

... onkologidagarna



*Nya avhandlingar och fängslande
föreläsningar under intensiv och lyckad*

SOF-VECKA I ÖREBRO

Onkologidagarna 2017 hölls i Örebro centralt belägna konferenscentrum Conventum med stadens alla hotell inom bekvämt avstånd och Örebro södra järnvägsstation endast 300 meter bort. Mötet tjuvstartade med en ST-kurs om onkologisk behandling av huvudhalscancer måndag till tisdag. Kursen lockade cirka 60 deltagare från hela landet och deras utvärdering gav nästan genomgående mycket höga betyg.

Onkologidagarna invigdes formellt på tisdagen av Rickard Simonsson, regiondirektör för Örebro län. Han hälsade alla välkomna och underströk att cancervården är ett av hälso- och sjukvårdens viktigaste uppdrag. För säkerhets skull passade också Martin Erlanson, Umeå, på att välkomna och inviga mötet i egenskap av ordförande för SOF. Därefter dök Peter Flack upp på scenen. Han är en välkänd revyprofil från Örebro och höll en humoristisk betraktelse över vårt beroende av en bra sjukvård. Själva invigningsceremonin avslutades sedan med några ord av undertecknad, verksamhetschef för onkologiska kliniken vid Universitetssjukhuset i Örebro och lokalt ansvarig vård, samt musik som framfördes av Johan Humlebäck och Maria Nitare från Musikhögskolan i Örebro.

Det första föredraget, en State of the Art-föreläsning om HPV-inducerad cancer i huvudhalsområdet, hölls av

Johan Wennerberg som är professor och öronkirurg från Lund. Han beskrev betydelsen av de olika HPV-typer som kan infektera mänskligt skivepitel. Det är välkänt att cervixcancer så gott som alltid drabbar HPV-positiva individer samt att i princip alla människor som varit sexuellt aktiva har haft en HPV-infektion. Att HPV är en viktig etiologisk faktor även vid cancer i huvudhalsområdet har varit känt sedan 1995. I detta fall är dock situationen lite mer komplex. Dels är andelen HPV-positiva tumörer inte lika hög och dessutom tycks HPV-typ variera med avseende på tumörlokal. HPV16, 18 och 33 är de dominerande högrisktyperna. Studier från KS tyder på att andelen HPV-positiv tonsillcancer har ökat över tid, under perioden 1970–2007 från 23–79 procent.

RISK FÖR KONTAMINERING

Wennerbergs forskargrupp har även studerat metodologiska aspekter där

man bland annat visat att topsat prov från tumören samt munsköljningspreparat fungerar för att påvisa HPV, dock får man inte med celler från orofarynx vid gurgling. När det gäller de laboratorieanalyserna kan man använda DNA-sekvensering vilket för bästa resultat kräver färskt material, andra alternativ som fungerar bra på paraffinbäddad vävnad är FISH och även immunhistokemisk analys av p16 (p16-IHC). Johan Wennerberg underströk dock att dessa olika metoder tenderar att ge olika resultat. Han nämnde också risken för kontaminering när man hanterar snitt från paraffinbäddad vävnad, och det är därför mycket viktigt att man byter det knivblad som används för att göra snitten samt även byter handskar mellan varje prov – annars kan man få falskt positiva analysvar. Wennerberg rekommenderade p16-IHC som en bra screeningmetod men att positiva fall bör bekräftas med PCR-teknik.



Mellan programpunkterna fanns det många tillfällen att diskutera och återknyta bekantskapen med kollegor från hela landet.

I ett sydsvenskt material bestående av 132 patienter med munhåle- och orofaryngealcancer och 320 matchade kontroller fann man att 36 procent av tumörfallen var positiva för högrisk-HPV. Motsvarande siffra för friska kontroller var en procent. Cirka fem procent av tumörerna var infekterade med lågrisk-HPV. Andelen HPV-positiva är högre för orofarynx än för munhålecancer där HPV spelar en marginell roll, möjligen undantaget munbottentumörer. I detta material har man även visat att både tobak och alkohol ger en ökad risk för munhåle- och orofaryngealcancer. Även dålig munhygien och tandstatus påverkade risken negativt. Här måste också påpekas att när man använder relativa överlevnadsmått, det vill säga jämförelse mellan patientkohort och kontrollgrupp, så finns risk för att man överskattar dödligheten i huvud-halscancer eftersom en stor andel av patienterna röker eller konsumerar alkohol vilket leder till en överdödlighet i andra sjukdomar. I en metaanalys såg man en 28-procentig minskning av den relativa risken för att avlida i förtid för patienter med orofarynxcancer (Ragin & Taioli. *Int J Cancer* 2007). Däremot kunde man inte se någon effekt av HPV-status

på överlevnaden bland patienter med andra tumörlokaler i huvud-halsområdet. I en retrospektiv studie av HPV-status bland patienter som ingår i en RCT avseende accelererad strålbehandling fann man också att HPV-positivitet hos orofaryngealcancer korrelerade med sämre överlevnad (Ang et al *NEJM* 2010). Med hjälp av HPV-status, rökning, N-stadium och T-stadium kunde man dela in patienterna i tre olika riskgrupper med 3-årsöverlevnad på 93 procent, 71 procent respektive 46 procent. Eftersom det går bättre för patienter med HPV-positiva tumörer har man startat flera studier där man de-eskalerar behandlingen. Detta kan på sikt leda till mindre biverkningar. Man hoppas också på att HPV-vaccineringen som införts i bland annat Sverige med tanke på cervixcancer även kan minska risken för andra HPV-associerade tumörer. Denna förhoppning har lett till att man i flera länder har infört HPV-vaccinering också av pojkar. Vi får se hur länge det dröjer i Sverige.

NYA AVHANDLINGAR I FOKUS

”Fågelboet” kallas den traditionella presentationen av nya avhandlingar inom onkologin. Årets version mode-

rerades av docent Anders Ullén från KS. *Khairul Majumder* från KS presenterade sin avhandling som bland annat visade att män som genomgått kurativ strålbehandling och som tog androgenreceptorhämmande läkemedel hade bättre bevarad sexlust än de som tog androgenreceptorhämmande och fick kastrationsbehandling. I ett annat delarbete kunde Majumder också visa att män som genomgått kurativ strålbehandling var mer nöjda med informationen än de män som först opererades och sedan fick strålbehandling till följd av stigande PSA.

Johanna Svensson från Sahlgrenska universitetssjukhuset presenterade sin avhandling om målriktad radionukleid terapi vid neuroendokrina tumörer med fokus på normal vävnadsrespons vid behandling med 177-Lu-DOTA-TATE. Johanna har kunnat visa hur man säkrare gör en dosplanering av hur stor dos som hamnar i njurarna vilket är av intresse då medlet kan ge nedsättning av njurfunktionen. Vidare har Johanna Svensson studerat vad som styr hur mycket benmärgen påverkas av 177-Lu-DOTATATE, något som har betydelse för hur patientens blodvärden påverkas.

Kristina Olausson från Umeå beskrev innehållet i sin avhandling med titeln "Patienters upplevelse av strålbehandlingsprocessen och behandlingen". Avhandlingen har bland annat resulterat i en patientenkät som kan användas i samband med att man utvärderar hur patienterna upplever nya behandlingsmetoder. Hon kunde också visa att patienter har en önskan att leva ett så normalt liv som möjligt. Ett sätt för att uppnå detta kan vara att låta patienterna själva få boka in sina behandlingstider.

Sist men inte minst talade *Jenny-Maria Jönsson* från Lund om sin avhandling "Intrinsic subtypes and prognostic implications in epithelial cancer". Som titeln anger har Jenny-Maria gjort flera studier med hjälp av genexpressionsanalys. Bland annat har hon funnit att den typ av äggstockscancer som ibland uppstår vid Lynchs syndrom (ärfylligt tillstånd med ökad risk för olika cancerformer) har ett mutationsmönster som skiljer sig från icke-ärfylliga fall. Ett annat fynd är att det finns likheter mellan äggstockscancer och så kallad basalliknande bröstcancer som är en aggressiv typ av bröstcancer. Avhandlingen innehöll också en studie där man använt immunhistokemisk teknik för att undersöka förekomsten av östrogenreceptorer (ER α och ER β), progesteronreceptorer och androgenreceptorer. Dessa fynd kan tala för att antihormonella läkemedel kanske kan vara av värde vid äggstockscancer.

WALDENSTRÖM-FÖRELÄSNING

OM TERAPEUTISKA ANTIKROPPAR

2017 års Waldenström-föreläsning hölls av sir Gregory Winter som är Master vid Trinity College i Cambridge. Sir Greg har sedan 90-talet ägnat sig åt antikroppsforskning vid MRC's Laboratory of Molecular Biology i Cambridge. Han inledde föreläsningen med att förklara antikroppars uppbyggnad som består av variabla domäner (V-domäner) som binder till antigenet och en Fc-del som binder ihop antikroppen. Antikroppar är naturens egna läkeme-

del som har flera unika egenskaper. Att V-domänerna binder sig till antigenet kan blockera antigenets funktion eller hjälpa till att aktivera neutrofiler, makrofager och NK-celler. En annan stor fördel är att antikroppar stannar i cirkulationen i upp till 28 dygn genom att de inte filtreras ut i njurarna samt att de kan undgå pinocytos i levern. Sir Gregory Winters idé var att det borde vara möjligt att på en human grundstruktur (Fc-delen) transplantera specifika protein-loopar (V-domäner) som i sin tur kunde styra antikroppen mot specifika målstrukturer. Han lyckades med detta och hade därmed tagit fram tekniken för att framställa humaniserade antikroppar. Hans första kliniska studie genomfördes med råttantikroppen Campath-1 (anti-CD52) som var riktad mot lymfomceller. Genom Winter's teknik kunde gruppen 1989 ta fram den första humaniserade antikroppen Campath-1H (alemtuzumab) som har använts med goda resultat mot B-KLL. En stor fördel med en human antikropp jämfört med icke humana antikroppar (ex. vis musantikropp) är att den förra medför en väsentligt lägre risk för immunisering, det vill säga att patienten utvecklar läkemedelsneutraliserande antikroppar. Därefter har humaniserade och även humana antikroppar använts mot en rad olika sjukdomar. Sir Greg pekade på att sex av de tio läkemedel med högst försäljningsvärde under 2010 var olika antikroppar. Den utvecklingen har fortsatt med antikroppar mot hyperkolesterolemi och inom onkologin mot immunologiska checkpoints som CTLA4 och PD1/PDL1. En tydlig trend är att nya antikroppar tagits fram av akademiska grupper med avknoppade biotech-företag och därefter har dessa köpts upp av de stora läkemedelsföretagen.

SÅ KAN FRAMTIDENS LÄKEMEDEL SE UT

Den andra delen av Sir Greg's föreläsning ägnades framtida utvecklingslinjer av antikroppsbaseade läkemedel. En styrka hos antikroppen är dess enorma storlek vilket innebär att de

kan blockera stora receptorer samt att bindningen till antigenet tenderar att bli mycket stark. Dessa egenskaper har man nytta av om man binder kemiska ämnen till antikroppen, till exempel trastuzumab-emtansine som ges som andra linjens behandling vid HER2-positiv metastaserad bröstcancer. En annan metod kan vara att binda in en liten V-domän till en terapeutisk antikropp så att man får en dubbel möjlighet att binda molekylen till antigenet. En tredje möjlighet till förbättringar är att man kan modifiera antikroppen så att halveringstiden förlängs till flera månader, något som kan bli en stor fördel om man binder ett annat läkemedel till molekylen genom att behandlingen bara behöver ges några gånger per år. Antikroppar som binds till antigenet på cellytan bildar ett komplex som cellen kan internalisera och sedan "tugga i sig". Detta kan motverkas genom att modifiera V-domänen. Ytterligare en möjlighet som Sir Greg tog upp var att FC-delen modifieras så att den på ett effektivare sätt binder till sig effektorceller, exempelvis NK-celler. Ett nytt sätt att komma framåt är att på ett mer genomgripande sätt förändra antikroppar genom att krympa ner dem men behålla de aktiva delarna av molekylen i en bicyklisk loop som blir en "small molecule" som innehåller ett mycket stort antal cross-links vilket också gör dem mer stabila. Dessa "bicycles" kan på så sätt förena ett antal av antikroppars och små molekylers fördelar. Till exempel att bicycles kan tillverkas genom kemisk syntes samt att de kan ta sig utanför kärlen. En nackdel kan vara kortare halveringstid än riktiga antikroppar. Sir Greg kallade peptide bicycles för "antibody mimics". Det måste avslutningsvis sägas att Gregory Winters föreläsning var oerhört fängslande samtidigt som den passade extra bra som hyllning till Jan Waldenströms gärning som bland annat bestod av forskning kring monoklonala antikroppar vid monoklonal gammopati.

JOHAN AHLGREN, ÖVERLÄKARE OCH VERKSAMHETSCHEF VID ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I ÖREBRO, JOHAN.AHLGREN@REGIONORBROLAN.SE





Kaffepauserna kunde effektivt utnyttjas till erfarenhetsutbyte under informella former.

Värdefull översikt av **cervix** och spännande studier om

SOF-veckans onsdagsprogram började med en "state of the art"-föreläsning på temat cervixcancer. Föreläsningen hölls av Karin Bergmark som är en välkänd gyn-onkolog från Göteborg och som bland annat är ordförande i den nationella vårdprogramsgruppen. Dagen gav också värdefull uppdatering om hypofraktionering och en överblick av de många imponerande studier kring strålbehandling som organiseras i Danmark.

Karin Bergmark bjöd på en mycket bra översikt av området även om en timme förstås är för kort för att kunna gå in på djupet i alla detaljer. För de flesta av oss är ju gyn-tumörerna något som vi bara sällan kommer i kontakt med, och desto mer angeläget är det att få en uppfräschning av kunska-

perna på området. Man kan till att börja med konstatera att det är en diagnos som globalt är betydligt vanligare än vad åtminstone jag var medveten om, och den absoluta merparten av cervixcancerfallen sker i utvecklingsländer. I Sverige har incidensen ständigt sjunkit efter det att screening infördes på

60-talet, men det tycks nu finnas en lite oroande tendens till ökning de senaste åren. En teori är att det beror på immigration och på försämrad följsamhet till screeningen.

Att det är HPV-virus som är den utlösande faktorn är vi ju alla medvetna om och vaccination pågår och kommer

förhoppningsvis att breddas för att täcka fler varianter av viruset framöver. Dock finns det fortfarande väldigt många ovaccinerade i samhället och fortsatt screening är absolut nödvändigt.

De flesta kommer i kontakt med HPV-virus någon gång i livet, med endast hos ett fåtal blir infektionen bestående, och kan då på lång sikt leda till cancerutveckling. När det gäller behandlingen så är det de små tumörerna på mindre än 4 cm som framför allt går till operation. Mer avancerade tumörer med lymfkörtelmetastasering behandlas med radiokemoterapi. Eftersom man behöver komma upp till en behandlingsdos på minst 85Gy så är det nödvändigt att använda sig av brachyterapiboost. Karin Bergmark framhöll också vikten av att hålla ett högt tempo med korta väntetider, och att slutföra behandlingen inom 50 dagar. Det är också viktigt med rökstopp och att det är påvisat att Hb-värdet ska hållas över 120 under behandlingstiden för bästa resultat. Ett SVF för cervixcancer är just nu under uppstart.

det ju praktiskt för patienten och resurssparande för sjukvården med färre behandlingstillfällen. Han gav först en överblick av publicerade data på området, där det finns en hel del studier framför allt kring måttlig hypofraktionering med fraktionsstorlek på omkring 3Gy, vilket tycks vara en fungerande behandlingsmodell. Lars föreslog behandling enligt CHHiP-studiens upplägg om man vill använda sig av hypofraktionering idag.

När det gäller mer extremt hypofraktionerad behandling av prostatacancer så har vi ju Hypo-studien som pågått länge i Sverige. I den studien ges sju fraktioner med en total slutdos på 42,7Gy. Erfarenheten från den studien så här långt, är att man ser ökade biverkningar i akutskedet med hypofraktionering, men att skillnaderna jämnar ut sig med tiden och efter ett par år så är det ingen skillnad. Ännu har vi inga resultat gällande tumörrecidiv i de båda studiearmarna, men vi ser med spänning fram emot att det kommer, förhoppningsvis redan senare i år.

vad gäller recidivrisk och biverkningar oavsett om man fått kemoterapi eller boost. Däremot såg man ökad fibrosbildning i bröstet efter strålning vid stor bröstvolym. 40Gy i 15 fraktioner är nu standardbehandling efter bröstbevarande kirurgi vid lymfkörtelnegativ bröstcancer i Danmark.

DANSKA STUDIER IMPONERAR

Birgitte Offersen berättade vidare om DBCG PBI-studien, där man undersökt möjligheten att ge partiell bestrålning av bröstet på patienter med lågrisktumörer. Nästan 900 patienter inkluderades i studien, som visat att man erhåller lägre dos till lungan och till LAD vid partiell bestrålning. Den brittiska "Import Low"-studien har också bekräftat att antalet recidiv inte ökar med partiell bröstbestrålning. Även detta är nu rutinbehandling till lämpliga patienter i Danmark.

Det pågår nu en spännande studie där man jämför konventionell fraktionering med hypofraktionering i 15 fraktioner vid lokoregional behandling. Dessutom ges boost i de fall det är ak-

cancerområdet strålbehandling

FOKUS PÅ HYPOFRAKTIONERING

Därefter vidtog ett symposium om hypofraktionering där Johan Reizenstein från Örebro var moderator. Lars Beckman från Sundsvall talade först om den erfarenhet som finns gällande hypofraktionering vid behandling av prostatacancer. Utifrån antagandet att prostatacancer har ett alfa/beta-värde som är lågt, så bör hypofraktionering vara fördelaktigt rent biologiskt. Samtidigt är

Efter detta tog Birgitte Offersen som arbetar vid Aarhus Universitets Hospital vid. Hon berättade om den danska erfarenheten av hypofraktionering vid adjuvant strålbehandling av bröst, och om de studier som gjorts i Danmark. DBCG HYPO-studien jämförde 50Gy i 25 fraktioner med 40Gy i 15 fraktioner, och man rekryterade hela 1 883 patienter till studien. Behandlingsarmarna var likvärdiga både

tuellt, i form av simultan integrerad boost. Primary endpoint är armsvullnad på den behandlade sidan, men man tittar också på andra biverkningar och förstås på recidivfrekvensen. Det skall bli mycket intressant att så småningom ta del av resultatet av denna studie, och det är imponerande att våra grannar i Danmark organiserar så många bra strålbehandlingsstudier.

ERIK LUNDIN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN I ÖREBRO,
ERIK.LUNDIN@REGIONOREBROLAN.SE



Neurotoxicitet av **CYTOSTATIKABEHANDLING** – neuropati ett stort och livskvalitetssänkande problem

Symposiet om cytostatikainducerad neuropati leddes av professor emerita Christina Bolund Tratt. De idag volymmässigt största problemen orsakas av platinumgruppen och taxanerna vilka har lite olika spektrum av neurotoxicitet. Eloxatin med besvärande akut och kronisk köldkänslighet, ofta smärtsam, och en förekomst på omkring 20 procent i svenska material. Ett kliniskt bekymmer är att symtomen ibland ökar även efter utsättning av behandlingen, så kallad coasting. Taxaner är den andra stora cytostatikagruppen som ger neuropati, oftast sensorisk, och oftast inte smärtsam. En annan grupp är vincalkaloiderna som utöver sensoriska neuropatier ofta medför motoriska neuropatier i sympatiska nervsystemet med bland annat nedsatt tarmmotilitet. Alla cytostatikagrupper som ger neuropatier binder i varierande grad till DNA och flera påverkar även tubulifunktionen, vissa läkemedel påverkar mitokondriefunktionen och andra jonkanaler. Diabetes är predisponerande för neuropati.

SVENSKAR MER KÄNSLIGA

Peter Nygren redogjorde för en studie avseende neuropati efter adjuvant behandling med oxaliplatin och fluoropyrimidin. Bakgrunden till studien är att svenska onkologer länge betraktat ox-

aliplatinneuropati som ett större problem än vad som rapporterats i internationella studier. En enkätstudie genomfördes därför som visade en frekvens av påtagliga kvarstående biverkningar hos cirka 20 procent av patienterna. Journalgenomgång visade att svenska patienter erhållit cirka 60 procent av planerad totaldos oxaliplatin jämfört med 70–80 procent i internationella studier. Det tycks alltså finnas någon orsak till svenskars känslighet för denna biverkan, genetik, klimat eller något annat.

NEUROPATI STORT PROBLEM

Kristina Engvall har fördjupat sig i taxaners neurotoxicitet och planerar ett doktorandprojekt inom området. Det finns fler än 100 000 personer i Sverige som lever efter taxanbehandling. Det finns uppskattningar att taxantillägget vid adjuvant behandling av bröstcancer står för 13 procent av nyttan vid cytostatikabehandling. Taxanerna verkar genom att påverka tubulifunktionen i mitosen men påverkar även tubulifunktionen i axonerna. Paklitaxel har en ökad frekvens neuropati jämfört med docetaxel, 22 procent respektive 15 procent. Det enda sättet vi idag känner till som kan lindra besvären är dos-sänkning under pågående behandling.

Jenny Drott har deltagit i genomförandet av en longitudinell kvalitativ studie av sju oxaliplatinbehandlade patienter. I studien framkommer tydliga uppgifter om långvarig påverkan på funktioner och beteende till följd av neuropati. I riktlinjer finns moderat rekommendation för att använda Cymbalta, duloxetine, och tveksam rekommendation för nortriptylin och andra antidepressiva, för övrigt finns ingen beprövad läkemedelsbehandling mot neuropatin.

Anna Edblom presenterade en randomiserad placebstudie med akupunktur av eloxatinbehandlade patienter med neuropati. Effekten är svår att påvisa och placeboeffekten är relativt stor vid akupunktur.

Henrik Green berättade om den genetiska predispositionen för neurotox. 99,9 procent av genomet är identiskt mellan personer. CYP2A påverkar biotillgängligheten av läkemedel och aktiviteten kan variera mellan individer. EPHA är ett enzym som är involverat i axonreparation och om man bär en variant av detta enzym så påverkas tolerabiliteten för paklitaxel.

HOPPAS PÅ BÄTTRE LÄKEMEDEL

Jacques Näsström redogjorde för mitokondriernas roll och deras påverkan på perifer nervdegeneration. En substans,

calmangafodipir, skulle möjligen kunna skydda mot eloxatinorsakad neuropati genom sin antioxidativa effekt. En fas2-studie har visat tendens till minskning av neuropati och minskning av köldkänslighet.

Sammanfattningsvis konstaterades att neuropati efter cytostatikabehandling är ett stort och livskvalitetssänkande problem. Några förhoppningar inför framtiden lyftes:

- En studie planeras som jämför 3 och 6 månaders adjuvant oxaliplatinbehandling, en sänkning av totaldosen skulle minska besvären.
- Vi behöver informera patienterna om problemet för att kunna sluta behandla i tid.
- Vi hoppas på nya bättre läkemedel.
- Trånga handskar under behandlingen för att minska blodflödet? Jämför kylmössor.
- Rehabiliterande åtgärder, till exempel varmbassängsträning, fysisk aktivitet under och efter behandling.

NET – STATE OF THE ART

Här redogörs för delar av föreläsningen, för mer heltäckande information hänvisas till publicerade riktlinjer och vårdprogram.

Halfdan Sörbye från Bergen presenterade aktuella riktlinjer inom området. En korrekt handläggning av tumörgruppen kräver ett gott samarbete med patologen. Indelningen i subgrupperna G1-3 bygger på graden av ki-67-uttryck i tumörcellerna och den fjärde gruppen är lågt differentierad neuroendokrin cancer med mycket snabbt förlopp.

Möjligheten att genomföra radikal kirurgi vid lokaliserad sjukdom måste alltid övervägas medan metastaskirurgi ibland kan övervägas vid låg proliferationshastighet.

GENERALISERAD SJUKDOM

Tunntarms-NET:

Somatostatinanalog i första linjen och ibland kan dosintensifiering utnyttjas vid progress. Lutetiumbehandling i andra linjen har visat tre års skillnad i överlevnad i randomiserad studie. Everolimus i tredje linjen har visat förlängd överlevnad med sju månader.

Pancreas-NET:

Somatostatinanalog om ki-67 <10%, Temozolomid om ki-67 >10%
Neuroendokrin cancer

Ofta småcellig lungcancer eller GI-ursprung. Sjukdomen är ofta metastaserande. Vid lokaliserad esofagus cancer är kemo-radio-terapi bättre än kirurgi. Kirurgi är ett bättre alternativ i tunntarmen. Vid småcelligt engagemang i kolon och rektum är kirurgi mer tveksamt.

Vid cytostatikabehandling är karboplatin lika effektivt som cisplatin.

Vad gäller kommande behandlingsalternativ så finns data på att pembrolizumab har effekt vid Merkelcellscancer och det pågår studier inom immunonkologi.

ACTA ONCOLOGICA-FÖRELÄSNING

Hans Hagberg är sedan många år verksam som forskare och kliniker. Han har alltid intresserat sig för ovanliga sjukdomar som fallit lite utanför de vanliga vårdprogrammen och är mycket intresserad av att använda behandlingar som har en rimlig chans att kunna fungera. Det finns mycket kunskap att hämta vid förståelsen av olika sjukdomstillstånd och han föreläste under rubriken Sällsynta tumörer med fokus på immunsystemet. Här följer valda delar av hans föreläsning som framförallt rörde tumörsjukdomar där föreläsaren sett stora framsteg under sin karriär.

Under slutet av 90-talet testades imatinib mot metastaserad GIST. Imatinib har sedan gett oerhört mycket hälsa och vi har lärt oss vilka mutationer hos tumörerna som svarar bra och vilka som kräver högre dos för effekt.

Före 1983 fanns ingen effektiv behandling mot hårcellsleukemi, alfa-interferon visade sig ha mycket god effekt med respons på omkring 90 procent. Kladribin visade snart ännu bättre respons och med mindre biverkningar. Tillägg av rituximab har förbättrat responsen ytterligare. Hårcellsleukemi har en mutation i BRAF och vemurafenib kan ge svar vid behandlingssvikt.

Langerhans cellhistiocytos bildar tumörer framförallt i skelettet men även i andra organ. Kladribin, vinblastin och vemurafenib är verksamma behandlingar.

En behandling som används till många och i vissa fall vanliga sjukdomar är rituximab, antikroppen mot CD-20 har sedan 90-talet studerats och införts i behandlingen av i stort sett alla b-cellslymfom liksom vid många inflammatoriska sjukdomar.

IgG4-syndrom är ett tillstånd som ser ut som en malign sjukdom men beror på ansamling av plasmaceller vilket resulterar i stora körtlar och retroperitoneal fibros.

Bröstinplantatlymfom, CD 30-positiva och ALK-positiva, är en annan ovanlig malignitet.

Neurofibromatos typ 2, där patienterna drabbas av Schwanom och andra tumörer, kan behandlas med bevacizumab.

På diagnostiksidan kommer kunskap om liquid-biopsy som innebär att ett venöst blodprov kan ge information som ibland ersätter vävnadsprov. Som onkolog är det lätt att se stora vinster med denna möjlighet.

Även flera andra sjukdomar och behandlingsframsteg ingick i redogörelsen och avslutningsvis nämnde föreläsaren det största bekymret han kommer att slippa vid pensionering, vårdplatssituationen, och det största glädjämnet han kommer att sakna, nästa medicinska genombrott. Bekymmer och glädjämnen som känns igen på många arbetsplatser.

URBAN JERLSTRÖM, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA
KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO,
URBAN.JERLSTROM@REGIONOREBROLAN.SE



Intressant genomlysning av **BRACHYTERAPI-OMRÅDET**

En av SOF-veckans eftermiddagar ägnades huvudsakligen åt brachyterapi. Åsa Carlsson Tedgren, KS, inledde med en historisk resumé och fysikaliska aspekter vid brachyterapi internationellt och i Sverige. Brachyterapi är som modalitet lika gammal och väletablerad som radioterapi, men tyvärr minskar antalet kliniska studier inom brachyterapi, något som efterfrågades av vissa åhörare.



Bengt Johansson, Örebro, fortsatte att belysa olika kliniska möjligheter. Brachyterapi har vid exempelvis hudtumörer gett funktionella resultat. Just möjligheten att ge en högdos vid några få tillfällen med goda resultat utmärker brachyterapi i förhållande till yttre terapi som ofta täcker in större volymer.

Louise Bohr Mordhorst, Örebro, beskrev sedan brachyterapis unika ställning vid cervixcancer. I sitt avhandlingsarbete har hon beskrivit betydelsen av stråldosen och att minimera behandlingsavbrotten. Betydelsen av MR lyftes också fram i targetbestämningen.

Avslutningsvis höll årets Elis Berven-föreläsare, professor Gyögy Kovacs, Lübeck, en föreläsning om framtiden för brachyterapi, och gav också en historisk översikt med fokus på prostatacancer. Den metod som används i

Sverige vid HDR-brachyterapi är ursprungligen ”importerad” i slutet på 80-talet från Kiel/Lübeck. Idag är Sverige ett av de länder i världen som använder mest HDR-brachy vid PC. Professor Kovacs lyfte fram fördelarna med den höga dosen och att rörelser under behandlingen kan minimeras, något som ger högre bot och bättre QoL. Han beskrev också det nätverk av brachyterapicentra som byggs upp i EU och där man hoppas Sverige kommer att bidra.

I sin Berven-föreläsning beskrev han utvecklingen av brachyterapi vid prostatacancer i Kiel/Lübeck och hur man kontinuerligt förbättrat tekniken, bland annat med förbättrat ultraljud. Han beskrev också den internationella trend som finns med ökat antal högdosbehandlingar med få fraktioner, eventuellt med en fokal boost. Avslutningsvis förklarade han att vid PC krävs en dos på 95–96 Gy (i 2 Gy-fraktioner) och att de flesta centra idag behandlar sällan över 80 Gy. Möjligen är det förklaringen till den ökade användningen av HDR-brachy vid PC.

Professor Gyögy Kovacs, Lübeck, stod för årets Elis Berven-föreläsning om framtiden för brachyterapi. Han hann också med att ge en historisk översikt med fokus på prostatacancer.

BO LENNERNÄS, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN,
UNIVERSITETSSJUKHUSET I ÖREBRO,
BO.LENNERNAS@TELIA.COM



Fullmatad avslutning på SOF-veckan:

FRÅN JOURNALMALLAR TILL NY **VERKSAMHETSMODELL**

Sista dagen under SOF-mötet inleddes med att professor Göran Wallin, verksamhetschef vid Kirurgiska kliniken, USÖ, demonstrerade och online fyllde i en strukturerad journalblankett för patienter som genomgår thyroideakirurgi. Blanketten har utvecklats i Örebro, är oberoende av journalsystem och de frågor som ska in i kvalitetsregistret finns i journalmallen. Det mesta fylls i vid första besöket, och uppgifterna utgör en journalhandling.

Journalen innehöll detaljerad information om preoperativ utredning med bland annat kalkvärden, cytologifynd, röstinspelning, typ av operativt ingrepp och narkos med ingående detaljer kring operation, instruktioner till uppvaknings- och vårdavdelning samt vad som ska hända efter utskrivning.

Under operationen fylls vissa uppgifter i av en undersköterska, resterande del tar det cirka tre–fem minuter för kirurgen att fylla i.

Vid signering kommer en fråga upp om man vill skicka till kvalitetsregistret och vid inkompleta uppgifter går det inte att signera. Mycket arbete har krävts för att få till dataöverföringen till kvalitetsregistret.

Dr Elham Hedayati, onkolog vid KS, efterlyste ett bättre digitalt stöd för att få en journalmall direkt till kvalitetsregister – ett steg mot evidensbaserad verksamhetsutveckling. Befintligt digitalt stöd är inte anpassat för vårdprocesser och dess utfallsmått, men för

att kunna nyttja modernt stöd behöver vi kartlägga standardiserade väldefinierade patientflöden och identifiera var i dessa som ny teknik kan förbättra.

Standardiserade patientprocesser är en förutsättning för att Sverige ska vara i framkant inom vård och forskning. Strukturerade vårddata ger vinster för patienter och vårdpersonal, ökar patientsäkerheten genom tydlighet och är dessutom tidsbesparande.

I Stockholm arbetar man mot standardiserade journalmallar som ger möjlighet att diktera, fylla i själv, kombinera samt använda fri text. Elham Hedayati presenterade ett arbete där 48 journalmallar hittades inom alla sektioner, dessa standardiserades, minskades till 15 och innehåller strukturerade sökord.

Onkologimallar med PAD-data, röntgen-data och onkologibehandling tar lite tid att fylla i, men målet är att data ska kunna föras över till kvalitetsregister och SVE, men där är man inte ännu. System finns för att kunna länka över info till INCA men pengar sak-

nas, och det är viktigt att samordna information med patientöversikter.

FLEXIBEL SJUKSKRIVNING UPPSKATTAT

Zarah Nettervik från Försäkringskassan (FK) presenterade ett projekt som startade i Västra Götalandsregionen 2015 om ”Flexibel sjukskrivning för personer i cancerbehandling” då det ofta är behandlingen och inte canceren i sig som ger arbetsoförmåga. Vissa patienter vill kunna jobba de dagar de kan det, men möts dock ofta av byråkratiskt hinder. Syfte med projektet är att kunna skraddarsy sjukskrivningen samt ersätta företag för sjuklön och patienter för karensdag.

Läkaren sjukskriver för hela behandlingstiden samt ett par månader ytterligare. Intyg får skrivas för max ett år. Patienten lämnar i efterhand in uppgifter om hur mycket man orkat arbeta och därefter kommer ersättningen.

Nyckeln är den sjukskrivande läkaren som behöver informera att det är bra att arbeta om man orkar – och där-

med bejaka det som är friskt. Flexibel sjukskrivning har varit mycket uppskattat av patienter, arbetsgivare, läkare och FK. Positiva effekter har varit lättare återgång till arbetet, att patienten mått psykiskt bättre och också orkat med behandlingarna bättre. Det viktigaste för patienten är att själv kunna avgöra om och när man orkar arbeta.

Omfattande informationsinsatser från Försäkringskassans handläggare till kunden och vissa arbetsgivare är nödvändigt. Slutrapport kommer till hösten och förhoppningsvis kan vi alla framöver arbeta enligt denna modell.

Efter förmiddagskaffet följde ett symposium om temabaserad onkologi där Dr Harald Blegen, kirurg och chef för tema Cancer vid NKS presenterade det nya vårdlandskapet för onkologin i Stockholm. Mottot är ”patienten först” och förhoppningen är att det nya landskapet ger unika möjligheter att förbättra integration mellan klinik, forskning och utbildning.

Tema Cancer vid KS samlar cancervård i ett tema och storsatsar på cancervård från det förebyggande arbetet till sen palliativ vård i Karolinska Comprehensive Center. Ett närmare samarbete med KI planeras med strategiska satsningar, från professorer till ST-läkare. Uppföljning av data rörande behandlingsresultat samt även långtidsbiverkningar är viktiga områden och ger möjligheter att styra mer än vad som görs idag. Samband forskning och bra vårdresultat torde finnas, exempelvis ligger KS bra till med publikationer rörande bröstcancer och bröstcanceröverlevnad.

SKAPAR PATIENTOMRÅDEN PER DIAGNOS

Den nya verksamhetsmodellen baseras på åtta huvudprinciper med fokus på ständiga förbättringar för patienterna, multidisciplinära patientflödesteam med hög grad av självstyre, gemensamma mål som ökar samarbetet i organisationen samt internationellt konkurrenskraftig forskning och en stark plattform för utbildning och professionell utveckling.

Man skapar patientområden (PO) för olika cancerdiagonser. Tema Cancer organiseras utifrån fem PO: PO hematologi, PO luftvägar och hud, PO bäckencancer, PO övre GI, lever, pankreas och PO bröst, endokrin-sarkom.

Strålbehandling och cellterapi samt ST-chef Onkologi blir funktionsområden. En ”akutmottagning cancer” planeras. Alla FoU-grupper är kartlagda med förtydligande vad de olika forskargrupperna gör för att samarbeta bättre translationellt.

Den nya organisationen är baserad på patientflöden med egen ledningsgrupp, exempelvis planeras en bröstmottagning istället för tre där remisser skickas emellan.

Anna Wiberg, sjuksköterska och chef för Tema Omvårdnad, presenterade planen för ökad omvårdnadskompetens.

Här har man skapat en kompetensmodell för sjuksköterskor i klinisk vård, en för öppenvården och en för slutenvård enligt en utvecklingstrappa. Till exempel inom slutenvården är grundnivån leg. sjuksköterska, efter ett år når man en generell nivå där man kan arbeta självständigt, stegen går sedan via specialistsjuksköterska till universitetssjuksköterska där avancerad nivå fyra är en kliniskt erfaren disputerad sköterska. Lönepåslag sker mellan de olika trappstegen. Analys görs hur många sköterskor med olika kompetens som behövs, exempelvis i öppenvård behöver 70 procent vara specialister, inom slutenvården är det svårare att rekrytera specialistsjuksköterskor, målet är 50 procent.

ORO FÖR SPLITTRAD CANCERVÅRD

Representanter för onkologin, Magnus Lagerlund, Elisabeth Karlsson, Martin Erlanson samt Johan Ahlgren har tidigare uttryckt sin oro för att splittra cancer vården. SOF vill se en riskanalys om uppsplittring av onkologin, men även se över hur man kan hjälpa till att bevara specialiteten.

Harald Blegen vidhöll att kunskapsinhämtning är en utmaning, och att kompetensutvecklingsprogram för vårdpersonal inklusive läkare bör finnas samt en specialitetsansvarig läkare som också är chef. En konsekvens kan vara att den breda onkologikompetensen försvinner på längre sikt med uppdelning av onkologin. ST-chefens/studierektors uppdrag är att kunna målen samt optimera utbildningsprogrammet och randningar. Vid rekrytering av ST-läkare läggs vikt vid intresse av utbild-

ning och deltagande i forskningsprojekt och en professor är med i rekryteringsprocessen. Det bristande förtroende för ledningen som uttryckts i medarbetarenkät kan bero på brister i kommunikation och dialog med medarbetarna, enligt Harald Blegen. Det är dock ett stort intresse för tjänster i patient-områdesgrupperna. Sammanfattningsvis är arbetet med NKS en orolig och rolig process där den viktigaste framgångsfaktorn är att man har medarbetarna med sig!

Gunilla Gunnarsson besökte sitt sista SOF-möte i egenskap av RCC-samordnare och presenterade lite blandat från RCC i samverkan.

Sjukvårdsminister Gabriel Wikström bjuder under våren in till rådslag om framtidens cancervård för att förbereda sig för en framtid med fler cancerdrabbade: ”Vad är viktigt för cancer vården på övergripande nivå efter 2018?” Synpunkter kan skickas till s. framtidenscancerward@regeringskansliet.se eller framföras under tisdagen på Almedalsveckan.

NIVÅSTRUKTURERINGEN FORTSÄTTER

Övrigt som påverkar cancer vården är att utredningen om den högspecialiserade vården ska redovisas den 15 juni. Arbetsprocesser för att nivåstrukturera den högspecialiserade vården ska tas fram och sakkunniggrupper kommer att få uppdrag att föreslå vilka sjukdomsgrupper som ska utgöra högspecialiserad vård. Onkologin fortsätter med nivåstrukturering inom cancerområdet parallellt och har uppdrag av regeringen för detta. Samarbete med SKL och kunskapsstyrningsgrupper pågår, hur få till förbättringar med kunskapsstöd som exempelvis vårdprogram och kvalitetsregister? Sofia Wallströms utredning om följsamhet till nationella kunskapsstöd blir klar i juni.

Fortsatt satsning på standardiserad vårdförlopp (SVF) där 18 är igång och ytterligare tio ska införas under 2017, bland annat analcancer, cervix-endometrie cancer, sarkom, thyroidea och på urologisidan njurcancer, penis- och testikelcancer. Max fem nya SVF tas fram under 2017, bland annat vulvacancer, GEP-NET samt buksarkom.

Målet är att 70 procent av alla nya cancerfall ska ingå i SVF och att 80



Tack Örebro för den här gången – nästa år är det Jönköping som står som SOF-arrangör!

procent ska klara leddtiderna år 2020. Sedan augusti 2015 har 55 885 patienter ingått i SVF. Under senhösten 2016 har drygt 5 000 patienter per månad utretts varav 2 000 startat cancerbehandling. I oktober kommer resultat för första halvan av 2017.

Arbetet med nivåstrukturer har i vår fokus på uppföljning. Viktigt att de som arbetar regionalt eller nationellt uppger sina bisysslor och fyller i en jävsdeklaration på SKL-blankett.

I januari startade nationella vårduppgifter för anal-, vulvacancer, HIPEC, extremitetsperfusion samt matstrupskirurgi och under våren kommer beslut om två nationella vårdenheter för gallvägstumörer, pankreascancer och retroperitonealkörtelutrymning vid testiscancer.

Registret Cancerstudier i Sverige är en databas under RCC med 127 studier inlagda. Arbetssättet Cancerportal är nedlagt då det inte riktigt lätt till vad som var tänkt, det vill säga bättre samarbete med industrin, men ett pilotprojekt kring lungcancer ska fortsätta. Rapporter från SKL/RCC om canceröverenskommelse, barncancervård samt rehabilitering vid cancer i bäckenet

samt samordning vid cervixcancerscreening har utkommit under 2016.

VIKTIGT FÖLJA UPP LÄKEMEDELS-ANVÄNDNING

Freddi Levin, onkolog i Jönköping samt ordförande i NAC, nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel, tillsatt av RCC i samverkan, höll SOF-mötets sista föredrag om "Läkemedel inom cancer – ordning eller oordning?"

NACs uppdrag är att efter ett godkännande vara delaktig i läkemedlens hälsoekonomiska värdering samt förhandling/upphandling. NAC avger ett yttrande till NT-rådet (nya terapier) som sedan ger en slutlig rekommendation. Alla landsting har förbundit sig att följa dessa rekommendationer.

Om det blir en nej-rekommendation för ett godkänt läkemedel blir det besvärligt för både doktor och patient. Läkemedelsverket bedömer enbart risk/nytta för ett nytt preparat och NT-rådet bestämmer om det är värt priset. Riksdagens etiska plattform styr och kostnadseffektivitetsprincipen är viktig. Ibland kan ett nej bli ett ja efter förhandling med industrin.

Övriga frågor som diskuteras inom NAC är indikationsglidning och off-label-användning, klinisk relevans samt ojämn användning av läkemedel över landet. Man ser även att vissa läkemedel utan rekommendation börjat användas, exempelvis Tagrisso, vilket försvårar eventuella förhandlingar med industrin.

Fokus framöver blir uppföljning av läkemedelsanvändning i register för ökad effektivitet och jämlik tillgång av läkemedel över landet. En modul för läkemedel kommer att användas i INCA för alla diagnoser samt anpassas till de patientöversikter som redan finns. <http://inca.disken.se/cancer/patientoversikt/laekemedel>

Mötet avslutades med presentation av onkologernas enkätsvar om vad vi önskar att industrin bidrar med för att säkerställa en kunskapsdriven vård. Balanserad information med styrkor och svagheter om nya läkemedel samt nya rön om gamla läkemedel, utbildningar och stöd av forskning önskades.

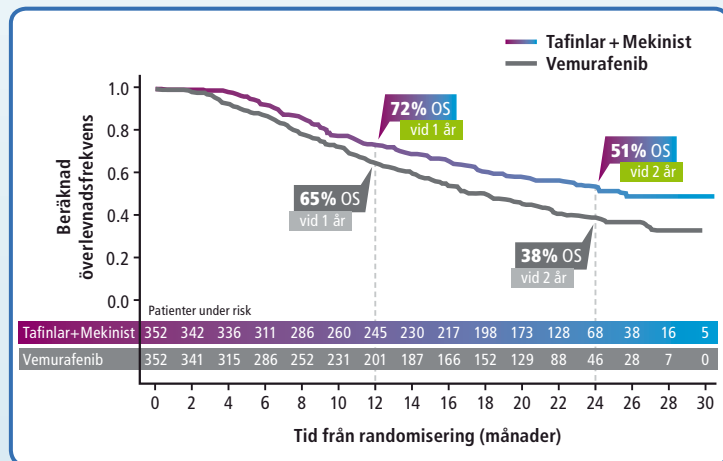
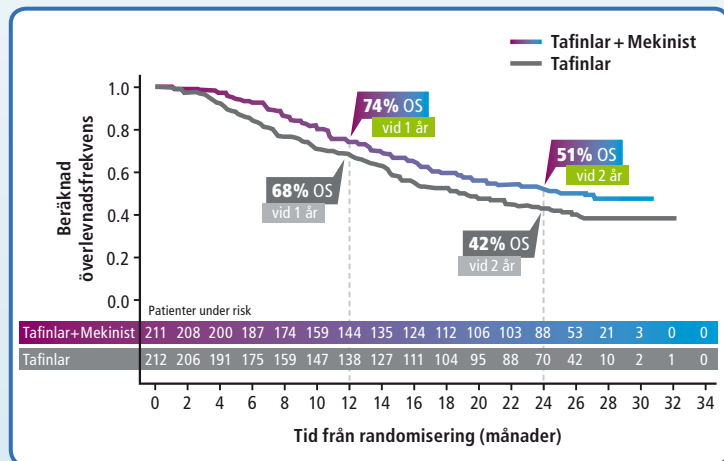
Per Nodbrant, verksamhetschef i Jönköping, presenterade stad och planer för SOF 2018 – det är alltså Jönköping som gäller!

ANN CHARLOTTE DREIFALDT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, USÖ, ÖREBRO, ANN-CHARLOTTE.DREIFALDT@REGIONOREBROLAN.SE



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 pyrex (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 pyrex (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.