

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

*Intressanta fynd om ER-beta
och bröstcancerbehandling*

Så kan patientöversikten
förbättra vården vid svår
PROSTATACANCER

KLL: Allt bättre behandlingsresultat

Nytt vårdprogram:
HPV-analyser ersätter
**STOR DEL AV
CYTOLOGIN**

Startade ny verksamhet
– NU SLIPPER PATIENTER
BOLLAS RUNT

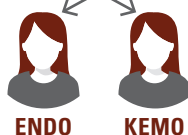
NÄR PATIENTEN PROGREDIERAR VID SPRIDD BRÖSTCANCER

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

Nu är 2017 års vårutgåva av Onkologi i Sverige här!

Det nya verktyget Patientöversikt prostatacancer ger bättre överblick av sjukdomsförloppet, ökad kvalitet i mötet med läkaren och större trygghet för patienten. Det används nu på ett 20-tal urolog- och onkologkliniker runt om i Sverige, bland annat på Gävle Sjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Onkologi i Sverige presenterar det nya verktyget – och gruppen som utvecklat det – på sidorna 26-30.

Det här numret bjuder också på en gedigen genomgång av det aktuella läget vad gäller behandling av KLL, kronisk lymfatisk leukemi, den vanligaste leukemisjukdomen bland vuxna i Sverige. Det är överläkare Mattias Mattson i Uppsala som redogör för de allt bättre behandlingsresultaten vid KLL och skissar på en intressant framtid med pågående och planerade studier där man kombinerar cytostatika, antikroppar, BCR-hämmare och bcl-2-hämmare på olika sätt. Läs hans kunskapssammanfattning på sidorna 52-58.

Självklart får vi även plats med intressanta referat. På sidan 32 rapporterar professor Johan Hansson från den 13th Annual Meeting med Society for Melanoma Research, SMR, i Boston, och på sidan 72 handlar det om multidisciplinära teamkonferenser, MDT, i kolorektalcancervården. En av eldsjälarna, Annika Siövall, intervjuas av den medicinske skribenten Fredrik Hultgren.

På sidan 44 tar vi oss an det högaktuella och komplexa området cervixscreening. Det nya nationella vårdprogrammet för att förebygga livmoderhalscancer innebär nämligen stora förändringar jämfört med tidigare rutiner för denna viktiga cancerförebyggande verksamhet. En rad experter intervjuas, bland annat professor Joakim Dillner, som menar att det nya screeningprogrammet kommer att bidra till att ytterligare 50–100 fall av livmoderhalscancer kan förebyggas i Sverige.

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

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.



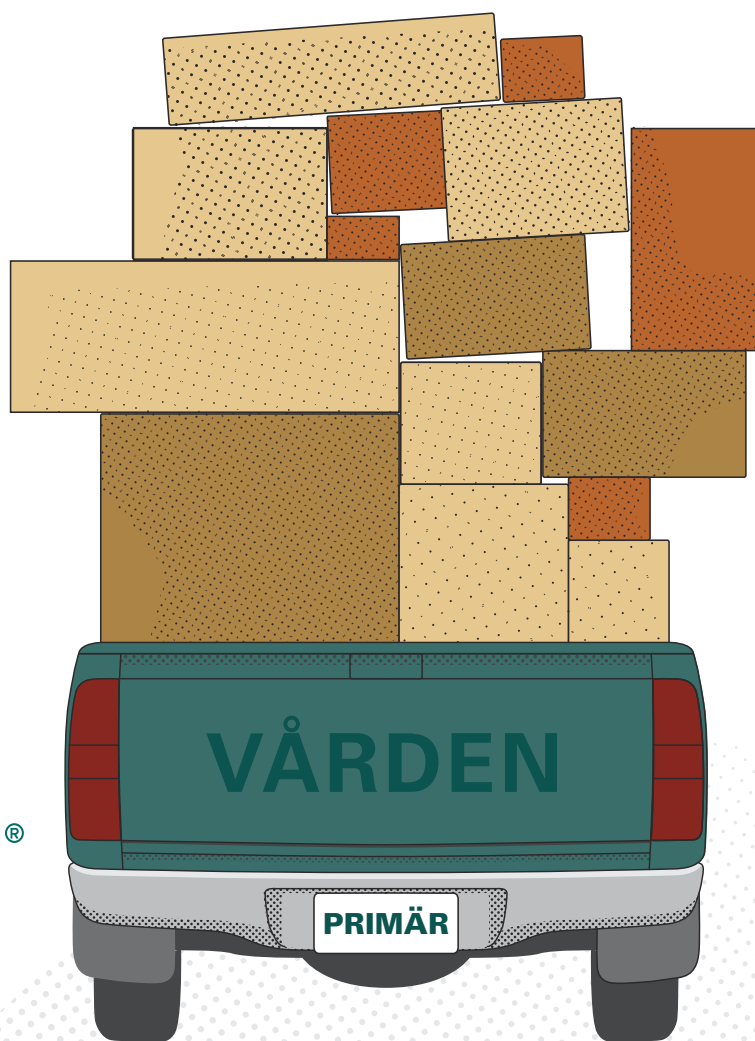


Kliniken i fokus Nytt Diagnostiskt Centrum i Västerås <i>Helene Wallskär</i>	14	RCC i samverkan Digital "Min vårdplan" på gång i cancervården <i>Anette Cederberg, Katja Vuolett Carlsson, Bo Alm</i>	38	Burkitts lymfom Högintensiv behandling förbättrar överlevnaden <i>Tove Wästerlid</i>	66
Bröstcancer Nya fynd om ER-beta-uttryck och cytostatikabehandling <i>Karin Elebro, Christian Ingvar, Helena Jernström</i>	22	Cervixscreening HPV-analyser ersätter stor del av cytologin <i>Anders Nystrand</i>	44	Kolorektalcancer Möt spindeln i det multidisciplinära tarmcancernätet <i>Fredrik Hultgren</i>	72
Prostatacancer Patientöversikt – hyllat digitalt verktyg i vården <i>Karin Allander</i>	26	Hematologi Allt bättre resultat vid behandling av KLL <i>Mattias Mattsson</i>	52	Barncancer Nya mekanismer för spridning av elakartad barnhjärntumör <i>Sara Bolin</i>	76
Malignt Melanom Bättre metoder behövs för att förutsäga behandlingsresultat <i>Johan Hansson</i>	32	Psykosocialt stöd Stöd via sociala medier guld värt för patienter <i>Eva-Maria Strömsholm</i>	60	Utbildning Immuno Oncology Seminar Webinarserie med inriktning immunologisk behandling vid avancerat melanom, lung- och njurcancer	81 82
		Potenta partiklar Så skulle cancer kunna hittas med ett blodprov <i>Liza Löf</i>	64		

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.

Positivt utlåtande för daratumumab

Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) Kommitté för humanläkemedel (CHMP) har rekommenderat DARZALEX (daratumumab), i kombination med lenalidomid och dexametason; eller bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom (MM) som har fått åtminstone en tidigare behandlingslinje.

– CHMP:s positiva yttrande vittnar om de stora framsteg som görs för behandlingen av multipelt myelom. På Janssen arbetar vi för att förändra vad det innebär att få en cancerdiagnos, och vi ser CHMP:s rekommendation som ett viktigt steg mot att kunna erbjuda ytterligare behandlingsalternativ för de patienter som är lämpliga för kombinationsbehandling”, säger Lars Johansson, VD för Janssen i Norden.

Källa: Janssen Cilag



Intensifierad strålbehandling inte bättre

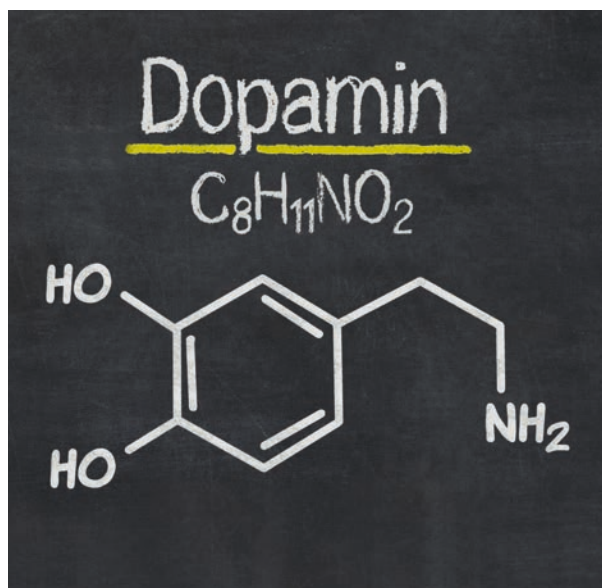
Intensifiering av strålbehandlingen med kortare behandlingsperiod ger inte bättre behandlingsresultat men däremot ökade akuta biverkningar. Svåra sväljningsbesvär är en biverkan som ofta förbises av patienten och där gällande behandlingsrekommendationer medför hög risk för många patienter. Detta enligt en avhandling vid Umeå universitet baserad på den största svenska studien i sitt slag.

ARTSCAN är en svensk behandlingsstudie av 750 patienter med huvud- eller halscancer som genomförts vid 12 svenska universitets- och regionsjukhus. Patienterna i studien har randomiserats mellan sedvanlig sju veckors behandling och en intensifierad behandling på 4,5 veckor med samma slutdos. Resultaten visade att den intensifierade behandlingen medförde ökade akuta biverkningar utan någon förbättrad sjukdomskontroll eller överlevnadsvinst.

– Studiens resultat har medfört att den intensifierade typen av behandling i stort sett fasats ut i Sverige, vilket både besparar patienten onödigt lidande och minskar belastningen på strålbehandlingsavdelningarna, säger Karin Söderström, som är överläkare vid Cancercentrum på Norrlands universitetssjukhus och doktorand vid Institutionen för strålningsvetenskaper.

Karin Söderström har i sitt avhandlingsarbete även undersökt andra aspekter av strålbehandlingen i undergrupper av studiepopulationen. Bland annat har man funnit att hälften av patienterna som undersökts närmare med sväljningsröntgen minst 15 månader efter avslutad strålbehandling uppvisar aspiration, ett besvärligt tillstånd där vätska eller mat hamnar i luftstrupen vid sväljning.

Källa: Umeå universitet



Nytt sätt att avslöja njurcancer

Njurcancer är en lömsk sjukdom som ofta ger diffusa symtom och därmed är svår att upptäcka. En ny metod skulle kunna ge en bättre bild av tumörerna.

Håkan Axelsson, professor i molekylär tumörbiologi vid Lunds universitet, har forskat om cancer hela sitt yrkesliv och har sedan ett tiotal år tillbaka fokuserat på njurcancer.

I Sverige får drygt 1 200 personer diagnosen njurcancer årligen, nästan dubbelt så många män som kvinnor. I en tredjedel av fallen har cancer redan spridit sig till andra organ, vilket gör sjukdomen mycket svårare att behandla. En anledning är diffusa symtom, vilket kan fördröja upptäckten.

Likheter mellan tumörceller och nervceller

Håkan Axelsson beskriver hur hans forskning är ett exempel på hur nyfikenhetsdriven grundforskning ibland snabbt kan ta steget till klinisk användning.

På ytan av den vanligaste formen av njurtumörceller, men inte på normala njurceller, visade det sig finnas en pump som transporterar ett signalämne kallat dopamin in i cellen. Fyndet var oväntat, "verkligen överraskande", som Håkan Axelsson uttrycker det och han och kollegan Jennifer Hansson publicerade nyligen resultatet i tidskriften Clinical Cancer Research.

Närmare undersökning visade att sådana dopaminpumpar fanns på en annan slags cell i kroppen – på nervceller i en speciell del av hjärnan kallad substantia nigra. När en person drabbas av Parkinsons sjukdom är det just dessa nervceller som har förstörts. Därför har neurologer tagit fram ett sätt att avbilda dem.

– Det öppnade möjligheten att använda samma avbildningsmetod för att leta efter njurtumörceller, eftersom de har likadana transportörer på ytan.

Inför denna avbildning får patienten en injektion med en mål-sökande molekyl som fäster enbart på celler som har mycket av pumparna på sin yta. Till mål-molekylen är en svagt radioaktiv isotop kopplad, som gör att den kan synliggöras med en speciell apparat.

– Med denna typ av avbildning kan vi förhoppningsvis se om tumören är spridd och var metastaserna i sådana fall finns. Vi vill undersöka om metoden ger oss bättre möjlighet att se tumörerna, än den datortomografi som används i dag.

Källa: Cancerfonden



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 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**

▼ 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. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

1. IBRANCE SmPC.

EU godkänner nytt läkemedel mot ovanlig lungcancerform

EU-kommissionen har nu godkänt Alecensa, ett nytt läkemedel mot lungcancer. Det rör sig om ett läkemedel som ska användas mot lungcancer som är av typen icke-småcellig lungcancer (NSCLC), där det också finns en mutation i ett protein som heter ALK.

Omkring 5 procent av alla patienter med icke-småcellig lungcancer har en form som kallas ALK-positiv. Den drabbar ofta yngre och kvinnor varav många aldrig har rökt. Patienterna blir också snabbt resistenta mot hittillsvarande behandling och över hälften får metastaser i hjärnan inom ett år när de behandlas med dagens standardbehandling. Alecensa (alectinib) är nu godkänt inom EU för behandling av denna grupp svårt sjuka patienter.

Godkännandet är ett så kallat "villkorat godkännande" (conditional market authorisation) därför att man anser att Alecensa svarar mot ett icke uppfyllt behov och därför bör komma ut på marknaden så snart som möjligt. Man vill att Roche ska komma in med kompletterande data. Därför förbinder sig Roche att under första halvåret 2017 komma in med ytterligare data från en pågående fas III-studie där Alecensa jämförs med en annan ALK-hämmare (crizotinib).

Godkännandet bygger främst på resultat från två fas II-studier som visar att hos patienter med avancerad eller metastaserad ALK-positiv icke-småcellig lungcancer, vars tumör inte längre svarar på behandling med crizotinib, krympte tumörerna hos 52 procent av patienterna. Alecensa förlängde även tiden utan att sjukdomen förvärrades med 8,9 månader i median. En sammanslagen analys av de båda studierna visade att Alecensa krympte hjärnmetastaserna hos 64 procent av de patienter som hade mätbara metastaser och hos 22 procent försvann metastaserna helt (komplett svar).

Källa: Roche

Cancerforskningen ska snabbare ut i klinik med nya doktorander

EU har gett klartecken till att medfinansiera ett unikt doktorandprogram. Under sin studietid kommer de 16 doktoranderna inte bara att göra en djupdykning i cancerforskning – som är den ämnesmässiga inriktningen – utan även skolas i entreprenörstänk och förståelse för klinisk praxis.

Programmet har utformats i samarbete med sjukvården och ett tiotal life science-företag.

– Det yttersta syftet är att ge patienter ett längre och hälsosammare liv genom att främja implementeringen av nya diagnostiska och terapeutiska alternativ, förklarar Sara Ek, programansvarig och professor i immunteknologi vid LTH, Lunds universitet och tillägger:

– Vi räknar också med att få ut fler innovationer från befintlig forskning.

Programmet sträcker sig över flera fakulteter och de internationellt rekryterade doktoranderna kommer att ha handledare från flera olika områden inom cancerforskningen vid Lunds universitet. Doktoranderna kommer att kunna gå flera gemensamma kurser, i bland annat entreprenörskap. De kommer också att "skugga" läkare och sjuksköterskor och kunna göra praktik på företag.

Tanken är även att ett gemensamt, brett program kommer att leda till mer samarbete mellan lundaforskare liksom ökad samverkan med industri och sjukvård.

Källa: Lunds universitet

Bromsbehandling i sikte för hjärnstamstumörer hos barn

Pongsgliom är sällsynta, men mycket elakartade hjärntumörer hos barn som är svåra att operera bort eftersom de sitter i hjärnstammen. Uppsalaforskare misstänker att tumörerna utvecklas från embryonala stamceller i hjärnstammen – tidigare än man hittills trott. Detta banar väg för nya läkemedelsbehandlingar som kan bromsa tumörens tillväxt.

– Vår förhoppning är att ökad kunskap om var tumörerna uppstår ska ge oss möjlighet att testa fram nya läkemedel som kan bromsa tumörtillväxten. Eftersom det rör sig om en heterogen grupp tumörer med många olika mutationer kan individualiserad terapi vara en framgångsrik väg att behandla sjukdomen, säger Fredrik Johansson Swartling, forskare inom neuro-onkologi vid SciLifeLab/Uppsala universitet.

Hjärnstammen är den del av hjärnan som kontrollerar många av kroppens mest centrala funktioner, till exempel vakenhet, puls och andning. Därför går det inte att operera bort pongsgliom, eller hjärnstamsgliom som de också kallas, kirurgiskt eftersom risken att skada vitala funktioner är för stor.

I dag behandlas hjärnstamsgliom med strålning och cytostatika, men behandlingsresultaten är betydligt sämre än vid de flesta andra barntumörer där stora framsteg gjorts de senaste decennierna. De flesta av de barn som drabbats av pongsgliom avlider inom ett år efter sin diagnos.

Uppsalaforskarna har nyligen upptäckt att tumörutvecklingen troligtvis startar från embryonala stamceller i hjärnstammen vilket är tidigare än man hittills trott.

– Om vi lyckas härma tumörutvecklingen från dessa stamceller kan vi svara på när och var dessa tumörer uppstår. Det ger oss en modell som vi genetiskt kan jämföra med biopsier (prover) tagna från patienter i ett internationellt samarbete och sedan kan använda för att testa nya läkemedel, säger Geraldine Giraud, postdoktor och ST-läkare på barnonkologen vid Akademiska sjukhuset.

Källa: Akademiska sjukhuset

Nya metoder att behandla cancer

Ny forskning visar att bildgivande magnetresonansteknik, MRI, ger väsentligt mer information om tumörer än äldre metoder. Det gör det lättare att skräddarsy behandlingen efter varje cancerpatients sjukdom.

Nu etablerar projektet Skonsam strålbehandling helt nya metoder, där en individuell cancerbehandling ska ge både bättre resultat och mindre biverkningar för patienten. Projektet innebär att MRI-teknik införs i strålbehandlingen för fyra patientgrupper på fyra universitetssjukhus.

Nu inför Norrlands universitetssjukhus i Umeå tekniken i behandlingen av cancer i bäckenregionen, Akademiska sjukhuset i behandlingen av cancer i hjärna och övre delen av huvudet, Sahlgrenska universitetssjukhuset i behandlingen av cancer i huvud och nacke och Region Skåne i behandlingen av cancer i prostata.

I projektet Skonsam strålbehandling samlar svensk sjukvård och industri för att ta fram en lösning så att MRI helt ska kunna inkorporeras i flödet kring strålbehandling på sjukhusen. Projektet finansieras med totalt 28 miljoner kronor, där innovationsmyndigheten Vinnova bidrar med 11,2 miljoner kronor och medverkande landsting och företag med resten.

Källa: Västerbottens läns landsting

OPDIVO
(nivolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

REGIMEN



OPDIVO i kombination med YERVOY är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.*

Jämfört med OPDIVO monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) med kombinationen OPDIVO och YERVOY endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

LÅNGTIDSÖVERLEVAD¹

64% 2-års överlevnad för patienter 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 på grund av biverkningar i en fas III-studie

* För behandling av avancerat melanom är OPDIVO även indicerat som monoterapi.

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. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1558–68.

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.

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 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 administrerades 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 graft versus host 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: 27 januari 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se

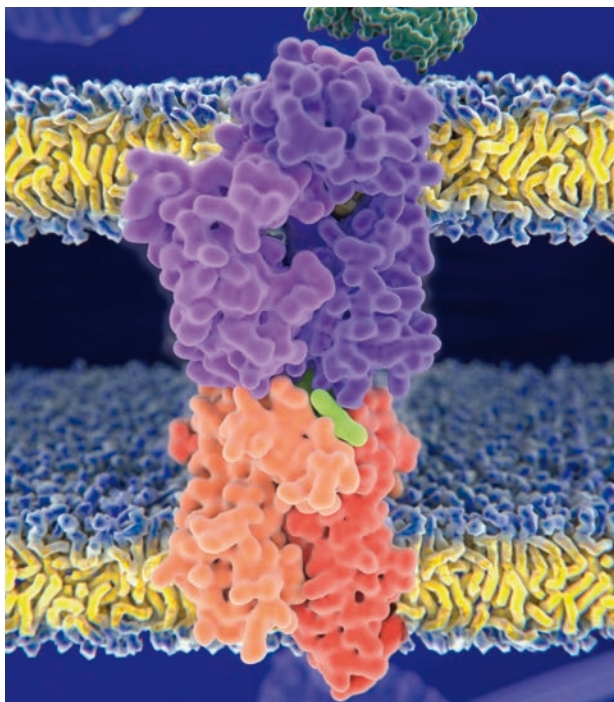


Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE MARS 2017 1506SE17PR01698-01

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

REGIMEN



Projekt från KI Innovations på väg bli internationell succé mot cancer

Ett projekt från KI Innovations har utvecklats till en internationell satsning på en ny typ av cancerbehandling med naturliga mördarceller som kan få stor betydelse för många patienter.

Ett utvecklingsavtal som kan bli värt flera hundra miljoner kronor har slutits med det amerikanska bolaget Fate Therapeutics och huvudpersonen är KI-forskaren Karl-Johan Malmberg, numera verksam i Oslo och gästprofessor vid Karolinska Institutet.

– Utan det proffsiga stödet från KI Innovations i ett tidigt skede hade jag aldrig kommit så här långt, säger han. Det här är ett oerhört angeläget område som kräver en långsiktig affärsmässig satsning där vi hoppas kunna göra nytta för svårt sjuka cancerpatienter.

Karl-Johan Malmberg har sin forskningsbakgrund på Karolinska Institutet där han tillsammans med pionjärer på området immunterapi under lång tid utvecklat möjligheterna att använda så kallade NK-celler, Natural Killer Cells, för att behandla cancerpatienter där annan terapi inte haft effekt.

NK-celler är en typ av lymfocyter som ingår i immunförsvaret och som, enkelt uttryckt, har förmåga att döda vissa tumörceller och virusinfekterade celler. Ett av problemen har dock varit att bara en liten del av de NK-celler som använts i behandling visat sig vara effektiva cancerbekämpare. För att öka effekten utvecklade Karl-Johan Malmberg och hans medarbetare en plattform för att kunna expandera antalet effektiva NK-celler, en metodik som patenterades med hjälp av KI Innovations.

Nu fortsätter utvecklingsarbetet i samarbete med forskare vid Fate Therapeutics där avtalet slutits med motsvarigheten till KI Innovations i Oslo, Inven2. Ett av målen är att få fram kostnadseffektiva behandlingar än tidigare terapier som bygger på immunterapi.

– På den här nivån behövs en industriell part för att komma vidare och det här ger oss fantastiska möjligheter, säger Karl-Johan Malmberg. Nu kan vi inte bara förbättra NK-cellernas kraft, vi kan också få fram stora mängder NK-celler som är särskilt anpassade för patienternas olika tumörsjukdomar.

Källa: Karolinska Institutet Innovations

Ny behandling gör att fler barn överlever aggressiv cancerform

Forskare från Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset har tillsammans med ett internationellt forskarlag genomfört en klinisk studie på en ny behandling mot högriskneuroblastom, en mycket aggressiv cancerform som främst drabbar små barn. Resultaten visar att den nya behandlingen både ökar överlevnaden och minskar biverkningarna hos barnen.

Neuroblastom drabbar små barn, ofta före två års ålder. Sjukdomen uppstår i det sympatiska nervsystemet, ofta i buken i binjurarnas inre del och i nervvävnaden utefter ryggraden. Ungefär 20 svenska barn om året får diagnosen, vilket gör att samverkan mellan länder är viktig för att studierna ska bli tillräckligt stora och forskningen om nya behandlingar gå framåt.

– Det skulle ta minst ett sekel att göra en likadan studie enbart i Sverige. Internationellt och multidisciplinärt samarbete är nödvändigt för att öka överlevnaden inom barncancer. Samarbetet kräver resurser och uthållighet och Barncancerfondens stöd har en stor roll i utvecklingen av de nya behandlingarna, säger Per Kogner, överläkare och professor i pediatrik onkologi, som lett den svenska delen av studien.

Den behandling som nu testats är den nya läkemedelskombinationen busulfan-melphalan, som ges i höga doser följt av stamcells transplantation. Totalt ingick 1 347 barn från 18 länder i en så kallad fas 3-studie, varav 598 barn slumpvis valdes ut för behandling med busulfan-melphalan eller den tidigare standardbehandlingen. Överlevnaden för barnen med den nya behandlingen ökade enligt forskarna från 38 procent till 50 procent, medan risken för livshotande biverkningar minskade från 10 procent till 4 procent.

Källa: Barncancerfonden

Nya fas III-data: Signifikant bättre överlevnad vid myelom med Kyprolis

Världens första och hittills enda fas III-studie som jämför proteasomhämmare visar att Kyprolis (carfilzomib) förbättrar den totala överlevnaden signifikant jämfört med det äldre läkemedlet Velcade (bortezomib) hos patienter med refraktär eller relapserande myelom.

– Vi vet från tidigare studier att Kyprolis förlänger tiden till nästa återfall i sjukdomen, men nu ser vi också en substantiell skillnad i total överlevnad, säger Cecilie Hveding Blimark, hematolog och myelomexpert, verksam vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Myelom är en form av benmärgscancer som i Sverige drabbar omkring 600 personer per år. Då sjukdomen inte kan botas syftar behandlingen till att bromsa förloppet och mildra symtomen. Tack vare modern myelombehandling kan många patienter leva länge med god livskvalitet, men förr eller senare får i stort sett alla patienter återfall och för många upphör behandlingen att verka. Kyprolis är en så kallad proteasomhämmare för behandling av patienter med myelom som fått återfall efter tidigare behandling av sjukdomen.

Den aktuella analysen är en planerad interimanalys med avseende på total överlevnad (OS = Overall Survival) från fas III-studien ENDEAVOR, som visar att Kyprolis i kombination med dexametason förlänger överlevnaden med 7,6 månader jämfört med bortezomib och dexametason.

– Det är en ovärderlig förbättring för många patienter med en obotlig sjukdom som myelom, säger Cecilie Hveding Blimark.

Källa: Amgen

Ny förbättrad behandling vid återfall av follikulärt lymfom.^{1,2}

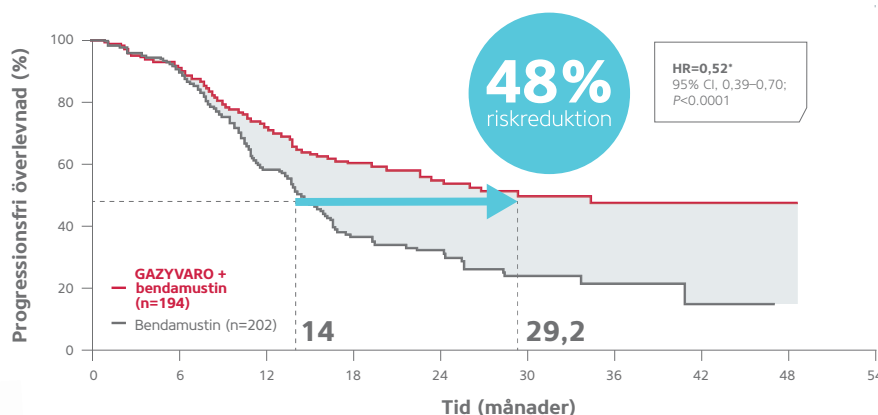
Ny behandlingsmöjlighet dubblar den progressionsfria överlevnaden.¹

I juli godkändes Gazyvaro ▼ för behandling av follikulärt lymfom hos patienter som återfallit under, eller upp till sex månader efter, induktions- eller underhållsbehandling innefattande rituximab.³

Den indikationsgrundande GADOLIN-studien visar att de patienter som fick Gazyvaro i kombination med bendamustin, närmast halverade sin risk för återfall eller död (48 %) jämfört med de patienter som behandlades enbart med bendamustin.

Den progressionsfria överlevnaden var dessutom dubbelt så lång, **29,2 månader vs 14,0 månader**, för de patienter som fick kombinationen Gazyvaro och bendamustin jämfört med patienterna i bendamustin-gruppen.¹

Gazyvaro erbjuder en möjlighet till mer än två års progressionsfri överlevnad för de patienter som inte svarat på tidigare behandling.^{1,2}



GAZYVAROTM
obinutuzumab

* Observationstiden i Gazyvaroarmen var 21,9 månader i median.

Referenser: 1. Sehn LH, et al. Lancet Oncol 17 (2016):1081–93. 2. Casulo C, et al. J Clin Oncol 2015; 33:2516–2522. 3. Fass.se

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2016-06-13. Indikationer: KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. Follikulärt lymfom: Gazyvaro i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med Gazyvaro är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). **För priser och fullständig information** se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

▼ 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. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.medinfo@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Nytt Diagnostiskt Centrum i Västmanland

”Nu slipper patienter bollas runt”

Att känna sig sjuk utan att veta vad som är fel, och skickas runt mellan olika vårdenheter i veckor och månader kan vara som en mardröm, fast verklig. Den upplevelsen slipper nu många i Västmanland sedan medicinkliniken i Västerås har öppnat den nya mottagningen Diagnostiskt Centrum.

– Äntligen kan vi snabbt och effektivt hjälpa de patienter som tidigare bollades runt. Det känns fantastiskt, säger överläkare Maria Eckerrot.

Personer som har allvarliga men ospecifika symtom – som oförklarad vikt-nedgång, hög feber, ryggvärk och stark trötthet – utreds ofta inom primärvården. De kan då få vänta vecko- och månadsvis mellan olika undersökningar och på resultaten av dessa. En annan patientgrupp som kan råka ut för långa väntetider med utdragen oro och oviss-het under utredningsprocessen är de vars symtom inte riktigt ”passar in” nå-gonstans i vårdstrukturen. De blir ofta skickade fram och tillbaka mellan olika sjukhuskliniker och andra vårdenheter. Detta kan även drabba patienter som diagnostiserats med cancer utan att pri-märtumören kunnat hittas.

När regeringens satsning på standar-diserade vårdförlopp kom, uppstod möjligheten att förbättra för patienter

som tidigare bollades runt. I ett projekt där flera kliniker samarbetade utvecklades idén om Diagnostiskt Centrum. Och i slutet av augusti 2016 öppnades den nya mottagningen med hjälp av cirka tre miljoner kronor per år från med-len för standardiserade vårdförlopp. Till Diagnostiskt Centrum kan vård-centraler och andra sjukhuskliniker i hela länet remittera patienter med

- allvarliga ospecifika symtom som kan bero på cancer,
- cancer med okänd primärtumör, och
- misstänkt malignt lymfom (utom dem som utgår från huvud och hals, dessa utreder öronkliniken).

Merparten av patienterna kommer på remiss från vårdcentralen och rätt många även från akuten. Teoretiskt sett skulle patienter även kunna utnyttja pa-tientlagens möjlighet att söka till mot-tagningen på egen hand, genom så kallad egen remiss, men ännu har ingen gjort det och de ansvariga hoppas att ingen kommer att vilja göra det framö-ver heller.

– Det beror bland annat på att vi vill att vissa basala undersökningar ska vara gjorda innan patienten kommer hit, för-klarar Maria Eckerrot, överläkare och ansvarig för Diagnostiskt Centrum.

Överläkare och hematolog
Maria Eckerrot är verksamhetsansvarig
vid Diagnostiskt Centrum.



Maria Eckerrot
Överläkare
Medicinlinjen



Att starta en ny verksamhet är ett roligt äventyr, tycker personalen vid Diagnostiskt Centrum. Från vänster: Anette Amsler, undersköterska, Helena Granstam-Björneklett, överläkare, Romy Svensson Alldén, kontaktsjuksköterska, och Maria Eckerrot, överläkare.

– Bra förberedelser ger mer effektiva utredningar. Förutom att ta basala prover är det också viktigt att remitterande vårdgivare informerar patienten om att kallelsen hit kan komma snabbt och att utredningen görs med kort varsel. Vi vill kunna nå patienten enkelt och att patienten är beredd på det snabba utredningsförloppet.

– Hittills har remisserna för det mesta haft god kvalitet och vi har kunnat ta hand om de flesta. Diagnostiskt Centrum hjälper även till med utredning av ineliggande patienter och ibland kan då patienten skrivas hem snabbare och utredningen fortsätter hos oss.

SNÄLLARE ÄN DR. HOUSE

Onkologi i Sveriges reporter och fotograf besöker mottagningen en vinterdag när snåla vindar blåser över de stora parkeringsytorna framför före detta Centrallasarettet, numer Västmanlands sjukhus, Västerås. Lokalmässigt utgörs

”När en remiss kommer hit, gör teamet vanligen en bedömning samma dag. Ofta kan patienten kallas redan till morgonen därpå.”

Diagnostiskt Centrum av en korridor-snutt med ett mottagningsrum, ett samtalsrum och en expedition modell ”glasbur” som är verksamhetens sambandscentral.

Personalstyrkan vid Diagnostiskt Centrum består av kontaktsjuksköterska, undersköterska och ST-läkare, alla tre på heltid, samt på deltid onkolog, hematolog och sekreterare. De onkolog- och hematologspecialister som turas om att jobba här är några av de mest erfarna specialisterna vid sina respektive kliniker.

De som denna dag tar sig tid att sitta ned för en stunds intervjuamtal är,

förutom Maria Eckerrot, Helena Granstam-Björneklett, överläkare i onkologi, och Romy Svensson Alldén, kontaktsjuksköterska.

När en remiss kommer hit, gör teamet vanligen en bedömning samma dag. Ofta kan patienten kallas redan till morgonen därpå. Kontaktsjuksköterskan möter patienten och berättar lite om vad som kommer att hända. Patienten får träffa ST-läkaren som gör en noggrann undersökning. Vid tiotiden varje för-

När en remiss kommer in, gör teamet vanligen en bedömning samma dag.



middag träffas ST-läkaren, specialister-na och kontaktsjuksköterskan för att gå igenom remisser och pågående utredningar. Den nya patientens utredning planeras. Reporterns fråga om eventuella likheter med det medicinska mysterielösandet i TV-serien om det cyniska diagnostikgeniet Dr. House väcker viss munterhet.

– Vi är snällare än Dr. House, men minst lika kluriga. Det här är ett teamarbete. Vi slår våra kloka huvuden ihop! säger Maria Eckerrot.

– När det gäller prover försöker vi använda vår erfarenhet och vårt sunda förnuft och inte smälla av allt på en gång utan börja exempelvis med vissa cancermarkörer för att kunna smalna av utredningen.

Utredningarna görs polikliniskt. Om en utredningspatient behöver en sängplats till exempel för hjälp med laxering inför en koloskopi så ordnar man det på den intilliggande blodmagtarmavdelningen.

Mottagningen har vanligen mellan fem och tio pågående utredningar i gång samtidigt. En gång i veckan diskuteras aktuella patientfall vid en multidisciplinär konferens där företrädare för patologi, radiologi, onkologi, hematologi och andra specialiteter liksom kontaktsjuksköterskan deltar. De tar upp allt ifrån utredningsplanering och diagnostik till aktuella problem som patienten behöver hjälp med, exempelvis sömnsvårigheter och smärta.

”En viktig målsättning är att utredningen ska gå snabbt så att patienten utan onödig fördröjning får ett diagnosbesked och information om fortsatt behandling.”



Kontaktsjuksköterskan Romy Svensson Allén är patientens fasta punkt under utredningen vid Diagnostiskt Centrum.

SAMARBETE OCH SAMORDNING

Diagnostiskt Centrum har byggt upp ett kontaktnät med andra mottagningar som gör det enkelt att boka tider för de olika undersökningar som ska göras. Kontaktsjuksköterskan ringer runt och bokar och gör i ordning ett tidsschema för utredningen. Patienten får ett informationsblad om utredningsgången, undersökningstider och telefonnummer.

En viktig målsättning är att utredningen ska gå snabbt så att patienten utan onödig fördröjning får ett diagnosbesked och information om fortsatt behandling.

– Jag försöker samordna undersökningstiderna så långt möjligt eftersom patienterna kan ha lång resväg till sjukhuset. I många fall kan flera undersökningar göras samma dag, berättar kontaktsjuksköterskan Romy Svensson Allén.

Det finns ingen kurator knuten till Diagnostiskt Centrum och personalen tycker inte heller att det verkar behövas.

– Patienterna är hos oss så kort tid och verkar tycka att det är en tillräcklig trygghet att de vet att de kan kontakta mig. Det är sedan, under behandlingstid och rehabilitering som kuratorstöd behövs, säger Romy Svensson Allén.

Även om symtomorsaken i ett fåtal fall förblir okänd så får majoriteten av patienterna en diagnos efter utredningen hos Diagnostiskt Centrum. Ofta handlar det om cancerdiagnoser, men Diagnostiskt Centrum har även diagnostiserat bland annat reumatologiska sjukdomar och svåra infektioner.

Diagnostiskt Centrum släpper inte taget om patienten utan att först se till att det finns en väl förankrad plan för den fortsatta behandlingen hos lämplig vårdgivare. Patienten får med sig pär-

men ”Min vårdplan” med information om diagnosen samt kontaktuppgifter om den klinik som tar över och bokade tider där.

BARA POSITIVA ERFARENHETER HITTILLS

Det är med stor entusiasm som trion berättar om mottagningens första månader.

– Det är jättespännande att vara med och bygga upp en ny verksamhet från grunden. Före starten hade vi ju ingen aning om vilket genomslag detta skulle få, men antalet remisser har hittills hamnat på en hanterlig nivå, med ungefär en ny remiss om dagen, berättar onkologöverläkare Helena Granstam-Björneklett.

– Antalet cancerpatienter har ökat starkt på senare år och vi får tillgång till allt fler effektiva behandlingar. Inte minst av dessa skäl är det mycket vär-



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

... kliniken i fokus

defullt att även patienter med otydliga symtom kan få ett snabbt omhändertagande.

Romy Svensson Alldén framhåller betydelsen av att Diagnostiskt Centrum fokuserar på en effektiv diagnostisk process och samlar ihop resurserna för att åstadkomma detta:

– På det sättet kan vi snabba upp tiden fram till diagnos och behandling med flera månader i vissa fall. Det är fantastiskt att det går att göra så mycket med så små medel!

Diagnostiskt Centrum drivs som ett tvåårigt projekt med hjälp av anslagen för standardiserade vårdförlopp och kommer att utvärderas. Maria Eckerrot tror och hoppas att verksamheten kommer att permanentas när projektiden är slut:

– Jag har svårt att tro att man skulle vilja skrota detta. Att effektivisera utredningarna minskar väntetid och onödigt lidande för patienterna, men måste också spara pengar för många vårdgivare inom landstinget och för landstinget som helhet.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: BJÖRN LEIJON



DIAGNOSTISKT CENTRUM, POLIKLINISK MOTTAGNING

Startade: Augusti 2016

Verksamhetschef: Maria Eckerrot

Bemanning: 1 ST-läkare på heltid, 1 kontaktsjuksköterska på heltid och 1 undersköterska på heltid. På deltid: Onkologer, hematologer och sekreterare.

Omfattning: I genomsnitt en ny remiss om dagen. Vanligen 5–10 pågående utredningar.

”Antalet cancerpatienter har ökat starkt på senare år och vi får tillgång till allt fler effektiva behandlingar. Inte minst därför är det mycket värdefullt att även patienter med otydliga symtom kan få ett snabbt omhändertagande”, framhåller överläkare Helena Granstam-Björneklett, här tillsammans med kontaktsjuksköterskan Romy Svensson Alldén.



**NY
LÅNGTIDSDATA
BEKRÄFTAR
LÅNGVARIG
EFFEKT JÄMFÖRT
MED PLACEBO¹**



Ny långtidsdata bekräftar att Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdomsprogression och signifikant minskar risken för död jämfört med placebo hos patienter med mCRPC. Data bekräftar även tolerabiliteten, då inga nya biverkningar eller andra säkerhetssignaler påvisats.^{1,2}

Xtandi®
enzalutamid

A targeted approach in mCRPC²

Referenser: 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2016 Jul 28. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>. 2. Xtandi® SPC 04.2016.

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

Xtandi® 40 mg kapslar (enzalutamid). Androgenreceptorantagonist (L02BB04). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampanfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampanfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. **Posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):** det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande anti-koagulantia bör undvikas. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:** för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 04.2016. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

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

Högt ER-beta-uttryck starkt skyddande mot återfall hos de kvinnor som fått cytostatika

– intressanta nya fynd från Lund om behandling mot bröstcancer

ER-betas roll i bröstcancer kompliceras av att den förekommer i olika isoformer med potentiellt olika roller, samt att det saknas standardiserade undersökningssätt. Det skriver **Karin Elebro**, disputerad specialistläkare i plastikkirurgi i Lund, om vad som antas vara den första studie om tumörmarkören ER-beta i relation till svar på cytostatikabehandling. Då detta är en observationsstudie menar hon att det vore av intresse att undersöka högt mot lågt ER-beta-uttryck i bröstcancervävnad från redan genomförda randomiserade läkemedelsprövningar. I dessa skulle man bättre kunna utröna ER-beta-uttryckets betydelse hos cellgiftsbehandlade patienter jämfört med dem som inte erhållit cytostatika.



"ER-betas roll i bröstcancer kompliceras av att den förekommer i olika isoformer med potentiellt olika roller, samt avsaknad av standardiserade undersökningssätt."

Bröstcancer är en vanlig cancersjukdom med förhållandevis god överlevnad, i Sverige 90 procent på fem års sikt¹. År 2014 överskred antalet kvinnor i Sverige som behandlas eller har behandlats för bröstcancer för första gången 100 000¹. Således lever många kvinnor med en bröstcancerdiagnos, som kan innebära ett hot mot liv och hälsa och påverka kvinnans identitet och livskvalitet. Det är därför viktigt att förbättra behandlingen, så att varje enskild kvinna får en effektiv behandling som förbättrar hennes prognos, samtidigt som överbehandling – det vill säga behandling som ges utan att förbättra prognosen – undviks och att oönskade biverkningar minimeras.

Vi sammanfattar här vår studie som nyligen publicerades i den välkända amerikanska tidskriften *Clinical Cancer Research*². Studien fokuserar på en tumörmarkör vid namn östrogenreceptor beta i förhållande till prognos och behandlingssvar vid bröstcancer.

FLERA OLIKA TUMÖRMARKÖRER

Tumörmarkörer används i kliniken för att dela in bröstcancer i olika subtyper som visats ha olika prognos. För bröstcancer är de huvudsakliga tumörmarkörerna östrogenreceptor alfa, (ER-alfa), progesteronreceptor, (PR), och human epidermal growth factor-2 (HER2). På bas av bland annat dessa markörer, storlek och förekomst av lymfkörtelmetastaser, beslutas om kvinnan ska få kompletterande behandling eller inte, utöver kirurgi. Den vanligaste uttryckta tumörmarkören som används i dagens sjukvård är ER-alfa. Ungefär 85 procent av invasiv bröstcancer i Sverige uttrycker ER-alfa i mer än 10 procent av tumörcellerna³. Den kallas då för ER-positiv bröstcancer. Eftersom ER-alfa är den enda östrogenreceptorn i kliniskt bruk brukar "alfa" utelämnas ur benämningen. ER-alfa stimuleras av det kvinnliga könshormonet östrogen. De tumörer som uttrycker ER-alfa tillväxer i närvaro av östrogen, vilket är grunden till att kvinnor med ER-positiv bröstcancer får antihormonell tablettbehandling, som hämmar tumörens tillväxt. Utöver ER-alfa finns östrogenreceptor beta, ER-beta, som upptäcktes först 1996⁴. ER-beta har sedan dess identifierats i alla bröstcancersubtyper och anses ha en hämmande effekt på ER-alfa-driven tumörtillväxt⁵. Utöver östrogen, stimuleras ER-beta av växtöstrogener och det finns även agonistiska läkemedel under tidig utveckling specifikt riktade mot ER-beta^{6,7}. ER-beta har framför allt utforskats som en markör som skulle kunna ha tilläggsvärde för svar på endokrin behandling, och studier har även rapporterat bra behandlingssvar hos kvinnor med ER-alfa negativa, ER-beta-positiva tumörer⁸. ER-betas roll i bröstcancer kompliceras av att den förekommer i olika isoformer med potentiellt olika roller, samt avsaknad av standardiserade undersökningssätt⁵. Vad vi känner till har det inte tidigare genomförts någon ingående studie i relation till svar på cellgiftsbehandling.

”Vi fann att högt ER-beta-uttryck var associerat med högre ålder vid diagnos och faktorer som anses prognostiskt gynnsamma; liten tumörstorlek, låg histologisk grad samt hög andel friska lymfkörtlar i armhålan.”

FUNKTIONELL ISOFORM UNDERSÖKT

I den aktuella studien har vi undersökt tumöruttrycket av den först identifierade ER-beta isoform 1, som har rapporterats som den enda fullt funktionella isoformen⁹. Studiepopulationen kommer från den prospektiva observationsstudien BC-blod i Lund, från vilken vi tidigare rapporterat om rökning i förhållande till svar på endokrin behandling¹⁰. BC-blodstudien är en pågående studie som inkluderar kvinnor med en första bröstcancer. I den aktuella studien inkluderades 1 026 kvinnor med invasiv bröstcancer och med kirurgi som första behandling (det vill säga ingen preoperativ behandling). De inkluderades mellan 2002 och 2012 och följdes till 2014, i median fem år.

Från tumören kunde vi analysera andra tumörmarkörer än de i som i dagsläget används i klinisk praxis. I denna studie undersökte vi högt eller lågt proteinuttryck av ER-beta. Högt uttryck definierades som över 75 procent positiva tumörkärnor (n=622 av 911, 73 procent). Kvinnans tumöruttryck av ER-beta (högt/lågt) relaterades till den information som insamlats från enkäter och till de kroppsmått som togs vid inskrivning före operation, samt till tumörens uttryck av kliniskt etablerade tumörmarkörer. Kvinnans tumöruttryck av ER-beta analyserades sedan vidare i förhållande till hennes risk att få återfall i sin bröstcancer (lokala eller regionala återfall i bröst eller i lymfkörtlar i armhålan, samt spridd metastatisk sjukdom) under uppföljningstiden. Dessa analyser justerades därefter för ålder och etablerade prognostiska faktorer samt för behandling, för att ge en så rättvisande bild som möjligt av ER-betas specifika betydelse för prognos.

FÄRRE ÅTERFALL MED HÖGT ER-BETA-UTTRYCK

Vi fann att högt ER-beta-uttryck var associerat med högre ålder vid diagnos och faktorer som anses prognostiskt gynnsamma; liten tumörstorlek, låg histologisk grad samt hög andel friska lymfkörtlar i armhålan. Högt ER-beta-uttryck var även associerat med liten bröststorlek men inte med övriga kroppsmått såsom body mass index, BMI, eller midje-höft-mått. Under uppföljningsperioden i hela studiepopulationen sågs färre återfall hos kvinnor vars tumörer hade högt ER-beta-uttryck jämfört med lågt ER-beta-uttryck (hazardkvot [HR] 0,60; 95 procent konfidensintervall

[KI] 0,41–0,89; P=0,010 justerat för ålder, tumörkaraktäristika och behandling). Mest uttalad var denna gynnsamma effekt bland kvinnor vars tumörer var ER-alfa-negativa (justerad HR 0,30; 95 procent KI 0,12–0,76; P=0,012).

För att studera betydelsen av ER-beta-uttryck för behandlingssvar, analyserades studiepopulationen indelad i grupper efter behandlingstyp. ER-beta-uttryckets betydelse för risk för återfall jämfördes sedan inom respektive behandlingsgrupp. Vi hade förväntat oss att ER-beta-uttrycket skulle medföra olika prognos hos de kvinnor som fått endokrin behandling, såsom visats i tidigare studier. Så var dock inte fallet. Istället var högt ER-beta-uttryck starkt skyddande mot återfall hos de kvinnor som fått cellgifter (justerad HR 0,31; 95 procent KI 0,15–0,64; P=0,002). ER-beta-uttrycket påverkade inte risken för återfall bland kvinnor som inte fått cellgifter eller hos kvinnor som fått endokrin behandling.

Våra resultat är i linje med en tidigare metaanalys av ER-betas prognostiska roll, i vilken man rapporterat gynnsam prognostisk roll av ER-beta oberoende av ER-alfa-uttryck. I vår studie sågs en skyddande effekt av ER-beta-uttryck i såväl ER-alfa-positiv som -negativ bröstcancer. Den skyddande kopplingen var mer uttalad i den ER-alfa-negativa gruppen, vilket talar för att ER-beta kan spela roll i vad som traditionellt ansetts som icke-hormonberoende bröstcancer¹¹. Detta kan vara särskilt värdefullt eftersom läkemedel med ER-beta-stimulerande verkan skulle kunna introduceras för patientgrupper som idag har en sämre prognos och färre behandlingsalternativ tillgängliga jämfört med patienter med ER-positiv bröstcancer.

Vårt fynd av en roll för ER-beta för bra svar på cellgifter stöds av prekliniska fynd. Man har sett att ER-beta-uttrycket påverkar cellcykeln på ett sätt som gör att cellgifterna verkar bättre, jämfört med när ER-beta-uttryck saknades¹². Då vår studie var en observationsstudie, vore det av intresse att undersöka högt mot lågt ER-beta-uttryck i bröstcancervävnad från redan genomförda randomiserade läkemedelsprövningar. I dessa skulle man bättre kunna utvärdera ER-beta-uttryckets betydelse hos cellgiftsbehandlade patienter jämfört med de som inte erhållit cellgifter. Om våra fynd bekräftas kan man tänka sig flera alternativa framtida scenarior; att patienter vars tumörer har högt ER-beta-uttryck är den grupp som har störst nytta av cellgiftsbehandling och därmed är de som ska få cellgifter, eller att dessa patienter skulle ha en god prognos även utan cellgiftsbehandling och dess biverkningar. De patienter vars tumörer har lågt ER-beta-uttryck – och således högre risk för återfall – skulle kunna erbjudas annan tilläggsbehandling eller tätare uppföljning.

REFERENSER:

1. Engholm, G., Ferlay, J., Christensen, N., et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). <http://www.ancr.nu> [Accessed Nov 18, 2016], Association of the Nordic Cancer Registries, Danish Cancer Society, 2016.

2. Elebro, K., Borgquist, S., Rosendahl, A. H., et al. High Estrogen Receptor beta Expression Is Prognostic among Adjuvant Chemotherapy-Treated Patients-Results from a Population-Based Breast Cancer Cohort. Clin Cancer Res, 23: 766-777, 2017.

3. Årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret. https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/bröst/kvalitetsregister/nationell_brostdancer_rapport_2015.pdf [Accessed Nov 28, 2016], Regionala Cancercentrum i samverkan, 2015.

4. Jia, M., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J. A. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 29: 557-568, 2015.

5. Haldosen, L. A., Zhao, C., Dahlman-Wright, K. Estrogen receptor beta in breast cancer. Mol Cell Endocrinol, 382: 665-672, 2014.

6. Pons, D. G., Nadal-Serrano, M., Torrens-Mas, M., et al. The Phytoestrogen Genistein Affects Breast Cancer Cells Treatment Depending on the ERalpha/ERbeta Ratio. J Cell Biochem, 117: 218-229, 2016.

7. Sareddy, G. R., Li, X., Liu, J., et al. Selective Estrogen Receptor beta Agonist LY500307 as a Novel Therapeutic Agent for Glioblastoma. Sci Rep, 6: 24185, 2016.

8. Grubberger-Saal, S. K., Bendahl, P. O., Saal, L. H., et al. Estrogen receptor beta expression is associated with tamoxifen response in ERalpha-negative breast carcinoma. Clin Cancer Res, 13: 1987-1994, 2007.

9. Leung, Y. K., Mak, P., Hassan, S., et al. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling. Proc Natl Acad Sci U S A, 103: 13162-13167, 2006.

10. Persson, M., Ingvar, C., Jernström, H. Rökning kopplas till ökad risk för återfall hos endokrint behandlade för bröstcancer. Onkologi i Sverige, 6: 58-64, 2016.

11. Smart, E., Hughes, T., Smith, L., et al. Estrogen receptor beta: putting a positive into triple negative breast cancer? Horm Mol Biol Clin Invest, 16: 117-123, 2013.

12. Thomas, C. G., Strom, A., Lindberg, K., et al. Estrogen receptor beta decreases survival of p53-defective cancer cells after DNA damage by impairing G(2)/M checkpoint signaling. Breast Cancer Res Treat, 127: 417-427, 2011.

KARIN ELEBRO, SPECIALISTLÄKARE I PLASTIKKIRURGI, PHD, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET OCH SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, KARIN.ELEBRO@MED.LU.SE



CHRISTIAN INGVAR, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET OCH SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS LUND, CHRISTIAN.INGVAR@MED.LU.SE



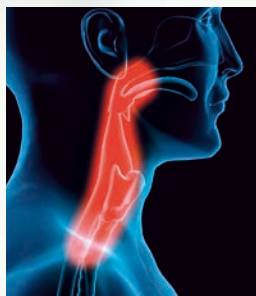
HELENA JERNSTRÖM, DOCENT, LEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, HELENA.JERNSTROM@MED.LU.SE



Foto: Olle Dahlbäck

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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





PATIENTÖVERSIKT



förbättrar vården vid avancerad prostatacancer

Bättre överblick av sjukdomsförloppet, ökad kvalitet i mötet med läkaren och större trygghet för patienten. Det är några fördelar med det nya verktyget **Patientöversikt prostatacancer**. Verktyget har tagits fram i samarbete med både patienter, sjuksköterskor, onkologer och urologer och ger helt nya möjligheter att utveckla vård och behandling av patienter med avancerad prostatacancer.

Hur skulle det optimala stödet för uppföljning av patienter med avancerad prostatacancer se ut? Ett system där man enkelt kan följa hela patientens sjukdomsförlopp. Där man kan följa PSA-värden, givna behandlingar, sjukdomsstatus, laboratoriedata och alla undersökningar. Ett verktyg där man också kan följa patientens upplevelse av sjukdomen – hur han skattar sin smärta, sina biverkningar och sin livskvalitet, så att nya läkemedel kan följas upp på ett bättre sätt.

De senaste tre åren har en projektgrupp i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) arbetat för att ta fram just ett sådant verktyg. Det kallas Patientöversikt prostatacancer (PPC) och används nu på 26 urolog- och onkologkliniker runt om i Sverige, bland annat på Falu lasarett, Gävle Sjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

– Patientöversikten är lite som ett kinderägg. För det första är den ett direkt stöd i patientmötet, för det andra ger



den kliniken möjlighet att utvärdera sina behandlingar på ett mycket bättre sätt och för det tredje kan vi jämföra behandlingar på olika enheter för att skapa en mer jämlik vård. Dessutom kan den användas som en bas för forskning, säger Pär Stattin, ordförande för NPCR och professor och överläkare i urologi verksam vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och Umeå universitet.

EN ALLT MER KOMPLICERAD VÅRD

Behandlingen av avancerad prostatacancer har genomgått en revolution de senaste 15 åren. Tack vare nya läkemedel och nya behandlingsstrategier kan patienterna både leva längre och med bättre livskvalitet. Men den allt mer avancerade vården ställer nya krav, både på sjukvården, medarbetarna och patienterna.

– Som behandlande läkare befinner jag mig i en situation där jag har spaltmeter med journaltext. Det är en utmaning för både mig och patienten. Vilken behandling fick du för tre år sedan? Hur svarade dina metastaser? Hur påverkades din livskvalitet? Det tar lång tid att hitta all den informationen i våra befintliga journalsystem, säger Ingela Franck Lissbrant, överläkare i onkologi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och vice ordförande i NPCR som leder utvecklingen av patientöversikten.

I PPC presenteras information grafiskt på en tidsaxel där man kan följa utvecklingen av bland annat PSA-värden, olika behandlingar, vilka undersökningar som har gjorts, samt patientens allmäntillstånd och läkarens sammantagna kliniska bedömning.

– Det tar mig bara några minuter att bli fullt uppdaterad i patientens behandlingssituation. Jag skulle säga att jag sparar tio minuters inläsningstid per patientbesök. Något som tidigare tog mycket tid var att räkna ut dubblingstider av PSA-värden. Nu får jag det med ett knapptryck, säger hon.

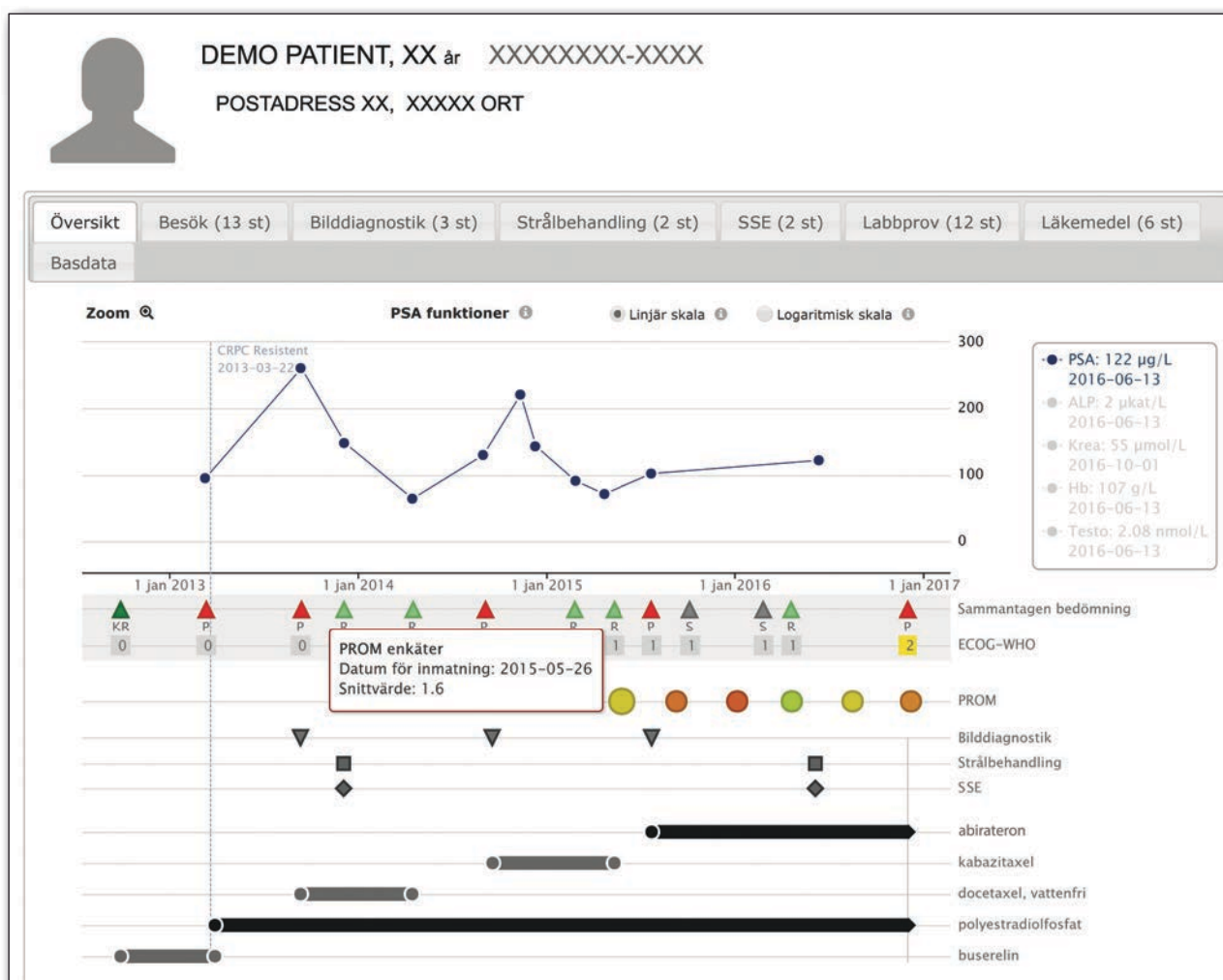
KRAFTIGT ÖKADE KOSTNADER

Ingela Franck Lissbrant träffar dagligen män med avancerad prostatacancer och kastrationsresistent prostatacancer. Det är den sista och obotliga fasen av sjukdomen när den vanliga hormonbehandlingen inte längre hämmar sjukdomen. Majoriteten av dessa män utvecklar metastaser i skelettet, vilket kan resultera i frakturer, svåra smärtor och kraftigt försämrad livskvalitet.

– För tio år sedan hade vi ingen aktiv behandling att erbjuda. Vi gav palliativ vård och de flesta patienter dog inom ett eller ett par år. I dag har vi fem nya behandlingsstrategier för den här patientgruppen, säger Ingela Franck Lissbrant.

Exempel på nya behandlingar är cellgiftet cabazitaxel, nya hormonläkemedel som abirateron och enzalutamid och radionuklidbehandlingen radium-223, som är en målsökande strålbehandling.

Ingela Franck Lissbrant, överläkare i onkologi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset leder utvecklingen av Patientöversikten prostatacancer (PPC).



I PPC presenteras information grafiskt på en tidsaxel där man kan följa utvecklingen av bland annat PSA-värden, olika behandlingar, vilka undersökningar som har gjorts, samt patientens allmäntillstånd och läkarens sammanlagda kliniska bedömning. Under februari infördes även PROM-variabler som är patientrapporterade mått på symtom, funktionsförmåga, hälsa och livskvalitet.

– Alla de här preparaten förlänger liv, minskar symtom och ökar livskvaliteten. Bekymret är att de är dyra. De kostar runt 25 000 kronor i månaden och eftersom gruppen av män med avancerad prostatacancer är så stor blir den totala kostnaden hög. Därför är det viktigt att vi har ett system på plats så att vi kan följa upp användningen av nya läkemedel, säger hon.

I all cancerbehandling görs en avvägning mellan de positiva effekterna av behandlingen och negativa biverkningar – en avvägning som blir extra viktig i ett palliativt skede. Många patienter vill ha all behandling oavsett biverkningar, men en del prioriterar livskvalitet även om de lever lite kortare tid.

– Många av de nya behandlingarna är ganska biverkningsfria och enkla, vilket gör att de flesta tål dem. En del patienter mår jättebra under flera år. Men bekymret med kliniska studier av nya läkemedel är att de ofta görs på selekterade grupper av yngre patienter som är relativt friska. När jag får ut det som klinisk rutin i min vardag är patienterna ofta äldre och sjukare. Då är det inte säkert att läkemedlen håller måttet, säger Ingela Franck Lissbrant.

”I Sverige finns inget register över patienter med avancerad prostatacancer.”

HAR UTVECKLATS AV PROFESSIONEN

I Sverige finns inget register över patienter med avancerad prostatacancer. Man vet hur många som debuterar med spridd sjukdom och dessutom att 30-40 procent får återfall efter sin primära behandling, men hur de behandlas i senare skede av sjukdomen vet man inte.

– Vi har 98 procents täckningsgrad i NPCR när det gäller diagnostik och primärbehandling och således full information om vad som händer med män vid diagnos. Men det finns en stor grupp män med avancerad prostatacancer i senare skede, som vi inte kan bota. De här männen har vi ingen information om. Vi vet att 15 000 män står på medicinsk kastra-

tionsbehandling, det kan vi se i Läkemedelsregistret, men det saknas en gemensam uppföljning, säger Pär Stattin.

Tanken med PPC är både att det ska vara ett nationellt register för denna grupp män, men också att det ska fungera som ett verktyg som underlättar för vårdmedarbetare och patienter. Patientöversikten har tagits fram av patienter, urologer, onkologer och sjuksköterskor som tillsammans har formulerat vilket beslutsunderlag som behövs för att ta hand om patienterna på ett medicinskt förstklassigt sätt.

– Mitt engagemang bottnar helt i det. Vi vill ha ett system som är lätt att arbeta med och där man grafiskt presenterar allt vad patienten har varit med om. För det här är ju som sagt oerhört komplicerad vård. Många patienter har uppföljning eller terapiskifte var tredje månad, säger Ingela Franck Lissbrant.

IT-utvecklingen har genomförts av utvecklare vid Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro. Eftersom projektgruppen har arbetat så nära utvecklarna har man snabbt kunnat få en bild av vad som är möjligt och kunnat ge feedback på sådant som inte fungerar.

– Vi har haft ett fantastiskt samarbete. Det är guld värt att det inte tar månader eller år att justera fel. Det är roligt för dem också, att se att deras arbete har konkret betydelse i den kliniska vardagen, säger hon.

ETT PEDAGOGISKT VERKTYG

När Ingela Franck Lissbrant träffar sina patienter använder hon dubbla skärmar. På den ena har hon det vanliga journalsystemet och på den andra patientöversikten. Hon för större delen av samtalet kring patientöversikten och skriver ut den så att patienten kan ta med den hem.

– Det gör att patienten blir mer delaktig. Många beskriver att det ger en ökad trygghet, särskilt om de träffar en ny doktor. Vi försöker hålla läkarkontinuiteten, men det är inte alltid det fungerar och då underlättar patientöversikten otroligt mycket. Samma sak om patienten ska behandlas på flera kliniker. I stället för att skicka långa remisser kan vi använda samma system, säger hon.

Utvecklingen av PPC finansieras till största del av Prostatacancerförbundet. Calle Waller är ordförande i forskningsrådet på Prostatacancerförbundet och har även deltagit i utvecklingsarbetet. Han ser stora vinster med det nya verktyget.

– Det är ett fantastiskt hjälpmedel! Det blir mycket lättare för patienten att följa sjukdomsutvecklingen tillsammans med sin läkare. Tidigare har informationen varit väldigt överskådlig och svårtillgänglig. Många män har suttit hemma och skapat egna dokument för att följa sina PSA-värden. Prostatacancer är en komplicerad sjukdom, så det är oerhört viktigt att patienten är aktiv och insatt, säger han.

FÅR RAPPORTERA SINA UPPLEVELSER

Sedan mitten av februari har PPC även infört PROM-variorer som är patientrapporterade mått på symtom, funktionsförmåga, hälsa och livskvalitet. 17 frågor har valts ut tillsammans med patienter. De har också gett synpunkter på hur data ska samlas in. Måtten rapporteras före mötet med läkaren, i första hand via formulär på webben och i andra hand på en surfplatta i väntrummet.

Datan överförs automatiskt till PPC och visas på en graf i verktyget, så att behandlande läkare enkelt kan se patientens skattade smärta och andra symtom.

– Hittills har patienterna varit mycket positiva. Det är skönt att få fundera igenom sin situation hemma i lugn och ro, eftersom mottagningsbesöken ofta kan vara tidspressade. Det gör också att samtalet fokuseras på de symtom som patienten upplever som svårast, säger Ingela Franck Lissbrant.

Enkäterna testades på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Karolinska Universitetssjukhuset under hösten och kan nu användas på alla kliniker som är anslutna till PPC.

– Ur ett patientperspektiv är PROM-måtten det viktigaste. Vi upplever att vården hittills har mätt vad man gör och hur man gör det. Däremot har man inte riktigt fångat hur patienterna mår och deras upplevelser. Det är ju det avgörande egentligen, säger Calle Waller.

När PROM-enkäter används i vården utvärderas de oftast på gruppnivå. I PPC används datan även på individnivå och skapar nytta i mötet mellan patienten och läkaren.

– Det är också en viktig del i utvärderingen av nya läkemedel. Väldigt mycket av effekterna är ju på livskvalitet och då räcker inte läkarens bedömning, vi måste ha en mer objektiv värdering av patientens symtom, säger Pär Stattin.

KAN BIDRA TILL EN MER JÄMLIK VÅRD

Patientöversikten ska även användas för att jämföra behandlingen i olika delar av landet och på så vis stimulera till en mer jämlik vård.

– Öppen redovisning av insatser och resultat leder till kvalitetsförbättring. Om man ser att man bara behandlar hälften så många av sina patienter med dessa läkemedel som kollegorna i grannlandstinget, så är det ett starkt incitament att granska hur man använder läkemedlen på sin klinik, säger Ingela Franck Lissbrant.

Nackdelen med PPC är att det kräver dubbelregistrering, eftersom verktyget än så länge inte kan tanka över information från andra journalsystem.

– Men när man har kommit över tröskeln och lärt sig PPC, så inser man att det inte tar så lång tid att dubbelregistrera. Den extra tid man lägger ner får man dessutom igen många gånger om i och med att man får all information grafiskt presenterad och sparar inläsningstid vid varje patientbesök, säger hon.

MÅNGA FÖRDELAR TROTS DUBBELREGISTRERING

Maria Frånlund är chef för verksamhetsområdet urologi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hon upplever att PPC har många fördelar även ur hennes perspektiv.

– Som vårdgivare och ansvarig för budget tycker jag att det är ett fantastiskt system. Det är ett enkelt och överskådligt verktyg som saknar motstycke, inte minst när vi ska avropa kostnader för läkemedel. Tidigare fick vi sitta och göra Excelfiler, i dag kan vi snabbt få en överblick av hur många patienter som går på olika läkemedel och kan extrahera data direkt ur systemet. Jag tror att många onkologiska grupper som använder dyra läkemedel skulle ha nytta av det här, säger hon.



PPC:s arbetsgrupp. Från vänster: Yasin Folkvaljon, statistiker Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro, Ingela Franck Lissbrant, överläkare i onkologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Marie Hjälms Eriksson, överläkare i urologi Karolinska universitetssjukhuset, Pär Stattin, professor och överläkare i urologi Akademiska Sjukhuset i Uppsala och Maria Nyberg, registersjuksköterska Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Magnus Törnblom, överläkare i urologi, Visby lasarett, Erika Timewell, koordinator PPC, David Örtqvist och Jonas Celander-Guss, systemutvecklare, Anna Cedvall Gustavsson, produktägare, Regionalt Cancercentrum Uppsala saknas på bild.

Många kliniker är positiva till PPC, men även Maria Frånlund har stött på ett visst motstånd – i första hand kopplat till dubbelregistreringen och att behöva lära sig ett nytt IT-system. Hon ser det som en pedagogisk utmaning och att det är viktigt att medarbetare får rätt stöd.

– Tar man sig tid en halvtimme och förstår innebörden av patientöversikten, så är det så uppenbart att det är ett fantastiskt verktyg som man inte har råd att tacka nej till. Vi som vårdgivare har ett ansvar att följa upp att patienterna får rätt behandling och att läkemedel sätts ut när de inte längre är verksamma. Det är viktigt att vi använder resurserna på ett klokt sätt och ser till att varje patient får en skraddarsydd behandling, säger hon.

VIKTIGT UR ETT PATIENTPERSPEKTIV

Calle Waller på Prostatacancerförbundet har förståelse för att det initialt kan finnas ett motstånd mot att lära sig ett nytt system, särskilt på kliniker som redan är överbelastade och har svårt att hinna med sina ordinarie arbetsuppgifter. Men han tycker ändå att det är viktigt att fler kliniker börjar använda patientöversikten, inte minst för patienternas skull.

– Det är uppenbart att PPC är otroligt positiv för patienterna och även för vården när man väl har lärt sig verktyget. Utmaningen som jag ser det är att tillämpa det rakt över. Värdet syns ju inte fullt ut förrän det används i hela Sverige. På individnivå gör det stor skillnad lokalt, men för att kunna dra långtgående slutsatser och ha det som bas för forskning måste det användas överallt, säger han.

KARIN ALLANDER,
KOMMUNIKATÖR REGIONALT CANCERCENTRUM VÄST,
KARIN.ALLANDER@RCCVAST.SE



SAMMANFATTNING: Så kan patientöversikten förbättra vården vid avancerad prostatacancer:

För vårdmedarbetare:

- Behandlande läkare får snabbt en överblick av hela patientens behandlingshistorik.
- Underlättar för nya medarbetare att snabbt sätta sig in i patientens historik.
- Underlättar informationsöverföring, eftersom flera kliniker kan använda samma system.
- Ger ett unikt tillfälle för onkologer och urologer att tillsammans förbättra vård och behandling.
- Underlättar uppföljningen av nya läkemedel, till exempel vad gäller överlevnad och biverkningar.
- Ger underlag till verksamhetsutveckling och lokalt förbättringsarbete.

- Gör det enklare att planera för introduktion av nya läkemedel och ta fram kostnadsprognoser.

- Ger en unik plattform för forskning på många nya områden.

För patienter:

- Skapar trygghet och underlättar för patienten att förstå och följa sjukdomsförloppet.
- Kan förbättra kommunikationen och kvalitén på patientmötet.
- Patienten kan rapportera smärta, symtom och biverkningar (PROM-variabler) i förväg, så att konsultationen kan fokusera på det som är viktigast för patienten.
- Kan jämföra förskrivning av läkemedel, behandlingar, patientnöjdhet, med mera, vilket gynnar utvecklingen av en mer jämlik vård.
- Kan höja kvaliteten på prostatacancer vården och göra den mer evidensbaserad.

FAKTA: Så kan din klinik införa PPC:

- Nationella prostatacancerregistret har tagit fram ett "implementeringskit" för kliniker som är intresserade av att använda PPC. Koordinatören Erika Timewell och registersjuksköterskan Maria Nyberg besöker kliniker i hela Sverige för att informera om verktyget och utbilda medarbetare i hur PPC används.

- Läs mer på: www.npcr.se eller kontakta maria.nyberg@vgregion.se eller npcr@npcr.se



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 administreringsätt*

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 trombocyntalet 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 diarrémedel 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 tyridinkinas (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, ögonorrhöi, 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 tyridinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tyridinofosforylas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tyridininkinas, 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

BÄTTRE METODER BEHÖVS FÖR ATT FÖRUTSÄGA BEHANDLINGSRESULTAT

– viktig uppdatering om metastaserat melanom på SMR

De senare årens stora framsteg inom melanombehandling, såväl med så kallad targeted therapy (målsökande behandling) som immun-check-point-behandling präglade en stor del av the 13th Annual Meeting med Society for Melanoma Research, SMR, i Boston. Och trots att dagens behandlingar gör att många patienter visar långvarig sjukdomskontroll behövs bättre metoder för att förutsäga terapieresultat.

Den snabba utvecklingen av melanomområdet gör därför dessa uppdaterande möten extra viktiga, skriver professor **Johan Hansson** i en rapport från det senaste mötet som hölls i november 2016.



Vid årets konferens presenterades flera preliminära resultat från kliniska prövningar. Bland annat rapporterade K Flaherty, Boston, USA, från COLUMBUS, en fas 3-studie, att kombinerad behandling med BRAF-hämmaren encorafenib och MEK-hämmaren binimetinib (COMBO450) vid BRAF-muterade stadium IV-melanom hade signifikant bättre effekt på progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med enbart BRAF-hämmare (till exempel HR PFS COMBO 450 vs vemurafenib: 0,56; 95 % CI 0,41–0,71; $p < 0,001$), vilket motsvarar nästen en fördubblad PFS. Även responserna (ORRs) var högre i COMBO 450-gruppen medan biverkningarna var tolerabla. De tidiga resultaten av COLUMBUS-studien bekräftar således resultaten av tidigare studier som COMBI-d, COMBI-v och CoBRIM som samtliga visat att kombinationsbehandling med BRAF- och MEK-hämmare ger bättre resultat än singelbehandling med BRAF-hämmare. Kombinationen av encorafenib och binimetinib är sålunda ett potentiellt nytt behandlingsalternativ vid BRAF-muterat stadium IV-melanom.

Van Tienen och medarbetare, Amsterdam, Nederländerna, visade i en retrospektiv analys av 271 patienter i ett så kallat compassionate use-program av kombinationen dabrafenib (BRAF-hämmare) plus trametinib (MEK-hämmare) att patienter som påbörjat singelbehandling med enbart BRAF-inhibitor och därefter bytt till kombinationen dabrafenib plus trametinib uppnådde

en hög response rate på 62 % och bra 1–2 års OS på 74 % respektive 53 %. Denna retrospektiva analys talar för att byte från singelbehandling med BRAF-inhibitor till kombinerad BRAF- plus MEK-inhibitor kan löna sig.

sågs sämre effekter i patienter med förhöjda LD-värden, speciellt i gruppen med förhöjning av LD >2 gånger, jämfört med patienter med normalt LD. I samtliga grupper föreföll kombinationen av ipilimumab och nivolumab vara

ling med cobimetinib plus vemurafenib sågs ökad infiltration av CD8-positiva T-celler i tumörer talande för en immunstimulerande effekt. Dessa resultat är uppmuntrande inför kommande större studier med kombination av checkpoint- och BRAF/MEK-hämmare.

”Man fann ett signifikant samband mellan högt BMI och bra terapieffekt hos män, medan något signifikant samband ej sågs bland kvinnor. Den underliggande orsaken till denna positiva effekt av övervikt är ännu oklar.”

POTENTA CHECK-POINT INHIBITORS

Ribas et al, Los Angeles, USA, visade i en fas 1-studie att SD-101, en toll-like receptor 9-agonist, som ges intratumoralt tillsammans med pembrolizumab vid stadium IIIB–IV-melanom tolererades väl utan dosbegränsande toxicitet, med aktivitet hos både behandlingsnaiva patienter och hos patienter som tidigare fått immunbehandling.

GV Long, Sydney, Australien, visade i en retrospektiv genomgång av patienter med inoperabelt melanom eller stadium IV-melanom inom Keynote 006-studien att patienter med resistens vid första linjens pembrolizumab-behandling kan svara på ipilimumab som andra linjens behandling, att respons på pembrolizumab inte kan förutsäga svaret på efterföljande ipilimumab samt att avsaknad av respons på pembrolizumab inte utesluter att patienten svarar på ipilimumab istället. Ingen skillnad i svar på ipilimumab efter pembrolizumab sågs mellan grupperna med höga respektive låga plasma LD-nivåer i denna analys.

POSITIV EFFEKT AV ÖVERVIKT OKLAR

J Larkin, London, Storbritannien, rapporterade en analys av sammanlagt 1 270 patienter som erhållit ipilimumab eller nivolumab eller kombination av båda läkemedlen som första linjens behandling i ett antal randomiserades studier. Resultaten analyserades i relation till LD-värden före behandling. Generellt

mera effektiv än läkemedlen var för sig, både avseende andel patienter som svarade på behandlingen och PFS, progressionsfri överlevnad. Däremot var inte biverkningar av behandling mer uttalade hos patienter med förhöjt LD.

JL McQuade, Houston, USA, rapporterade om en association mellan effekt av PD-1-hämmare och BMI. Tidigare har rapporterats om ett positivt samband mellan terapieffekt med dabrafenib plus trametinib och högt BMI. Man har nu gjort motsvarande analys i en multinationell kohort patienter behandlade med PD-1-hämmare. Man fann ett signifikant samband mellan högt BMI och bra terapieffekt hos män, medan något signifikant samband ej sågs bland kvinnor. Den underliggande orsaken till denna positiva effekt av övervikt är ännu oklar.

FRAMGÅNGSRIK KOMBINATIONSBEHANDLING

RJ Sullivan, Boston, USA, presenterade tidiga data från en klinisk prövning av trippelkombinationen: PDL-1-antikroppen atezollizumab tillsammans med MEK/BRAF-hämmarna cobimetinib plus vemurafenib vid BRAFV600-muterat metastaserande melanom. Toxicitet inkluderade ledvärk, leverpåverkan, illamående, trötthet, hudutslag och fotosensitivitet. Objektiva responser sågs hos 13 av 14 behandlade patienter, varav en komplett remission. Eter en 4 veckors inledande behand-

NEOADJUVANT TERAPI HÖGAKTUELL

Ett koncept som fått ökad aktualitet genom att nya mera effektiva behandlingar introducerats är så kallad neoadjuvant terapi där patienter med stadium III-melanom med hög risk för subklinisk disseminerad sjukdom får preoperativ behandling för att senare opereras för regionala körtelmetastaser. En fördel med denna typ av behandling är att den tillåter såväl klinisk/radiologisk som histopatologisk tidig utvärdering av terapieresultat. Amaria et al från Houston, USA, visade i en prospektiv randomiserad studie vid stadium III och operabelt stadium IV BRAF-muterat melanom att neoadjuvant behandling med dabrafenib och trametinib följt av operation och därefter adjuvant behandling med samma preparat ledde till hög andel, 58 %, patologiskt kompletta remissioner och signifikant förbättrad återfallsfri överlevnad (RFS) jämfört med standard of care (SOC) behandling (det vill säga operation +/- strålbehandling), (HR för RFS vid 12 mån för neoadjuvant/adjuvant behandling vs SOC: 0,017 $p < 0,0001$). Detta oväntat positiva resultat ledde till tidigt avbrytande av studien.

C. Black, Amsterdam, Nederländerna, presenterade OpACIN, en pilotstudie av neoadjuvant behandling med ipilimumab plus nivolumab hos patienter med kliniskt stadium III-melanom med palpabla regionala lymfkörtelmetastaser. Sammanlagt 18 patienter randomiserades mellan preoperativ neoadjuvant behandling med 2 cykler ipilimumab plus nivolumab samt ytterligare 2 cykler efter operation – versus postoperativ adjuvant behandling med 4 cykler av samma läkemedel. Det var vanligt med immunrelaterad toxicitet och endast 2 av 18 patienter kunde fullfölja alla 4 planerade behandlingscykler. Åtta av tio neoadjuvant behandlade patienter visade objektiv tumörrespons och tre av dessa hade patolo-

gisk komplett remission. Denna studie visade att neoadjuvant behandling med ipilimumab plus nivolumab är genomförbar och ger oväntat höga respons-siffror. Studien följs nu upp av en större 3-armad randomiserad studie, OpA-CIN-neo, med olika kombinationer av neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab i syfte att se om toxiciteten kan minskas genom dosreduktioner med bibehållen effekt.

PREDIKTIVA FAKTORER OCH BIOMARKÖRER

Trots att en andel patienter visar långvarig sjukdomskontroll med dagens behandlingar behövs bättre metoder för att förutsäga terapieresultat. Ett antal presentationer tog därför upp analyser av prediktiva faktorer vid behandling av metastaserande melanom. GV Long, Sydney, Australien, rapporterade om en poolad analys av kliniska parametrar i relation till PFS och total över-

levnad (OS) hos patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib i stora fas III-studier. De viktigaste prediktiva faktorerna avseende PFS och OS var LD-nivåer och antal organ med metastaser vid behandlingsstart och dessa faktorer kunde urskilja subgrupper av patienter med betydliga skillnader i både PFS och OS. Även ECOG performance status påverkade signifikant behandlingsresultatet. S. Lim, Sydney, Australien, och medarbetare jämförde plasmaprover från patienter med god respektive dålig respons på kombinationsterapi med ipilimumab och PD-1-hämmare i syfte att identifiera prediktiva faktorer. Proteomikanalyser av plasmaprover tagna före behandling visade ingen signifikant skillnad mellan non-responders och responders. Däremot visade prover tagna tidigt under behandlingen signifikant ökade nivåer av interleukin-6 (IL-6), vilket tyder på att IL-6 kan vara en möjlig markör för att tidigt

”Trots att en andel patienter visar långvarig sjukdomskontroll med dagens behandlingar behövs bättre metoder för att förutsäga terapieresultat.”

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt – instruktionsfilm är bästa bruksanvisningen

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort via info@medicininstruktioner.se

Inom ONKOLOGI finns instruktionsfilmer både för vårdpersonal som administrerar på klinik och för patienter som behandlar sig själva



”Utvecklingen av metoder för så kallade ”liquid biopsies” är ett aktuellt område där man söker finna markörer i blodet som ger information om patientens tumörsjukdom.”

identifiera responders på denna toxiska kombinationsterapi. Resultaten talar också för att analys av sekventiella prover kan vara mer informativt än enstaka provtagningar avseende behandlingsprediktion och monitorering tidigt under behandlingen. I analogi med detta presenterade H Eriksson och medarbetare från Stockholm en analys av ”liquid biopsies” (se nedan) mikro-RNA (miRNA) i extracellulära vesikler i upprepade plasmaprover hos patienter med metastaserande melanom som behandlats med BRAF/MEK-hämmare. Även här sågs att förändringar av uttryck av specifika miRNAs tidigt under behandlingen är kopplade till terapieffekt.

Utvecklingen av metoder för så kallade ”liquid biopsies” är ett aktuellt område där man söker finna markörer i blodet som ger information om patientens tumörsjukdom. Analysmetoder avser identifiering av cirkulerande tumörceller, fritt cirkulerande tumör-DNA, ctDNA och analyser av exosomer och andra extracellulära vesikler. MA Katthak från Perth i Australien visade resultat som talar för att PDL-1 uttryck i cirkulerande tumörceller kan vara prediktivt för effekt av behandling med PD-1 hämmare. E Gray, Australien, visade att ctDNA med specifika mutationer i BRAF, NRAS eller TERT påvisades före terapi med checkpoint-hämmare vid metastaserande melanom och kunde användas för att monitorera behandlingseffekt. E Riviero-Falkenbach, Madrid, Spanien, analyserade förekomst av ctDNA med BRAFV600-mutation och fann att denna korrele-

rade till tumörbörda och att det förelåg en god samstämmighet mellan BRAF mutationsstatus i tumörbiopsier och ctDNA hos samma patienter.

ÖVERSIKT AV PREKLINISKA STUDIER

Ett stort antal prekliniska studier presenterades som syftade till att identifiera nya terapeutiska targets. J Boshuizen, Utecht, Nederländerna, rapporterade om specifika melanomfenotyper med högt uttryck av AXL, ökad invasivitet, lågt uttryck av MITF och resistens mot BRAF/MEK-inhibitorer. Preexisterande AXL-uttryckande kloner kan identifieras i tumörer och dessa selektas under behandling och anrikas i BRAF-inhibitor-resistenta tumörer. En molekyl bestående av en monoklonal antikropp mot AXL konjugerad till den mikrotubuli-hämmande substansen MMAE har utvecklats och kan i kombination med BRAF/MEK-hämmare potentiellt hindra utveckling av resistens.

A Emran, Brisbane, Australien, rapporterade om stress-inducerat resistent tumörceller (induced drug-tolerant cells, IDTCs). Dessa kan utvecklas i olika tumörtyper, inkluderande melanom, genom exponering för cytotoxiska substanser eller näringsbrist. IDTCs är associerade med förändrat metyleringsmönster i histon 3-lysin-aminosyror. Dessa förändringar kan vara av klinisk relevans då de även sågs i humana melanomtumörer från patienter behandlade med targeted therapies. M Fane, Brisbane, Australien, visade data som talar för att uttryck av BRN2 kan driva förmåga till invasion och tumorigeni-

citet hos melanomceller. Effekten är beroende av uttryck av NFIB, vilket i sin tur aktiverar den epigenetiskt verkande faktorn EZH2 och MITF. Detta system aktiveras vid stress som till exempel näringsbrist och hypoxi, alltså tillstånd som motsvarar de som föreligger i tumörer.

KA Flores Olave, Rehovot, Israel, studerade ett nytt koncept för att inhibera den centrala MAP-kinas-signalerings som ofta driver proliferation av melanomceller. Man hade utvecklat flera olika molekyler som förhindrar translokation av ERK1/2 in i cellkärnan och därmed kan hämma tillväxt av BRAF-muterade melanomceller som utvecklat resistens mot BRAF-hämmare. Kandidatmolekyler kommer att testas vidare i prekliniska försök.

Uvealt melanom är en sällsynt tumörsjukdom som skiljer sig biologiskt från hudmelanom och oftare visar spridning till främst levern och även visar andra genetiska förändringar, till exempel förlust av BAP1-tumör-suppressorgen, vilket är kopplat till sämre prognos.

K Brooks, Manchester, Storbritannien, visade i eleganta studier att borttagande av BAP1-genen med modern CRISPR-teknik gjorde att uveala melanomceller ledde till mer snabbväxande och aggressiva tumörer med ökad metastasering till levern. Detta talar för att BAP1-förlust driver förmågan till levermetastasering och cellerna studeras nu närmare avseende samverkande genetiska förändringar för att bättre karakterisera mekanismen bakom utveckling av levermetastaser.

Sammanfattningsvis ger de årliga SMR-konferenserna utmärkta möjligheter till uppdatering avseende såväl den senaste utvecklingen av kliniska melanomstudier som en överblick av pågående prekliniska studier. Den snabba utvecklingen av melanomområdet gör dessa uppdaterande möten extra viktiga. Nästa årliga SMR-möte äger rum i Brisbane i Australien 18–21 oktober 2017.

JOHAN HANSSON, PROFESSOR VID KAROLINSKA INSTITUTET
OCH ÖVERLÄKARE VID KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
JOHAN.HANSSON@KI.SE





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, hypofosfatem 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 nog 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.

Digital ”Min vårdplan” på gång inom cancervården

Alla patienter med cancer ska ha en egen, skriftlig Min vårdplan. Den ska innehålla tidplan för undersökningar och behandlingar, information om cancerrehabilitering, kontaktuppgifter till viktiga personer och svar på praktiska frågor om vad patienten själv kan göra. Min vårdplan ska vara skriven för och med patienten och den ska uppdateras kontinuerligt under vårdprocessens gång.

Fem år efter att en första nationell (pappersbaserad) Individuell vårdplan lanserades i cancervården, är nu idén om en digital Min vårdplan på väg att förverkligas. Genom att anpassa funktioner och utformning till den nationella e-tjänsten Stöd och behandling, som ägs och förvaltas av 1177 Vårdguiden, har förutsättningarna blivit de rätta för att tillsammans med kontaktsjuksköterskor och patienter i cancervården börja testa MVP i ett digitalt format.

Med planerad start i april blir patienter med cancer i Uppsala, Linköping, Norrköping och Jönköping de första som får möjligheten att testa en nationell, digital Min vårdplan.

PROJEKT INOM ÄNNU BÄTTRE CANCERVÅRD

Projektet med Individuell vårdplan (IVP) ingick i de första årens överenskommelser mellan staten och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) om den nationella cancerstrategin. IVP började införas under 2013 och har i varierande utsträckning använts inom cancervården sedan dess. Det har dock funnits flera olika varianter över landet och avsaknaden av en modernare lösning har även resulterat i att alla patienter inte erbjudits en individuell vårdplan.



*"Med planerad start
i april blir patienter
med cancer i Uppsala,
Linköping, Norrköping
och Jönköping de första
som får möjligheten
att testa en nationell,
digital Min vårdplan."*

Insikten om att IVP egentligen borde vara ett digitalt dokument, som både patienten och vården kunde hantera, fanns redan från början. Men att få fram en nationellt gemensam digital lösning lät sig inte göras inom ramen för det dåvarande projektet.

De senaste åren har därför ett antal olika initiativ tagits runt om i landet för att utveckla och testa en digitaliserad Min vårdplan (MVP). Den lösning som nu är på väg att rullas ut för test är kommen ur ett av de initiativ som haft ett tydligt nationellt perspektiv för ögonen.

***”När som hest under dygnet
årets alla dagar kan patienten
få tillgång till vårdplanen
genom att logga in via Mina
vårdkontakter.”***

NATIONELLT PERSPEKTIV

På uppdrag av Regionala cancercentrum i samverkan och med finansiering via överenskommelser mellan staten och SKL om Rehabiliteringsgarantin och Kortare väntetider i cancervården, har en arbetsgrupp under ett par års tid utvecklat den digitala MVP som nu snart ska ut för att testas.

Arbetsgruppen har bestått av en programansvarig från SKL, en samordnare för kontaktsjuksköterskor vid RCC Norr, patientföreträdare samt kontaktsjuksköterskor, verksamhetsutvecklare och chefer från de kliniker, landsting och regioner som ska delta i pilotarbetet.

En förstudie genomfördes under 2016 som resulterade i ett antal krav som ligger till grund för den prototyp som nu ska testas. Just nu pågår en sista utvecklingsfas för att jämka samman kraven från förstudien. Det arbetet beräknas vara slutfört under mars, så att testpiloterna kan starta i april 2017.

Från och med april kommer patienter och kontaktsjuksköterskor i Uppsala, Linköping, Norrköping och Jönköping få möjlighet att börja testanvända den digitaliserade vårdplanen. I Uppsala kommer patienter med tjocktarmscancer att omfattas av försöket, i Linköping och Norrköping patienter med prostatacancer och i Jönköping patienter med bröstcancer. Det kan ge en bra åldersspridning bland deltagande patienter, samtidigt som det går att utvärdera testet ur ett jämlikhetsperspektiv.

Att vårdplanen digitaliseras innebär många fördelar för både patienterna och vården. När som helst under dygnet årets alla dagar kan patienten få tillgång till vårdplanen genom att logga in via Mina vårdkontakter.

Vårdplanen är uppdaterad med uppgifterna från de senaste kontakterna med vården. Patienten ser sina bokade tider och kan i lugn och ro läsa den information som vårdgivaren har laddat upp, antingen via en dator, mobilen eller surfplattan.

Man behöver inte längre hålla reda på ett pappersdokument som lätt kan komma på villovägar och vårdgivaren behöver i sin tur bara hänvisa till ett ställe där allt är samlat.

Vården blir mer tillgänglig och det blir lättare för patienten att bli delaktig. Eftersom all information ligger skyddad bakom en säker inloggning kan både patienten och vårdgivaren vara trygga med att informationen inte kommer i orätta händer.

Precis som i andra sammanhang inom cancerstrategiarbetet har patienter deltagit i utvecklingsprojektet. De som deltagit har själva lyft fram att allt som gynnar patientens ställning, och inte bara cancerpatientens, är en fördel. De menar att digitaliseringen är en del av samhällsutvecklingen och att sjukvården då måste hänga med. Samtidigt framhåller de vikten av att även skapa lösningar för de patienter som inte har tillgång till webbtjänster.

TESTPERIOD PÅ 20 VECKOR

Just hur patienterna upplever en digital Min vårdplan är en av de saker som ska testas i piloterna. Testperioden beräknas pågå under 20 veckor. Därefter ska en utvärdering göras, och den ska presenteras för RCC i samverkan i slutet av 2017. RCC väntas då också besluta om nästa steg.

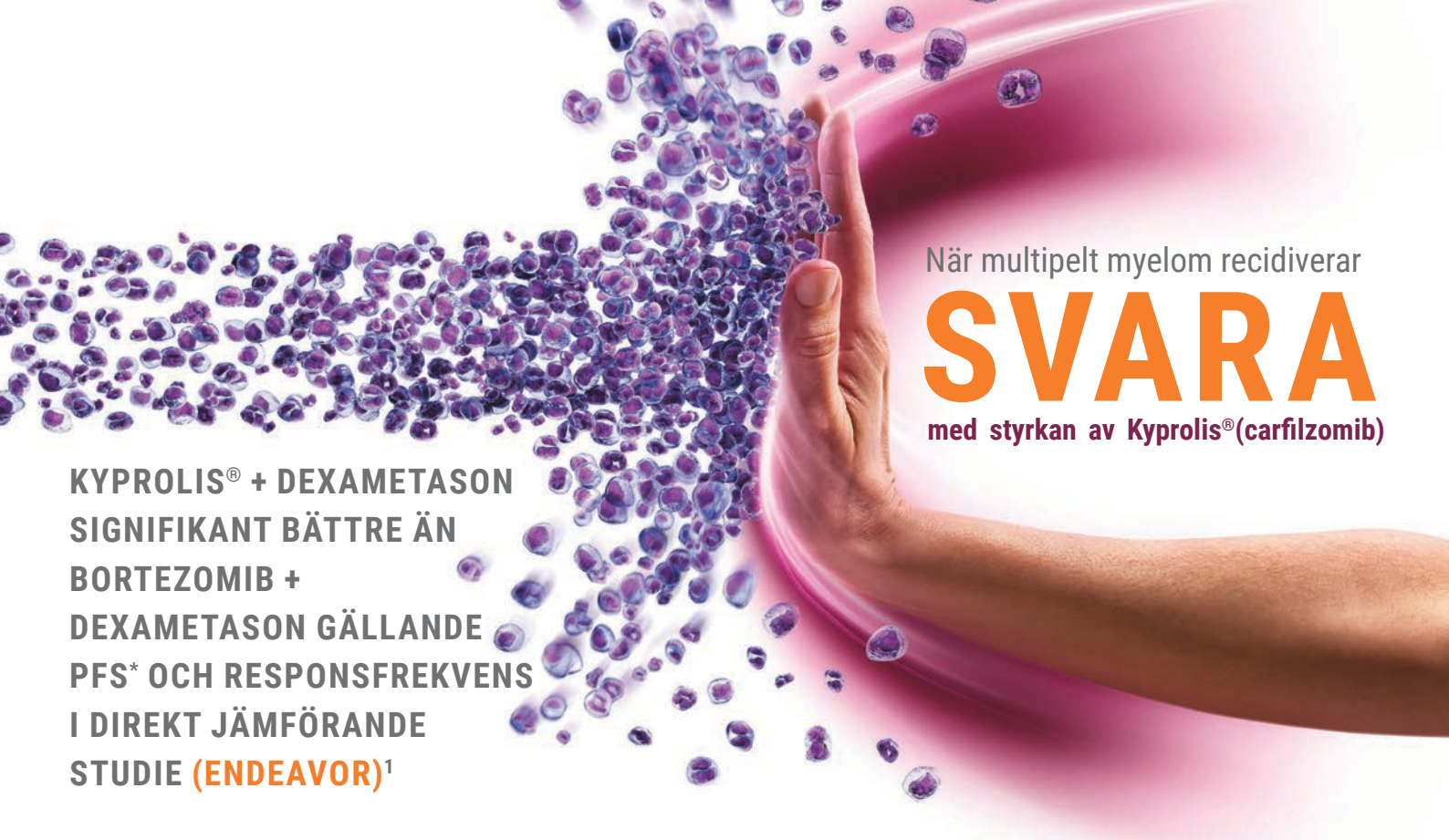
Redan i testmiljön ska det vara möjligt för både patienten och vården att se bokade tider. Stor efterfrågan är det också på att kunna se historiken av vad som hänt under behandlingen presenterad i form av en tidslinje.

Ett annat önskemål är ett utrymme för fritext, där patienten kan föra egna anteckningar. Det är dock ovisst om det kommer att kunna erbjudas. Det juridiska ramverket kan innebära begränsningar, då det handlar om ansvar för fritext som patienten skriver i ett system som vården upprättar. Utgångspunkten är att det är patientens plan.

JOURNALHANDLING ELLER EJ?

Juridiskt sett i övrigt är plattformen att betrakta som ett administrativt stödssystem, vilket innebär att den dokumentation som görs i vårdplanen och som är journalhandling, ska överföras till patientens journal.

Önskemål finns att det ska vara möjligt att överföra sådan information automatiserat. För att det ska bli verklighet krävs det dels tekniska lösningar, dels något utvalt identifierat kodverk, typ Snowmed CT, som gör det möjligt att överföra information mellan olika IT-system. Fritext kan



När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis® (carfilzomib)

**KYPROLIS® + DEXAMETASON
SIGNIFIKANT BÄTTRE ÄN
BORTEZOMIB +
DEXAMETASON GÄLLANDE
PFS* OCH RESPONSFREKVENNS
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)

”Eftersom all information ligger skyddad bakom en säker inloggning kan både patienten och vårdgivaren vara trygga med att informationen inte kommer i orätta händer.”

inte överföras och det krävs ett särskilt arbete med att strukturera och gruppera uppgifter, termer och begrepp.

UTMANAR DET INVANDA

Att en digital lösning snart kan finnas på plats kommer inte med automatik att leda till att fler patienter får en egen Min vårdplan. Nya rutiner och arbetssätt kommer att krävas, inte minst när det gäller hur MVP ska fyllas i och uppdateras tillsammans med patienten.

Generellt sett är vårdpersonal ofta inte så vana vid att använda olika tekniska stödfunktioner i mötet med patienter och närstående. Den här typen av teknikstöd kommer att innebära flera olika typer av ”mötesformer” mellan patienter och vården.

eHälsa och digitalisering ger sannolikt vården stora möjligheter att erbjuda ökad delaktighet och tillgänglighet för patienterna. Men utvecklingen ställer också krav på att både verksamheter och patienter aktivt deltar både i kravställning och pilottester. Utmaningarna finns på många plan och det finns en del tecken på att den ökade digitaliseringen kan leda till intressekonflikter mellan verksamhet och teknik.

Den nationella tjänsten Stöd och behandling har utvecklats av 1177 Vårdguiden på uppdrag av Inera. Plattformen ger vårdgivare möjlighet att erbjuda stöd och behandling till invånare på ett säkert sätt via internet. Vårdgivaren tillgängliggör stöd/behandling via 1177 Vårdguiden och Mina vårdkontakter.

Finansieringen av det tidigare utvecklingsarbetet har skett via överenskommelser mellan staten och SKL, dels om rehabiliteringsgarantin 2013, dels om Internetbaserad behandling inom ramen för rehabiliteringsgarantin 2014.

En tjänst som sedan ett par år tillbaka har erbjudits i form av internetbaserad vård är kognitiv beteendeterapi, KBT. Det pågår för närvarande även ett antal projekt och studier som testar fram olika stöd- och behandlingsprogram, som successivt kommer att tillgängliggöras via Stöd och behandling.

Exempel på stödprogram som tagits fram av vårdgivare är bedömning av patienter inom Neuropsykiatrisk vård i

Jönköping och Sjukskrivningskollen i Östergötland. Syftet är att kunna hantera information och kommunikation på ett flexibelt sätt.

Möjliga andra användningsområden kan vara råd och stöd vid exempelvis habilitering, behandling av beroende, vård och omsorgsplanering, patientutbildningar och uppföljningar.

ANETTE CEDERBERG,
PROGRAMANSVARIG FÖR MVP, SKL



KATJA VUOLLET CARLSSON
REPRESENTANT FRÅN RCCS NATIONELLA ARBETSGRUPP FÖR
KONTAKTSJUKSKÖTERSKA OCH INDIVIDUELL VÅRDPLAN



BO ALM,
KOMMUNIKÄTOR SKL/RCC I SAMVERKAN



MIN VÅRDPLAN – SÅ SKA INNEHÅLLET SE UT

- **Kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt andra viktiga personer.**
- **Tider för undersökningar och behandlingar samt en beskrivning av när olika åtgärder ska ske.**
- **Stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering.**
- **Svar på praktiska frågor och på vad patienten kan göra själv.**
- **Information om patientens rättigheter, till exempel rätten till ny medicinsk bedömning.**
- **Efter avslutad behandling: Tydlig information om hur den fortsatta uppföljningen ser ut, till exempel vem patienten ska vända sig till.**

Efter avslutad behandling: En sammanfattning av vården som beskriver vad patienten har varit med om och vad som är viktigt att tänka på. Ovanstående text Min vårdplan i cancervården är hämtad från: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>



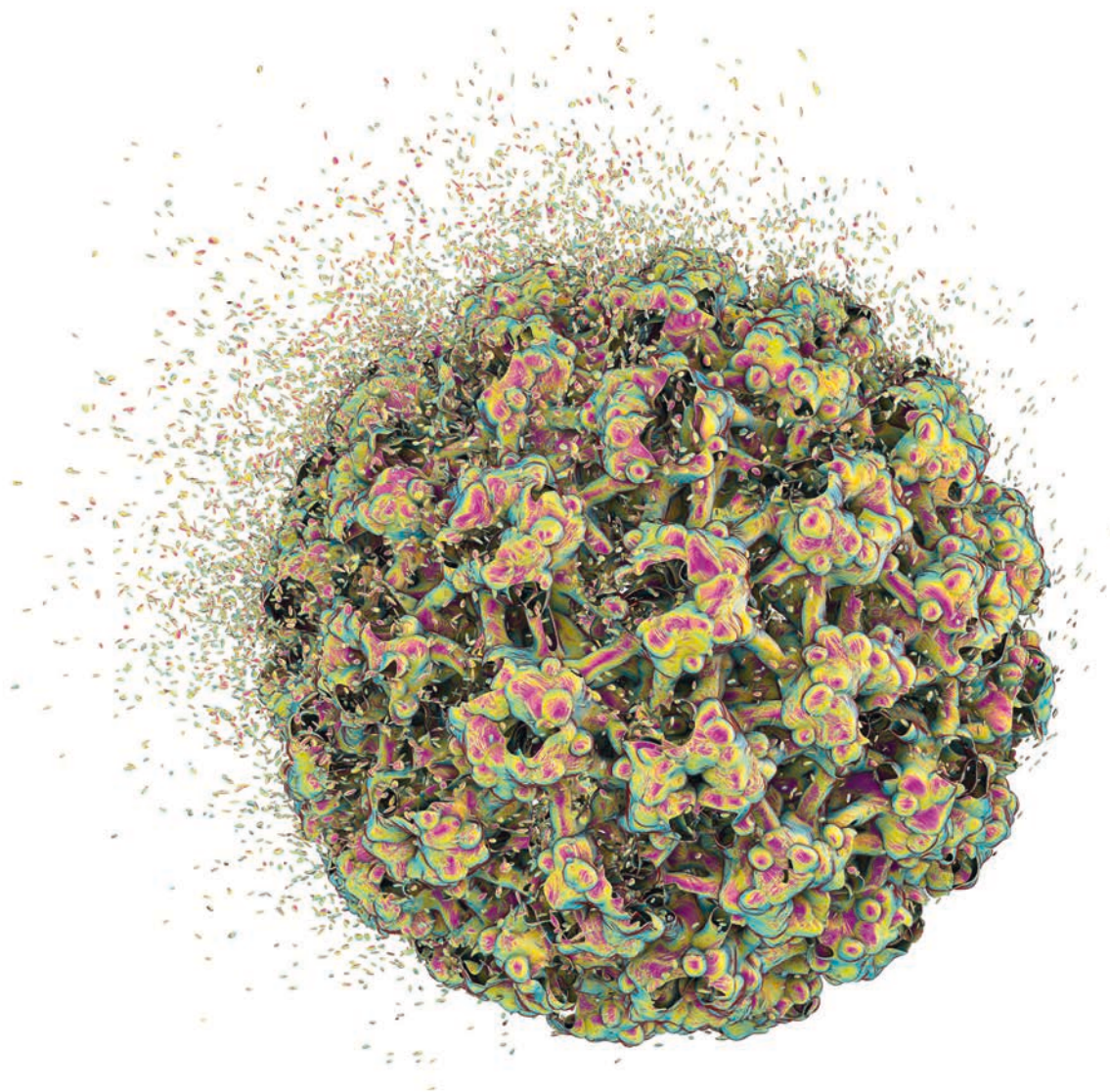
WE ASPIRE TO CURE CANCER



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



HPV-ANALYSER

ERSÄTTER STOR DEL AV CYTOLOGIN I NYA VÅRDPROGRAMMET FÖR

CERVIXSCREENING

Det nya nationella vårdprogrammet för att förebygga livmoderhalscancer innebär stora förändringar jämfört med tidigare rutiner för cervixscreeningen. För kvinnor mellan 30 och 64 år kommer primär cytologisk undersökning av cellproverna att ersättas med primära HPV-analyser, och endast vid HPV-positivitet görs cytologi. Vid cirka 41 års ålder utförs dock både HPV-analys och cytologi.

– Med det nya screeningprogrammet räknar vi med att varje år kunna förebygga ytterligare mellan 50 och 100 fall av livmoderhalscancer i Sverige, säger Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi och forskningschef på Karolinska Universitetslaboratoriet i Solna.

Cervixscreening, det vill säga massundersökningar med cellprovstagning från livmoderhalsen och efterföljande cytologisk undersökning, tillhör de allra mest framgångsrika metoderna för att förebygga cancer. I mitten av 1960-talet diagnostiserades i Sverige varje år cirka 1 000 fall av livmoderhalscancer, men huvudsakligen tack vare cervixscreeningen har incidensen ungefär halverats. Tio tusentals cancerfall har sedan 1970-talet förhindrats, och ännu fler skulle kunna förebyggas med ökat deltagande i screeningprogrammet. De allra flesta fall av livmoderhalscancer i vårt land drabbar kvinnor som inte deltar i regelbunden cervixscreening.

Mellan år 2000 och 2014 diagnostiserades i Sverige varje år i genomsnitt 460 fall av cervixcancer och 150 kvinnor avled i sjukdomen. De senaste åren har det dock skett en ökning, och år 2015 upptäcktes enligt Socialstyrelsens senaste statistik 563 nya fall, den högsta siffran sedan 1980-talet.

– Vi vet inte exakt vad denna ökning beror på, men vi håller på att analysera detta, säger Björn Strander, gynekolog och överläkare, Regionalt cancercentrum väst och ordförande för den arbetsgrupp som har utarbetat det nya vårdprogrammet för cervixcancerprevention. En hypotes är att allt fler kvinnor deltar i screeningen och att vi därför upptäcker fler prevalenta fall av cervixcancer i tidigare stadier, så kallad ”downstaging”.

– En annan hypotes är att förekomsten av humana papillomvirus, HPV, i befolkningen har ökat och att risken att drabbas av HPV-infektion därför har blivit större, fortsätter Björn Strander.



”HPV-vaccinering och det nya vårdprogrammet för cervixscreening är viktiga delar i den förebyggande strategin för att minimera antalet fall av livmoderhalscancer”, säger Björn Strander, gynekolog och överläkare, Regionalt cancercentrum väst.

Eftersom inte alla kvinnor deltar i screeningen och cytologi-screeningens sensitivitet inte heller är 100-procentig så skulle det kunna vara en förklaring till det ökade antalet fall.

PRIMÄRA HPV-ANALYSER I NYA VÅRDPROGRAMMET

Sommaren 2015 utfärdade Socialstyrelsens nya rekommendationer för cervixscreening i Sverige¹. Med dessa som grund har Regionalt Cancercentrum i samverkan, RCC, utarbetat ett vårdprogram² med detaljerade råd om hur landstingen ska implementera dessa rekom-

mendationer. Det digra vårdprogrammet som fastställdes av RCC den 12 januari 2017 innehåller förutom screeningrekommendationerna råd om exempelvis HPV-vaccinationer och utredning av cervixdysplasi, men det omfattar inte handläggning av invasiv cancer.

Den största förändringen i vårdprogrammet gäller den tidigare allmänna cytologiska undersökningen av cellproverna från livmoderhalsen. För majoriteten av kvinnorna görs nu istället primär analys för förekomst av HPV, och först om detta är positivt görs efterföljande cytologisk analys. Man vet att infektioner med olika typer av HPV orsakar så gott som alla fall av livmoderhalscancer. I en ofta citerad internationell studie³ där man noggrant analyserade detta kom man fram till att förekomsten av HPV-virus i cervixcarcinom är 99,7 procent.

Det finns mer än hundra olika typer av HPV och nya typer upptäcks successivt⁴. Man räknar med att cirka 80 procent av alla sexuellt aktiva kvinnor någon gång under sitt liv får en HPV-infektion, varav de allra flesta är helt harmlösa och läker ut av sig själva. Men vissa typer, exempelvis HPV16 och HPV18, kan leda till ihållande infektioner och allvarliga cellförändringar.

Numera finns en mängd olika tekniker för att detektera de drygt dussintalet typer av HPV som man vet ligger bakom de allra flesta fall av cervixcancer. Flera stora internationella randomiserade undersökningar har också visat att primär HPV-screening med eventuellt efterföljande cytologi är en mer effektiv strategi för att förebygga cervixcancer än enbart cytologisk undersökning⁵.



"Primär HPV-testning kommer att öka känsligheten vid cervixscreening, och med det nya programmet räknar vi med att ytterligare 50–100 fall av livmoderhalscancer kan förhindras varje år", säger Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi och forskningschef på Karolinska Universitetslaboratoriet i Solna. Foto: Ulf Sirborn.

"Numera finns en mängd olika tekniker för att detektera de drygt dussintalet typer av HPV som man vet ligger bakom de allra flesta fall av cervixcancer."

30–64 ÅR – STOR FÖRÄNDRING

För kvinnor mellan 23 och 29 år rekommenderas dock fortfarande enbart cellprovtagning med analys för cytologi vart tredje år. Den främsta anledningen är att det inte finns något vetenskapligt stöd för att HPV-test är en mer effektiv metod än cellprov för cytologi i denna åldersgrupp. Dessutom är det en mycket hög andel av kvinnor 23–29 år som bär på HPV, och eftersom HPV-infektioner oftast är självläkande för personer under 30 år finns hög risk för överdiagnostik med åtföljande onödig oro om primära HPV-tester skulle användas i denna åldersgrupp.

Kvinnor mellan 30 och 49 år bör däremot, enligt Socialstyrelsens rekommendationer, vart tredje år erbjudas cellprovtagning med primär analys för

HPV. För denna åldersgrupp är det belagt att HPV-test, jämfört med primär cytologisk analys, har en ökad cancerförebyggande effekt förutsatt att HPV-positiva kvinnor följs upp med cytologisk analys för att upptäcka eventuella cellförändringar.

För de kvinnor som kallas vid cirka 41 års ålder rekommenderas dessutom att man primärt gör både HPV-test och cytologi. Denna dubbelkontroll görs i syfte att fånga upp även de få fall av cellförändringar som skulle kunna uppstå utan en aktiv HPV-infektion och också för att inte ens de bästa screeningteknikerna för HPV har 100-procentig sensitivitet.

Eftersom studier har visat cancerförebyggande effekt av cervixscreening även hos kvinnor över 60 år höjs åldersgränsen för deltagande till 64 år. Även för kvinnor mellan 50 och 64 år rekommenderas övergång till primär HPV-testning istället för primär cytologi. Eftersom livmoderhalscancer i denna åldersgrupp är mindre vanligt

och resultatet av ett HPV-test ger längre varaktighet än cytologi rekommenderas ett längre provtagningsintervall, vart sjunde år, för kvinnor mellan 50 och 64 år.

För de inbjudna kvinnorna innebär det rekommenderade screeningprogrammet sammanlagt tolv provtagningsstillfällen, vid 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 57 samt 64 års ålder. Det är lika många provtagningar som tidigare, men nu ersätter HPV-test primär cytologi vid åtta av de tolv tillfällena. Under en övergångsperiod kommer något fler prover att tas. Sju års intervall förutsätter att kvinnor har undersökts för HPV i det föregående provet. Socialstyrelsen förutsätter också att cellproverna tas med vätskebaserad teknik. Med den metoden går det att

analysera både HPV och cytologi på samma prov, och det är också möjligt att spara ett cellprov för att göra fler analyser på det.

"BRA METOD BLIR ÄNNU BÄTTRE"

Eftersom cytologisk screening är beroende av manuell granskning av preparaten varierar kvaliteten på analyserna med bland annat cytodagnostikernas kompetens. Enligt Socialstyrelsen har skyddseffekten mot att insjukna i livmoderhalscancer varit knappt 90 procent för de kvinnor i Sverige som regelbundet deltagit i cytologisk screening, och deras risk att dö i cervixcancer har reducerats ännu mer.

– Vi har alltså haft en bra metod som nu kommer att ersättas av ett ännu effektivare screeningprogram, kommenterar Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi och forskningschef på Karolinska Universitetslaboratoriet i Solna. HPV-testning har i många år använts i forskning och sjukvård, men det är först på senare år som vi fått data från internationella randomiserade studier som klart visar att HPV-screening är effektivare än cytologi för att förebygga cervixcancer. Screening med enbart HPV-testning har en känslighet på cirka 95 procent, men med den kompletterande cytologin beräknas sensitiviteten bli 97–98 procent.

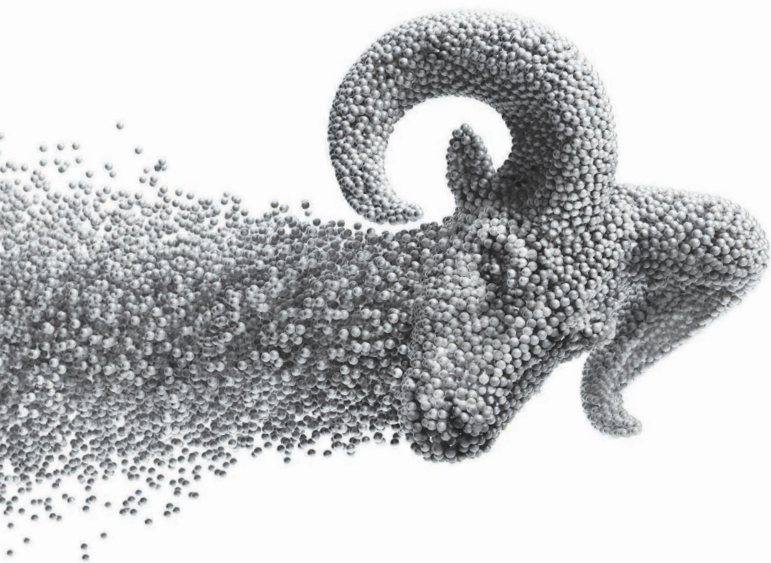
– Med det nya screeningprogrammet kommer varje år ytterligare 50–100 fall av livmoderhalscancer att förhindras i Sverige, fortsätter Joakim Dillner. Dessutom förväntas det nya programmet i stort sett bli ekonomiskt neutralt; de ökade kostnaderna för HPV-tester kompenseras genom minskade kostnader för cytologi. Antalet gynekologiska utredningar med kolposkopi och biopsi beräknas öka med 11 procent, men detta resulterar också i en bättre skyddseffekt mot cervixcancer än tidigare. Vi tror dock inte att det nya programmet kommer att leda till överdiagnostik av cellförändringar.

ÖKAD ORO AV HPV-POSITIVT PROV?

Hittills har kvinnor som deltagit i den cytologiska cervixscreeningen antingen fått beskedet att cellprovet var normalt eller att det innehöll cellförändringar som bör undersökas vidare med kolpo-

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
- 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

skopi och biopsi. I och med de nya rutinerna med primärt HPV-test och efterföljande cytologi vid HPV-positivitet kommer många kvinnor nu att få ett tredje slags besked, nämligen att de är HPV-positiva men inte har några cellförändringar. Kommer det att skapa onödig oro?

– Det är en risk som inte ska för-ringas, men erfarenheterna hittills talar för att bra information före och efter provtagningen kan minska sådan oro, svarar Joakim Dillner. I Region Stockholm-Gotland började vi redan år 2014 med primär HPV-testning för hälften av kvinnorna i de aktuella åldersgrupperna. Det visade sig då att många kvinnor som var HPV-positiva men cytologi-negativa hörde av sig med frågor; den barnmorska som tidigare hade avsatt en timmes telefontid för detta måste utöka telefontiden till cirka fyra timmar per dag.

– Efter något år minskade dock dessa telefonsamtal avsevärt, så det verkar som om informationsbehovet då hade mätts, vilket är ett gott betyg till sjukvården. Det är dock viktigt att de landsting som är på gång att starta med primär HPV-screening enligt vårdprogrammet tänker på att åtminstone i början avsätta extra resurser för telefonservice och annan information, säger Joakim Dillner.

KVALITETSKRAV PÅ HPV-ANALYSERNA

Förutom i Stockholm har även exempelvis Region Örebro län och Region Skåne redan påbörjat HPV-tester enligt de nya rekommendationerna för cervixscreening. Under år 2015 gjordes cirka 130 000 HPV-analyser i Sverige, varav ungefär hälften i Stockholm. När det nya vårdprogrammet har implementerats i alla landsting kommer flera hundra tusen HPV-tester att göras varje år.

Det finns en mängd olika tekniker för att detektera och analysera HPV-virus, och i Socialstyrelsens rekommendationer och i vårdprogrammet specificeras en rad krav som testerna bör uppfylla. Testet bör till exempel påvisa alla de 13 HPV-typer som av WHO/IARC har klassats som etablerat carcinogena (carcinogen klass I) eller troligen carcinogena (carcinogen klass II). Sensitivitet och specificitet

”Med det nya screeningprogrammet kommer varje år ytterligare 50–100 fall av livmoderhalscancer att förhindras i Sverige.”

för testet bör vara i enlighet med internationell kravspecifikation, och analysen bör endast utföras på ett SWEDAC-ackrediterat laboratorium.

I vårdprogrammet konstateras att de randomiserade prövningar som hittills påvisat ökat skydd mot cervixcancer⁵ har utförts med test som detekterar HPV-DNA. Eftersom den tekniska utvecklingen går snabbt och det finns ett stort antal HPV-tester med liknande prestanda krävs dock inte att exakt samma HPV-test som använts i prövningarna också ska användas i screeningen. Man betonar att värdet av nya metoder bör grunda sig på oberoende systematisk vetenskaplig analys och att en teknik skulle kunna anses likvärdig om den uppfyller vissa ekvivalenskriterier och dessutom är utvärderade i longitudinella studier, över ett screeningintervall.

Socialstyrelsen preciserar dock inte vilka tester som i dagsläget kan rekommenderas. I en översiktsartikel från 2015⁶ listas däremot ett tiotal HPV-tester som helt eller huvudsakligen anses uppfylla kraven för att kunna användas i primär cervixcancerscreening, enligt kriterier som definierades av en internationell expertgrupp år 2009. De tester som nämns i artikeln är Hybrid Capture 2, GP5+/6+ PCR, Cobas 4800, Abbot RealTime, PapilloCheck, BD Onclarity, HPV-Risk, Cervista, MALDI-TOF och Aptima.

ANALYSER MED DNA RESPEKTIVE mRNA

Två av de tekniker för HPV-analys som hittills tillhör de vanligaste i Sverige är Cobas, som påvisar HPV-DNA, och Aptima, som istället detekterar HPV-mRNA. Den förstnämnda tekniken används bland annat i Region Stockholm-Gotland och den sistnämnda bland annat i Region Skåne och Region Örebro län.

Kontinuerligt uttryck av onkgenerna E6 och E7 i högrisk-HPV anses vara nödvändigt för att cervixdysplasi ska ut-

vecklas och vidmakthållas⁷. DNA-baserade tester detekterar vissa HPV-specifika DNA-sekvenser, medan mRNA-baserade mäter uttrycket av E6/E7. Eftersom E6/E7-mRNA bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv och transkriptnivåerna anses öka när cellförändringarna progredierar är mRNA-tester, åtminstone i teorin, mer specifika än DNA-tester, som inte diskriminerar mellan vilande och aktiv HPV-infektion⁸.

Det första HPV-test som den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkände för primär cervixscreening i USA är DNA-testet Cobas. I en sammanställning av 62 originalartiklar där man jämfört olika HPV-tester⁸ konstateras att kliniska prestanda för Cobas och mRNA-testet Aptima är ekvivalenta. Man hänvisar också till två studier^{9,10} som visat att användning av mRNA-testet jämfört med DNA-testet Hybrid Capture 2 leder till cirka 20 procent färre remitteringar till kolposkopi, vilket kan tyda på att det har högre specificitet och ger färre falskt positiva svar. Författarnas slutsats är att mRNA-testet Aptima för närvarande är lämpligt för primär HPV-testning i screeningprogram som har tre års intervall. Man betonar dock att det behövs ytterligare data om mRNA-testets tillförlitlighet på längre sikt.

– De flesta studier tyder på att de bästa HPV-testen kvalitetsmässigt är tämligen likvärdiga, kommenterar Joakim Dillner. Den vetenskapliga dokumentationen är hittills betydligt större för DNA-baserade än för mRNA-baserade HPV-tester. Genom longitudinella randomiserade studier med invasiv cervixcancer som slutpunkt har man bland annat kunnat beräkna testens så kallade negativa prediktiva värden, det vill säga den andel av de som testas som negativa som verkligen är negativa. Sådana långtidsdata har ännu inte publicerats för mRNA-tester, men enligt tvärsnittsstudier verkar mRNA-

testet Aptima vara ungefär lika bra som de bästa DNA-testerna.

I det nya nationella vårdprogrammet² skriver man att det inom kort väntas komma resultat från två femårsuppföljningar med negativa prediktiva värden även för mRNA-tester. Enligt ett abstract som presenterades vid EUROGIN-konferensen 2016 i Salzburg (Thomas Iftner et al) visade sig mRNA-testet Aptima ha jämförbar sensitivitet, högre specificitet och liknande 5–6-års negativt prediktivt värde, detta jämfört med DNA-testet Hybrid Capture 2. Dessa resultat har dock ännu inte publicerats.

”VIKTIGT UPPRÄTTHÅLLA CYTOLOGISK KOMPETENS”

Även Anders Hjerpe, professor emeritus vid Institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, anser att det endast är små kvalitetsskillnader mellan de bästa HPV-testerna.

– De har olika fördelar och nackdelar, men alla har hög sensitivitet och specificitet. Fabrikanterna vill gärna framhålla det egna testets fördelar, och det finns en risk för att vissa studier som pekar i ”fel” riktning inte publiceras. Men oavsett vilket HPV-test som

används så kommer det nya screeningprogrammet att leda till ökad säkerhet och mer stringent diagnostik jämfört med enbart cytologisk undersökning. I och med dubbelkontrollen med både HPV-test och cytologi vid 41 års ålder hoppas vi fånga upp även de få falskt negativa fall som kan slinka igenom primära HPV-tester, säger Anders Hjerpe.

I Region Örebro län och Region Skåne har man för den primära HPV-screeningen valt mRNA-testet Aptima istället för ett DNA-baserat test.

– Det beror delvis på att vi redan hade en analysplattform som passar väl för detta test, säger Gisela Helenius, molekylärbiolog och driftchef på Laboratoriemedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro, där man årligen utför cirka 20 000 HPV-tester. Vi anser att mRNA-testet lämpar sig bra för primär HPV-screening och att det, i och med att det endast detekterar aktiv HPV-infektion, har hög specificitet och därmed kan minska behovet av ytterligare undersökningar. Men betydligt viktigare än vilket HPV-test som används är att försöka få fler kvinnor att överhuvudtaget delta i cervixscreeningen.



”Oavsett vilket HPV-test som används så kommer det nya screeningprogrammet att leda till ökad säkerhet och mer stringent diagnostik jämfört med enbart cytologisk undersökning”, säger Anders Hjerpe, professor emeritus vid Institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska Universitetssjukhuset.



”I Region Örebro län, där vi gör cirka 20 000 HPV-tester per år, har vi valt ett mRNA-test som passar bra för vår analysplattform”, säger Gisela Helenius, molekylärbiolog och driftchef på Laboratoriemedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro. Foto: Lars-Göran Jansson.

Även Ola Forslund, docent vid Avdelningen för medicinsk mikrobiologi, Institutionen för laboratoriemedicin vid Lunds universitet, anser att mRNA-testet håller god kvalitet och har potential att minska överdiagnostik och bidra till färre onödiga kolposkopier. Han är positiv till det nya vårdprogrammet men betonar att det är viktigt att övergången till primär HPV-screening inte medför att den cytologiska kompetensen försämras.

– Även i fortsättningen kommer kvaliteten på cytologin att vara avgörande för diagnostiken av cellförändringar och cervixcancer, och kompetensen måste upprätthållas även när antalet cytologiundersökningar minskar. Hittills har screening med enbart cytologi missat cirka 10–20 procent av cellförändringarna, och på vissa håll i landet har det avslöjats fall med undermålig cytologisk verksamhet som krävt eftergranskning av ett stort antal prover.

– För att upprätthålla kvaliteten krävs att varje cytodiagnostiker årligen granskar tillräckligt många prover, fortsätter Ola Forslund. Det är också viktigt att följa upp om den primära HPV-screeningen kommer att påverka diagnostiken av eventuella cellförändringar. Kommer till exempel antalet prover som bedöms innehålla allvarliga cellförändringar att öka på grund av att cytodiagnostikerna redan vet att kvinnan är HPV-positiv?

”VIKTIGAST ATT ÖKA DELTAGANDET”

Björn Strander påpekar att det mest grundläggande kravet på HPV-testerna är sensitiviteten, det vill säga att det test som används är känsligt och verkligen detekterar de carcinogena HPV-typerna:

– Det är naturligtvis också bra om specificiteten är hög så att kvinnor inte oroas i onödan och behöver genomgå ytterligare undersökningar, men medicinskt sett är det viktigare att testet släpper igenom så få falskt negativa som möjligt. Och specificiteten upprätthålls genom den kompletterande cytologiska analysen.

Även Björn Strander betonar att det väsentligaste inte är vilken teknik för HPV-test som används utan att försöka få så många kvinnor som möjligt att delta i cervixscreeningen. Eftersom de flesta kvinnor som drabbas av livmo-

derhalscancer inte har gått på de gynekologiska cellprovskontrollerna är förbättrat deltagande det som mest effektivt kan minska antalet cancerfall. I det nya vårdprogrammet² rekommenderas en rad olika åtgärder för att underlätta och stimulera deltagandet, bland annat att kvinnor som uteblir bör få årliga påminnelser (omkallelser) och att kvinnor som inte deltagit under lång tid bör kontaktas per telefon och erbjudas hjälp att boka tid eller per brev erbjudas självtest för HPV.

Björn Strander påpekar också att HPV-screeningen bara är en del i den förebyggande strategin mot cervixcancer.

– Vi hoppas att vaccinationsprogrammet mot HPV också ska kunna minska incidensen. Ungefär hälften av de kvinnor som nu är 23 år och kallas till sin första screening med cellprovtagning är HPV-vaccinerade, och denna andel ökar. Cervixcancer är ovanligt i så låg ålder, men när dessa kvinnor är i 30–35-årsåldern räknar vi med att få de första indikationerna på hur effektivt vaccination mot HPV är för att förebygga cancer i livmoderhalsen, säger Björn Strander.



”Eftersom kvaliteten på de cytologiska undersökningarna även i fortsättningen kommer att vara avgörande för diagnostiken av cellförändringar och cervixcancer är det viktigt att den cytologiska kompetensen kan upprätthållas”, säger Ola Forslund, docent vid Avdelningen för medicinsk mikrobiologi, Institutionen för laboratoriemedicin vid Lunds universitet.

REFERENSER

1. Screening för livmoderhalscancer. Rekommendation och bedömningsunderlag. Socialstyrelsen juni 2015.
2. Cervixcancerprevention, Nationellt vårdprogram och Konsekvenser av införande av Socialstyrelsens rekommendationer gällande screening juni 2015. Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2017-01-12 (234 s).
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FC, Kummer JA, Shah KV et al: Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide; *Journal of Pathology* 189:12-19, 1999.
4. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* 445 (2013), 224-231.
5. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383 (9916): 524-32
6. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect*, 2015; 21 (9): 817-26
7. Johansson H, Bjelkenkrantz K, Darlin L, Dillner J, Forslund O. Presence of high-risk HPV mRNA in relation to future high-grade lesions among high-risk HPV DNA positive women with minor cytological abnormalities. *PLoS One* 10 (2015) e0124460.
8. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *Journal of Clinical Virology* 76 (2016), S40-S48
9. Sauter JL, Mount SL, St John TL, Wojewoda CM, Bryant RJ, Leiman G. Testing of integrated human papillomavirus mRNA decreases colposcopy referrals: could a change in human papillomavirus detection methodology lead to more cost-effective patient care? *Acta Cytol* 58 (2014), 162-166.
10. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B et al. Head-to-head comparison of the RNA-based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-based hybrid capture 2HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany. *J Clin Microbiol* 53 (2015), 2509-2516.

ANDERS NYSTRAND
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



Använd Xofigo® vid första tecken på progression
på 1:a linjens mCRPC behandling^{1,2}

TIME

FOR LIFE^{3,4*}

XOFIGO FÖRLÄNGER MEDIANÖVERLEVNADEN JÄMFÖRT MED PLACEBO

*ALSYMPCA visar att Xofigo förlänger överlevnaden, tid till symtomatiska skeletthändelser och är väl tolererat utan att påverka annan behandling (Standard of Care).

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1 100 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03.**

Indikation: Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.

Farmakoterapeutisk grupp: V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse.

Varning och försiktighet: Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar. Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesisen som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo.

Kontraindikationer: Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo.

Kontaktuppgifter: Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00.

Datum för senaste översyn av SPC: April 2016.

Före föreskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.03.2016.2135

mCRPC=metastaserad kastrationsresistent prostatacancer

References: 1. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. Version 2.2016.* National Comprehensive Cancer Network; 2016:1-108. 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. *Guidelines on Prostate Cancer.* European Association of Urology; 2015 :1-156. 3. Xofigo® (radium Ra 223 dichloride) solution for injection Summary of Product Characteristics (April 2016) 4. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl J Med.* 2013;369(3):213-223

Allt bättre behandlings – och nya kombinationer ger hopp

Utredning och behandling av KLL, kronisk lymfatisk leukemi, kommer sannolikt att förändras snabbt de närmaste åren. Det kommer att bli mycket intressant att följa resultaten av pågående och planerade studier där man kombinerar cytostatika, antikroppar, BCR-hämmare och bcl-2-hämmare på olika sätt. Både olika kombinationer samt även sekvensen av olika behandlingar är av stort intresse. Förhoppningsvis kan studierna designas så att relevanta frågor om hur dessa preparat ska kombineras på bästa sätt besvaras.

Det skriver **Mattias Mattsson**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, i en översikt av kunskapsläget inom KLL.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste leukemisjukdomen hos vuxna i Sverige, och har av många tidigare ansetts vara en lugn sjukdom som främst drabbar äldre, företrädesvis män (gammelmansleukemi) och där behandlingsalternativen varit få och förhållandevis enkla.

Vad gäller åldern vid insjuknande, så är medianålder vid diagnos av KLL 71 år, något som inte skiljer sig från de flesta andra blodmaligniteter (AML, MDS, myelom, med flera), och i svenska KLL-registret är 27 procent av patienterna yngre än 65 år vid diagnostillfället¹.

För de KLL-patienter som inte har symtom eller dåliga blodvärden gäller fortfarande exspektans (watch and wait), då man inte visat nytta av behandling för denna patientgrupp.

Två tredjedelar av patienterna behöver dock förr eller senare behandling för sin sjukdom, och för dessa har behandlingsalternativen ökat signifikant de senaste tio åren. Registerdata visar också att överlevnaden för KLL-patienter successivt ökat parallellt med framsteg i behandlingen.

Trots detta visar siffror från svenska KLL-registret att förväntad relativ överlevnad vid behandlingskrävande

resultat vid KLL
om ytterligare förbättringar

KLL-sjukdom är signifikant förkortad, speciellt för de två tredjedelar av patienterna som är äldre än 65 år, vilket visar att förbättring av behandlingen och nya behandlingar behövs¹.

De senaste åren har också tillkommit nya läkemedel i form av B-cellsreceptorhämmare (BCR-hämmare), och vidare är bcl-2-hämmare på väg in i behandlingsarsenalerna. Samtidigt har presenterats nya viktiga data avseende ”äldre” behandlingar med kemoimmunoterapi, inklusive påvisande av grupper av patienter med mycket god långtidseffekt av dessa.

Sammantaget gör detta att det kommer att ställas allt högre krav på kunskap om prognostisering och prediktion, det vill säga hur vi kan välja rätt behandling till olika patientgrupper. Även kunskaper om de nya läkemedlens speciella egenskaper och bieffekter, men också vilka patienter som har störst nytta av äldre behandlingar behövs, vilket den här översikten vill belysa.

DIAGNOSTIK – FÖRENKLING OCH FÖRBÄTTRING

Diagnostiken av KLL är i de flesta fall enkel, och baseras på påvisande av $> 5 \times 10^9/L$ klonala B-lymfocyter i blod. Dessa ska vara morfologiskt mogna och ha en typisk fenotyp (CD5+/CD19+/CD23+, svagt CD20+, samt påvisande av kappa- eller lambdaklonalitet)².

För diagnos behöver alltså inte benmärgsprov genomföras, vilket dock bör utföras inför eventuell behandlingsstart. Inte heller radiologi behövs för diagnostiken.

Differentialdiagnostiskt är det i en del fall andra lågmaligna lymfom (främst mantelcellslymfom) som kan bereda problem, men med användande av ett flertal olika ytmarkörer är oftast diagnostiken oproblematiske.

Vid lymfomsjukdom med celler med samma fenotyp som KLL, men utan lymfocytos i blod eller signifikant benmärgsinfiltration, ställs diagnosen småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL) som utöver detta handläggs på samma sätt som KLL.

Om patienten har en population av klonala B-lymfocyter $< 5 \times 10^9/liter$ och inga tecken på lymfomsjukdom så ska

istället diagnosen monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) sättas. MBL delas i sin tur in i lågnivå-MBL ($< 0,5 \times 10^9/liter$ klonala B-celler) samt högnivå-MBL ($> 0,5 \times 10^9/liter$) där den förstnämnda inte kopplats till ökad risk för KLL-insjuknande, och där monitorering inte rekommenderas, medan högnivå-MBL är förenat med en årlig risk på cirka 1 procent för KLL och bör följas upp.

BEHANDLINGSINDIKATIONER SOM TIDIGARE

KLL ska behandlas om sjukdomen ger upphov till B-symtom (ofrivillig vikt-nedgång, nattsveptningar eller långdragen feber utan infektion), cytopenier till följd av benmärgssvikt, besvärande lymfadenopati eller splenomegali/hepatomegali alternativt immunorsakad cytopeni (främst autoimmun hemolys) som inte svarar på sedvanlig behandling. Snabbt stigande lymfocytantal kan vägas in i beslutet men ska inte ensamt vara behandlingsindikation. Nivån på lymfocyter är i sig ingen indikation för behandling och en del patienter kan ha kraftigt förhöjda lymfocyt-nivåer utan att ha behandlingsindikation eller utveckla sådan över lång tid.

Vad bör värderas inför start av behandling?

Som nämnts kommer kunskap om möjligheterna till prognostisering och prediktion inför behandlingsstart att bli allt viktigare, varför detta är värt att gå igenom mer i detalj.

Patientens ålder spelar in vid val av behandling. Behandling med FCR (fludarabin+cyklofosfamid+rituximab), som rekommenderas som förstahandsbehandling, innebär risker för myelosuppression och lymfopeni med åtföljande infektioner. Många äldre har nedsatt njurfunktion vilket måste beaktas vid fludarabinbehandling. Den nyligen publicerade CLL10-studien visade på bättre effekt av FCR jämfört med BR (bendamustin+rituximab)³, men att denna fördel försvann hos patienter > 65 års ålder på grund av ökad risk för infektioner, varför BR, alternativt klorambucil kombinerad med CD20-antikropp är att föredra hos äldre.

Även annan sjuklighet och mediciner (exempelvis antikoagulantia el-

ler CYP3A4-hämmare) är viktigt att beakta, både vid kemoimmunoterapi och om B-cellsreceptorhämmar-behandling är aktuellt.

Stadieindelning enligt Rai och Binet har varit grundpelaren i prognostisering av KLL de senaste 40 åren. Det är enkelt genomförbart (bedömning av Hb, TPK, lymfadenopati och hepato/splenomegali) men har som ensamt prognosverktyg minskat i betydelse och styr i sig inte val av behandling. Dels har andelen patienter i lågriskgruppen (Binet A, Rai 0-I) ökat på grund av tidigare diagnos, dels är behandlingsresultaten för de övriga patienterna (Binet B-C och Rai II-IV) likvärdiga.

Påvisande av genetiska avvikelser i KLL-cellerna med fluorescence in situ hybridization (FISH) bör genomföras inför behandlingsstart. Standard är analys av förekomst av deletion 13q, trisomi 12, deletion 11q samt deletion 17p, där någon eller flera av dessa avvikelser hittas hos > 80 procent av patienterna⁴. Den sistnämnda avvikelser (deletion 17p) har hittills varit den enda starka prediktiva biologiska markören, det vill säga en markör som styr val av behandling. Den ger upphov till funktionsbortfall av genen för proteinet p53 och åtföljande cytostatikaresistens och är associerad med dålig prognos. För dessa patienter är rådet andra alternativa behandlingar än kemoimmunoterapi och i vissa fall allogen stamcells-transplantation.

Deletion 17p påvisas hos cirka 5 procent av patienterna vid analys inför primärbehandling. På grund av klonal evolution ökar andelen efter behandling och vid avancerad KLL är andelen 30-40 procent.

Vid FISH-analys påvisas enbart deletion av korta armen på kromosom 17 och inte mutationer i TP53-genen, vilka också leder till funktionsbortfall av genen. Med sekvenseringstekniker kan TP53-mutationer hittas hos ytterligare cirka 5 procent av patienterna inför primärbehandling. Flera studier har visat att detta har samma signifikans som deletion 17p och rekommenderas nu att analyseras inför behandling. Fram till idag har använts Sangersekvensering, men nya tekniker, next generation sequencing (NGS), är under införande

som dels kan påvisa mindre TP53-muterade kloner (som har samma kliniska signifikans) dels kan påvisa även andra mutationer (till exempel NOTCH1 och SF3B1) som troligen kommer att vara relevanta med ökad kunskap framöver, bland annat är NOTCH1-hämmare under utveckling.

Med hänvisning till den tidigare nämnda risken för klonal evolution rekommenderas analys med FISH och sekvensering för påvisande av TP53-mutation att genomföras både inför primär- och recidivbehandling.

Analys av om genen för den tunga immunglobulinkedkjan (IGHV) i KLL-cellens B-cellsreceptor (BCR) genomgått somatisk hypermutation eller ej, har varit en känd mycket stark prognostisk markör sedan 1999. Då publicerades två studier som visade att patienter med omuterad IGHV (cirka 40 procent av patienterna) har en signifikant sämre prognos än de med muterad IGHV (cirka 60 procent)^{5,6}. Detta har dock inte styrt behandlingsval tidigare.

Nya data med långtidsuppföljningar av patienter som behandlats med kemoimmunoterapi i form av FCR har nu visat att även IGHV-mutationsstatus kan användas som ett verktyg för att värdera sannolikheten för effekt av behandling, speciellt om det kombineras med analys av genetiska avvikelser påvisade med FISH⁷. Vid muterad IGHV och samtidigt påvisande av deletion 13q, trisomi 12 eller deletion 11q så är långtidsresultaten av FCR-behandling mycket goda, även med vad som verkar vara en plåtå i överlevnadskurvorna. Detta pekar på att analys av IGHV-status kommer att ha betydelse vid behandlingsval framöver.

I tillägg till ovannämnda markörer har det senaste decenniet tillkommit en oerhört stor mängd andra prognostiska markörer av mer eller mindre stark signifikans. Även förslag att kombinera dessa till prognostiska score/index har framförts, även om inget sådant hittills har fått genomslag i klinisk praxis. Senast har presenterats ett så kallat CLL-IPI (CLL international prognostic index) som kombinerar ålder, stadium, IGHV-mutationsstatus, deletion 17p/TP53-mutation samt β_2 -mikroglobulin och som har visats ha ett starkt prog-

nostiskt värde både vad gäller tid från diagnos till start av behandling, samt överlevnad från start av behandling.

speciellt patienter med muterade IGHV-gener i kombination med vissa genetiska avvikelser har mycket god

”Ett flertal studier har visat att kombinationen av cytostatika och CD20-antikroppar är effektivare än cytostatika- eller antikroppsbehandlingar var för sig.”

KEMOIMMUNOTERAPI – FORTFARANDE FÖRSTAHANDSVAL FÖR DE FLESTA

Ett flertal studier har visat att kombinationen av cytostatika och CD20-antikroppar är effektivare än cytostatika- eller antikroppsbehandlingar var för sig.

Kombinationen FCR (fludarabin + cyklofosfamid + rituximab) är den mest potenta kombinationen och var också den första behandling som i och med publiceringen av CLL8-studien 2010 kunde visa förlängd överlevnad jämfört med äldre behandlingar⁸. Som beskrivits tidigare gör dock myelosuppression, lymfopeni m.m. att äldre patienter eller de med samsjuklighet får problem med toxicitet. Kombinationen bendamustin + rituximab (BR) är ett behandlingsval som fått allt större användning i Sverige de senaste åren. Kombinationen är inte lika effektiv som FCR, men den lägre toxiciteten gör att den är att föredra hos äldre patienter (>65 år) eller de med viss samsjuklighet. Främsta biverkan är myelosuppression.

Klorambucil var tidigare det vanligaste behandlingsvalet till äldre. Nya studier har dock visat att klorambucil kombinerat med CD20-antikroppar (rituximab och obinituzumab) leder till förlängd progressionsfri och total överlevnad jämfört med singelbehandling⁹. Även kombinationen klorambucil med ofatumumab har visats vara effektiv.

Någon direkt jämförande studie mellan BR och klorambucil + CD20-antikropp är inte gjord.

Som beskrivs ovan så har nyligen publicerade studier med långtidsuppföljning efter FCR-behandling visat att

prognos, medan patienter med TP53-defekt som känt har dålig effekt av denna behandling.

Totalt sett har alltså cytostatikabehandling ensamt nu ersatts med kemoimmunoterapi i de flesta fall.

Med tanke på alltför alternativ av kemoimmunoterapi så är det förstås av stor vikt att känna till de olika kombinationernas fördelar respektive nackdelar, vilken infektionsprofilax som rekommenderas, hantering av neutropeni, infusionskomplikationer vid administrering av CD20-antikropp, skillnader mellan olika antikroppar m.m.

B-CELLSRECEPTORHÄMMARE – NYA MEN ETABLERADE BEHANDLINGAR TILL VISSA PATIENTER

Alla KLL-celler har på sin yta en B-cellsreceptor (BCR) som förmedlar signaler vid antigenstimulering, och som reglerar ”homing” till lymfoida organ, proliferation, differentiering och hämrad apoptos alternativt igångsättande av apoptos. Även utan antigen stimulering sker en lågradig tonisk signalering som förhindrar apoptos. Signaleringen från cellytan till cellens inre sker via flera kaskadsystem involverande tyrosinkinaser.

Sedan 2015 är två olika B-cellsreceptorhämmare godkända för användning vid KLL, vilka fungerar genom hämning av tyrosinkinaser i signalöverföringen. De fördelar man ser med BCR-hämmare är bland annat att de har god effekt även vid TP53-defekt samt att de har ett annat och i många avseenden mildare biverkningspek-

trum än cytostatika. De är även praktiskt enkla behandlingar med daglig, kontinuerlig tablettbehandling.

En klasseffekt vid behandling med BCR-hämmare är att de initialt ger en frisättning av KLL-celler från lymfoida organ. Patienterna får då, parallellt med att lymfkörtlar och mjälte minskar i storlek, en initial lymfocytos som kan vara uttalad, med maximala nivåer efter cirka fyra veckor. Detta är viktigt att känna till, och informera patienten om, så att det inte feltolkas som sjukdomsprogress. Upp till 25 procent av patienterna behandlade med ibrutinib har en kvarstående lymfocytos även efter ett års behandling, vilket inte verkar vara kopplat till sämre prognos hos denna grupp.

Ibrutinib (Imbruvica) är en irreversibel hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK) vilken administreras som daglig, kontinuerlig per oral behandling. Den är nu godkänd i Sverige för behandling av tidigare obehandlad KLL och tidigare behandlad KLL, det senare även i kombination med BR.

skrivna om än med låg frekvens. I studier har man även sett en ökning av risken att utveckla förmaksflimmer med cirka nio procent som utvecklat detta efter fem års användning i en nyligen presenterad uppföljning. Då kombinationen ibrutinib med warfarin inte är studerad bör man noga värdera hur eventuell antikoagulation ska hanteras och NOAKs kan vara ett alternativ. Andra vanliga biverkningar är diarré, speciellt initialt. Att tänka på vid ibrutinibbehandling är att den metaboliseras via CYP3A4-systemet varför interaktioner kan vara ett problem.

På ASH-mötet i december 2016 presenterades uppföljningsdata efter fem år, där man ser en minskad frekvens biverkningar över tid, men också risk för sjukdomsprogress speciellt hos tidigare behandlade patienter med komplex karyotyp och/eller TP53-defekt. Efter fem år stod 65 procent av primärbehandlade och 30 procent av R/R KLL kvar på behandling.

Idelalisib (Zydelig) är en reversibel hämmare av PI3Kδ och är godkänt för

ning av det bör patienter behandlade med idelalisib ges pneumocystisprofylax samt följas upp avseende CMV-reaktivering.

Det finns även publicerat studier där man kombinerat ibrutinib respektive idelalisib med BR och visat bättre resultat jämfört med BR ensamt. Tyvärr har man i dessa ingen jämförande arm med singelbehandling varför det är svårt att värdera effekten av BR-tillägg.

Resistensutveckling vid BCR-hämmarbehandling ses, där man för ibrutinib har identifierat mutationer i BTK (C481S) samt i PLCγ2, medan mekanismerna för idelalisib är mindre kartlagda. Det går vid resistens att byta till alternativ BCR-hämmare men resultaten är då sämre än vid behandlingsbyte på grund av intolerans.

Under utveckling är även andra generationens BTK- och PI3K-hämmare där man kommit längst med acalabrutinib (fas I-II data publicerade) som är en irreversibel BTK-hämmare utan trombocyttaggregationshämmning, och vad det verkar, lägre risk för förmaksflimmer.

BCL-2-HÄMMARE – KOMMANDE

ALTERNATIV

Vid KLL har tumörcellerna, liksom vid många andra maligniteter, uppreglerat det anti-apoptotiska proteinet bcl-2. Man har därför utvecklat bcl-2-hämmare, där man kommit längst med venetoclax, som nu studeras vid en mängd olika blodmaligniteter. Mekanismen är alltså skild från BCR-hämmare och innebär ett nytt angreppssätt på tumörcellerna. EMA godkände i december 2016 användande av venetoclax vid KLL med TP53-defekt där patienten ej är lämplig för BCR-hämmare eller sviktat på sådan behandling. Godkännande gäller även patienter utan TP53-defekt vid svikt på både kemoimmunoterapi och BCR-hämmare. Detta mot bakgrund av publicerade fas I-II data som visat god effekt i dessa situationer, inklusive en relativt stor andel patienter som når komplett remission, vilket man sällan ser vid BCR-hämmarbehandling. Venetoclax ges som kontinuerlig tablettbehandling. Då man i tidiga studier såg problem med tumörlyssyndrom (TLS) sker insättning genom successiv doshöjning under fem veck-

”Användandet av allogen stamcells-transplantation vid KLL har minskat dramatiskt de senaste åren.”

I fas III-studier har den visats vara mer effektiv jämfört med klorambucil (ensamt) vid primärbehandling av äldre¹⁰, samt jämfört med ofatumumab (ensamt) vid relapserad/refraktär (R/R) KLL¹¹. Den har också visats ha god effekt vid KLL med TP53-defekt, men dessa patienter har trots detta en sämre prognos jämfört med gruppen utan denna förändring. Några jämförande studier med dagens rekommenderade kemoimmunoterapier (FCR, BR, klorambucil+CD20-antikropp) finns inte publicerade. Ibrutinib ger en hämning av trombocyttaggregation vilket hos många patienter leder till besvär med petechier och echymoser, även allvarligare blödningar finns be-

patienter med recidiv av KLL eller för primärbehandling vid TP53-defekt om inget alternativ finns tillgängligt. Detta i kombination med rituximab, baserat på en fas III-studie där man jämförde idelalisib+rituximab med placebo+rituximab hos högriskpatienter utan alternativa behandlingsval¹².

Idelalisib har ett biverkningsspektrum med ökad risk för autoimmuna fenomen, främst koliter och leverpåverkan men även pneumoniter. Våren 2016 rapporterades också en ökad mängd infektionskomplikationer, inklusive dödsfall, i tre studier vid primärbehandling av KLL och lågmalig-na lymfom vid kombinationsbehandlingar inklusive idelalisib. Med anled-

"BCR-hämmare har en etablerad plats i behandlingen till vissa patientgrupper, och bcl-2-hämmare 'knackar på dörren'."

or. Hos högriskpatienter dessutom med särskild profylax mot TLS. I övrigt ses myelosuppression som en relativt vanlig biverkan.

ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION – SVÅRA VAL

Användandet av allogen stamcells-transplantation vid KLL har minskat dramatiskt de senaste åren. Då kunskapsläget just nu är oklart och snabb utveckling av behandlingsalternativ sker, kan inga generella råd ges idag, men man bör diskutera denna fråga med KLL-expert/transplantationscen-

trum vid högrisksjukdom (TP53-defekt, komplex karyotyp, purinanalogre fraktär sjukdom) och definitivt vid svikt på BCR-hämmerbehandling.

FRAMTID – FÖRÄNDRINGAR ATT VÄNTA

Sammanfattningsvis kommer med all sannolikhet utredning och behandling av KLL att förändras snabbt de närmaste åren.

Dagens förstahandsval vid behandling är fortfarande kemoimmunoterapi till majoriteten av patienterna. Cytostatika ensamt bör användas i endast ett fåtal fall. BCR-hämmare har en etable-

rad plats i behandlingen till vissa patientgrupper, och bcl-2-hämmare "knackar på dörren".

Mycket intressant kommer att bli att följa resultaten av pågående och planerade studier där man kombinerar cytostatika, antikroppar, BCR-hämmare och bcl-2-hämmare på olika sätt. Av intresse är både olika kombinationer samt även sekvensen av olika behandlingar. Förhoppningsvis kan studierna designas så att relevanta frågor om hur dessa preparat ska kombineras på bästa sätt besvaras.

Viktigt är då också att jämföra med dagens etablerade behandlingar med kemoimmunoterapi, där alltså nya data visat på mycket god långtidseffekt hos vissa patientgrupper. Risken är annars att effektiva behandlingar faller bort. Långtidsdata vad gäller nya behandlingar saknas av naturliga skäl idag, och måste följas upp framöver.

Förutom ovan beskrivna behandlingar förväntas också mer kunskap om alternativa strategier såsom CAR-T-be-

Sildenafil **Orion**
Sildenafil

Hårda erektioner till ett lågt pris*

Med Sildenafil Orion kan du erbjuda dina patienter ett generiskt alternativ med ett lågt pris som lagerhålls av majoriteten av apoteken.¹⁻² Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som originalläkemedlet.

* Jämfört med originalläkemedlet

Referenser: 1) AUP 2017-02-01 www.apoteket.se, www.apotekhartat.se, www.kronansapotek.se. Fri prissättning råder för Sildenafil och respektive apotekskedja sätter sitt egna konsumentpris.

2) Apoteket AB, Apoteksgruppen, Apotek Hjärtat, Kronans apotek, Apotea.

Sildenafil Orion (sildenafil) [Rx]. Ej Förmån. Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet. För att Sildenafil Orion ska vara effektivt krävs sexuell stimulering. Tabletter 25 mg, 50 mg, och 100 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2016-08-03. För ytterligare information se www.fass.se.

Orion Pharma AB • Box 520 • 192 05 Sollentuna • www.orionpharma.se



ORION
PHARMA

handling, PD1-PDL1-hämmare, immunmodulerare och flera andra.

Om de ökade behandlingsmöjligheterna ska leda till äkta individualiserad behandling krävs samtidigt utveckling av prediktiva biologiska sjukdomsmarkörer. Bara med hjälp av sådana kan vi styra behandlingen rätt från början. Slutligen behövs också fortsatt utveckling av metoder för att monitorera och utvärdera sjukdomen under pågående behandling samt efter avslutad behandling.

Spännande fortsättning följer...

REFERENSER

1: Kronisk lymfatisk leukemi Nationellt kvalitetsregister Årsrapport nr. 2 2007-2014 http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kl/kl_natkvalregrapp2016_v2.pdf

2: Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906. Erratum in: *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5259.

3:Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Söckler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators.; German CLL Study Group (GCLLSG).. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928-42. doi: 10.1016/S1473-2045(16)30051-1.

4: Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.

5: Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valletto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7.

6: Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848-54.

7: Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Treckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marston P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.

8: Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators.; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group.. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

9: Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinituzumab plus chlorambucil in patients with CLL and co-existing conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101-10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.

10: Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivoy J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators.. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.

11: Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ; RESONATE-2 Investigators.. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2425-37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.

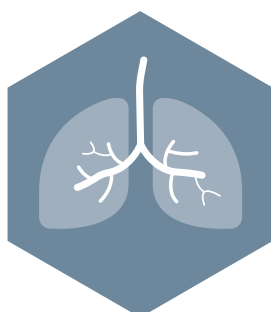
12: Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.

MATTIAS MATTSSON, ÖVERLÄKARE,
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
MATTIAS.MATTSSON@AKADEMISKA.SE





ALECENSA[®] ▼ (alectinib) är ett nytt behandlingsalternativ för patienter med ALK+ NSCLC som tidigare behandlats med crizotinib.



Behandling med ALECENSA efter crizotinib ger en objektiv respons hos **51%** och en responsduration på **15 månader i median**.¹



God tolerabilitet med ALECENSA gör att få patienter behöver dosjustering eller göra behandlingsuppehåll.^{1,2}

ALECENSA ger en tumörkrympning i CNS hos **64%** och en responsduration på **11 månader i median** hos patienter med mätbara metastaser.³

1. Ou, et al. J Clin Oncol 2016; 2. Shaw, et al. Lancet Oncol 2016; 3. Gadgeel, et al. J Clin Onc 2016

Alecensa[®] (alectinib), ALK-hämmare, L01XE36. (Rx, EF)
Senaste produktresumé uppdaterad 2017-02-16

Indikationer: Alecensa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med crizotinib. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot alectinib eller mot något hjälpämne i läkemedlet. **Varningar och försiktighet:** Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumonit. Patienter ska övervakas med avseende på lungsymtom som tyder på pneumonit. Levertoxicitet: leverfunktionsvärden bör kontrolleras före behandlingen samt regelbundet under pågående behandling. Symtomatisk bradykardi, hjärtfrekvens och blodtryck bör övervakas som kliniskt indicerat. För mer information se fass.se. **Förpackningar:** Hårda kapslar i blisterförpackning, 150 mg.

För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 12 00

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

Roche AB, www.roche.se, 08-726 12 00

SE/ALC/0217/0007



Guld värt för cancerpatienter:

STÖD VIA SOCIALA MEDIER NÄR ÅNGESTEN ÄR SOM

Många cancerpatienter vänder sig till sociala medier för att både få information och utökat psykosocialt stöd. Nätet är öppet dygnet runt och möjliggör också för canceröverlevare att fortsätta sin läkningsprocess genom att kunna stödja den som är mitt uppe i en sjukdomsperiod.

Det skriver **Eva-Maria Strömsholm**, själv cancerpatient och utvecklingspsykolog, som gjort en litteraturstudie i ämnet.

Efter en cancerdiagnos, efter operation eller under pågående behandling, är det inte ovanligt att en cancerpatient börjar längta efter mer än bara information. Den som är sjuk vill kanske både få stöd och tröst och möjligheten att ställa frågor. Det är här som de sociala medierna är guld värda. Det finns otaliga former av stödgrupper på nätet och människor söker sig till dem av olika orsaker. När det gäller stöd för cancer finns det många värdefulla engelskspråkiga grupper där patienter diskuterar sin vardag, sina problem och besvär. Stödet via sociala medier har ökat och det kan också vara viktigt att i framtiden tänka på att ett psykosocialt stöd för cancerpatienter inte bara enbart kan erhållas via vårdpersonal utan även via de möjligheter som nätet kan erbjuda.

Som cancerpatient och blivande sjukskötare ansåg jag att det var av intresse att få skriva mitt lärdomsprov om någon-



”Det framkom också att fler unga cancerpatienter, eller patienter med en sällsynt form av cancer, oftare utnyttjar sig av nätet eftersom det inte finns något annat sätt att få stöd eller information.”

MÖJLIGT ÄVEN VÄRST PÅ NATTEN

ting som tangerar sjukdomen i sig, men med fokus på hur man psykiskt kan komma tillbaka till livet efter ett cancerbesked. Mitt val av ämne till lärdomsprovet har sin grund i att jag själv startat en Facebookgrupp, ”Finlandssvenska Cancergruppen”, och vet hur viktigt det är för cancerpatienter att få ett psykosocialt stöd också via nätet.

SAKNAS FORSKNING PÅ OMRÅDET

Arbetet är upplagt som en litteraturstudie och syftet var att ta reda vilket psykosocialt stöd som cancerpatienter får via sociala medier. Under sökningsfasen visade det sig dock hur svårt det är att hitta relevant forskning och givande artiklar om detta ämne.

De teoretiska utgångspunkterna i lärdomsprovet utgick från Katie Erikssons caritativa syn på vården. Eriksson talar mycket om Caritas och Caritasmotivet, det vill säga kär-

leksmotivet. Med det caritativa avses den handling när någon hjälper och ger stöd till en annan människa.

Genom de sociala medierna och stödet som ges via till exempel bloggar och Facebook får medmänniskor hjälp och stöd, och de kan dela tankar och funderingar, rädsla och oro med varandra. Detta psykosociala stöd är viktigt och kan ibland även vara mycket viktigare för cancerpatienten än att få ett psykosocialt stöd från annat håll.

I min studie tog jag även del av den forskning som är gjord av Yli-Uotila, Rantanen och Suominen (2013). De har kartlagt varför cancerpatienter söker sig till internet för att få socialt stöd. Behovet av information och känslomässigt stöd är stort och patienter vänder sig till nätet av flera och olika orsaker. Enligt författarna handlar det både om att få information och att få hjälp att hantera de okontrollerade känslor som är relaterade till sjukdomen. Det framkom ock-

så att fler unga cancerpatienter, eller patienter med en sällsynt form av cancer, oftare utnyttjar sig av nätet eftersom det inte finns något annat sätt att få stöd eller information.

STÖD FRÅN ANDRA SJUKA VÄRDEFULLT

I artikeln av Yli-Uotila, Rantanen och Suominen (2013) framkom det även att ett så kallat inbördes stöd från en person som lider av samma sjukdom ansågs extra värdefullt. Internet har erbjudit möjligheten att få nya vänner med samma form av cancer även när cancerformen är ovanlig. Författarna skriver också att det ansågs viktigt att få ge stöd till andra och på det sättet få bidra med något. Patienterna läste också gärna om vad andra patienter har för erfarenheter, något som ansågs vara stödjande i sig.

Den här relativt nya forskningen tangerar det jag ville ta reda på i mitt slutarbete samt min önskan att belysa vikten av att få och ge stöd till andra i samma situation, medmänniska till medmänniska.

Min undersökning gjordes som en innehållsanalys där jag beskrev skillnader och likheter i text och innehåll. I min resultatredovisning kom jag fram till tre kategorier som jag valt att kalla: 1. Få information om sjukdomen, 2. Få uttrycka sina känslor (få och ge stöd), 3. Få skriva av sig (öka medvetenheten, dela berättelser).

I den första kategorin som handlar om att få information om sin sjukdom framkom det att det är viktigt för en cancerpatient att få tillräckligt med information. Denna information bör i främsta hand komma från vårdpersonal, men patienten söker även information från internet. Informationen kan handla om en kommande operation, behandlingar, biverkningar och livet efter cancer.

I den andra kategorin som handlar om att få uttrycka sina känslor kom det fram att många patienter vill "prata av sig". Att få berätta om känslor och tankar förbättrar det psykiska välbefinnandet. Att få uttrycka sig genom text och bild är viktigt för många cancerpatienter, och detta kan man uppnå via sociala medier.

I den tredje kategorin som handlar om att få skriva själv framkom det i några artiklar att cancerpatienter valt att blogga om sin sjukdom. Detta både för att hjälpa sig själva och andra men även för att öka medvetenheten om sjukdomen. Att skriva en blogg eller dagbok är ibland lättare än att prata om sin sjukdom.

BEHOV AV ATT FÅ SKRIVA

Resultatet av de utvalda artiklarna visade att människor har ett behov av psykosocialt stöd och möjligheten att få det via sociala medier har ökat. Cancerpatienter har behov av att både få skriva om vad som har hänt dem och vad de går igenom, men det visade sig även att cancerpatienter har ett stort behov av att få ta del av information av olika slag.

Det psykosociala stödet kommer inte enbart från vården utan även från medmänniskor, personligt eller via sociala medier. Resultatet visade även att cancerpatienter får stöd via sociala medier genom att få uttrycka sina känslor. Att ge uttryck för sina känslor och öppna sin känslovärld för andra gör ofta att personer känner sig lättade, kanske kan även lidandet minska och ett hopp om framtidstro kan börja gro.

Det som framkom i min egen undersökning var att det psykosociala stödet var väldigt viktigt för många cancerpatienter – att själv få gå in på exempelvis Facebook och enkelt söka sig till en grupp för cancerpatienter och läsa, kommentera eller ställa frågor. Får en cancerpatient ångest mitt i natten kan personen gå in på nätet och skriva av sig, samt kanske få stöd och tröst direkt av andra som också är inloggade vid samma tidpunkt. Detta stöd kommer omedelbart och personen får förhoppningsvis sin ångest dämpad, sina frågor besvarade och sina rädslor lindrade och kan fortsätta sova. Det positiva med det psykosociala stödet via nätet är just att det sker direkt, cancerpatienten behöver inte vänta till klockan 8 följande morgon för att ringa någon i vården eller vänta ett par dagar för att komma till sin kurator. Via nätet får personen direkt ett stöd av andra som lever eller har levt i samma situation. I Finland finns ett mycket bra ord för detta, "vertaistuki", som kan översättas som "kamratstöd".

TRÄFFAS ÄVEN I VERKLIGA LIVET

Den Finlandssvenska Cancergruppen som finns på Facebook är ett exempel på en grupp som ger mycket fint kamratstöd via nätet. Personerna börjar lära känna varandra via gruppen på nätet och en del träffar ordnas och livslång vänskap uppstår. Gruppen ordnar föreläsningar och julfester för sina medlemmar och det diskuteras både roliga och allvarliga saker. I den här gruppen har det psykosociala stödet gått vidare från att enbart handla om stöd via sociala medier till att handla om stöd ansikte mot ansikte – i det verkliga livet. I Sverige finns det också via sociala medier ett antal liknande grupper och diskussionsforum där stöd ges och tas emot på liknande sätt. Många cancerpatienter i dessa olika grupper säger att de inte vet vad de skulle göra/ha gjort utan denna grupp och den förståelse och det stöd som de får eller har fått. De cancerpatienter som klarat sin cancer och där det gått många år sedan de själva var sjuka känner också ofta en stor tröst av att få stödja andra som just är mitt inne i sin egen diagnos eller behandling. Dessa personer som via sociala medier hjälper andra vidare hjälper även sig själva i sin läkningsprocess.

Sammanfattningsvis kan sägas att det behövs mer forskning kring just behovet och möjligheterna kring att få psykosocialt stöd via sociala medier samt detta stöds betydelse för cancerpatienter.

EVA-MARIA STRÖMSHOLM, UTVECKLINGSPSYKOLOG,
PEDAGOGIE MAGISTER, SJUKSKÖTARE, FÖRELÄSARE OCH CANCERPATIENT,
EVAMARIA.STROMSHOLM@GMAIL.COM





NY INDIKATION FÖR KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna

KEYTRUDA® – Första PD-1-hämmaren som är godkänd för FIRST-LINE behandling av metastaserad NSCLC.^{2*}

Keytruda visade förlängd överlevnad jämfört med platinumbaserad kemoterapi²

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

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml 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.
- första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 $\geq 1\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 1\%$) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling 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 understödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab.
- Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreos). 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 förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

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

Fertilitet, graviditet och amning: Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. 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. 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: februari 2017. För fullständig information se www.fass.se

Reference: 1. KEYTRUDA SpC section 4.1, February 2017 2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823–1833. Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. All rights reserved.



Så skulle cancer kunna hittas med ett blodprov

Möjligheten att detektera extracellulära vesiklar som signalerar cancer skulle i förlängningen kunna spara pengar för vården och leda till att patienter besparas komplicerade undersökningar genom att lämna ett blodprov i stället för att genomgå biopsier.

Det skriver forskaren **Liza Löf** vid Biomedicinskt Centrum i Uppsala i en översikt av på vilka sätt extracellulära vesiklar skulle kunna användas både som biomarkörer och för att följa patienters svar på behandling.

Vår kropp består av en otrolig mängd celler, upp till 10^{14} ,¹ som alla kommunicerar med varandra och sin omgivning. Celler kan interagera med andra celler belägna nära intill eller på större avstånd. Signaleringen på håll sker genom utsändande av molekyler såsom cytokiner eller hormoner, men kan även ske via små membranklädda blåsor – extracellulära vesiklar. Dessa vesiklar bär på sin yta specifika proteiner som kan utnyttjas

för att se vilka celler de härstammar från².

De flesta extracellulära vesiklar bär även på en gemensam proteinsignatur. En grupp av proteiner som ofta används som markörer för vesiklarna är tetraspaniner, däribland CD63, CD81 och CD9. Man kan grovt dela in extracellulära vesiklar i tre subgrupper, exosomer, mikrovessiklar och apoptotiska kroppar. Exosomerna har under de senaste åren fått mest uppmärksamhet då

de har hittats i alla kroppsvätskor och förmedlar en stor mängd biologiska signaler mellan celler. De extracellulära vesiklarna delas in i de tre grupperna utifrån deras storlek som varierar från ca 30 nm – 1 000 nm, där exosomerna är de minsta, samt deras biogenes som även skiljer sig åt mellan dessa tre subgrupper. Exosomerna bildas genom en process som kallas endocytos. I endocytos internaliseras molekyler som proteiner och lipider från cell-

membranet tillsammans med extracellulära material och skickas sedan till olika destinationer.

STRESS GER FLER VESIKLAR

Om cellen utsätts för stress, som vid sjukdom eller apoptos, kan cellerna producera fler vesiklar än normalt. Vissa typer av cancersjukdomar får cellerna att utsöndra ett överskott av dessa extracellulära vesiklar till blodet^{3,4}. Det pågår för närvarande mycket forskning för att se om och hur extracellulära vesiklar skulle kunna utnyttjas inom kliniken som biomarkörer. Om en person har en tumörsjukdom som producerar extracellulära vesiklar kanske dessa kan påvisas i ett blodprov och användas för tidig upptäckt av sjukdomen eller i uppföljning av behandling. Genom att undersöka vesiklarnas proteinsignaturer kan deras ursprung spåras. Vid prostatacancer verkar till exempel prostata-specifika vesiklar, som normalt exporteras till sädesvätska, i stället anrikas i blod, och de skulle därför kunna användas som känsliga tumörmarkörer för att komplettera PSA⁵.

För att kunna använda extracellulära vesiklar som biomarkörer behövs effektiva metoder för att lätt kunna identifiera och kvantifiera dem, för att koppla dem till specifika sjukdomar. Problemet med vesiklarna är att de är väldigt små, kanske bara 100 nm i diameter, vilket begränsar möjligheterna att undersöka dem. För att påvisa ökade mängder av en specifik typ av vesiklar i ett blodprov måste man också kunna urskilja dem från andra normalt cirkulerande vesiklar. Vi har nyligen publicerat en metod som gör det möjligt att påvisa individuella cirkulerande vesiklar i blodet, och särskilja olika populationer av vesiklar i ett heterogent prov – en metod som vi döpt till ExoPLA⁶.

DETEKTERAS MED ANTIKROPPAR

Genom att använda den vid Uppsala universitet utvecklade metoden proximity ligation assay (PLA)⁷ kan en kombination av ytmarkörer på vesiklar detekteras med antikroppar. Tekniken gör det sedan möjligt att förstärka signalen från specifika kombinationer av antikroppar, så att vesiklarna kan räknas en och en i en vanlig flödescytometer. Antikropparna som används i me-

toden är kopplade till DNA-oligonukleotider som vid nära inbindning bildar DNA-cirklar tillsammans med ytterligare DNA-oligonukleotider som tillsätts. Dessa DNA-cirklar används sedan som mall för en molekylär kopieringsreaktion – rullande-cirkel-amplifiering. Produkten från denna amplifiering ger upphov till en lokal fluorescerande signal som är tillräckligt stark för att kunna detekteras i en vanlig flödescytometer, utrustning som är vanlig i laborativ miljö och på sjukhus. Genom att ExoPLA-metoden utnyttjar flera antikroppar mot de ytmarkörer som är specifika för just den sorts vesiklar man letar efter blir det möjligt att urskilja dessa i ett heterogent prov. På så sätt kan vesiklar som härstammar från tumörceller urskiljas från andra vesiklar.

Vi har bland annat visat att vi med ExoPLA-metoden kan urskilja så kallade prostasomer från övriga extracellulära vesiklar i blodplasma, och i tidigare studier från gruppen har vi med andra metoder visat att ökade mängder av prostasomer i blodet kan visa på prostatacancer⁵. Det är alltså vår förhoppning att ExoPLA-tekniken kan göra det möjligt att tidigare och säkrare påvisa malignitet, eller följa en patients svar på behandling genom ett enkelt blodprov. Metoden att detektera extracellulära vesiklar som signalerar cancer skulle i förlängningen kunna spara pengar för vården och leda till att patienten besparas komplicerade undersökningar genom att lämna ett blodprov i stället för att genomgå biopsier.

”Exosomerna har under de senaste åren fått mest uppmärksamhet då de har hittats i alla kroppsvätskor och förmedlar en stor mängd biologiska signaler mellan celler.”

REFERENSER

1. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of Human Biology*. 2013;40(6):463-71.
2. Wolfers J, Lozier A, Raposo G, Regnault A, Thery C, Masurier C, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat Med*. 2001;7(3):297-303.
3. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2003.
4. Andre F, Scharltz N, Movassagh M, Flament C, Pautier P, Morice P, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *Lancet*. 2002;360(9329):295-305.
5. Tavoosidana G, Ronquist G, Darmanis S, Yan J, Carlsson L, Wu D, et al. Multiple recognition assay reveals prostasomes as promising plasma biomarkers for prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(21):8809-14. Epub 2011/05/11.
6. Löf L, Ebai T, Dubois L, Wik L, Ronquist KG, Nölander O, et al. Detecting individual extracellular vesicles using a multicolor in situ proximity ligation assay with flow cytometric readout. *Scientific Reports*. 2016;6:34358.
7. Soderberg O, Gullberg M, Jarvius M, Ridderstrale K, Leuchowius KJ, Jarvius J, et al. Direct observation of individual endogenous protein complexes in situ by proximity ligation. *Nature methods*. 2006;3(12):995-1000.

LIZA LÖF, PHD, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH
PATOLOGI, BIOMEDICINSKT CENTRUM (BMC), UPPSALA UNIVERSITET,
LIZA.LOF@IGP.UU.SE



Högintensiv behandling förbättrar överlevnaden vid Burkitts lymfom

De senaste åren har kunskapen om tumörspecifika egenskaper och det genetiska landskapet hos lymfom ökat markant. Dessa forskningsframsteg kommer förhoppningsvis att bidra till utveckling av mer målinriktad terapi och möjliggöra förbättrad, individualiserad behandling framöver. **Tove Wästerlid**, disputerad AT-läkare, redogör här för studier som ingår i en nyligen framlagd avhandling kring Burkitts lymfom och storcelligt B-cellslymfom, två aggressiva B-cells maligniteter.

Burkitts lymfom (BL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är två aggressiva lymfom som utgår från mogna B-celler. De drabbar patienter av alla åldrar, men incidensen av DLBCL ökar med stigande ålder. BL finns i tre olika varianter; endemisk, sporadisk och immundefektassocierad. Den sporadiska sorten är den som oftast förekommer i Sverige medan den endemiska varian-

ten framförallt är en pediatrik sjukdom i länder kring ekvatorn. Både den endemiska och den immundefektassocierade varianten är associerade med EBV-infektion, vilket den sporadiska typen endast är i 10–20 procent av fallen. Vanliga debutsymtom vid både BL och DLBCL är snabbt förstorade lymfkörtlar, trötthet och B-symptom som ofrivillig viktnedgång, nattliga svettningar och feber. Kännetecknan-

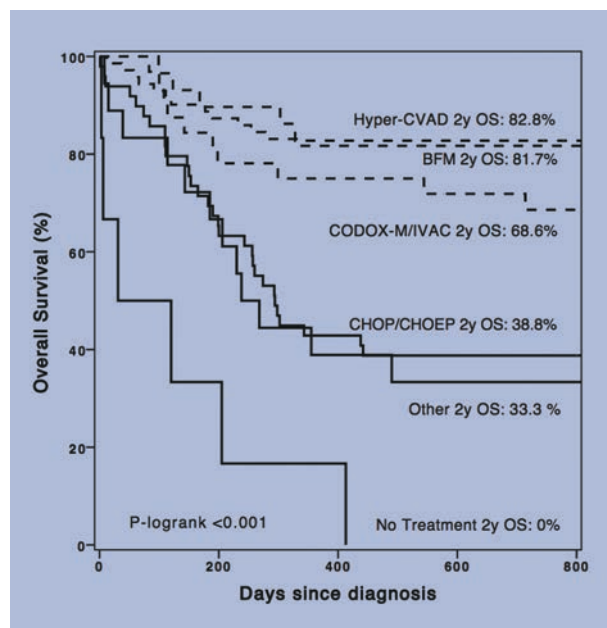
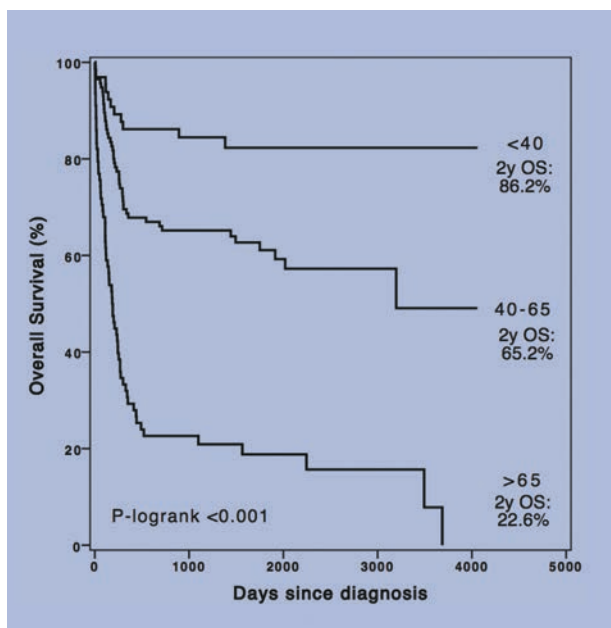


de för BL är förekomst av MYC-translokation, vilket är den lymfominitierande händelse som bidrar till att BL är en av de mest snabbväxande tumörer som finns med en dubblingshastighet på cirka 24 timmar. DLBCL växer inte lika fort men båda lymfomtyperna kräver till följd av snabb proliferationstakt skyndsam insättning av adekvat behandling. Med högintensiva cytostatikakombinationer som angriper cellcykeln simultant via flera olika mekanismer är båda dessa lymfomtyper botbara.

BURKITT'S LYMFOM EN SÄLLSYNT SJUKDOM

Sedan 1990-talet har ett flertal olika högintensiva cytostatikakombinationer med CNS-profylax, där vissa är adapterade från pediatrika protokoll, använts för att behandla BL hos vuxna. När dessa högintensiva protokoll används botas cirka 70–90 procent av vuxna patienter med BL¹⁻³. Till följd av att BL är en sällsynt sjukdom med endast kring 15 insjuk-

nade per år i Sverige har inga randomiserade studier genomförts för att fastställa standardbehandling. I nuläget förekommer regionala skillnader i vilken behandling som används. DLBCL är betydligt mer vanligt förekommande, med 500–600 drabbade per år i Sverige. Ett flertal randomiserade studier har genomförts för att jämföra behandlingsalternativ. Sedan många år har standardbehandlingen för vuxna med DLBCL bestått av cytostatikaregimen CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). De senaste 10–15 åren har den monoklonala antikroppen rituximab (R-CHOP) adderats till regimen, och med denna behandling blir cirka 60 procent av patienterna med DLBCL botade⁴. För vissa undergrupper av patienter med DLBCL är optimal behandling dock inte heller klarlagd. Bland annat för unga högriskpatienter med DLBCL diskuteras om överlevnaden skulle kunna förbättras med hjälp av mer intensiv behandling⁵.



För att försöka öka kunskapen kring optimal behandling vid dessa lymfomtyper, samt för att studera prognostiska faktorer hos vuxna patienter med BL, inhämtades och studerades data från svenska och danska lymfomregistret i en nyligen framlagd avhandling. Data från Svenska lymfomregistret användes också för att studera huruvida doseringsintervall och/eller tillägg av cytostatikasorten etoposid påverkade överlevnaden hos vuxna patienter med DLBCL. Det svenska lymfomregistret startades år 2000 för att möjliggöra registrering av mer lymfomspecifika variabler än vad som finns tillgängligt i det svenska cancerregistret. Liksom det danska lymfomregistret, som funnits sedan 1983, är det svenska lymfomregistret välfungerande med en täckningsgrad på cirka 95–97 procent.

SÄMRE ÖVERLEVNAD ÖVER 65 ÅR

Under en 10-årsperiod från 2000–2009 diagnostiserades 258 vuxna med BL i Sverige och Danmark⁶. Medianåldern var 56 år och hög ålder identifierades som den enskilt starkaste riskfaktorn för sämre överlevnad (Figur 1). Dålig funktionsförmåga enligt Världshälsoorganisationens performance statusskala, liksom förhöjda nivåer av laktatdehydrogenas, predicerade också sämre överlevnad i en ojusterad analys. Förbättrad överlevnad över tid under studieperioden sågs endast bland patienter yngre än 65 år. Den starka associationen mellan hög ålder och sämre överlevnad är sannolikt multifaktoriell. Äldre patienter bedöms i större utsträckning inte tåla de högintensiva protokollen och är därför överrepresenterade bland dem som behandlas mer lågintensivt. Likaså kan behandlingsbiverkningar i sig bidra till den sämre överlevnaden bland äldre patienter med BL. Vidare är det möjligt att det föreligger en skillnad i tumörbiologi mellan yngre och äldre patienter med BL, med exempelvis ökad genomisk komplexitet i tumören med stigande ålder. Slutligen kan den sämre överlevnaden som noterades i den aktuella studien förklaras av fler feldiagnostiserade fall bland äldre patienter. Det föreligger nämligen en

diagnostisk gråzon mellan BL och DLBCL, där de intermediära fallen är associerade med både högre ålder och sämre överlevnad⁷.

Ett flertal olika cytostatikaregimer användes för att behandla BL hos vuxna i Sverige och Danmark under den studerade perioden. Patienter som erhöll någon av de intensiva behandlingarna med högdos-cytostatika (BFM, Hyper-CVAD och CODOX-M/IVAC) överlevde i dubbelt så stor utsträckning som de med mer lågintensiv behandling (CHOP/CHOEP eller annan behandling) (Figur 2). Skillnaden kvarstod även vid korrektion för ålder och prognostiska faktorer (Hazardkvot 2.0, 95 % konfidensintervall 1.0–4.1, $p=0.04$). Ingen inbördes skillnad i effekt mellan de högintensiva regimerna som använts i Sverige och Danmark under studieperioden sågs och inte heller vid tillägg av den monoklonala antikroppen rituximab⁶.

Transkriptionsfaktorn SOX11 spelar en viktig roll under embryogenesen och bidrar då till vävnadsremodellering samt neuronal utveckling. Däremot ska SOX11 normalt inte finnas i mogna, friska celler. I vissa tumörer ses dock avvikande SOX11-uttryck, och dess förekomst verkar då påverka prognos. Frekvens och inverkan av SOX11 är mest extensivt studerat för mantelcellslymfom, där majoriteten av fall uttrycker SOX11 till skillnad från de flesta andra B-cellslymfom⁸. I tidigare studier inkluderande enstaka BL-fall har dock SOX11-uttryck noterats även i vissa BL-tumörer. I en delstudie i den aktuella avhandlingen undersöktes därför frekvens och potentiell klinisk inverkan av SOX11 vid BL. Uttryck av SOX11 hittades i 14 av 45 undersökta tumörer, men förekomsten påverkade inte överlevnad. I en BL-cellinje ledde dock nedreglering av SOX11 till ökad proliferationstakt, varför SOX11 skulle kunna ha en tillväxtreglerande roll i BL⁹.

RANDOMISERADE STUDIER BEHÖVS

Ytterligare en delstudie i den aktuella avhandlingen var en populationsbaserad kohortstudie med 3 443 vuxna patienter

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

med DLBCL, identifierade via Svenska lymfomregistret¹⁰. Bakgrunden till studien var att tidigare data från prirituximaberan visat att kortare intervall mellan behandlingarna för patienter äldre än 60, respektive tillägg av etoposid för yngre patienter, förbättrade överlevnaden vid DLBCL^{11,12}. Med R-CHOP var dock dessa effekter mer ottydliga varför syftet med den aktuella studien var att undersöka ifall kortare doseringsintervall och/eller tillägg av etoposid till R-CHOP var associerat med bättre överlevnad för patienter med DLBCL. Majoriteten av patienterna i den här studien behandlades med antingen R-CHOP givet var 14:e eller var 21:a dag. 158 patienter fick tillägg av etoposid (R-CHOEP). I en behandlingsjämförelse sågs ingen skillnad i överlevnad avseende 14- eller 21-dagars doseringsintervall av R-CHOP. Det här resultatet överensstämmer med två samtidiga randomiserade studier som jämförde R-CHOP-14 och R-CHOP-21 utan att se någon skillnad i effekt^{13,14}. I en analys som endast inkluderade patienter som var 65 år eller yngre var dock tillägg av etoposid associerat med bättre överlevnad, vilket kan tala för att unga högriskpatienter med DLBCL skulle kunna gagnas av mer intensiv behandling. I framtiden vore det intressant att studera huruvida tillägg av etoposid är mer effektivt i kombination med vissa subtyper av DLBCL.

Sammanfattningsvis har den aktuella avhandlingen studerat relativt stora populationsbaserade kohorter av vuxna patienter med BL och DLBCL. Vi kan konstatera att standardbehandling för vuxna med BL behöver fastställas i randomiserade kontrollerade studier. Nyligen har den första randomiserade studien för behandling av vuxna patienter med BL börjat rekrytera patienter. Det är en internationell randomiserad fas III-studie som kommer att jämföra den högintensiva cytostatikaregimen CODOX-M/IVAC med den nyare, dosjusterade regimen, DA-EPOCH-R. I avsaknad av resultat från randomiserade studier belyser den aktuella avhandlingen tills vidare vikten av högintensiv cytostatikabehandling samt att nya behandlingsalternativ behövs framförallt för äldre patienter. Vidare kan intensifierad behandling eventuellt förbättra överlevnaden för DLBCL-patienter under 65 år.

De senaste åren har kunskapen kring det genetiska landskapet och tumorspecifika egenskaper hos lymfom ökat markant. Dessa forskningsframsteg kommer förhoppningsvis att bidra till utveckling av mer målinriktad terapi och möjliggöra förbättrad, individualiserad behandling framöver.

REFERENSER

1. Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3076-81.

2. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-80.

3. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-9.

4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.

5. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii78-82.

6. Wåsterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1879-86.

7. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):90-9.

8. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, et al. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):800-5.

9. Wåsterlid T, Nordstrom L, Freiburghaus C, et al. Frequency and clinical implications of SOX11 expression in Burkitt lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016:1-4.

10. Wåsterlid T, Hartman L, Szekely E, et al. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol*. 2015.

11. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):626-33.

12. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):634-41.

13. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-26.

14. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525-33.

TOVE WÅSTERLID, MED DR & AT-LÄKARE, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET I SOLNA. F.D. DOKTORAND VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET, TOVE.WASTERLID@GMAIL.COM



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

Hon är spindeln i det multidisciplinära tarmcancer nätet

Ett multidisciplinärt förhållningssätt inom cancer vården ska i dag vara en självklarhet. Men för att det ska vara framgångsrikt krävs engagemang, tålamod och uthållighet från samtliga inblandade professioner och specialiteter. Och i takt med att vården utvecklas måste även det multidisciplinära arbetet göra det. I sjukvårdsregion Stockholm-Gotland har man i dag kommit långt, men vägen dit har tagit tid.

Dagens högspecialiserade vård av patienter med avancerad cancer ställer stora krav på en väl fungerande och organiserad sjukvårdsapparat. Det multidisciplinära förhållningssättet till cancervård har därför fått ett allt starkare fäste och i dag ses det som mer eller mindre självklart med multidisciplinära teamkonferenser (MDT) kring cancerpatienter. Det är dessutom något som är inskrivet i de flesta vårdprogram och riktlinjer.

Men det som står i riktlinjer är inte alltid detsamma som vad verkligheten har att erbjuda, och ett väl fungerande multidisciplinärt arbete kräver engagemang från samtliga inblandade, samt tid och tålamod för att få på plats.

I början av november arrangerade sjukvårdsregion Stockholm-Gotland sin årliga MDT-konferens kring tarmcancer på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, den 13:e i ordningen. De senaste åren har regionen fått mycket beröm, främst från patientföreningshåll, om att man är på rätt väg när det handlar om omhändertagande och vård av tarmcancerpatienter. En hel del av detta går förmodligen även att tillskriva engagemanget från arrangören av MDT-konferensen, Annika Sjövall, kirurg och överläkare vid

Annika Sjövall, Stockholm-Gotlands "leading lady" i det enträgna arbetet med att få det multidisciplinära arbetssättet att löpa smidigt i regionen.

Diskussioner och värdefullt erfarenhetsutbyte mellan deltagarna pågick intensivt även i pauserna.

Gastrocentrum på Karolinska Universitetssjukhuset samt processledare för kolorektalcancer vid Regionalt Cancercentrum (RCC) Stockholm-Gotland.

– Att stärka det multidisciplinära teamet står alltid högt på agendan. Konferensen är en viktig komponent för att knyta ihop de olika delarna så att allt hänger ihop, men också en symbolhandling och markör för vilken vikt vi lägger vid det multidisciplinära förhållningssättet i regionen, säger Annika Sjövall.

KIRURGI – KONFERENSENS FOKUS

Varje år har konferensen olika tyngdpunkt och inriktning, men målsättningen är att de två dagarna ska kännas rele-



••• kolorektalcancer



Under två intensiva dagar avhandlades en rad aktuella behandlingsrön på området tarmcancer. Här redogör Chikako Suzuki, radiolog vid Radiologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset, för radiologisk carcinos-diagnostik.

Göran Heinius, kolorektalkirurg vid Södersjukhuset, var en av många frågvisa i auditoriet.



vanta för samtliga specialiteter och professioner som arbetar med tarmcancer. Årets konferens hade stort fokus på kirurgi, men det var långt ifrån enbart kirurger bland det 80-talet deltagarna.

– Samtidigt som våra föredragshållare och gäster naturligtvis ska ha något relevant att säga inom sitt specialområde så måste det vara utvecklande även för andra att lyssna på. Och även om vi har olika fokus för varje år försöker vi fylla programmet med en bredd av ämnen, säger Annika Sjövall.

Att få till en väl fungerande multidisciplinär organisation är inte det enklaste, särskilt inte i sjukvården med så specifika spetskompetenser och i en så högspecialiserad verksamhet som kolorektalcancervård.

MDT-konceptet är ju ”på papperet” något som ska eftersträvas, men handen på hjärtat, hur väl fungerar det egentligen i praktiken? Den klassiska gamla schismen mellan kirurger och medicinare måste väl ställas på sin spets inom just kolorektalcancervården, där onkologi och kirurgi båda är viktiga komponenter?

– Det där är nog faktiskt mest en myt, klargör Annika Sjövall. I vår region fungerar det på det hela taget bra nu, men det har naturligtvis tagit tid. Vi har kommit långt, även om det fortfarande haltar ibland. Framförallt behöver vi få in patologerna och patologin mer i MDT-tänket. I takt med att nya tillgängliga behandlingsalternativ blir alltmer markörstyrda kommer behovet av att knyta patologin närmare till teamet att öka inom tarmcancervården. Det är något vi kommer att satsa på framöver.

”I takt med att nya tillgängliga behandlingsalternativ blir alltmer markörstyrda kommer behovet av att knyta patologin närmare till teamet att öka inom tarmcancervården.”

VIKTIGT INTEGRERA REHABILITERING

En annan aspekt som blir alltmer viktig inom såväl cancervården generellt som tarmcancervården specifikt är behovet av att få in rehabiliteringen som en integrerad del i det multidisciplinära arbetet, menar Annika Sjövall. Av den anledningen var även chefen för det i Stockholm nystartade cancerrehabiliteringscentret en av talarna på årets MDT-konferens.

– Mer än 5 000 patienter i Stockholm-Gotlandregionen drabbas årligen av tumörsjukdom i bäckenområdet. I dag lever en stor grupp av patienterna länge efter behandling, hos oss handlar det om runt 45 000 personer som fått någon form av diagnos för cancer i bäckenområdet. Behandlingen är allt som oftast behäftad med många fysiska problem som följer patienten under en längre tid – urin, avföring, läckage, gasbildning, smärta, problem med sexualitet, fertilitet, säger Annika Sjövall och fortsätter:



Gabriella Palmer, kirurg vid Karolinska Universitetssjukhuset och drivande i utvecklingen av sjukhusets cytotreduktiva kirurgi och HIPEC, deltog flitigt vid konferensen, såväl från podiet som med frågor till övriga föredragshållare.

– Inom slutenvården är vi så otroligt fokuserade på recidiv, men vi är inte särskilt mycket på tå när det gäller om patientens liv faktiskt fungerar eller inte före, under och efter behandlingen. När de skrivs ut från klinikerna har det som kommer efter ofta varit någon annans problem. Men även här behöver vi få till en bättre multidisciplinär struktur.

Rehabiliteringsåtgärder för cancerpatienter finns och har funnits i samtliga landsting och regioner, men många gånger utan någon direkt sammanhållande struktur. Psykologer, arbetsterapeuter, fysioterapeuter, dietister, kuratorer, läkare och så vidare har sällan haft någon strukturerad samverkan för just cancerpatienterna och deras behov. På vissa ställen har man haft en bra verksamhet, men den har endast erbjudits vissa subgrupper av patienterna. Men med ett nytt Centrum för Cancerrehabilitering (CCR) i Stockholm, som startats på förslag från RCC Stockholm-Gotland, samlas kompetenserna under ett och samma tak, en tydlig struktur utvecklas och fokus på just cancerrelaterad problematik kan utvecklas.

– Det är enormt positivt för våra patienter att vi nu fått till detta. Jag inser ju att vi i Stockholm har förutsättningar för ett geografiskt koncentrerat center som andra regioner inte har, men jag är övertygad om att CCR i samarbete med övriga vårdgivare och regioner kommer att kunna utveckla en verksamhet som leder till mycket stora förbättringar i rehabiliteringen för våra patienter, säger Annika Sjövall.

Fotnot: Konferensen arrangerades med stöd av Roche.

FREDRIK HULTGREN, MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: FREDRIK HJERLING





NYA MEKANISMER FÖR
SPRIDNING AV ELAKARTAD
BARNHJÄRNTUMÖR

Vi behöver identifiera små skillnader mellan ursprungstumör och återfallstumör för att kunna utveckla en ny specifik behandling mot återkommande, aggressiva tumörer som inte längre svarar på den standardbehandling som ges idag. Det skriver **Sara Bolin**, forskare vid Uppsala universitet, som studerat nya mekanismer för spridning av den elakartade barnhjärntumören medulloblastom.

Medulloblastom uppstår i lillhjärnan och är den vanligaste formen av elakartade hjärntumörer hos barn. Cirka 15-20 barn drabbas varje år i Sverige. 80 procent av alla patienter som drabbas av medulloblastom är under 19 år med vanligast insjuknande mellan tre och sju års ålder (Louis 2016). Prognosen för dessa patienter beror på ålder samt eventuell spridning av tumören vid diagnos. Standardbehandlingen innefattar kirurgi, strålning samt cytostatikabehandling. Behandlingarna botar 3 av 4 patienter som drabbas av medulloblastom. En framgångsrik behandling påverkar dock även ofta normala celler, viktiga för kognition och minne. De barn som överlever får därför ofta livslånga neurologiska biverkningar. Nya behandlingsalternativ, som specifikt riktar mot tumörceller utan att tillföra stor skada på normala celler, behövs för att öka livskvaliteten hos överlevande barn.

Avvikelse i vissa gener, viktiga under fosterutvecklingen, utsätter barn för ökad risk att utveckla medulloblastom. Celler som ger upphov till medulloblastom har visats vara stamceller och/eller så kallade prekursorceller som är förstadier till mer mogna

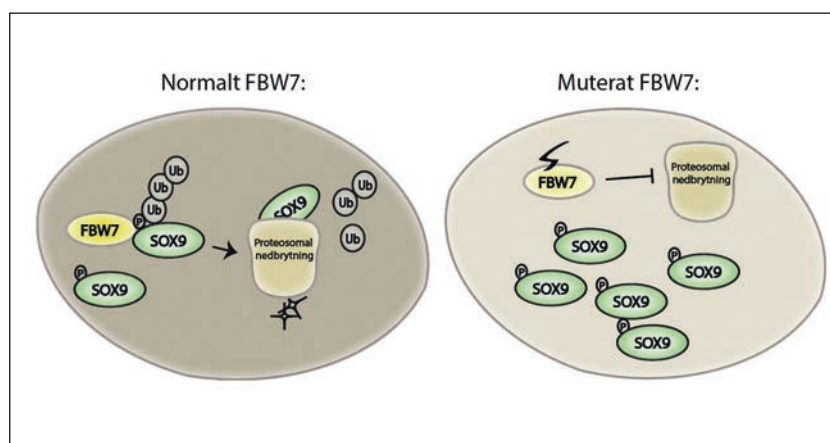
nervceller i lillhjärnan eller hjärnstammen (Yang, Ellis et al. 2008, Gibson, Tong et al. 2010). Patienter med medulloblastom uppvisar väldigt skilda svar på behandling, detta tros framförallt bero på skillnader mellan olika tumörer. Ökad förståelse för genetiska och molekylära skillnader under senare år har möjliggjort en underklassificering av medulloblastom baserad på skillnader i signaleringsvägar som är viktiga under hjärnans utveckling, såsom Wingless (WNT) och Sonic Hedgehog (SHH). Denna klassificering är en viktig del i att förbättra behandlingsstrategier för patienter utefter individuella genetiska skillnader (Wang, Ramaswamy et al. 2013). Genexpressionsanalys har resulterat i att medulloblastom nu delas in i fyra undergrupper, WNT, SHH, Grupp 3 och Grupp 4, baserat på

”En framgångsrik behandling påverkar dock även ofta normala celler, viktiga för kognition och minne. De barn som överlever får därför ofta livslånga neurologiska biverkningar.”

molekylära skillnader i signaleringsvägar som styr tumörutvecklingen (Northcott, Korshunov et al. 2011). Alla medulloblastom, oberoende av undergrupp, klassas däremot histologiskt av WHO som hjärntumörer av högsta malignitet, det vill säga WHO-grad IV.

SÄMRE PROGNOS MED GRUPP 3-TUMÖRER

Den WNT-klassificerade undergruppen har generellt bäst prognos, där lyckligtvis cirka 95 procent av de drabbade överlever. Patienter med den dystaste prognosen har tumörer som överproducerar proteinet MYC, vilket identifieras i 10–15 procent av alla medulloblastom. Grupp 3 är framförallt associerad med ökat uttryck av MYC och hos patienter inom denna grupp sprider sig ofta tumören till andra delar i det centrala nervsystemet.



Figur 1. Normalt binder ubiquitinligaset FBW7 till proteiner såsom SOX9 och reglerar dess aktivitet i celler genom proteosom nedbrytning. När FBW7 är muterat eller nedreglerat resulterar det i en ackumulering av SOX9-proteiner i celler, vilket ofta sker hos patienter som drabbats av medulloblastom.

"Då patienter med spridning eller återfall av sin tumör inte längre svarar lika bra på standardbehandling behöver vi identifiera små skillnader mellan den primära tumören och metastasen/återfallet som eventuellt nya behandlingar kan riktas mot."

När en behandling inte lyckas döda alla tumörceller eller om dessa celler utvecklar resistens mot behandlingen kan överlevande tumörceller ge upphov till en ny tumör, ett återfall. Återfall visar ofta på en aggressivare tumörtillväxt där patienten inte längre svarar på behandling. Ofta ser man i andra cancerformer att metastaser och tumörer vid återfall har en distinkt förändrad genetisk profil jämfört med den ursprungliga tumören. Detta ser man däremot inte i medulloblastom utan metastaser och återkommande tumörer tycks bevara den molekylära signaturen från ursprungstumören med samma undergrupp vid ursprunglig diagnos samt efter återfall (Wang, Dubuc et al. 2015). Denna kunskap är väldigt viktig ur behandlingsperspektiv. Då patienter med spridning eller återfall av sin tumör inte längre svarar lika bra på standardbehandling behöver vi identifiera små skillnader mellan den primära tumören och metastasen/återfallet som

eventuellt nya behandlingar kan riktas mot.

STUDERAR CENTRALA PROTEINER

Ett viktigt protein, transkriptionsfaktor SOX9, reglerar normalt differentiering av hjärnans stamceller men har även kopplats till cancer. Hur SOX9 regleras samt bidrar till cancer är däremot mindre känt. Proteinerna MYC och SOX9 produceras i medulloblastomceller och stabiliseras under tumörutvecklingen. Med ökad förståelse för dessa proteiner kan förhoppningsvis behandlingen för barn som drabbas av medulloblastom förbättras. Det kan också bidra till bättre förståelse för hur tumörer genererar metastaser och återfall.

I ett samarbete mellan Fredrik Swartlings (UU) och Olle Sangfelts (KI) forskargrupper har vi i en studie, publicerad i tidskriften EMBO J (Suryo Rahmanto, Savov et al. 2016), för första gången identifierat SOX9 som ett substrat till FBW7, ett enzym som

känner igen och bryter ned särskilda proteiner i cellen. Denna interaktion visade sig även vara en viktig komponent för ökad tumörtillväxt och metastasering av medulloblastom.

Ubikvitin-proteasom-systemet (UPS) reglerar nedbrytning av proteiner i celler och kontrollerar därmed aktiviteten av proteiner. FBW7 är en viktig kugge i UPS-systemet, genom att binda till specifika proteiner som MYC, SOX9, Notch och cyklin E regleras dessa proteins aktivitet. FBW7 är ofta muterat eller nedreglerat hos patienter med medulloblastom. I de fall där detta leder till ökade nivåer av SOX9 medför det sämre prognos och ökad risk för metastasering.

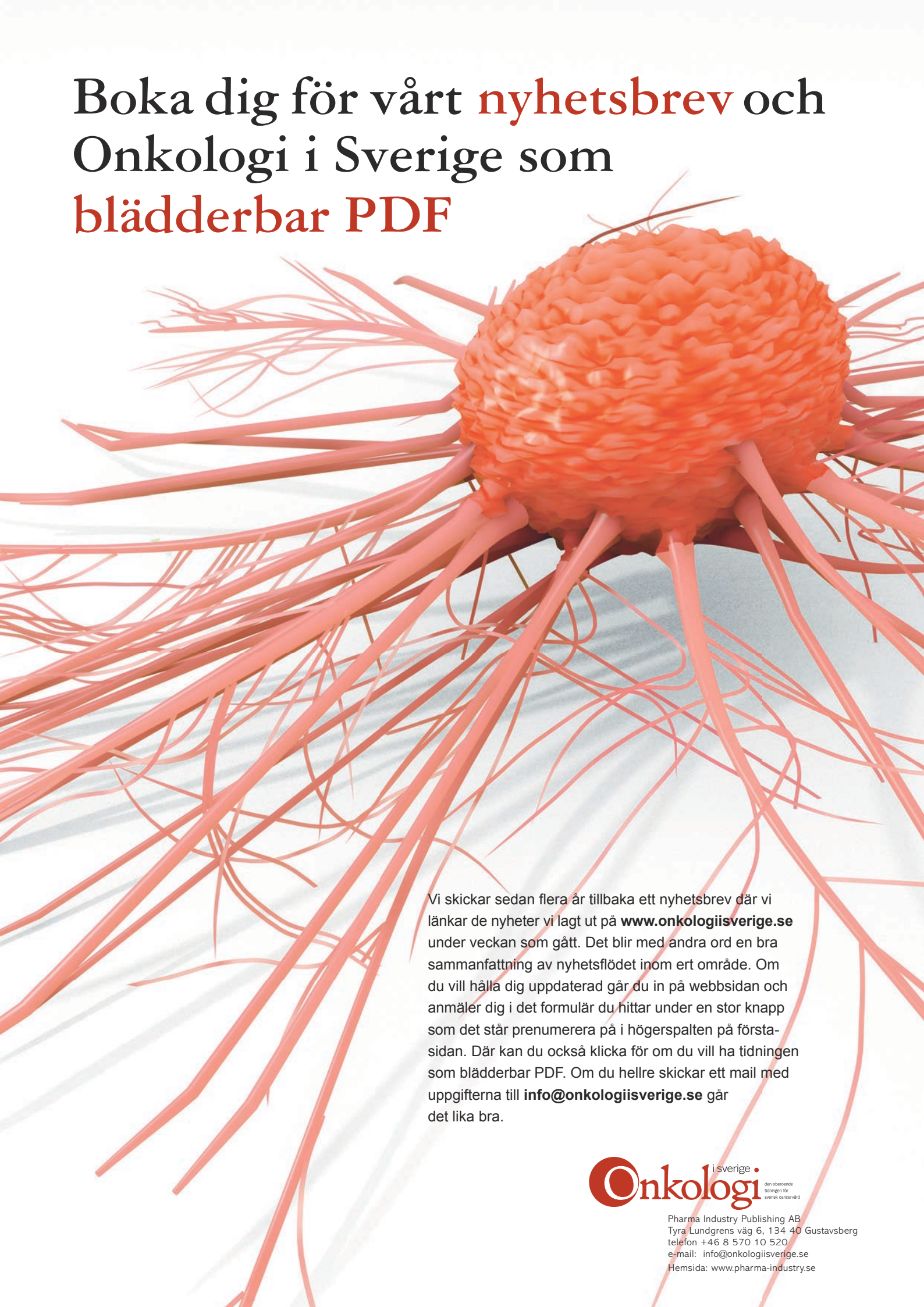
I studien har vi identifierat en specifik aminosyrasekvens hos SOX9 som är avgörande för inbindningen av FBW7 samt visat att denna sekvens måste märkas, fosforyleras, av ytterligare ett protein, GSK3B, för att SOX9 ska kunna brytas ner. När vi sedan studerade detta samband i möss visade det sig att tumörer bildas snabbare när FBW7 är utslaget i SOX9-positiva tumörceller jämfört med SOX9-positiva tumörceller med fungerande FBW7.

DÅ ÖKAR RISKEN FÖR METASTASERING

FBW7 är ofta muterat eller nedreglerat hos patienter med medulloblastom. I de fall där detta leder till ökade nivåer av SOX9 medför det sämre prognos och ökad risk för metastasering. När vi tittade på uttryck av FBW7 hos över 140 medulloblastompatienter fann vi att höga nivåer av FBW7 var kopplat till ökad överlevnad bland patienter, och vi såg även att detta resulterade i en minskad omvandling av SOX9 RNA till protein.

Högt uttryck av SOX9 i Grupp 3-tumörceller ledde till att de vandrade mer än vanligt, både i cellkultur och i hjärnan på möss. Detta fynd överensstämmer med resultat från patienttumörer, där högt uttryck av SOX9 sammanfaller med ökad grad av metastasering hos patienter. Genom att analysera RNA-sekvenser från Grupp 3-tumörer såg vi gen-specifika skillnader mellan celler som hade intakt FBW7 och SOX9 och de som inte hade någon FBW7-aktivitet. Gener som tidigare har visats vara inblandade i att driva metastasering var

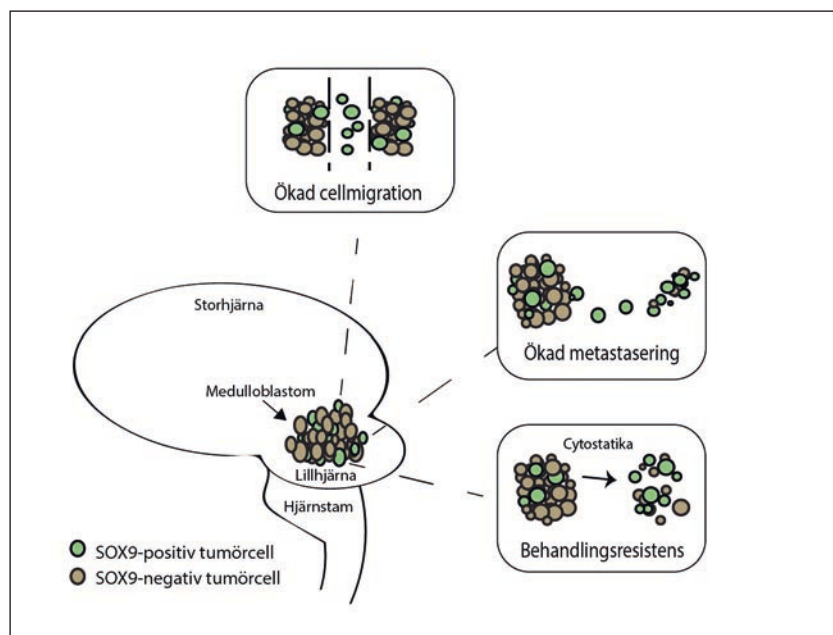
Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**



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



Figur 2. Höga nivåer av proteinet SOX9 leder till ökad cellmigration, ökad risk för metastasering och behandlingsresistens hos patienter med medulloblastom.

också påverkade i våra SOX9-positiva tumörer som saknade FBW7.

Vi observerade även att SOX9-positiva medulloblastomceller är mer motståndskraftiga mot cytotstatikabehandling, som är en del av dagens standardbehandling. Men vid aktivering av FBW7 i dessa celler återställde vi cellernas känslighet mot behandlingen. Dessutom visade vi att SOX9 kan hämmas av läkemedel som blockerar proteinerna PI3K/AKT/mTOR, vilket resulterar i att medulloblastomceller i sin tur blir mer känsliga för cytotstatika. Våra studier har visat att SOX9 kan stabiliseras och att SOX9-positiva celler är mer resistenta mot cytotstatika. Dessa celler bidrar även till tumörers förmåga att sprida sig, något vi såg vid studier i möss.

Det är främst metastaser och återkommande, aggressiva tumörer som leder till att patienter inte överlever sin cancer. Vi använder oss nu av en spontan modell som utvecklats i labbet för att studera återfall av Grupp 3-medulloblastom. Tumörmodellen leder till en överproduktion av MYC-proteiner och tillåter oss att kontrollera överlevnad av specifika cellpopulationer som styrs av nivåerna av SOX9 i tumörcellerna så att vi kan studera hur dessa celler även bidrar till återfall. Vi vill förstå hur

återfall uppkommer och identifiera små skillnader mellan ursprungstumör och återkommande tumör för att kunna utveckla en ny specifik behandling mot återkommande, aggressiva tumörer som inte längre svarar på den standardbehandling som ges idag.

REFERENSER

Gibson, P., Y. Tong, G. Robinson, M. C. Thompson, D. S. Curre, C. Eden, T. A. Kravenburg, T. Hogg, H. Poppleton, J. Martin, D. Finkelstein, S. Pounds, A. Weiss, Z. Patay, M. Scoggins, R. Ogg, Y. Pei, Z. J. Yang, S. Brun, Y. Lee, F. Zindy, J. C. Lindsey, M. M. Taketo, F. A. Boop, R. A. Sanford, A. Gajjar, S. C. Clifford, M. F. Roussel, P. J. McKinnon, D. H. Gutmann, D. W. Ellison, R. Wechsler-Reya and R. J. Gilbertson (2010). "Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins." *Nature* 468(7327): 1095-1099.

Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. (2016). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.

Northcott, P. A., A. Korshunov, H. Witt, T. Hielscher, C. G. Eberhart, S. Mack, E. Bouffet, S. C. Clifford, C. E. Hawkins, P. French, J. T. Rutka, S. Pfister and M. D. Taylor (2011). "Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants." *J Clin Oncol* 29(11): 1408-1414.

Suryo Rahmanto, A., V. Savov, A. Brunner, S. Bolin, H. Weishaupt, A. Malyukova, G. Rosen, M. Cancer, S. Hutter, A. Sundstrom, D. Kawachi, D. T. Jones, C. Spruck, M. D. Taylor, Y. J. Cho, S. M. Pfister, M. Kool, A. Korshunov, F. J. Swartling and O. Sangfelt (2016). "FBW7 suppression leads to SOX9 stabilization and increased malignancy in medulloblastoma." *EMBO J*.

Wang, X., A. M. Dubuc, V. Ramaswamy, S. Mack, D. M. Gendoo, M. Remke, X. Wu, L. Garzia, B. Luu, F. Cavalli, J. Peacock, B. Lopez, P. Skowron, D. Zagzag, D. Lyden, C. Hoffman, Y. J. Cho, C. Eberhart, T. MacDonald, X. N. Li, T. Van Meter, P. A. Northcott, B. Haibe-Kains, C. Hawkins, J. T. Rutka, E. Bouffet, S. M. Pfister, A. Korshunov and M. D. Taylor (2015). "Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments." *Acta Neuropathol* 129(3): 449-457.

Wang, X., V. Ramaswamy, M. Remke, S. C. Mack, A. M. Dubuc, P. A. Northcott and M. D. Taylor (2013). "Intertumoral and intratumoral heterogeneity as a barrier for effective treatment of medulloblastoma." *Neurosurgery* 60 Suppl 1: 57-63.

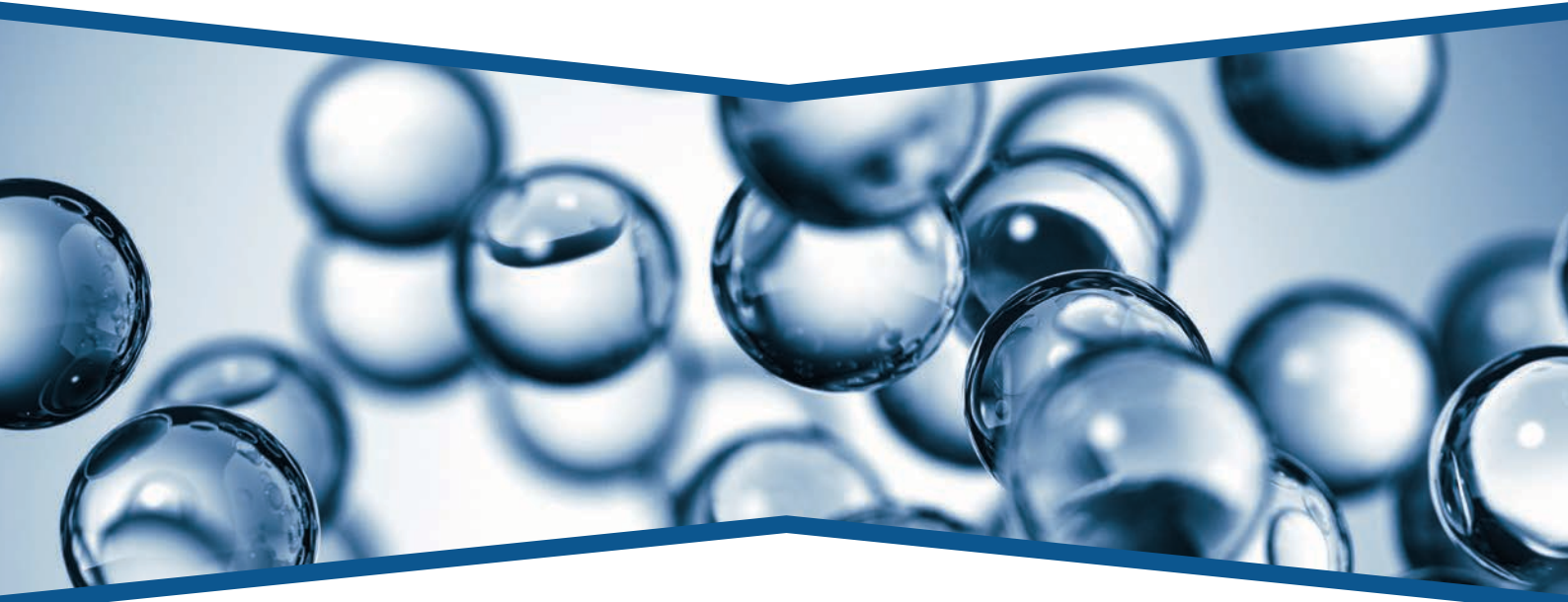
Yang, Z. J., T. Ellis, S. L. Markant, T. A. Read, J. D. Kessler, M. Bourboulas, U. Schuller, R. Machold, G. Fishell, D. H. Rowitch, B. J. Wainwright and R. J. Wechsler-Reya (2008). "Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells." *Cancer Cell* 14(2): 135-145.

SARA BOLIN, PHD, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, SARA.BOLIN@IGP.UU.SE



IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



TORSDAG 26 OKTOBER 9.30 – FREDAG 27 OKTOBER 14.30

PÅ PROGRAMMET

Immunologi – introduktion
Tumörimmunologi
Cancervacciner
Antikroppsterapi
Adoptiv cellterapi
Immunterapi i kliniken
Gruppdiskussioner

FÖRELÄSARE

Professor Klas Kärre, *Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi vid Karolinska institutet och ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd*

Senior Professor Rolf Kiessling, *institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

Andreas Lundqvist, *forskare och gruppleadare vid institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

Per Marits, *specialistläkare vid klinisk immunologi/transfusionsmedicin Karolinska Sjukhuset och institutionen för medicin Karolinska institutet*

Gustav Ullenhag, *Överläkare vid Onkologikliniken och Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Akademiska Sjukhuset och Uppsala Universitet*

FRÅGOR

Besvaras av Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol-Myers Squibb
08-585 07 318, ulrika.brunellabrahamsson@bms.com



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE FEBRUARI 2017 ONCSE17NP00943-01

WEBINARSERIE MED INRIKTNING IMMUNOLOGISK BEHANDLING
VID AVANCERAT MELANOM, LUNG- OCH NJURCANCER

Framsteg och utmaningar vid behandling med PD-1-hämmare i klinisk praxis

MÅNDAG 20 FEBRUARI 12.00 – 12.45

Clinical data in melanoma for the combination treatment of nivolumab + ipilimumab and learnings from clinical practice treating with combination of immunotherapies

Dr. Paul Nathan, onkolog med inriktning melanom och njurcellscancer. Verksam vid Mount Vernon Cancer Centre, Lister hospital i Storbritanien

Moderator: Giuseppe Masucci, överläkare med ansvar för melanom och hudtumörer vid Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

TORSDAG 16 MARS 12.00 – 13.30

Immunoterapi vid NSCLC
– studierna bakom och fallbeskrivningar

Anders Vikström, överläkare vid Lungmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping

PD-L1 analys på lungcancerprover – var står vi idag?

Anders Höög, specialist i klinisk patologi, överläkare, docent, Diagnostikcentrum, Linköpings Universitets sjukhus

ONSDAG 26 APRIL 12.05 – 12.55

Kliniska erfarenheter av behandling med nivolumab vid lungcancer

Håkan Gripp, överläkare vid Lungmedicinska kliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund

FREDAG 28 APRIL 12.00 – 12.45

Latest development in 2L RCC and revised ESMO- and Swedish treatment guidelines

Professor Viktor Grünwald, Clinic for Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School

TBD MAJ 12.00 – 12.45

Ny betygsättning av cancerläkemedel i ESMO guidelines, Magnitude of Clinical Benefit Scale, och dess betydelse för klinisk praxis i Sverige

Simon Ekman, onkolog och överläkare vid Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

UTBILDNINGEN SYFTAR TILL att besvara frågeställningar kring immunonkologisk behandling i klinisk praxis. Föreläsarnas kliniska erfarenhet kommer att belysas genom patientfall, nya data samt behandlingsrekommendationer kommer att presentera och frågor till föreläsarna kan ställas via chat.

Utbildningen vänder sig till dig som på något sätt kommer i kontakt med patienter som behandlas med, eller kan vara aktuella för behandling med PD-1-hämmare. Förhoppningen är att du skall få praktiska och konkreta råd som kan användas i klinisk praxis.

**ANMÄL
DIG HÄR!**

www.bms.se/utbildning



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE JAN 2017 1506SE17PR00785-01

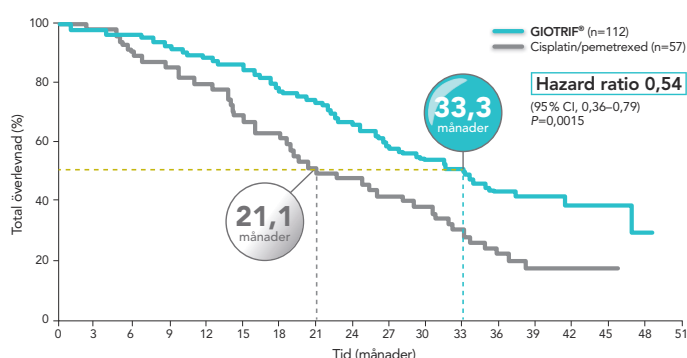


2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

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:

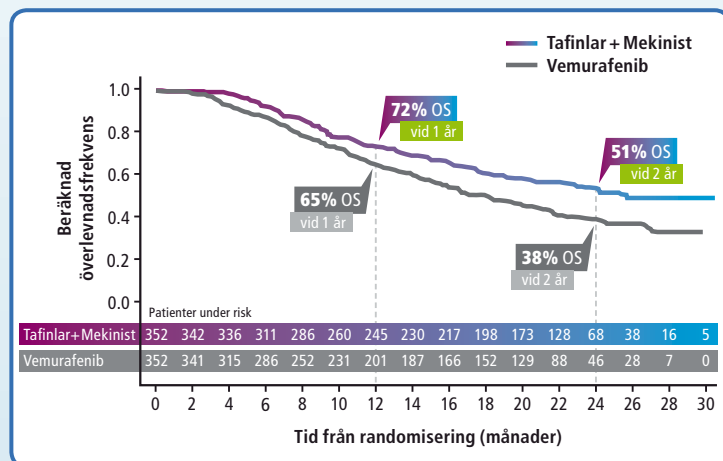
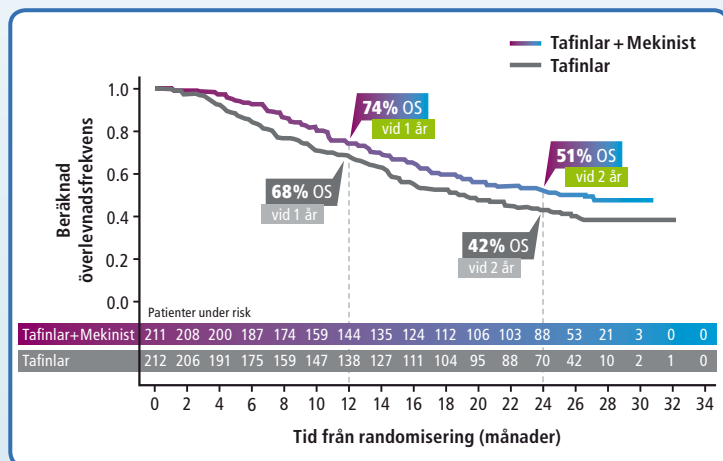
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

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.