigaste, nämligen påverkan på skelettet, säger Henrik Lindman.

– Trots detta anser vi att de nya rönen är tillräckligt tydliga till denosumabs fördel, fortsätter han. Vid vår klinik i Uppsala har vi nu ersatt bisfosfonater med denosumab för postmenopausala kvinnor med HR-positiv bröstcancer som har lymfkörtelengagemang och som långtidsbehandlas med aromatashämmare. Denosumab är dyrare än bisfosfonater men har betydligt färre biverkningar, vilket förutom att patienten mår bättre även är positivt ur hälsoekonomisk synpunkt.

– En stor fördel är att denosumab ges subkutant, medan bisfosfonater måste ges i form av intravenösa infusioner. Det gör att de flesta patienter själva kan ta denosumab hemma två gånger om året och slipper ta ledigt från arbetet för att få behandlingen. På så sätt sparar vi en hel del skötersketid på dagvårdsavdelningen. Sammantaget talar mycket för att denosumab kommer att bli ny standardbehandling för denna patientgrupp, säger Henrik Lindman.

ETISKT FÖRSVARBAR STUDIE?

Behandling med bisfosfonater har ju i många år använts för att stärka skelettet vid osteoporos. Var det då verkligen etiskt försvarbart att man i den österrikiska studien ABCSG-18 mellan år 2006 och 2013 randomiserade patienterna till antingen denosumab eller placebo? Borde inte denosumab-gruppen istället ha jämförts med en grupp som fick bisfosfonater?

– Det är inte så länge som bisfosfonater har varit standardbehandling för denna patientgrupp, svarar Henrik

Lindman. Tidigare gavs bisfosfonater enbart till de bröstcancerpatienter som blev osteoporotiska under pågående behandling med aromatashämmare. Ingen bisfosfonatstudie hade undersökt risken för frakturer utan man fokuserade på benträthet och återfall i cancer.

– Det var först då metaanalysen publicerades år 2013¹ som man ansåg att det var dags att ge bisfosfonater som standardbehandling till postmenopausala kvinnor för att minska risken för skelettmetastaser. Men då hade så gott som alla deltagande kvinnor redan inkluderats i ABCSG-18-studien.

– Om man idag skulle göra en liknande studie skulle man dock vara tvungen att jämföra de två alternativen denosumab och bisfosfonater, fortsätter Henrik Lindman. Men själv tror jag inte att resultaten av en sådan studie skulle bli särskilt spännande utan tvärtom ganska förutsägbara: Minst lika bra effekt på tumör och skelett för denosumab och samtidigt mindre toxicitet jämfört med bisfosfonater. Och för att resultaten skulle bli statistiskt signifikanta skulle en sådan studie behöva göras orimligt stor.

REFERENSER

1. Coleman R et al: Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Cancer Research 2013;73 (24 Suppl, Abstract nr S4-07).
2. Gnant M et al: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 386, No 9992, 1 augusti 2015, sid 433-443
3. Gnant M et al: The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3 425 postmenopausal patients of the ABCSG-18-trial. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, Texas, USA, 8-12 December 2015 (http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_443)

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: BJÖRN LEIJON



¹"Om man idag skulle göra en liknande studie som ABCSG-18 skulle man vara tvungen att jämföra denosumab med bisfosfonater, men resultatet skulle sannolikt bli ganska förutsägbart", säger Henrik Lindman.



MEDLEMMAR I p53- FAMILJEN REGLERAR METASTASERING

Ny kunskap om hur processen ser ut när tillväxtfaktorn TGF-beta omvandlas från att först motverka tumörutveckling till att tvärtom stimulera en tumörs utveckling kan på sikt användas i kampen mot cancer. Nya fynd kan göra det möjligt att selektivt hämma de TGF-beta-signaler som stimulerar tumörutveckling utan att slå ut signaler som hämmar tumörutveckling. Det skriver **Eleftheria Vasilaki**, postdoktor, och professor **Carl-Henrik Heldin** vid Ludwiginstitutet, Uppsala universitet, i en sammanfattning av en studie som nyligen publicerats i tidskriften Science Signaling.

– ny kunskap kastar ljus över komplicerade processer

Hos de flesta cancerpatienter som dör av sin sjukdom har cancercellerna invaderat sin omgivning och bildat metastaser. Även om primärtumören avlägsnas och patienten behandlas med kemoterapi eller strålning, kommer cancern ibland tillbaka; cirkulerande tumörceller, inkluderande tumörstamceller, lyckas ibland undvika behandlingen och immunförsvaret, och sätta metastaser i olika vävnader¹. För att kunna behandla patienter med avancerad cancer och metastaser, är det viktigt att kartlägga mekanismerna som styr denna flerstegsprocess. Flera forskningsgrupper försöker därför förstå hur och varför cancerceller metastaserar.

KOMPLICERAD ROLL

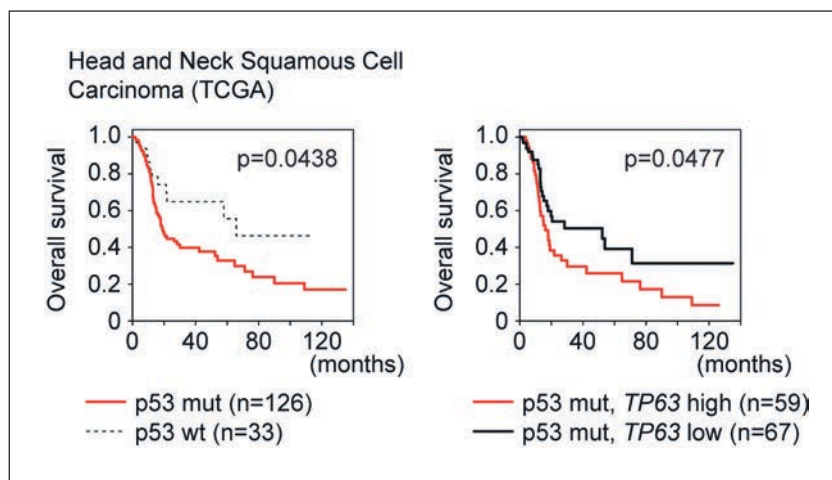
Nyligen gjorda iakttagelser visar att cancerceller kommunicerar med varandra och med andra celltyper med olika signalsubstanser, så kallade tillväxtfaktorer eller cytokiner. Ett sådant exempel är transforming growth factorβ (TGFβ) som utsöndras av cancerceller och andra

celler, och som underlättar tumörprogression och metastasering genom att verka på såväl cancerceller som de normala celler som omger cancercellerna, cancerstromat². Mekanismerna med vilka TGFβ verkar på celler har kartlagts vid Ludwiginstitutet för cancerforskning vid Uppsala universitet under de senaste 30 åren. TGFβ har en komplicerad roll under tumörutvecklingen. Initialt undertrycker TGFβ cancerutveckling genom att hämma celltillväxt och inducera celldöd genom apoptos, men i senare skeden stimulerar TGFβ tillväxt, spridning och metastasering av tumörceller. TGFβ signalerar huvudsakligen via Smadproteiner som aktive-

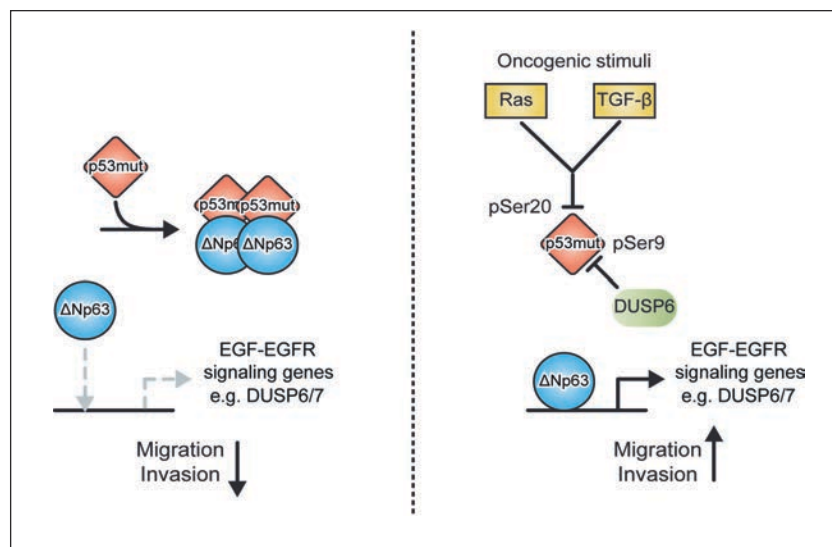
”Initialt undertrycker TGFβ cancerutveckling genom att hämma celltillväxt och inducera celldöd genom apoptos, men i senare skeden stimulerar TGFβ tillväxt, spridning och metastasering av tumörceller.”

ras av TGFβ-receptorerna och sedan translokeras till cellkärnan där de verkar som transkriptionsfaktorer^{3,4}. Paradoxalt nog aktiveras samma signalproteiner av TGFβ i normala celler och i cancerceller. En intressant fråga är då varför effekten av TGFβ-signaler är olika i normala celler och i tumörceller. En annan intressant fråga är om det skulle vara möjligt att selektivt hämma TGFβ:s tumörstimulerande signaler och lämna de tumörhämmande signalerna i fred.

Det finns bevis för att den tumörstimulerande effekten av TGFβ erhålls genom samspel med olika onkogen signalvägar. Bland dessa finns tumör-



Figur 1. Kaplan-Meier-analys av överlevnad för patienter med "Head and Neck" skivepitelcancer, i relation till p53-mutation och förekomst av Δ Np63. Data hämtades från TCGA-databasen och analyserades med en "log-rank" test (6).



Figur 2. Föreslagen modell för ömsesidig hämning av TGFβ, Ras, DUSP6/7 och muterat p53 (mutp53). I frånvaro av aktivt Ras och TGFβ, är mängden muterat p53 hög och kan därför binda och neutralisera Δ Np63:s effekt på genreglering. Aktivering av Ras och TGFβ-signalering leder till ändring av fosforyleringen av muterat p53, vilket orsakar dess nedbrytning. Den lägre mängden p53 kan då inte hämma Δ Np63 längre, utan dess genreglerande aktivitet förstärks och syntesen ökar av flera proteiner som stimulerar migration och metastasering av tumörceller. Bland dessa finns DUSP6/7 som defosforylerar vissa aminosyrarester i p53 vilket ytterligare påskyndar dess nedbrytning och därigenom förstärker effekten.

proteinet Ras som aktiverar en kedja kinaser som kallas MAP-kinaser; mutationer i komponenterna i denna signalväg är vanliga i cancerceller, vilket stimulerar spridning och invasion av cancerceller synergistiskt med TGFβ⁵. Syftet med föreliggande forskningsprojekt, som bedrivs vid Ludwiginstitutet för cancerforskning under handledning av Kohei Miyazono och Carl-Henrik

Heldin, är att undersöka effekten av signalering via TGFβ och Ras-MAP-kinas på funktionen av medlemmar av p53-familjen⁶.

KAN BILDA KOMPLEX

P53-familjen består av transkriptionsfaktorerna p53, p63 och p73 som kan undertrycka såväl som stimulera tumörutveckling beroende på isoform

och celltyp. De olika p53-medlemmarna kan också bilda komplex och påverka varandras funktion⁷. p53-genen är muterad i ungefär 50 procent av alla tumörer⁸. Däremot är p63 sällan muterad, vilket indikerar att denna gen inte är en klassisk tumörsuppressorgen. p63-proteinet förekommer som flera olika isoformer, varav en, Δ Np63, stimulerar cellproliferation, överlevnad och motilitet av skivepitelcancer-celler av olika typer samt bröstcancer-celler, och därmed stimulerar deras tumörutveckling⁹.

I vår studie använde vi humana hudceller, keratinocyter, som har en muterad p53-gen. Vi kartlade först var i genomet Δ Np63 binder i närvaro och frånvaro av aktiverat Ras och TGFβ-stimulering. Vi fann att Ras och TGFβ ökade bindningen av Δ Np63 till olika ställen i genomet och påverkade vilka gener Δ Np63 reglerade. Flera av de gener som aktiverades av Ras, TGFβ och Δ Np63 är inblandade i reglering av cellmigration och i cellens svar på stimulering av tyrosinkinaser, inkluderande receptorn för epidermal growth factor (EGF), en viktig tillväxtfaktor för epitelceller.

För att förklara mekanismen med vilken Ras och TGFβ ökar Δ Np63:s bindning till genomet, undersökte vi om muterat p53 var inblandat. Det är nämligen känt att muterat p53 kan binda till p63, och hämma dess effekt^{7,8}. Vi fann att aktivt Ras och TGFβ-stimulering minskade mängden muterat p53 och därmed minskade dess hämmande effekt på Δ Np63, vilket resulterade i ökad bindning av Δ Np63 till genomet. Dessa fynd stimulerade oss att ytterligare belysa betydelsen av Δ Np63 och två av dess målgener, DUSP6 och DUSP7 som kodar för fosfataser, för migration och invasion av bröstcancer- och skivepitelcancer-celler. Vi fann att Δ Np63, DUSP6 och DUSP7 ökar migration och invasion av dessa celler. För att undersöka om dessa fynd har prognostiskt värde för tumörpatienter, undersökte vi databasen "The Cancer Genome Atlas" (TCGA). Vi observerade att Δ Np63 föreligger i stora mängder i 81-100 procent av skivepitelcancer av typen "Head and Neck"¹⁰. Vi fann också att ökad mängd Δ Np63 stimulerade metastasering av bröstcancer-celler i möss, samt korrelerade med då-



WE ASPIRE TO CURE CANCER



Genom forskning, innovation och en önskan att förbättra livet för patienter fortsätter vi vårt engagemang, med målet att ta fram nya cancerläkemedel för patienter över hela världen.



Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00. www.takeda.se

"Eftersom TGFβ har både tumörhämmande och tumörstimulerande effekter, skulle det vara en fördel om man kunde selektivt hämma de tumörstimulerande effekterna."

lig prognos för patienter med tumörer med muterat p53 (Fig. 1).

Våra observationer visar att aktivt Ras och TGFβ-stimulering förstärker tumörutvecklingen genom att orsaka nedbrytning av muterat p53 vilket leder till förstärkt genreglerande effekt av ΔNp63. Eftersom stabiliteten av muterat p53 regleras via fosforylering, undersökte vi om Ras/TGFβ, ΔNp63/DUSP6/7 påverkar fosforyleringen av p53. Vi fann att Ras och TGFβ inducerade fosforylering av vissa aminosyrarester i amino-terminalen av p53, medan DUSP6 defosforylerade andra aminosyrarester, vilket sammantaget påskyndade nedbrytningen av p53.

STÖRD SIGNALERING I TUMÖRER

Sammanfattningsvis stödjer våra fynd hypotesen att aktivt Ras och TGFβ-signalering minskar mängden muterat p53, vilket förstärker effekten av en annan medlem i p53-familjen, ΔNp63, och leder till ökad invasivitet och metastasering (Fig. 2). Våra fynd visar att fullständig förlust av p53 resulterar i ökad migration och metastasering av tumörer, jämfört med om ett muterat p53-protein finns i cellen, samt att balansen av olika p63-isoformer påverkar tumörutvecklingen av celler med muterat p53.

TGFβ-signalering har visats vara störd i tumörer. Försök har därför gjorts att hämma tumörutveckling genom att hämma TGFβ-signalering, till exempel genom att hämma dess receptorer. Eftersom TGFβ har både tumörhämmande och tumörstimulerande effekter, skulle det vara en fördel om man kunde selektivt hämma de tumörstimulerande effekterna. Såväl Ras som p53 är ofta muterade i cancerceller. Identifieringen av ΔNp63 som en gemensam nedströmskomponent kan ge möjligheter att utveckla nya, patient-specifika, behandlingsmetoder för tumörer med muterat p53, aktiverat Ras och ökad TGFβ-signalering.

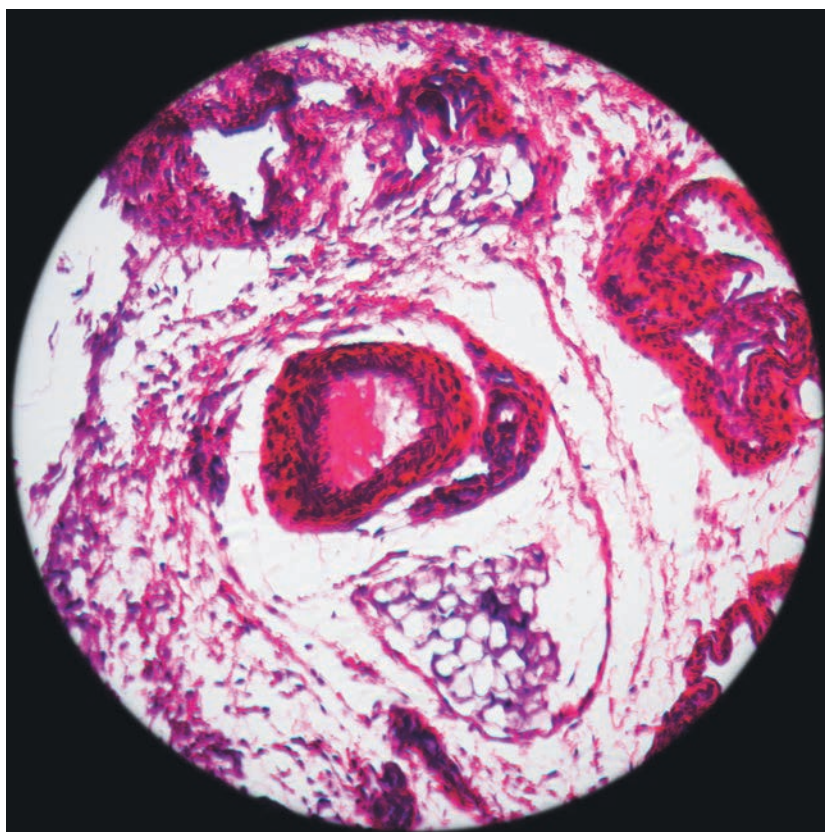
REFERENSER

1. J. Massague, A. C. Obenauf, Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature* 529, 298-306.
2. C. Bellomo, L. Caja, A. Moustakas, Transforming growth factor beta as regulator of cancer stemness and metastasis. *Br. J. Cancer*.
3. C. H. Heldin, A. Moustakas, Signaling Receptors for TGF-beta Family Members. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8.
4. M. Morikawa, D. Koinuma, K. Miyazono, C. H. Heldin, Genome-wide mechanisms of Smad binding. *Oncogene* 32, 1609-1615 (2013).
5. K. Miyazono, S. Ehata, D. Koinuma, Tumor-promoting functions of transforming growth factor-beta in progression of cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 117, 143-152 (2012).
6. E. Vasilaki, M. Morikawa, D. Koinuma, A. Mizutani, Y. Hirano, S. Ehata, A. Sundqvist, N. Kawasaki, J. Cedervall, A. K. Olsson, H. Aburatani, A. Moustakas, K. Miyazono, C. H. Heldin, Ras and TGF-beta signaling enhance cancer progression by promoting the Delta Np63 transcriptional program. *Sci Signal* 9, ra84.
7. X. Su, D. Chakravarti, E. R. Flores, p63 steps into the limelight: crucial roles in the suppression of tumorigenesis and metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 13, 136-143 (2013).
8. P. A. Muller, K. H. Vousden, Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell* 25, 304-317.
9. G. Melino, E. M. Memmi, P. G. Pelicci, F. Bernassola, Maintaining epithelial stemness with p63. *Sci Signal* 8, re9.
10. V. Graziano, V. De Laurenzi, Role of p63 in cancer development. *Biochim. Biophys. Acta* 1816, 57-66.

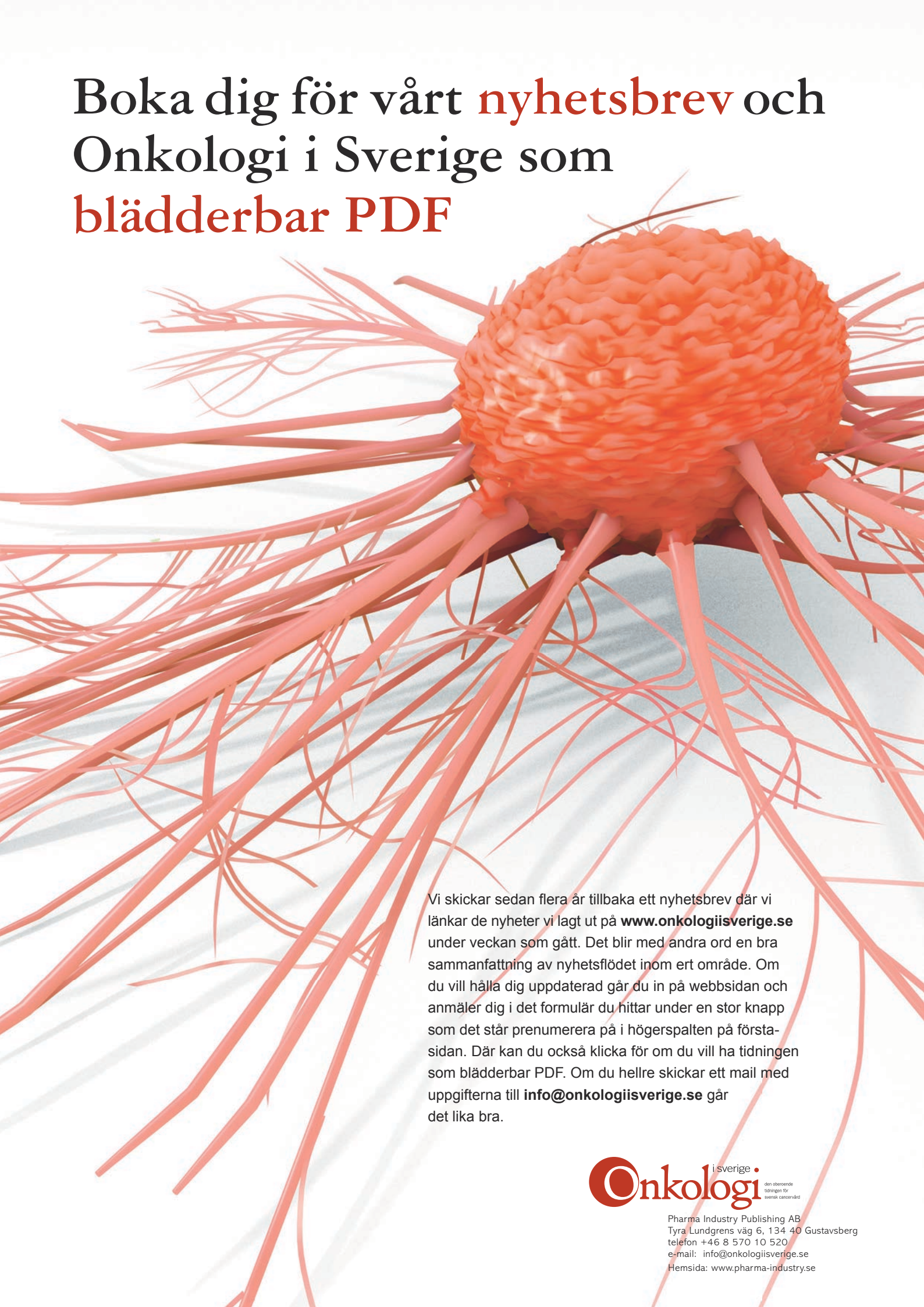
ELEFTHERIA VASILAKI, POSTDOKTOR,
LUDWIGINSTITUTET VID UPPSALA UNIVERSITET,
RIA.VASILAKI@LICR.UU.SE



CARL-HENRIK HELDIN, PROFESSOR,
LUDWIGINSTITUTET VID UPPSALA UNIVERSITET,
C-H.HELDIN@LICR.UU.SE



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



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

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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



Starkt vetenskapligt stöd för
– **men den optimala ordningsföljden mellan olika**



Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för tidig behandling med docetaxel vid spridd prostatacancer. I internationella riktlinjer rekommenderas snar insättning av kastrationsbehandling och docetaxel, för de patienter som är i skick för detta, men i Sverige har varken docetaxel eller något annat cytostatikum den indikationen. Det kan dock inte få utgöra hinder för sådan användning, skriver **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala i en genomgång av kunskapsläget vid spridd prostatacancer.

Prostatacancer är den vanligaste formen av cancer hos män i Sverige, både räknat i antalet män som insjuknar, antalet som dör och antalet som lever med sjukdomen. Även om prostatacancer ofta kan botas och i andra fall är långsamväxande och beskedlig är det många patienter som får leva med en allvarlig sjukdom. En prostatacancer som har spridit sig i kroppen, vanligast till skelettet, brukar inte kunna botas och har samtidigt bevisat sin farlighet. En sådan cancer ska man nästan alltid försöka bromsa för att motverka smärtor och andra besvär och för att förlänga livet. För de många patienter med spridd prostatacancer har det på senare år tillkommit fler bromsande behandlingar; inte minst används cytostatika mer och tidigare i sjukdomsförloppet.¹

Att testosteron och närbesläktade hormoner, *androgener*, får prostatacancer att tillväxa har varit känt länge. I decennier har blockering av androgens effekter, *androgendeprivationsterapi* (ADT) varit helt dominerande för att hämma prostatacancer som inte kan botas. Tills för bara några år sedan användes cytostatika mycket sparsamt. Visserligen

tidig behandling med docetaxel

läkemedel ännu okänd vid spridd prostatacancer

kunde medel som mitoxantron och cyklofosfamid provas när ADT inte längre räckte för att hålla tillbaka sjukdomen, men effekterna var måttliga. Idag är fortfarande ADT klart viktigast, men cytostatika får en allt större roll.

KASTRATIONSBEHANDLING FÖRST

Att testiklarna opereras bort eller med läkemedel förmås sluta bilda androgener kallas kastrationsbehandling. För prostatacancer med spridning till skelettet är detta nästan alltid den typ av behandling som insätts först. Vid mer begränsad tumörsjukdom finns svagare former av ADT och det finns även kraftigare ADT att tillgripa i senare skeden. Till en början svarar prostatacancer nästan alltid på kastrationsbehandling. I de allra flesta fall kan behandlingseffekten följas genom mätning av enzymet prostataspecifikt antigen (PSA) i blodprover. PSA brukar hållas nedpressat vid effektiv behandling. När prostatacancer tillväxer trots kastrationsbehandling kallas den kastrationsresistent. Även om det vid kastrationsresistens funnits andra behandlingar, såsom något kraftigare ADT och även cytostatika, kunde sjukdomsförloppet länge påverkas endast måttligt och prognosen var dålig.

Den stora förändringen började med docetaxel. Det är ett cytostatikum som används vid flera olika typer av cancer. Medlet binder sig till mikrotubuli, vilka är rörformade proteinstrukturer i kroppens celler. Mikrotubuli har flera funktioner och är avgörande för celldelning. Docetaxel hindrar att mikrotubuli bryts ner när de ska, vilket kan få delande celler att gå under. Vid kastrationsresistent spridd prostatacancer, med få eller inga bromsande behandlingar kvar att tillgå, visade sig tillägg av docetaxel både minska symptom som skelettsmärter och kunna förlänga livet jämfört med enbart fortsatt kastrationsbehandling och även jämfört med kastrationsbehandling plus mitoxantron.^{2,3}

Den vanliga regimen var och är dropp med docetaxel (75 mg/m²) var tredje vecka med fortsatt kastrationsbehandling samt tillägg av tabletter prednisolon eller prednison kontinuerligt (5 mg två gånger dagligen). De senare är kortikosteroider (syntetiska varianter av antiinflammatoriska hormoner) som minskar biverkningar av docetaxel, såsom illamående, trötthet och ansamling av vätska i kroppen och kan även i sig ha en viss effekt på cancer. Kortikosteroider medför dock risk för andra biverkningar med bland annat förtvining av hud och muskler och förhöjt blodsocker. Dessutom kan risken för vissa infektioner öka, samtidigt som symptom på infektion kan maskeras. Sammantaget verkar ändå kortikosteroiderna göra behandlingen mer tolerabel.

OPTIMAL ORDNINGSFÖLJD OKÄND

Docetaxel blev snabbt standardbehandling vid kastrationsresistent prostatacancer. Även när nyare medel tillkommit förblev docetaxel det medel som först skulle provas. I dag kan dock nyare, kraftigare former av ADT i stället provas först och den optimala ordningsföljden mellan olika läkemedel är okänd. Dessutom finns nu cabazitaxel som är ett cytostatikum, närbesläktat med docetaxel och som ges på samma sätt: Lika ofta och i kombination med samma läkemedel. Cabazitaxel är utvecklat just för att användas vid prostatacancer som blivit resistent mot docetaxel.

Även om kastrationsbehandling inte är utan biverkningar, kan sådan ges till nästan alla patienter med spridd prostatacancer och kan tolereras under många år. Docetaxel kan däremot inte ges till vem som helst eller hur länge som helst. Om allmäntillstånd och blodprover medger behandling med cytostatika, blir det vanligen antingen biverkningar – inte sällan påverkad benmärg med brist på blodkroppar – som gör att behandlingen måste avslutas, eller så blir cancer resistent mot behandlingen. Tidsperioden i sjukdomsförloppet när cytostatikabehandling ska ges måste därför väljas noggrant.

Att de första studierna med docetaxel vid prostatacancer utfördes vid kastrationsresistens var logiskt. När effekten på prostatacancer ännu var osäker och då patienterna ofta kunde ha långvarig nytta av ADT, kom medlet att provas ganska sent i sjukdomsförloppet. Följaktligen blev klinisk praxis också insättande först vid kastrationsresistens. När väl effekten på prostatacancer hade visats uppkom frågan om behandling borde inledas tidigare. När cancer har hunnit bli kastrationsresistent är patienterna ofta sjukare och svagare och förstås också äldre än när kastrationsbehandlingen inleddes. Detta kan göra att färre patienter är i skick för cytostatika och att behandlingen tåls sämre. Å andra sidan kanske behandlingen är bortkastad om den ges medan cancer ändå hålls i schack av kastrationsbehandlingen.

KAN FÖRLÄNGA ÖVERLEVNADEN

Behandling med cytostatika tidigt efter det att spridd prostatacancer har konstaterats, ofta kallad behandling, har undersökts i randomiserade studier. Jämfört med att enbart insätta kastrationsbehandling har tidigt tillägg av docetaxel medfört förlängd överlevnad⁴⁻⁸. Detta trots att patienterna har kunnat leva flera år till och hinna få ytterligare behandlingar av olika slag när väl kastrationsresistens uppkommer. För patienter med liten tumörvolym, kännetecknad av enbart enstaka skelettmetastaser och inga metastaser i andra organ, vilket möjligen är att betrakta som ett tidigare stadium i sjukdomen, är vinsten osäker⁴. Det kan vara så att tidig behandling är viktig, men att den inte får vara för tidig.

Vid behandling av kastrationsresistent sjukdom, styrs behandlingens längd av hur cancer hålls tillbaka, ofta bedömt med hjälp av PSA, och hur patienten tål behandlingen. Antalet behandlingar varierar kraftigt, men 6–10 doser med tre veckors intervall torde inte vara ovanligt.

Före kastrationsresistens räcker, per definition, ADT för att hålla tillbaka prostatacancer. Effekten av docetaxel kan därför inte mätas under pågående behandling, vilket gör det svårt att avgöra hur länge behandlingen bör pågå. I studier har oftast sex doser givits, vilket får gälla som rekommendation. Senare i sjukdomsförloppet, vid kastrationsresistens, kan ytterligare behandling med docetaxel övervägas.

STARKT VETENSKAPLIGT STÖD

I flera av studierna med tidig behandling har inte prednison eller prednisolon givits kontinuerligt, till skillnad från vad som i princip alltid gäller vid kastrationsresistent sjukdom. Då dessa patienter i allmänhet är friskare än de som levat länge med sin sjukdom kanske inte kortikosteroider är lika

nödvändiga för att behandlingen ska tolereras. Vid andra diagnoser där docetaxel ges används oftast inte heller kortikosteroider kontinuerligt. Det har hävdats att nyttan med kontinuerlig behandling med kortikosteroider inte uppväger riskerna i den här patientgruppen.^{7,9}

Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för tidig behandling med docetaxel. Vid diagnos av spridd prostatacancer rekommenderas i internationella riktlinjer, för de patienter som är i skick för detta, snar insättning av kastrationsbehandling och docetaxel.⁹ Varken docetaxel eller något annat cytostatikum har i dag den indikationen i Sverige, men detta kan inte få utgöra hinder för denna användning.

Det pågår studier med andra cytostatika och även andra läkemedel, som kanske snart kan komma att ersätta eller komplettera docetaxel.¹ Det är svårt att gissa vad som kommer att vara standardbehandling för spridd prostatacancer om några år, men att någon form av tidig och intensiv läkemedelsbehandling fortfarande kommer att gälla verkar helt säkert.

REFERENSER

1. Shiota M, Eto M. Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2016 May;23(5):360–9.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
3. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):242–5.
4. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256–62.
5. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737–46.
6. Parimi S, Chi KN. Chemotherapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2016 Sep;23(9):726–33.
7. Gravis G, Audenet F, Irani J, Timsit M-O, Barthelemy P, Beuzeboc P, et al. Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016 Sep 10;
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Mar 19;387(10024):1163–77.
9. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016 Aug 31;

DAVID KUDRÉN, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI,
VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR,
AKADEMISKA SJUKHUSET,
DAVID.KUDREN@AKADEMISKA.SE



Dags för FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

info@onkologiisverige.se

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se



*Revolutionerande metod bäddar för
mer specificerade val av behandling*

SPATIAL TRANSKRIPTOMIK

– gifter ihop histologi med kvantitativ
analys av de aktiva generna

Möjligheten att studera och analysera förekomsten av mRNA-molekyler i vävnader har tagit ett kvantsprång det senaste decenniet.

Utvecklingen har möjliggjorts genom nya metodologiska landvinningar inom DNA-sekvensering. Detta beskrivs ofta med termen Next Generation Sequencing och förekommer i spekulationer om kommande Nobelpris. Den nya kunskapen kan på sikt bidra till förbättrad diagnostik och möjliggöra att val av behandling kan göras utifrån en vävnads genuttrycksmönster.

Det skriver professor **Joakim Lundeberg** vid Science för Life Laboratory i en översikt av det spännande fältet.

Vår kunskap om hur kroppens vävnader utvecklas och fungerar har till stor del grundlagts under de senaste hundra åren. En stor del av denna kunskapsbas har erhållits genom att studera en vävnads detaljerade morfologi med mikroskopi. Numera går det även att visualisera närvaro av specifika enstaka molekyler (till exempel mRNA eller protein) på subcellulär nivå, vilket är oerhört värdefullt för många typer av analyser. Men begränsningen är just att det är enstaka biomarkörer som studeras i ett experiment även om

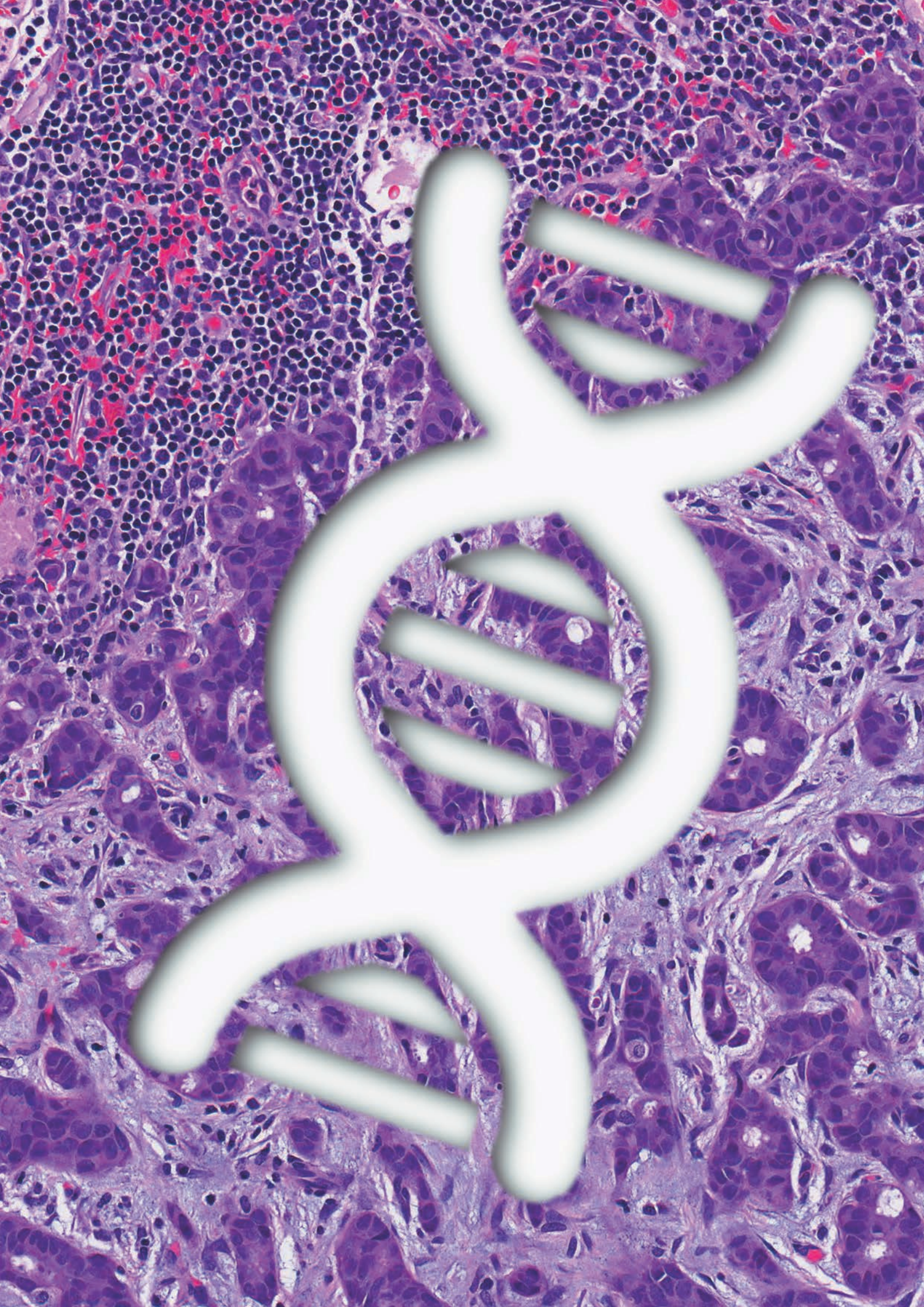
man i viss utsträckning kan multiplexera, det vill säga kombinera ett mindre antal prover eller antikroppar i samma analys av ett vävnadssnitt. Signalen från en hybridisering med prover eller antikropps-antigen-binding till en biomarkör i ett vävnadssnitt brukar inte heller betraktas som en strikt kvantitativ analysmetod.

Uppsättningen av uttryckta gener/proteiner i olika vävnader förändras på karaktäristiska sätt vid olika tumörsjukdomar. Detta studeras rutinmässigt i vävnadsprover för att kunna ställa rätt diagnos och därigenom

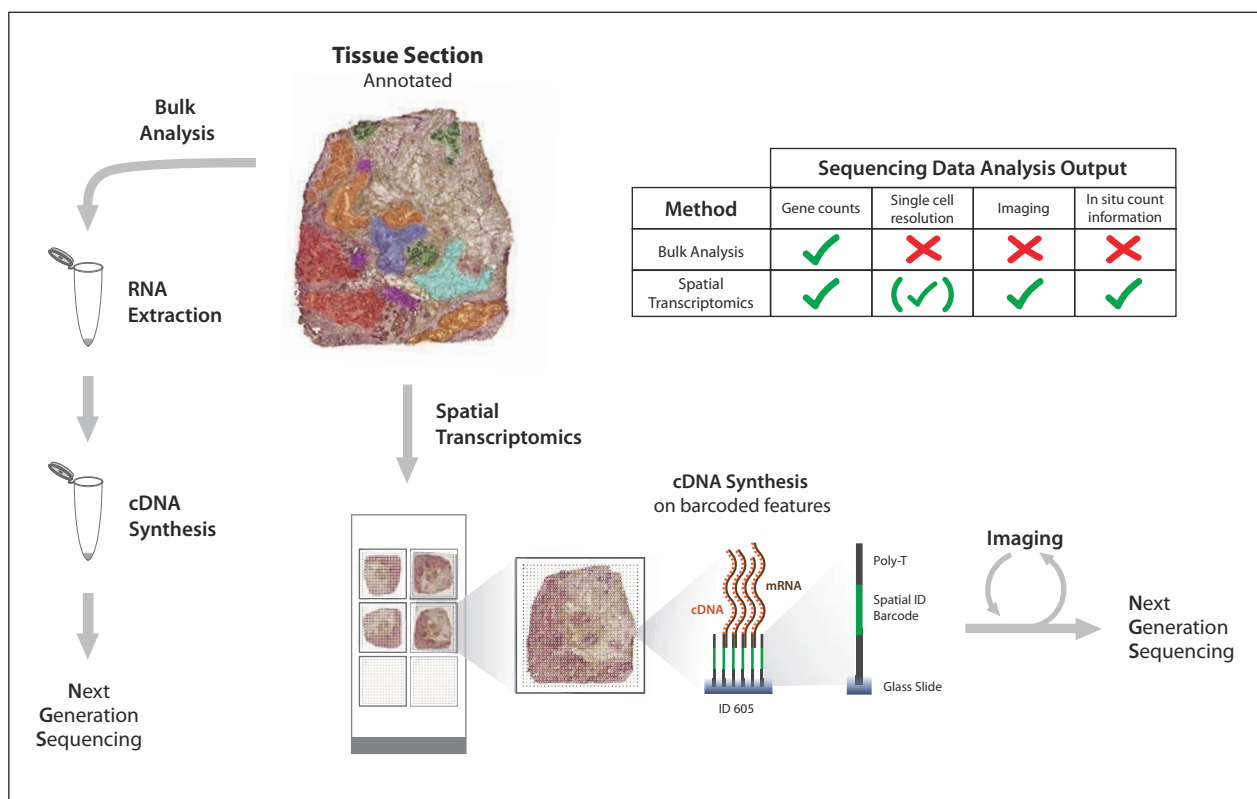
kunna erbjuda patienter optimal och korrekt behandling. Faktum är att mer än hälften av de idag FDA-godkända companion diagnostics-kiten är baserade på mikroskopi i någon form där man använder prover eller antikroppar för att detektera en sjukdomsmarkör.

NYA METODOLOGISKA FRAMSTEG

Möjligheten att studera och analysera förekomsten av mRNA-molekyler, det vill säga de aktiva generna, i vävnader har tagit ett kvantsprång det senaste decenniet genom nya metodo-



... next generation sequencing



Figur 1. Arbetsflöde – normalt förfarande för RNA-sekvensering av biopsi (bulkanalys till vänster) samt spatial RNA-sekvensering in situ (spatial transcriptomics till höger).

logiska landvinningar inom DNA-sekvensering. Detta beskrivs ofta med termen Next Generation Sequencing. Detta tekniksprång förekommer ofta i förhandstipsen till Nobelpriset. Istället för att studera enstaka biomolekyler i en vävnad kan man nu ta fram den fullständiga katalogen av alla gener som är aktiva i en vävnad. Vidare är denna teknik helt kvantitativ vilket gör att analyserna blir betydligt mer precisa och robusta. Förutom att leta efter sina markörgener kan man vinna ny kunskap genom analys av en grupp av gener relevanta för sjukdomen vilket i förlängningen möjliggör bättre behandlingar. Exempel på analys av en panel av gener kan hämtas från bröstcancerdiagnostiken (Mammaprint, PAM50, Oncotype) där även vissa av dessa kit är FDA-godkända. Hitintills är dessa kit baserade på någon typ av mikroarray.

Kostnaden att analysera ett prov med DNA-sekvensering (RNA sequencing) har reducerats signifikant under de senaste åren och är idag ett reellt alternativ till mikroarraybaserade analyser (till exempel Affymetrix). Ett tillkortakom-

”Istället för att studera enstaka biomolekyler i en vävnad kan man nu ta fram den fullständiga katalogen av alla gener som är aktiva i en vävnad.”

mande med både mikroarray och DNA-sekvensering är att de, till skillnad från mikroskopering, inte erbjuder spatial information. Genom att vävnaden mals ned före den genetiska analysen kan man bara se förekomsten av vissa mRNA-molekyler, men inte precisera det spatiella ursprunget i vävnadsprovet (så kallad bulkanalys, se figur 1). Och det finns en överhängande risk att mRNA-signalen från ett fåtal tumör-celler försvinner i signaler från omgivande celler när man mal ned provet.

REVOLUTIONERANDE METOD

I ett samarbete mellan KTH och Karolinska Institutet på Science for Life Laboratory har vi utvecklat en ny revolutionerande metod, spatial transkriptomik, som löser detta dilemma och

gifter ihop histologi med kvantitativ analys av de aktiva generna. Vi fångar samtliga mRNA-molekyler i en vävnad utan att kompromissa bort den spatiala informationen från mikroskopbilderna (Ståhl, Salmen et al., Science, 2016). Eftersom morfologi kan länkas med genuttryck är användningsområdet mycket brett och har extra stor potential inom tumörbiologi och diagnostik (Figur 1) och vi kan belysa heterogenitet, men även samverkan mellan stroma och tumör på en helt ny nivå.

Metoden är mycket enkel och baserar sig på spatiellt unika adresslappar (unika DNA-prober på cirka 18 nukleotider) som ligger utspridda i ett jämnt mönster på objektglaset. Det är i grunden samma objektglas som används vid standard-histologi men glasytan är för-

preparerad med över 1 000 olika spatiala prober för att fånga mRNA-molekyler. Rent praktiskt tar man först en bild av vävnadssnittet när det ligger på glasytan, sedan permeabiliserar man vävnaden så att mRNA-molekyler kan migrera ned till glasytan där de binder in till ytproberna. Sedan gör man en standardiserad provpreparering av materialet på ytan och genomför Next Generation Sequencing. Resultatet består av > 100 miljoner korta DNA-läsningar (cirka 75 baspar). Denna längd är tillräcklig för att bestämma vilken gen och från vilken position på glasytan den härstammar, med andra ord är kopplingen mellan histologi och genuttryck uppnådd.

TÄCKER IN ALLA GENERS UTTRYCK

Med mer än 100 miljoner av dessa läsningar kan man täcka in alla geners uttryck i vävnadssnittet och även deras position. Man skapar på detta sätt förutsättningar för en kraftfull analys. Man kan till exempel ställa frågan var och hur mycket uttrycks *erbb2* (*HER2*) i en brösttumör eller var och hur mycket uttrycks en panel av gener (till exempel *Mammaprint*). Man kan också utgå från morfologin och bekräfta att det är tumörceller utifrån genuttrycksdata. För att göra det så enkelt som möjligt att tolka ett experiment har vi tagit fram en egenutvecklad och fritt tillgänglig

mjukvara (www.spatialtranscriptomics-research.org) där man kan överlagra informationen från DNA-sekvenseringen, med andra ord vilka gener som är uttryckta och i vilken nivå, med den histologiska bilden.

En mycket spännande utveckling är att utnyttja all data (alla geners spatiala uttryck) från ett experiment och låta data presentera vilka mönster som finns utan något stöd från histologin. Kan genuttrycket rekapitulera morfologin utifrån signaturer i genuttrycket och/eller finna ytterligare strukturer där mikroskopin inte har tillräcklig "upplösning"? Vi har bland annat kunnat konfirmera med avancerade algoritmer (så kallad maskininlärning) den histologiska strukturen i en brösttumör (inflammation, fett, cancer, stroma), men framförallt identifierat sub-kloner av cancerceller där morfologin inte särskiljer olika områden i ett vävnadssnitt.

Den utvecklade spatiala tekniken används idag i flera samarbeten inom bröstcancerområdet (Åke Borg), melanom (Johan Hansson), hjärncancer hos barn (Monica Nistér) och prostatacancer (Thomas Hellday) med stöd från Stiftelsen för Strategisk forskning, Barncancerfonden, Cancerfonden, Astra Zeneca, Knut och Alice Wallenberg stiftelse och Stockholms läns landsting. Nyligen har vi även utvecklat metoder att preservera blodprov och sortera ut

enskilda celler på dessa ytor (Vickovic et al, 2015, Vickovic et al 2016) vilket även har öppnat möjligheter att studera leukemier med en väsentligt högre upplösning (Richard Rosenquist Brandell). Sammantaget har vi demonstrerat att metoden för spatial analys kraftigt ökar förståelsen av olika tumörformer och kommer sannolikt att bidra till förbättrad diagnostik och terapival utifrån en vävnads genuttrycksmönster.

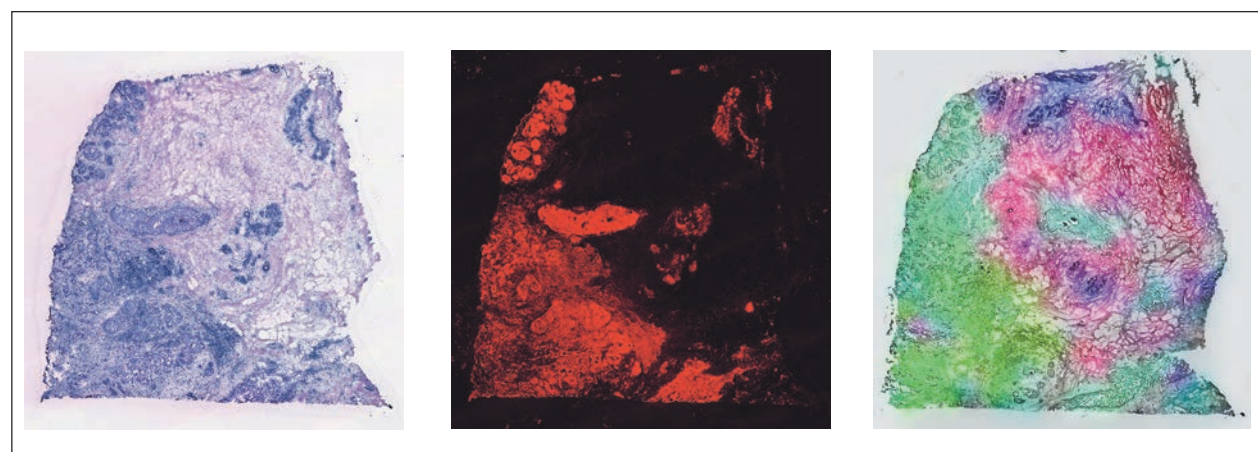
REFERENSER

Ståhl PL, Salmén F, Vickovic S, Lundmark A, Fernández Navarro J, Magnusson J, Giacomello S, Asp M, Westholm JO, Huss M, Mollbrink A, Linnarsson S, Codeluppi S, Borg Å, Pontén F, Pi Costea, Sahlén P, Mulder J, Bergmann O, Lundeberg J, Frisén J. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science*. 2016 Jun 353;6294:78-82.

Vickovic S, Ståhl PL, Salmén F, Giatrellis S, Orzechowski Westholm J, Fernández Navarro J, Custodio J, Bienko M, Sutton LA, Rosenquist R, Frisén J, Lundeberg J. Massive and parallel expression profiling using microarrayed single-cell sequencing (MASC-seq) *Nature Communications*. 2016, October 14.

Vickovic S, Ahmadian A, Lewensohn R, Lundeberg J. Toward Rare Blood Cell Preservation for RNA Sequencing. *J Mol Diagn*. 2015 Jul;17(4):352-9.

JOAKIM LUNDEBERG, PROFESSOR, SCIENCE FOR LIFE LABORATORY
JOAKIM.LUNDEBERG@SCILIFELAB.SE



Figur 2. Information från den spatiala analysen av en brösttumör innefattar HE-infärgning (vänster), global genaktivitet (mitten), och slutligen tolkning av genuttrycksanalys med hjälp av maskininlärning (höger). De olika färgerna representerar olika genuttrycks signaturer som erhållits från maskininlärningen som visar sig överlappa med histologisk annotering.



Varför slutar kvinnor ta sina **antihormonella tabletter** trots att de **ger gott skydd** mot återfall i **bröstcancer**?

– enkät visar att bättre stöd från sjukvården skulle få fler att fortsätta

Det finns flera olika skäl till att kvinnor avbryter sin antihormonella behandling i förtid, trots kunskap om vikten av att förebygga återfall i bröstcancer. En enkät som genomförts bland medlemmar i bröstcancerföreningen Amazona visar att det finns insatser som vården kan göra för att minska antalet kvinnor som avbryter behandlingen. Bättre stöd och en flexibla- re start av tablettbehandling – mer anpassad till den enskilda patienten än till sjukvården – skulle kunna ha stor betydelse, skriver **Eva Langlet**, legitimerad receptarie.

Drygt 9 000 kvinnor fick diagnosen bröstcancer 2013. Omkring tre fjärdedelar har hormonkänsliga tumörer och ordineras en anti-hormonell efterbehandling under minst fem år. En sådan minskar väsentligt risken för återfall och död. Ett antal studier visar dock att en hög andel av kvinnorna avbryter behandlingen i förtid.

I syfte att hitta faktorer som kan påverka ett beslut att avbryta behandlingen genomfördes våren 2015 en enkätundersökning bland bröstcancerföreningen Amazonas medlemmar i Stockholm. Svarsfrekvensen blev 86 procent vilket innebar 764 väl ifyllda enkäter.

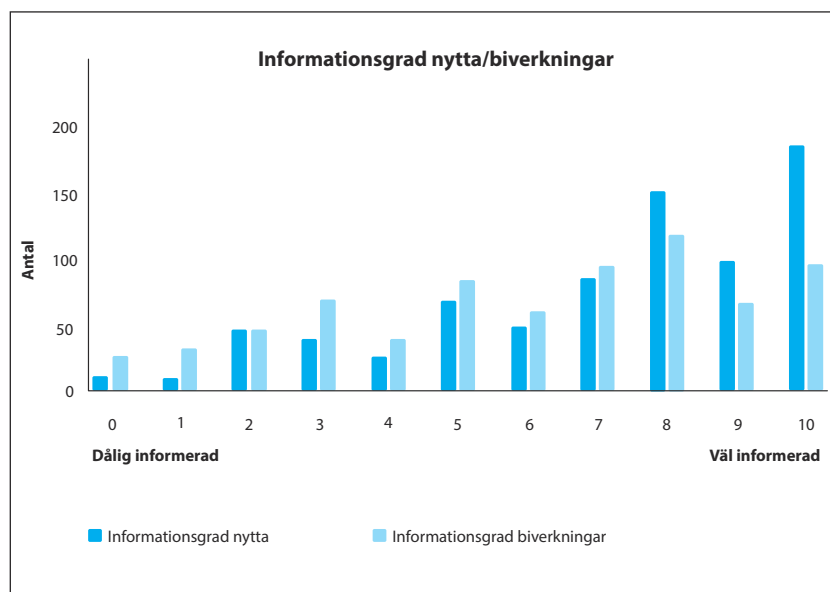
De väsentligaste frågeställningarna var:

- Hur många avbryter och efter hur lång tid?
- Vilka skäl finns för att avbryta behandlingen och varför väljer man att fortsätta?

- Vilka biverkningar upplevs som svårast och väger några biverkningar tyngre inför ett beslut om avbrott?

BCF Amazonas medlemmar är inte helt representativa för den totala gruppen inom Stockholms län, men just

Läkemedel	Antal i gruppen	Procent
Tamoxifen	367	13,6
Anastrozol	301	4,3
Letrozol	59	8,5
Exemestan	14	28,6
Avstått från behandling	11	100
Glömt läkemedlets namn	12	33,3
Totalt	764	11,4



Medianen för "Informationsgrad nytta" ligger på 8,5 och för "Informationsgrad biverkningar" på 7,5. De som känner sig dåligt informerade är överrepresenterade i den grupp som avbrutit sin behandling.

"Besvärande biverkningar är den främsta orsaken till att behandlingen avbrutits och här finns en tendens att den som brukar få biverkningar av läkemedel också har en större andel biverkningar av de anti-hormonella läkemedlen."

dessas olikheter kan vara en förklaring till att antalet avbrott är lägre än i andra undersökningar.

Amazonas medlemmar är tillräckligt svensktalande för att kunna ta till sig fakta. Man kan också anta att de som väljer att bli medlemmar i en patientförening är mer aktiva och intresserade av sin sjukdom än sina medsystem. Detta visar sig bland annat genom att de svarande både anser sig välinformerade om nyttan med behandlingen och om eventuella biverkningar.

STÖD FRÅN SJUKVÅRDEN SAKNAS

Omkring hälften av de 87 personer som avbrutit sin behandling har gjort detta inom ett år och omkring tre fjärdedelar inom två år. Detta kan indikera att ett bra stöd från sjukvården under de första åren är av stor betydelse.

90 procent har avbrutit före fyra års behandling.

Skälen för att fortsätta sin behandling trots besvärande biverkningar är att man litar på sin läkare, att man vet att behandlingen minskar risken för återfall, men också att man inte törs annat. Endast 4 procent uppger att man fortsätter behandlingen eftersom man inte har några besvär av de anti-hormonella tabletterna. En hanterlig oro för återfall är också en faktor som motiverar till att genomföra behandlingen.

Den låga andelen avbrott bland dem som svarat utifrån användningen av anastrozol kan möjligen förklaras av att denna grupp har en högre andel som även behandlats med cytostatika jämfört med den totala gruppen inom Stockholms läns landsting. Cytostatika

kabehandling innebär att patienten har en svårare form av bröstcancer, vilket kan öka motivationen att fullfölja behandlingen.

Besvärande biverkningar är den främsta orsaken till att behandlingen avbrutits och här finns en tendens att den som brukar få biverkningar av läkemedel också har en större andel biverkningar av de anti-hormonella läkemedlen.

SVÅRARE BIVERKNINGAR

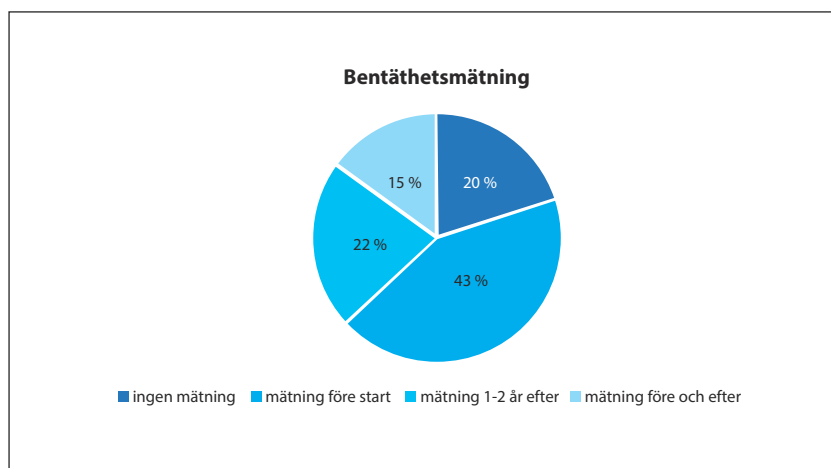
För den grupp som svarat utifrån användningen av tamoxifen gäller att frekvensen biverkningar är högre för den grupp som avbrutit behandlingen än för de kvinnor som fortsatt. De som avbrutit upplever också att biverkningarna är svårare. Samma tendens finns hos anastrozolanvändarna, men inte lika påtagligt.

Värk och stelhet i leder och muskler har rapporterats av drygt 80 procent av aromatasanvändarna, och detta är en orsak till avbrott speciellt bland kvinnor över 75 år. Som skäl för avbrott har angivits att man prioriterar livskvalitet högre än skyddet mot återfall. Även tre fjärdedelar av användare av tamoxifen har rapporterat värk och stelhet i leder och muskler.

Torra slemhinnor är ett stort problem för kvinnor inom samtliga läkemedelsgrupper, men endast knappt 10 procent behandlar detta tillstånd. Torra slemhinnor i underlivet är en bidragande orsak till att samlivet påverkas. Av dem som berörs av frågan har drygt hälften rapporterat att samlivet försämrats mycket eller ganska mycket, jämfört med att knappt tre fjärdedelar av avbrotten förekommer bland dessa. Orsaken till det försämrade samlivet tillskrivs till största delen de anti-hormonella tabletterna.

Omkring en fjärdedel av de svarande har uppgivit att de mådde psykiskt dåligt vid tablettstarten. Kraftiga psykiska biverkningar som depression, nedstämdhet, trötthet och sämre minne är klart överrepresenterade bland dem som avbrutit sin behandling.

Omkring en fjärdedel har angivit att de mådde fysiskt dåligt vid tablettstarten, vilket till viss del sammanföll med att må psykiskt dåligt. Rutinen inom sjukvården är att starta tablettbehandling



”Omkring 20 procent av de svarande hade inte fått någon bentäthetsmätning alls, och bland dessa var kvinnor över 65 år över-representerade.”

lingen så snart som möjligt, vilket också passar med sjukhusens rutiner för läkarbesök. Denna rutin innebär att biverkningar av tidigare faser i behandlingen riskerar att tillskrivas de anti-hormonella tablettorna och därmed orsaka ett avbrott i förtid. En flexibel start av tablettbehandlingen kan därför vara av värde, trots att detta kan innebära merarbete för sjukvården.

NEKAS MÄTNING AV BENTÄTHET

Flera av de svarande rapporterar problem med ökad vikt och/eller vätskretention. Ökad vikt innebär en högre belastning på höfter, knän och fötter, vilket kan förstärka besvären av värk och stelhet, varför hjälp att hålla en normalvikt kan behövas.

Aromatashämmare hindrar att testosteron omvandlas till östrogen och eftersom östrogen är involverat i bildningen av skelettet är osteoporos en väntad biverkan. Klimakteriet innebär också en ökad risk för osteoporos, och då flertalet kvinnor som får en bröstcancerdiagnos har passerat klimakteriet finns risk att personen redan har ett försvagat skelett. I bipacksedlarna till samtliga aromatashämmare anges att bentätheten bör kontrolleras innan be-

handlingen startar och sedan på nytt efter ett par års behandling.

Omkring 20 procent av de svarande hade inte fått någon bentäthetsmätning alls, och bland dessa var kvinnor över 65 år överrepresenterade. Ungefär lika många hade enbart fått en bentäthetsmätning 1 – 2 år efter tablettstarten. Många rapporterar att de bett om en mätning men blivit nekade detta.

Samma dos ges till samtliga kvinnor vilket gäller både tamoxifen och aromatashämmare. För flertalet läkemedel ges dos efter kroppsvikt eller efter det terapeutiska svaret. I denna undersökning kan konstateras att det inte finns något samband mellan BMI och upplevda biverkningar.

Olika personer tar upp och bryter ner läkemedel olika, vilket innebär att samma dos kan ge olika halt i blodet. För tamoxifen gäller dessutom att substansen måste omvandlas till en aktiv metabolit. Omkring 10 procent har en ärftlig defekt som försämrar denna omvandling. Flertalet användare vet dock inte om de har denna defekt, eftersom kontroll sällan görs.

För läkemedel med ett smalt terapeutiskt index görs regelbundna kontroller av halten i blodet. Detta görs

inte alls för de anti-hormonella tablettorna, men borde vara ett angeläget forskningsområde med tanke på att andra undersökningar visar en hög andel avbrutna behandlingar.

I denna undersökning är biverkningar främsta orsaken till avbrott och flera av biverkningarna borde med stöd från sjukvården vara möjliga att lindra eller avhjälpa helt, vilket i sin tur kan antas minska antalet avbrutna behandlingar.

FINNS INGA GARANTIER

För många läkemedel gäller att en ökad halt i blodet också riskerar att ge ökade biverkningar, men också att för låg dos ger bristande effekt. Bristande effekt för denna läkemedelsgrupp är i princip omöjlig att upptäcka eftersom läkemedlen avser att minska risken för återfall. Däremot finns ingen garanti för att ett återfall inte inträffar trots god följsamhet till medicineringen. En bättre bild av halten i blodet av de anti-hormonella läkemedlen bör ge ökade möjligheter att dosera så att den enskilde får en bättre balans mellan effekt och biverkningar. Dessa undersökningar har dock inte varit möjliga inom ramen för denna enkät.

Syftet med denna undersökning har varit att om möjligt minska antalet avbrutna behandlingar. Rapporten avslutas därför med ett antal frågeställningar som läkaren kan ta upp i samband med förskrivningen. För att patienten ska bli motiverad att ta sina tabletter under fem år – trots besvärande biverkningar – behöver hon inse nyttan med behandlingen och ha förstått vilken typ av bröstcancer hon haft. En blankett ”Data för dina bröstcancertumörer” finns därför i rapporten inklusive en förklaring till olika karaktäristika.

Rapporten finns här: <http://web.amazona.se/Filer/Antihormon.pdf> eller kan beställas som papperskopia på info@amazona.se.

EVA LANGLET
LEGITIMERAD RECEPTARIE,
EVA.LANGLET@TELE2.SE

Lymfatiska maligniteter - nya behandlingsmetoder och molekylär patologi

Denna kurs arrangeras av Roche och Roche Diagnostics Scandinavia AB



Ulfunda slott 30 – 31 mars 2017

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kolleger och kursansvariga.

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2 000 kronor. För de deltagare som önskar logi, bokas detta på anmälningsblanketten*. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost är 1 500 kronor och faktureras av Roche AB samtidigt med deltagaravgiften. Deltagaren bokar och betalar sin resa själv. Roche AB står för alla måltider under utbildningen.

Med vänlig hälsning Roche AB

Daniel Tesfa

Daniel Tesfa
Medicinsk terapiområdeschef

Ulla Klinga

Ulla Klinga
Medicinsk projektledare

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund	
Birgitta Sander, Stockholm	Kristina Drott, Lund
Björn Wahlin, Stockholm	Per-Ola Andersson, Borås
Daniel Molin, Uppsala	Richard Rosenquist, Uppsala

Inbjudan med anmälningsblankett är utskickad till berörda kliniker.

Vid frågor är ni välkomna att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-postadress ulla.klinga@roche.com

Anmälan, som är bindande, gör du till: maria.andersson@roche.com

*Där kan du även rekvidrera anmälningsblankett.

Vi behöver få in din anmälan **senast den 27 februari 2017**. Vid avbokning kommer Roche AB att fakturera huvudmannen deltagaravgiften samt eventuell kostnad för logi.

Program torsdag 30 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.00	Molekylär patologi och sekvensering
12.00 – 13.00	Lunch
13.15 – 14.00	B-cellsreceptorn och dess hämmare samt BCL2 inhibition
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 16.00	forts: B-cellsreceptorn och dess hämmare samt BCL2 inhibition
16.00 – 17.00	Nya antikroppar

Program fredag 31 mars

08.30 – 10.00	Proteasomhämmare, imider, epigenetisk behandling
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Checkpoint-blockad och nya immunterapier
12.00 – 13.00	Lunch
13.00 – 14.30	Checkpoint-blockad och nya immunterapier
14.30	Samling/avslut

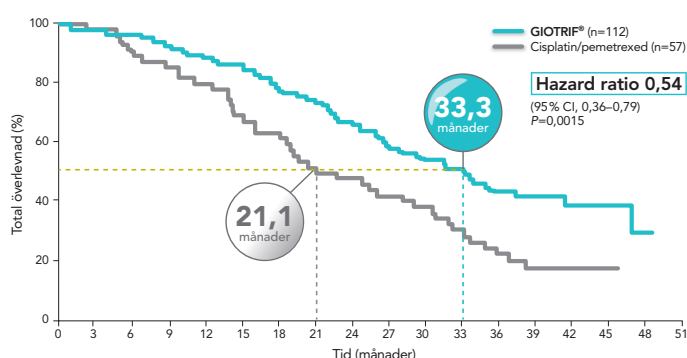
Enligt det ramavtal som träffats mellan Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och Läkemedelsindustrin skall berörda huvudmän och Läkemedelskommittéer informeras om alla planerade terapiinriktade utbildningar för sjukvårdspersonal inom Landstinget.

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:

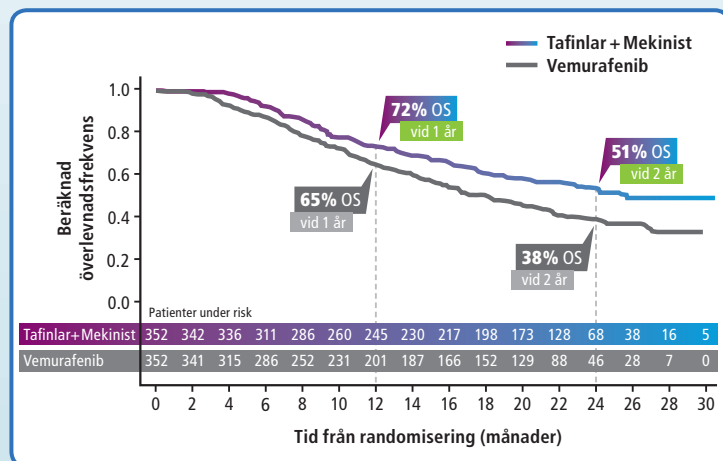
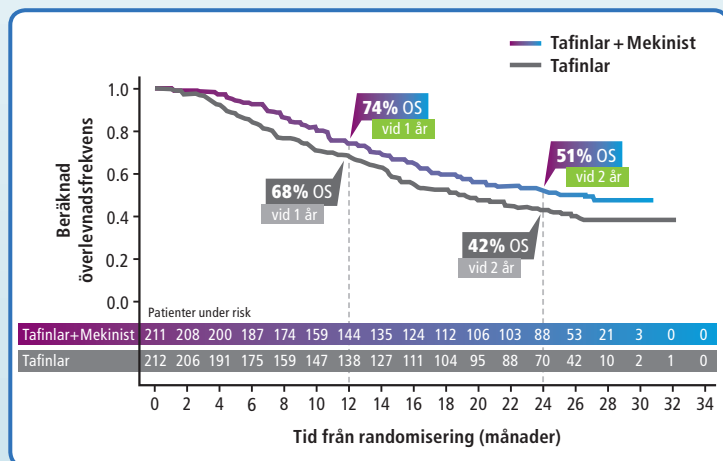
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

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 samt lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. **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:** 31 mars 2016. För pris och ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 2100.

▼ 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 Tafinlar 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.