



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

NOPHO i Stockholm:
Så ska barnonkologin
lyckas nå ända fram

**60 år med
cellterapi
mot cancer**

Höjdpunkterna på

EHA

**HON GER
SIG INTE**
förrän det
finns svar

Tema pankreascancer
"Vi måste tillbaka
TILL RITBORDET"

Möt pionjärerna bakom den
**uro-onkologiska
mötesserien**



DET ÄR INTE MIN HOBBY DET ÄR MITT LIV

- Jämförbar effekt* med sunitinib gällande PFS, enligt oberoende granskning.¹
- >2 års total överlevnad – ingen visad skillnad mot sunitinib ($p=0,24$).²

* Non-inferior 1.05 (95% CI, 0.90 to 1.22)


Votrient[®]
pazopanib

Referenser: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722–731. 2. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370: 1769–1770.

Votrient (pazopanib), F, Rx, ATC-kod: L01XE11. **Beredningsform:** Tabletter å 200 mg eller 400 mg. Verksamma beståndsdelar: pazopanib. **Indikationer:** Votrient är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom. Votrient är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerad mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling. **Varningar och försiktighet:** Votrient är kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen (pazopanib) eller mot något hjälpämne som anges under "Innehåll" i produktresumén. Fall av leversvikt har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. Patienter >60 år kan visa ökad risk för förhöjda ALAT värden. I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). Även allvarliga fall av, bland annat, interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) /reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS), hjärtdysfunktion/hjärtsvikt, venösa tromboemboliska händelser, aterotrombotiska händelser, allvarliga blödningar, hypotyreos, proteinuri, samt pneumothorax har rapporterats. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och hantering, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2016.11.10.

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

redaktörens rader



"Vi måste tillbaka till ritbordet!"

Välkommen till höstens första nummer av *Onkologi i Sverige*!

På omslaget möter du en erfaren och uthållig cancerforskare – Lena Claesson Welsh, professor i medicinsk biokemi vid Uppsala universitet och knuten till Institutionen för immunologi, genetik och patologi. Hennes starkaste drivkraft är nyfikenheten, längtan efter att få svar på forskningsfrågorna och se bitarna falla på plats. I ett forskarporträtt av Helene Wallskär och fotografen Björn Leijon berättar hon om hur tålmodig kartläggning leder fram till betydelsefulla och hållbara forskningsresultat. Tidigare i år belönades hon med Cancerfondens utmärkelse "Årets cancerforskare 2017". Möt Lena Claesson-Welsh på sidan 14!

Cancer i bukspottkörteln är en svår motståndare och nu ökar antalet fall över världen. På sidorna 48-62 presenterar vi en brett upplagd state of the art-genomgång av hela pankreascancerfältet. Det är ST-läkaren Daniel Öhlund och specialistläkaren Christina Edwinsdotter Ardnor i Umeå som konstaterar att det nu behövs nya strategier och mer grundforskning. Möjligheterna att radikalt förbättra pankreascancers dystra prognos genom ytterligare förfining av kirurgiska metoder eller nya kombinationer av befintliga kemoterapier måste anses små. Författarnas slutsats är: Vi måste tillbaka till ritbordet och utnyttja andra sjukdomsmekanismer!

Ett annat område där nysatsningar krävs är barnonkologin. På sidorna 78-88 refererar Linda Ljungblad och Nikolas Herold årets NOPHO-möte (Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology) där temat är vad som krävs för att gå från att bota 80 procent av de barn som insjuknar till att nå bot i hundra procent av fallen. Författarna hävdar att för att komma vidare krävs bland annat internationella samarbeten och prövningsenheter anpassade för barn där nya läkemedel och innovativa experimentella behandlingsstrategier kan testas.

På sidorna 44-46 möter du två engagerade läkare som för 20 år sedan fick en idé som bidragit till att utveckla ett gott samarbete mellan urologer och onkologer i Sverige. Det är urologen Jan-Erik Damber och onkologen Anders Widmark som startade en mötesserie som benämns "Svenska Uro-Onkologiska uppdateringen om urologisk cancer". Det har blivit en lång rad levande möten där det är högt i tak och tillåtelse att avbryta – och satsningen fortsätter med nya personer i ledningen. Läs mer om årets möte på sidorna 34-43.

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 intressant och lärorik 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

NYTT FRÅN NT-RÅDET: KEYTRUDA rekommenderas som ett förstahandsval vid följande indikationer^{2,3,4}

NSCLC första linjen

som monoterapi för första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.²

NSCLC andra linjen

Vid icke småcellig lungcancer -av icke-skivepiteltyp testa patienterna för PD-L1-uttryck innan behandling sätts in och behandla patienter med $\geq 1\%$ PDL1-positiva tumörceller med Keytruda eller nivolumab. Samt att avstå från användning av Keytruda och nivolumab till patienter med $< 1\%$ PDL1-positiva tumörceller. -vid skivepiteltyp använda Keytruda eller nivolumab. Vid användning av Keytruda ska patienterna testats för PDL1-uttryck och ha $\geq 1\%$ PDL1-positiva tumörer.³

Malignt melanom

Vid behandling av malignt melanom använda nivolumab eller Keytruda, enligt godkänd indikation och det landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokollet.⁴

KEYTRUDA har i kliniska studier visat signifikant bättre ettårsöverlevnad än standardbehandling* vid ovanstående indikationer.¹med var tredje veckas dosering

▼ 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, SPC 05/2017

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 i $\geq 50\%$ 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 i $\geq 1\%$ 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.
- behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV.

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, diabetesketoadidos, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopati.
- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet.
- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid:
 - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer
 - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopati som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter.
- Komplikationer med allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) vid cHL: Fall av GVHD och hepatisk venös ocklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter som genomgått allogen HSCT efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgänglig, bör noggrant övervägande av de potentiella fördelarna med HSCT och den eventuella ökade risken för transplantationsrelaterade komplikationer göras från fall till fall.

Patientkort: Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarinformation och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

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. 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 behandlingen med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. För fullständig information se www.fass.se

Referenser 1. Keytruda (pembrolizumab) SPC 05/2017

2. NT rekommendation 1 april 2017

3. NT rekommendation 1 april 2017

4. NT rekommendation 1 april 2017

* Docetaxel, platinabaserad kemoterapi eller ipilimumab. För detaljerad information, se SPC



MSD MSD Oncology

msd.se

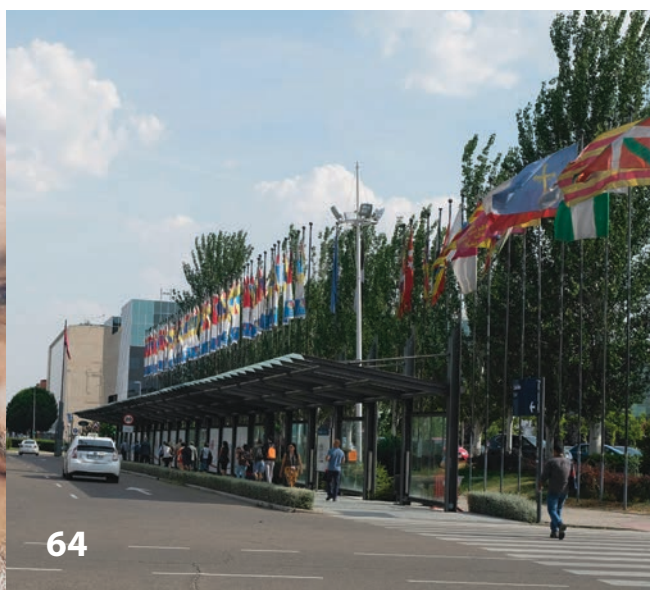
innehåll



24



48



64



18



76



78

Forskarporträttet

Hon ger sig inte förrän
alla frågor är besvarade 14
Helene Wallskär

Vetenskapligt referat

EBMT: Cellterapi
mot cancer 60 år 18
Andreas Björklund

Rektalcancer

Fördröjning av kirurgi
efter strålbehandling 24
Johan Erlandsson, Anna Martling

Uro-onkologi

Kemo-radioterapi
vid urinblåsecancer 34
Ola Bratt

Möt de två pionjärerna
bakom mötessatsningen 44
Helene Wallskär

Pankreascancer

Svår cancerform som ökar
– nu behövs nya strategier 48
*Daniel Öhlund,
Christina Edwinsdotter Ardnor*

Pankreascancerkirurgins
belackare nummer ett 60
Åke Andrén-Sandberg

Hematologi

Immunterapi
i fokus på EHA 64
Ylva Tryselius

RCC i samverkan

Nationell uppföljning
av cancerläkemedel 76
Freddi Lewin

Barnonkologi

Besöksrekord under
NOPHO i Stockholm 78
Linda Ljungblad, Nikolas Herold

Utbildning

HER2 – State of the Art
Symposium 89

State of The Art Immuno
Oncology 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

NU REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET VID MAGSÄCKSCANCER¹

CYRAMZA® (ramucirumab) är nu rekommenderat av NT-rådet för andra linjens behandling av patienter med magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången (GEJ), både i kombination med paklitaxel och som monoterapi.¹

CYRAMZA
+ paklitaxel

9,63
månader

Placebo
+ paklitaxel

7,36
månader

HR (95% KI)=
0,807 [0,678; 0,962], P=0,017

Förutom den av NT-rådet godkända indikationen vid magsäcks/GEJ cancer har Cyramza också terapeutisk indikation vid kolorektal cancer samt icke-småcellig lungcancer.



GASTRIC



CRC



NSCLC

CYRAMZA i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi.

CYRAMZA monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig.³

CYRAMZA i kombination med FOLFIRI (irinotekan, folsyra och 5-fluorouracil) är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (mCRC) med sjukdomsprogression under eller efter behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin.³

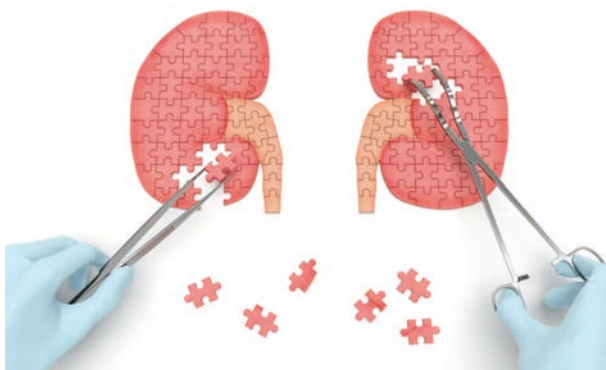
CYRAMZA i kombination med docetaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi.³

HR=riskkvot, KI=konfidensintervall.

Referenser: 1. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>. 2. Wilke H., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014;15 (11):1224-1235. 3. CYRAMZA produktresumé, www.fass.se

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

CYRAMZA 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (ramucirumab) ATC-kod: L01XC21. Indikationer: CYRAMZA i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. CYRAMZA monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig. CYRAMZA i kombination med FOLFIRI (irinotekan, folsyra och 5-fluorouracil) är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (mCRC) med sjukdomsprogression under eller efter behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin. CYRAMZA i kombination med docetaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. För patienter med icke-småcellig lungcancer är ramucirumab kontraindicerat där det finns kaverande tumörer eller där tumören involverar större blodkärl. **Varning:** Patienterna ska övervakas under infusionen för tecken på överkänslighet. Symtomen omfattade stelhet/tremor, ryggvärk/spasmer, bröstsmärta och/eller trånghet i bröstet, frossa, blodvallning, dyspné, väsande andning, hypoxi och parestesi. Vid allvarliga fall omfattade symtomen bronkospasm, supraventrikulär takykardi och hypotension. Ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en IRR av grad 3 eller 4. Patienter med skivepitelcancer löper högre risk att utveckla allvarig pulmonell blödning. Patienter med okontrollerad hypertoni var exkluderade från studierna och behandling med ramucirumab ska inte påbörjas hos dessa patienter innan deras befintliga hypertoni är under kontroll. Ramucirumab ska användas med försiktighet till patienter med allvarig levercirros (Child Pugh B eller C), cirros med leverencefalopati, kliniskt signifikant ascites på grund av cirros eller hepatorenalt syndrom. **Datum för översyn av produktresumén:** 2016-01-25. **För ytterligare information och priser se** www.fass.se. Rx, ej F



Bättre analys av njurcancer

Varje år insjuknar drygt 1 000 personer i njurcancer i Sverige. De tre vanligaste varianterna är klarcellig, papillärr och kromofob njurcancer. Genom att jämföra genuttrycket i tumörceller från en patient som har njurcancer med frisk njurvävnad, försöker forskare förstå var i njuren cancer uppkommit och vad som gått fel med dessa celler. Nu har en forskargrupp vid Lunds universitet upptäckt att i databasen The Cancer Genome Atlas varierar genuttrycket i referensproverna från normal vävnad beroende på var i njuren proverna har råkat bli tagna. Genom att klargöra vilka prover som motsvarar korrekt vävnad kan analyserna bli bättre. Studien publiceras i Cell Reports.

Den del i njuren som renar blodet och bildar urin kallas nefron och fungerar som ett slags rörsystem. I varje njure finns det ungefär en miljon nefron som tillsammans filtrerar 180 liter primärurin (slaggprodukter, vatten och salter) dagligen. Detta blir slutligen 1,5 liter koncentrerad vätska som vi kissar ut.

– Allt är väldigt specifikt reglerat och cellerna har olika egenskaper beroende på var i rörsystemet de sitter. De har även olika genuttryck baserat på funktion, förklarar Håkan Axelson, professor i molekylär tumörbiologi och forskningsgruppsledare.

De normala referensproverna innehåller olika celltyper beroende på var i njuren provet har råkat bli taget. Eftersom Atlasen inte anger var i njuren referensprovet är taget riskerar man en opålitlig och ibland helt felaktig jämförelse.

– Eftersom genuttrycket i cellen skiljer sig åt beroende på var de sitter, blir det också viktigt att de normalprover som finns i databanken är tagna från motsvarande ställe som patientens tumör uppkommer från, säger David Lindgren, som är försteförfattare till studien.

Källa: Lunds universitet

Ja från CHMP till atezolizumab

Immunterapiläkemedlet atezolizumab har fått ett positivt utlåtande av EU:s medicinska kommitté CHMP och kan därmed väntas bli godkänt inom kort. Det innebär att även svenska patienter med lokal eller spridd cancer i urinblåsan eller icke-småcellig lungcancer snart kan få tillgång till den första PD-L1-hämmaren, en helt ny typ av immunterapi.

Syftet med immunterapi mot cancer är att stärka immunförsvarets förmåga att bekämpa även tumörceller. Atezolizumab är inte cytostatika, utan en antikropp som binder till och hämmar ett protein (PD-L1). Detta protein medverkar i regleringen av kroppens immunförsvaret och genom att blockera PD-L1 förstärks immunförsvarets möjligheter att känna igen, söka upp och attackera tumörcellerna.

Källa: Roche

Ny strategi kan stoppa barncancersjukdom

Neuroblastom är en barncancersjukdom som uppkommer i det sympatiska nervsystemet och som har hög dödlighet. Aktuell behandling inkluderar cellgifter och strålning som kan ge svåra biverkningar och behovet av nya bättre läkemedel är stort. En möjlig behandlingsstrategi är att rikta läkemedel mot avvikande molekyllär signalering orsakad av genförändringar.

Signaleringsvägen Wingless (Wnt) är viktig i utvecklingen av nervceller. En aktuell studie visar att ungefär var fjärde neuroblastompatient har minst en genförändring i en del av Wnt-signaleringsvägen som är viktig för cellers utmognad och migration, den så kallade Rho/Rac-signaleringsvägen.

– Våra resultat pekar även på att signalmolekylen Rho och enzymet Rho-kinas, ROCK, är aktiverade i neuroblastompatienter. Högt uttryck av enzymet ROCK visade sig vara kopplat till sämre överlevnad hos patienterna, säger Cecilia Dyberg, forskare vid Institutionen för kvinnors och barns hälsa; Karolinska Institutet och försteförfattare till studien som publiceras i tidskriften PNAS.

Genom att hämma ROCK såg forskarna att tumörcellerna differentierade, det vill säga mognade ut, till mer ofarliga celler och tumörerna slutade växa i både försök på celler i provrör och i möss. Forskarna såg också att när enzymet ROCK hämmades så bröts onkogenen MYCN, som är kopplad till neuroblastomförekomst, ned i högre utsträckning och försvann. Läkemedel riktade mot ROCK används kliniskt i vissa delar av världen för att behandla andra sjukdomar än cancer och forskarna tror att liknande läkemedel, riktade mot Rho/Rac-signaleringsvägen, kan vara en ny lovande behandling mot neuroblastom.

Källa: Karolinska Institutet



EU godkänner Stivarga vid levercancer

Stivarga (regorafenib) är nu godkänt i EU för behandling av vuxna patienter med hepatocellulär cancer, HCC, som tidigare behandlats med Nexavar (sorafenib). Godkännandet baseras på fas III-studien RESORCE i vilken Stivarga signifikant förlängde totalöverlevnad hos patienter med HCC.

Stivarga är nu den första godkända andra linjens behandling i Europa och USA för patienter med HCC. Sedan tidigare är Nexavar den enda godkända första linjens behandling för dessa patienter.

– Levercancer diagnostiseras ofta sent och är svår att behandla. Stivarga är det första framsteget inom systemisk behandling av HCC på nästan ett decennium och mycket välkommet, säger Hanjing Xie, medicinskt ansvarig på Bayer.

Källa: Bayer



IBRANCE®

palbociklib

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;

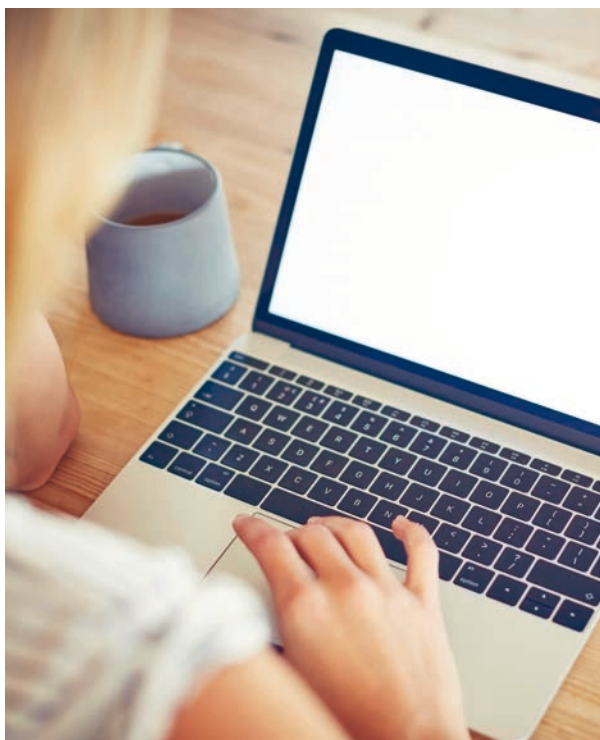
- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

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, (F). Subvention med begränsning till behandling i kombination med en aromatashämmare. **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 2017-03.**

▼ 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.



Stöd via internet kan hjälpa föräldrar till cancersjuka barn

Stöd via internet kan hjälpa föräldrar till barn med cancer att hantera symtom på traumatisk stress och depression. Det visar en ny studie från forskare vid Institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Uppsala universitet. Resultaten har publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Journal of Medical Internet Research*.

Tidigare forskning har visat att en väsentlig andel av föräldrar till barn som behandlas för cancer upplever symtom på traumatisk stress och depression. I den nya studien visar Uppsalaforskarna att dessa föräldrar skulle kunna ha nytta av stöd via internet, något som också gör det möjligt för flera att få hjälp oberoende av var man bor i landet.

I studien jämfördes föräldrar som lottats till att genomgå ett 10-veckors program bestående av självhjälp via internet med stöd via e-post från en psykolog med föräldrar som lottats till så kallad väntelista och som fick tillgång till programmet senare. Resultaten visar att föräldrar som fick tillgång till programmet minskade sina symtom på traumatisk stress och depression i högre utsträckning än de som var på väntelista samt att dessa resultat stod sig vid uppföljning 12 månader efter programmet.

Programmet, som bygger på kognitiv beteendeterapi, fokuserade på att informera deltagare om vad som händer med människor när man befinner sig i en påfrestande situation samt att förmedla konkreta verktyg för att hjälpa föräldrarna att hantera stress och jobbiga tankar så som avslappningsträning, problemlösning och olika hanteringsstrategier för jobbiga tankar och känslor.

– Vi skulle önska att resultaten verifierades i en större studie men tills vidare så tyder resultaten på att denna form av stöd är lovande för föräldrar till barn som behandlas mot cancer och som kan tänka sig att få stöd och hjälp via internet. På detta sätt skulle programmet som har testats kunna utgöra ett komplement till det stöd som i dagsläget erbjuds dessa föräldrar, säger professor Louise von Essen vid Uppsala universitet.

Källa: Uppsala universitet

Snabbare mammografiscreening med hjälp av artificiell intelligens

Mer än en miljon mammografibilder kommer att användas i ett nytt projekt där datorer försedda med artificiell intelligens ska hitta fler bröstcancertumörer än idag. Dessutom i ett tidigare skede. Något som ökar möjligheten för att fler kvinnor kan behandlas i tid – och överleva.

Projektet Mammo-AI, där både forskare och läkare från bland annat Karolinska Universitetssjukhuset, KTH och Karolinska Institutet deltar, ska utveckla en ny metod för att använda artificiell intelligens, AI, vid mammografiscreening. Bröstcancer blir vanligare, samtidigt som allt fler botas. Men forskarna vill höja siffran ytterligare:

– Screeningen minskar dödligheten i bröstcancer med cirka 30 procent. Vi vill se om vi med AI som stöd i arbetsflödet inom screeningen kan upptäcka fler bröstcancertumörer i ett tidigare skede. Det ökar möjligheten att fler kan behandlas i tid, vilket i sin tur sänker dödligheten, säger Fredrik Strand, röntgenläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

I dag råder en generell brist på radiologer inom vården, och särskilt bröstradiologer. Därmed är det angeläget att utnyttja resurserna mer effektivt. Målet är att datorstöd, baserat på AI, ska bidra till att göra en första sortering av bilder från screeningen. Metoden är att med hjälp av AI låta en dator sortera ut de bilder som är uppenbart lättbedömda, respektive de som är så svårbedömda att de bör kompletteras med annan röntgenmetod. Genom att förenkla granskningen av de lättbedömda bilderna kan resurser frigöras för att i stället låta radiologer titta närmare på de mer svårbedömda bilderna. De resurser som sparas kan sedan användas för kompletterande undersökningar. Ambitionen är att skapa ett datorstöd som kan användas på alla röntgenavdelningar som utför bröstcancer-screening.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset



I Sverige har nu fler än 1100 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)¹

MALIGNT MELANOM

OPDIVO som monoterapi eller i kombination med YERVOY (ipilimumab) vid avancerat melanom. Jämfört med OPDIVO monoterapi har en ökning av PFS med kombinationen endast visats hos patienter med lågt tumör-uttryck av PD-L1.

HUVUD- OCH HALSCANCER

OPDIVO vid huvud- och halscancer av skivepitel-typ (SCCHN) hos vuxna som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.

LUNGCANCER

OPDIVO vid lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

OPDIVO vid reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) efter autolog stamcells-transplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.

UROTELCELLSCANCER

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av lokal icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna efter utebliven effekt av tidigare platinumbaserad behandling

NJURCELLSCANCER

OPDIVO vid avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

¹ IMS försäljningsdata April 2017.

▼ Detta läkemedel är föremål för ökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering: OPDIVO som monoterapi:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **OPDIVO i kombination med ipilimumab:** 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig

lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

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-skivepitel-typ och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 2 juni 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE AUG 2017 1506SE17PR06584

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

REGIMEN

OPDIVO
(nivolumab)

Blockerat enzym stoppar tillväxt av hjärntumörceller

Genom att blockera ett enzym som påverkar cellers mikromiljö kan man stoppa tillväxten av hjärntumörceller. Det visar en ny studie av forskare från Uppsala universitet, i samarbete med forskare i Haifa, Israel och Brisbane, Australien, som publiceras i tidskriften *Molecular Cancer Therapeutics*.

Hjärntumörer utgör 25 procent av all barncancer. Bland dessa finns elakartade former såsom medulloblastom, cancer i lillhjärnan.

Sjukvården kan idag bota mer än hälften av dem som drabbas av medulloblastom men nya behandlingar behöver utvecklas. Ett stort kliniskt problem är tumörcellernas förmåga till lokal metastasering inom hjärnan, vilket gör att nya tumörer kommer tillbaka efter operation av ursprungstumören.

Studien fokuserar på proteoglykaner, en grupp molekyler som är vanliga i hjärnan och som består av proteiner med en eller flera kolhydratkedjor på. Det enzym som bryter ner dessa kedjor kallas heparanase och forskarna fann att både medulloblastomceller och celler från andra barnhjärntumörer behöver detta enzym, vilket kan öppna för nya sätt att behandla tumörerna.

– Cancercellerna invaderar normal hjärnvävnad, vilket gör dem svårbehandlade. Vid invasionen bryter cancercellerna ner proteoglykaner som finns på och mellan cellerna. När vi blockerade enzymet heparanase som bryter ner proteoglykaner så stoppade det cancercellernas tillväxt, säger Karin Forsberg Nilsson, professor vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet och SciLifeLab, som har lett studien.

Forskarna fann att heparanase finns i mycket högre grad i barnhjärntumörer än i den friska hjärnan och att en molekyl som blockerar enzymet inducerade celldöd i medulloblastomceller i kultur, medan normala hjärnceller inte påverkades. I försök i möss såg forskarna att blockering av heparanase krympte tumören med >80 procent.

Källa: Uppsala universitet

Evolutionen hos cancerprotein kartlagd

P53 är ett av världens mest berömda proteiner eftersom det är muterat (förändrat) i mer än hälften av alla cancrar. En nyckel till att förstå proteinet bättre är att ta reda på hur det har utvecklats. Eftersom p53 muterar så fort har det varit svårt, men forskare vid Uppsala universitet har nu, med hjälp av en ny metod, kunnat följa proteinets evolution. Resultaten publiceras i *BMC Evolutionary Biology*.

Proteinet p53 har normalt många uppgifter, bland annat att förhindra friska celler från att omvandlas till cancerceller, men i muterad form kan den förmågan förloras. För att bättre förstå hur detta protein fungerar har en forskargrupp ledd av Greta Hultqvist och Per Jemth lyckats producera ett så kallat fylogenetiskt träd för p53 men också för proteinet MDM2 som reglerar p53.

Ett fylogenetiskt träd förklarar hur gener och proteiner är besläktade med varandra, inom arter eller mellan arter, och hur dupliceringar eller deletioner av gener har skett. Det finns sedan tidigare fylogenetiska träd för de flesta gener men det har varit väldigt svårt att göra ett sådant träd för p53 eftersom proteinet förändras så fort. Forskarna lyckades med uppgiften genom att enbart inkludera arter med p53-proteiner som innehåller en proteinsekvens som kan interagera med MDM2.

Källa: Uppsala universitet



Ny IHE-rapport kring patienters tillgång till nya cancerläkemedel i Storbritannien

En ny IHE rapport, "Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe – A UK perspective", som är en land-specifik uppföljning av huvudrapporten "Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe revisited" (IHE Report 2016:4) har nu publicerats.

Stora framsteg har gjorts i cancervården de senaste 20 åren och huvudrapporten gav en helhetsbild av hur patienternas tillgång till cancerläkemedel samt cancers epidemiologiska och ekonomiska börda har utvecklats i Europa mellan 1995 och 2014. Syftet var att samla in och analysera en stor mängd data som skulle kunna ligga till grund för diskussioner bland berörda parter på både nationell och europeisk nivå.

Även om huvudrapporten framför allt fokuserar på utvecklingen i Europa som en helhet under de senaste 20 åren, kan man också följa specifika länder. Det har visat sig finnas ett stort intresse bland länderna att jämföra sin egen prestation med Europas genomsnitt. Den nya brittiska Comparator-rapporten är just ett exempel på en sådan skräddarsydd landsspecifik analys.

Samtidigt som nya behandlingsmetoder tas fram, består den stora utmaningen för de europeiska sjukvårdssystemen i den demografiska utvecklingen. De stora årskullarna som föddes efter andra världskriget gör att antalet nydiagnostiserade fall av cancer ökar; med 30 procent mellan 1995 och 2012 i Europa. Även antal dödsfall i cancer ökar (+11 procent mellan 1995 och 2012) och står för en fjärdedel av alla dödsfall. Den samhällsekonomiska bördan av cancer är således stor. Dessutom har den ekonomiska krisen gjort det svårt för många länder i Europa att investera i sina sjukvårdssystem. Den positiva aspekten är dock att det har blivit bättre på individnivå. I alla länder har överlevnaden för den enskilde cancerpatienten ökat. Men eftersom det finns allt fler patienter att hand om, krävs det att insatserna intensifieras. Som en tidigare IHE-rapport (IHE Report 2014:2) betonade är det viktigt att satsningar på cancervården är välbalanserade och görs längs hela vårdnadskedjan för att undvika flaskhalsar.

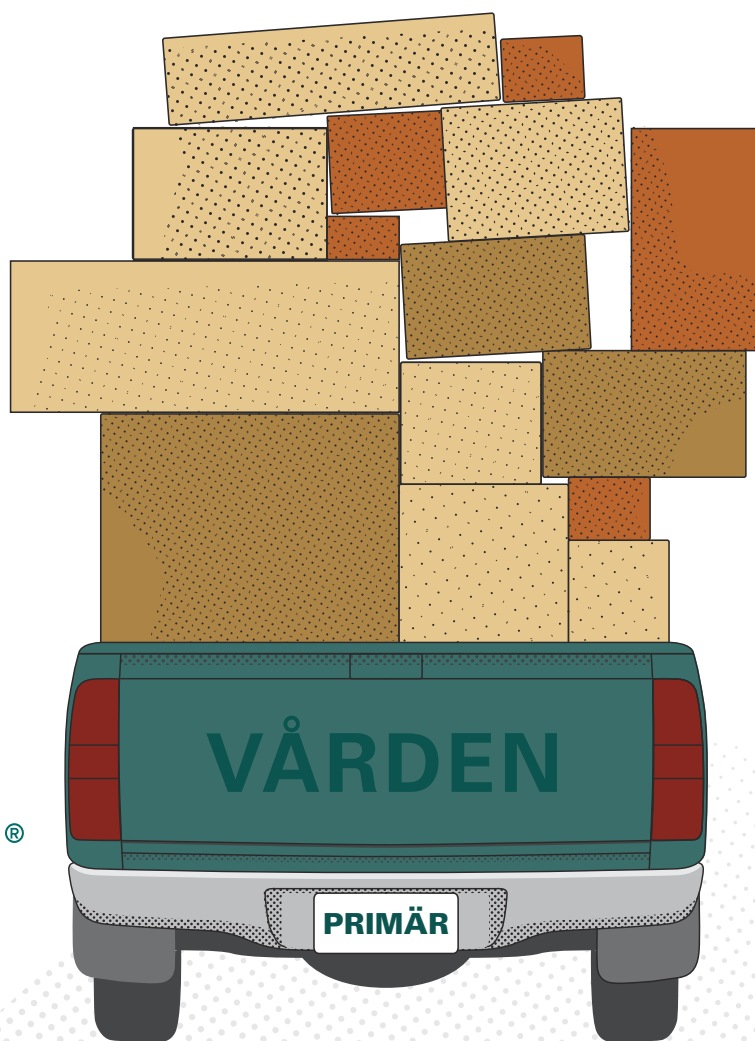
Patienternas tillgång till nya cancerläkemedel skiljer sig dock mellan länderna och korrelerar positivt med ländernas ekonomiska styrka. Den nya brittiska Comparator-rapporten visar tydligt att det även finns skillnader bland ungefär lika rika länder (Storbritannien, Frankrike, Italien, Spanien, Tyskland). Att Storbritannien underinvesterar i cancerläkemedel är sannolikt ett skäl till varför överlevnaden där är förhållandevis låg. Förhoppningen är att den nya brittiska rapporten kan bidra till att läkemedelsbranschen tillsammans med beslutsfattare tar fram nya mål om att förbättra patienternas tillgång till cancerläkemedel.

Källa: IHE

AV ~~BE~~LASTA

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 sjukdomssymptomen 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.

Hon ger sig inte förrän alla frågor är besvarade

– Forskningen behöver många olika personlighetstyper, säger cancerforskaren Lena Claesson-Welsh. Vi behöver kreativa personer som är vidöppna för nya idéer och lätt släpper gamla tankemodeller. Och vi behöver de mer nitiska och uthålliga som strukturerat arbetar vidare med en modell tills de flesta frågor är besvarade.

Självisk anser hon sig vara av den senare typen, som envist och målmedvetet vrider och vänder på en tankemodell tills den är undersökt ur alla tänkbara vinklar.

– Även om modellen till slut visar sig vara felaktig så ger den strukturerade kartläggningen en kunskapsbas att bygga nästa modell på. Vägen till kunskap går sällan rakt framåt, den går i sick-sack, säger hon.

Lena Claesson-Welsh är professor i medicinsk biokemi vid Uppsala universitet, knuten till Institutionen för immunologi, genetik och patologi. Hennes eget mångåriga sick-sackande har varit framgångsrikt och bland annat gett ny viktig kunskap om hur blodkärl fungerar i cancertumörer – kunskap som även kan användas för att ge cancerpatienter bättre och skonsammare behandlingar.

TÅLMODIG KARTLÄGGNING HAR GETT RESULTAT

Forskningen om cancer och blodkärl är ett bra exempel på just det där med hur kurvig vägen till betydelsefulla och hållbara forskningsresultat kan vara. I slutet av 1990-talet rapporterade amerikanska forskare under ledning av pionjären Judah Folkman att ämnen som stoppar angiogenes, nybildning av blodkärl, hade kunnat bota cancer hos möss. Det gav stora rubriker. Antiangiogenes utnämndes till ett hett och lovande terapiforskningsområde.

– Angiogeneshämmare beskrevs nästan som en framtida universalmedicin. Genom att strypa blodkärlsbildning skulle man kunna krympa tumörer och kanske till och med bota cancer, säger Lena Claesson-Welsh.

– Nu vet vi att det inte är riktigt så enkelt.

De stora förväntningarna på angiogeneshämning som cancerbehandling byttes i besvikelse när de substanser som togs fram inte alls var så effektiva som många hade hoppats när det gällde att behandla cancer hos människor. Det har till och med visat sig att angiogeneshämning kan driva på cancerutveckling i stället för att stoppa den.

– Om man stryper blodkärlen mår tumörvävnaden dåligt. Den kan då svara genom att växa aggressivt lokalt och att sprida sig, förklarar Lena Claesson-Welsh.

Hon och hennes medarbetare hör till de forskare som tålmodigt fortsatte att undersöka hur blodkärl fungerar i cancertumörer, även när de upphaussade förhoppningarna på angiogeneshämning sprack. Lena Claesson-Welsh leder en forskargrupp på ett drygt tiotal (”det varierar men nor-

Professor Lena Claesson-Welsh leder en forskargrupp vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala.



malt är vi 12–13”) personer vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala. Gruppen har kommit en god bit på väg i studierna av hur bildningen av blodkärl i tumörer regleras och kan påverkas. En viktig upptäckt är att blodkärl i tumörer ofta läcker och att detta kan förvärra sjukdomen och försvåra behandlingen.

– Vi tror nu att man istället för att strypa blodkärlen bör inrikta sig på en försiktig behandling som minskar blodkärlens läckage och normaliserar flödet. Sådan behandling kan bidra till att andra behandlingar ger bättre effekt och även bromsa tumörspridning, säger Lena Claesson-Welsh.

– Vi arbetar med flera substanser som vi hoppas ska kunna användas som ett komplement till cytostatikabehandling. Detta kan vara ett sätt att finjustera cytostatikabehandling så att man kan minska doserna och därmed biverkningarna.

Det finns även ett annat lovande användningsområde för de substanser som utvecklas. Blodkärlsnybildning har nämligen stor betydelse inte bara vid cancer utan även vid många ögonsjukdomar. Lena Claesson-Welsh bedömer att gruppens forskningsresultat kommer att kunna bli minst lika användbara för behandling av ögonsjukdomar som för cancerterapi.

”Det kan vara lätt att bli imponerad av en forskningsidé som man aldrig hört förut – ett nytt lovande koncept – men en orsak till att man inte hört den kan faktiskt vara att den är helt fel...”

ALLA NYA IDÉER ÄR INTE BRA

Hennes lilla arbetsrum på Rudbecklaboratoriet är välfyllt med böcker och pärmar och ett och annat personligt föremål. Det syns inte många tomrum på hyllorna, men liksom resten av rummet gör de ett välordnat intryck. Antagligen vet Lena Claesson-Welsh precis var varje bok står och kan enkelt plocka ned den som hon för tillfället behöver.

Hon är en upptagen person, men när vi nu sitter här är hon helt och hållet närvarande och engagerad. Svarar rakt och utan omsvep på frågorna, som ofta blir intressantare än de verkade i förväg tack vare de nya perspektiv som hon tillför.

Flera gånger återkommer vi till det där med balansen mellan olika personlighetstyper i forskningen. Att hon själv är av den mer ”nitiska” forskarsorten betyder inte att hon inte sätter värde på kollegialt utbyte även med ”sant kreativa” idésprutor.

– För en sådan som jag är det viktigt att de finns. Det är ofta inspirerande att höra dem, säger hon.

– Men det är också viktigt att förhålla sig till nya idéer och koncept på ett balanserat sätt, och det gäller inte minst om man är anslagsgivare! Det kan vara lätt att bli imponerad av en forskningsidé som man aldrig hört förut – ett nytt lovande koncept – men en orsak till att man inte hört den kan faktiskt vara att den är helt fel...

När nya originella koncept gärna belönas med både prestige och forskningsanslag kan det förstås vara frestande att satsa på just sådana – och att i värsta fall dölja resultat som talar emot konceptet. Lena Claesson-Welsh menar dock att det är mycket ovanligt med avsiktligt fusk inom forskningen. Hon har som sakkunnig varit med och utvärderat misstänkt forskningsfusk.

– Av det fåtal fall där det verkligen handlar om medvetet forskningsfusk så ser man att detta inte är något normalt beteende. Visst finns det de som är okunniga och dåliga på sitt jobb även inom forskningen, men väldigt få håller på med oredlighet medvetet.

BEUNDRAR VÅRDPERSONAL

Hon säger att även för henne är det förstås en drivkraft att få uppmärksamhet och uppskattning för sitt jobb. Men en starkare drivkraft är nyfikenheten, längtan efter att få svar på forskningsfrågorna och se bitarna falla på plats.

– Man kanske funderar och funderar ”vad fasiken gör det där proteinet?”. Och så börjar det äntligen klarna för mig och mina medarbetare och vi känner att vår tankemodell verkar stämma. Det är jättekul, då upplever jag en stark tillfredsställelse!

Att bli cancerforskare var inget som Lena Claesson-Welsh drömde om under uppväxten i Karlstad. Men hon kom i kontakt med Uppsala när hennes mamma, som var lärare, fortbildade sig där.

– Jag tyckte att Uppsala var den vackraste staden i världen, med domkyrkan och alla kastanjer!

Stiftsstadens skönhet var en starkt bidragande orsak till att hon valde att börja läsa medicin i Uppsala efter gymnasiet.

– Det betydde inte att jag nödvändigtvis ville bli läkare utan var ett utslag av min ambition. Jag ville spanna bågen.

Under termin 8 på läkarlinjen fick hon en möjlighet att göra ett laboratorieprojekt och fick upp ögonen för de enorma kliv framåt som molekylärbiologin just då tog.

– Det drog mig till sig! förklarar hon.

Hon pausade läkarstudierna och tillbringade fyra spännande år som doktorand på ett laboratorium som arbetade med transplantationsantigener. Därefter blev det post doc vid University of Chicago i en grupp som studerade virus och immunsvar.

Tillbaka i Sverige stod valet mellan att återvända till läkarlinjen eller att bli gruppleddare för en forskargrupp vid Ludwiginstitutet för cancerforskning i Uppsala. Det var först då hon slutligen övergav läkarplanerna.

– Läkaryrket är svårt och inrutat och handlar väldigt mycket om mötet med människor. Jag känner stor respekt och beundran för läkares professionalitet, säger hon.

– Själv valde jag till slut en annan väg, men under studierna hann jag jobba så pass mycket inom vården att jag känner en samhörighet när jag träffar vårdpersonal.

Lena Claesson-Welsh framhåller hur viktigt det är för henne som laboratorieforskare att ha möjlighet att samarbeta med dem som arbetar i den kliniska verkligheten.

– Det behövs för att vi på bästa sätt ska kunna utveckla grundforskningens resultat till nya bra behandlingar. Och för att vi ska kunna fånga upp patientnära forskningsfrågor.

– Tyvärr har läkare i dag väldigt lite tid till att tänka fritt, de är uppknutna av patientarbete och administration. Det gör att klinik och forskning inte kommer så nära varandra som skulle behövas. Det är en jätteförlust för alla, och inte minst för patienterna som inte får de bättre behandlingar som de skulle kunna få om läkares resurser användes mer effektivt.

”Tillsammans med många andra nya behandlingar och ny kunskap kan vi förhoppningsvis bidra till att cancer i framtiden blir en av alla kroniska sjukdomar som man kan leva med.”

TILLFREDSSTÄLLANDE ATT HA BIDRAGIT

Vid Ludwiginstitutet arbetade hon och hennes grupp med tillväxtfaktorer och mekanismerna för celltillväxt. Gruppen spelade en viktig roll i det banbrytande kunskapsbygge om receptortyrosinkinaser som satte fart då och som har resulterat i flera nya cancerbehandlingar. Forskningsmiljön var gynnsam och tempot var högt.

Det var arbetsintensiva år, då hon och maken Michael Welsh, professor i medicinsk cellbiologi, också fick sina två barn.

– Jag var lite orolig att inte klara att vara en bra mamma.

Vardagspusslet under småbarnsåren lades genom ett gott samarbete mellan de båda forskande föräldrarna.

– Vi hade ett schema och byttes av helt enkelt.

När hon samtidigt erbjöds en tjänst vid Karolinska Institutet och en på Rudbecklaboratoriet i Uppsala förblev hon världens vackraste stad trogen och valde den senare. Då arbetade hon redan med frågor om blodkärl i tumörer. Detta arbete har med tiden fått en allt tydligare koppling till att kunna förbättra för cancerpatienter och tidigare i år fick Lena Claesson-Welsh också Cancerfondens utmärkelse ”Årets cancerforskare 2017” för grundforskning som omsetts till lovande behandlingsidéer.

Hon har hunnit fylla 60 år och ser många bra saker med det.

– En är att jag har blivit lite bättre på att säga ifrån och att veta vilka uppdrag jag kan vara användbar till.

– Det är också roligt att ha varit med ett tag och ibland se att man har bidragit till att skapa ny kunskap. Det kan vara några meningar i en lärobok som visar att ”nu vet vi att så här är det”. Man har byggt något tillsammans med många andra i världen.

Hon hoppas få arbeta vidare med en forskargrupp av nuvarande storlek i ungefär tio år till.

– På den tiden skulle jag vilja hinna slutgiltigt visa att läckage från blodkärl har betydelse för cancerutveckling och ta fram behandlingar som stoppar läckage men inte dödar kärlet. Tillsammans med många andra nya behandlingar och ny kunskap kan vi förhoppningsvis bidra till att cancer i framtiden blir en av alla kroniska sjukdomar som man kan leva med.

TEXT: HELENE WALLSKÄR
FOTO: BJÖRN LEIJON



NAMN: Lena Claesson-Welsh

ÅLDER: 60 år

ARBETE: Professor i medicinsk biokemi, forskningsgruppledare vid Rudbecklaboratoriet, Uppsala.

FAMILJ: Gift med Michael Welsh. De har två vuxna barn.

FRITID: Läser, simmar och spelar tvärflojt i en liten kammarensemble. ”Men mitt främsta fritidsintresse är att någon gång få ha obunden tid, en dag som inte är uppknuten redan.”



EBMT 2017 visar på omvälvande kunskapsutveckling

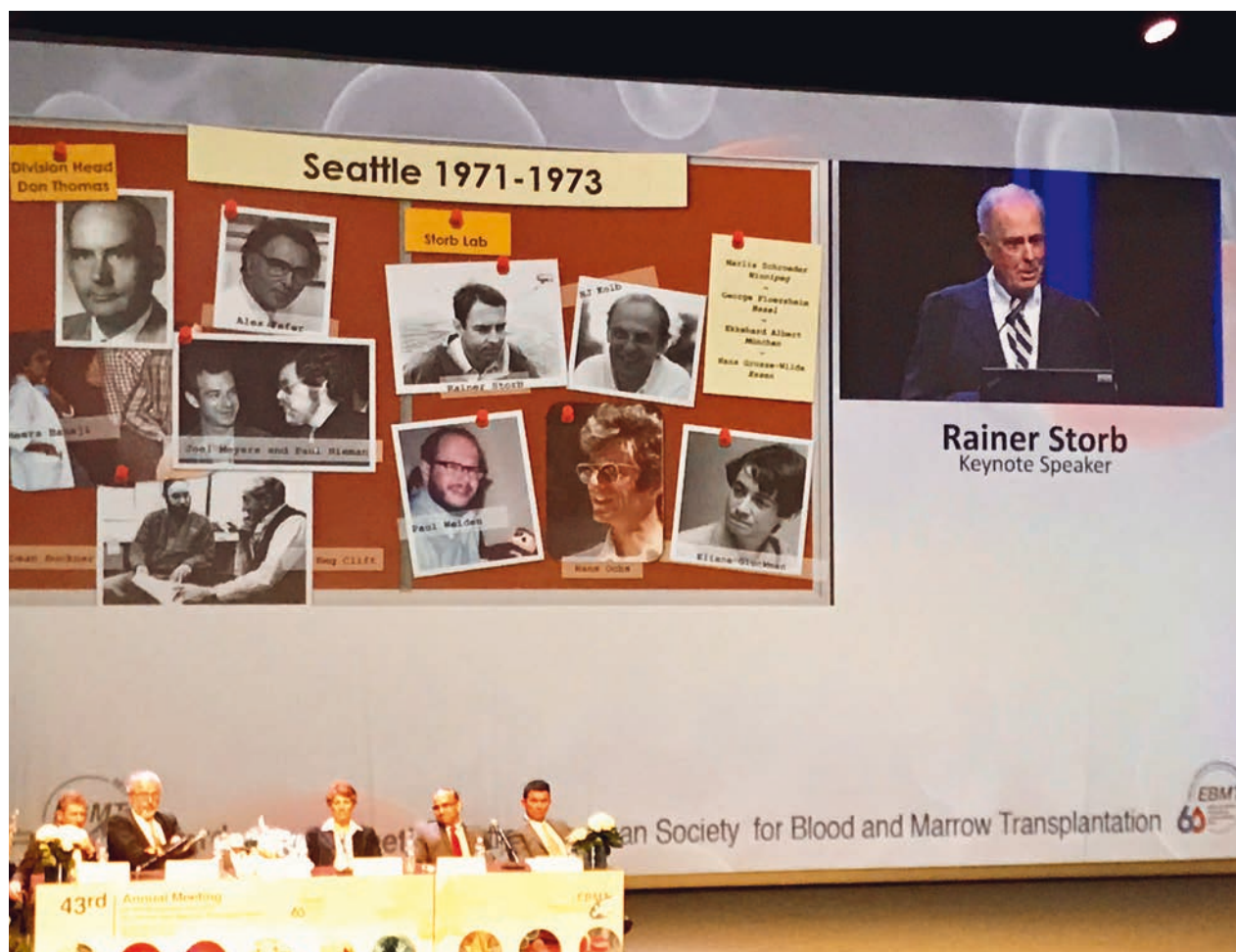
Cellterapi mot cancer kan fira 60 år

Just nu pågår en omvälvande kunskapsutveckling inom det tumörgenetiska området. Framtidens utmaning för transplantations- och cellbiologifältet blir att sätta detta i relation till immunsystemets komplicerade nätverk och den ständigt ökande kunskapen om nya immunsabset för att förstå hur tumören manipulerar immunförsvaret. Det skriver **Andreas Björklund**, Karolinska Institutet, i en översikt av några av de mest intressanta inslagen under årets EBMT-möte.

En tid då immunologiskt verksam cancerterapi har revolutionerat behandlingen av flera cancerformer var det fascinerande att delta på European Society for Blood and Marrow Transplantations (EBMT) årliga möte och höra en av benmärgstransplantationsmetodens pionjärer, Rainer Storb, Seattle, berätta om de första kliniska försöken med allogen benmärgstransplantation – för 60 år sedan.

Han berättade hur forskningsgruppen i Seattle bestående av Rainer Storb, Donnall Thomas och Bob Epstein genomförde patienternas helkroppsbestrålning (TBI) i en gammal nedlagd bunker från andra världskriget och hur de köpte säckar med cyklosporin i pulverform som de sedan doserade ut till patienterna. Det var tänkvärt att höra hur de hanterade det stora bakslaget som kom när en majoritet av patienterna visade sig få dödlig graft-versus-host disease (GVHD), hur de var nära att ge upp men fick nytt hopp när kunskapen om transplantationsantigenen (HLA) började utvecklas under 60-talet. De kunde sedan lägga den huvudsakliga grunden för dagens transplantationsprotokoll. De

utvecklade konditionering med fraktionerad TBI eller Busulfan i kombination med Cyklofosfamid, och GVHD-profylax med antitymocytglobulin (ATG), Methotrexat och Cyklosporin som används på samma sätt idag, 30–40 år senare. Detta avspeglar hur centrala deras upptäckter var, men också att det var betydligt lättare att använda obeprövade metoder på denna tid. Vi har ju idag ett helt annat regelverk inkluderande GCP och GMP vilket medför att vägen mellan idé och klinisk nytta blir mycket längre, men också betydligt säkrare både ur patientperspektiv och ur vetenskapligt perspektiv. En annan faktor som speglar transplantationsforskningen är att utvecklingen i huvudsak bedrivits som akademiska studier, utan större bidrag från läkemedelsindustrin, eftersom möjligheterna till kommersialisering tidigare varit små. Detta håller nu på att ändras i och med att nya preparat med immunologisk verkningsmekanism blir allt vanligare och intresset för cellterapi växer, även inom läkemedelsindustrin.



Rainer Storb höll en hedersföreläsning där han beskrev benmärgstransplantationens födelse för 60 år sedan. Det var teamet i Seattle som lade grunden för dagens transplantationsmetoder.

Årets EBMT-möte avspeglade den explosionsartade utveckling som pågår inom fälten tumörimmunologi och tumörgenetik. EBMT är det främsta europeiska mötet för att få ett kliniskt perspektiv på de senaste rönen och de studier som rör blodstamcellstransplantation (HSCT). Nedan följer utdrag från några delar av mötet som intresserat undertecknad:

HAPLOIDENTISK TRANSPLANTATION OCH CHECK POINT-INHIBITORS

EJ Fuchs och L Luznik, Baltimore, har utvecklat post-transplantationsprofylax mot GVHD med cyklofosamidpulsar transplanteringsdag 3 och 5 (PT-Cy), som slår ut de alloreaktiva T-cellerna mycket effektivt. Detta har möjliggjort betydligt säkrare transplantationer med haploidentisk donator (en missmatchad släkting) som kan användas när ett HLA-matchat syskon eller registerdonator saknas. De första studierna med PT-Cy mot AML antydde att cyklofosamid slog ut alloreaktiviteten alltför effektivt, vilket medförde att även transplantationens effekt mot sjukdomen (GVL-effekten) minskade, med en ökad återfallsfrekvens som följd. Då GVL-effekten tar längre tid att utveckla efter PT-Cy har man nu valt att undvika patienter med de typer av AML som har hög risk att återfalla tidigt efter transplantationen

och uppföljande studier har nu lett till bättre resultat. A Bacigalupo, Rom, presenterade data från en ny studie där nivåer för akut och kronisk GVHD, relapsrisk och total överlevnad nu närmar sig de som ses vid transplantation med obesläktad donator, vilket gör att man på sikt skulle kunna överväga att jämföra dessa två typer av transplantationer i randomiserade studier. L Luznik, presenterade data på mötet som visade att den totala mängden immunsuppression kan minskas genom användandet av PT-Cy.

S Jaiswal, New Delhi, presenterade en mindre retrospektiv klinisk studie där man använt haploidentisk transplantation med PT-Cy i kombination med check point inhibitor anti-CTLA4, som selektivt hämmar T-celler inkl Treg, men som har mindre effekt på NK-celler. Man kombinerade denna behandling med profylaktisk DLI efter transplantationen mot refraktär AML, ALL och NHL i 15 patienter. Även om det är svårt att dra slutsatser från ett så litet material var den kliniska effekten god med 11 överlevande patienter utan relaps 1 år efter transplantationen. NK-cellsrekonstitutionen var opåverkad under CTLA4-behandling, medan Treg var minskad. Förvånande nog var frekvensen för akut och kronisk GVHD låg (25 procent). CTLA4-behandling har en del autoimmuna sidoeffekter som inte redovisades specifikt, men om dessa skulle visa sig vara ac-

ceptabla skulle det vara av värde att använda CTLA4-antikropp för att förstärka effekten vid NK-cellerterapi.

Användandet av check point inhibitors, vars funktion är att släppa på den immunologiska hämningen, har annars visat sig vara problematiskt efter HSCT. Det presenterades flera exempel på att användandet av PD1-hämmare vid Hodgkin visat sig kunna orsaka en allvarlig GVHD, även om effekten mot grundsjukdomen ofta varit god. Här behövs fler studier för att veta hur vi skall använda dessa på bästa sätt utan att skada patienten.

DEN PERFEKTA TRANSPLANTATIONEN

Drömmen om att göra en HSCT där man separerar alla olika immunsubset i graftet för att sedan tillsätta dem i lagom doser och få total kontroll över transplantationen, är fortfarande långt borta, men den kom ett litet steg närmare när A Carotti i den italienska gruppen i Perugia, som drivs av A Velardi, presenterade en studie på äldre AML-patienter som inte tål myeloablativ konditionering. Man gav en reducerad konditionering följt av regulatoriska (FoxP3+) T-celler och 4 dagar senare en hög dos av CD34+ blodstamceller i kombination med en medelhög dos (CD3+) T-celler. Efter transplantationen var GVHD-frekvensen låg, trots att man inte gav immunsuppression, och efter 24 månader i medianuppföljningstid var 64 procent levande och leukemifria vilket får anses som mycket bra resultat för behandling av äldre med AML.

”Årets EBMT-möte avspeglade den explosionsartade utveckling som pågår inom fälten tumör-immunologi och tumörgenetik.”

CMV-PROFYLAX

Infektionsmonitoreringen och behandlingen har förbättrats successivt under det senaste decenniet och lett till ökad överlevnad efter HSCT, men under det senaste decenniet har utvecklingen stått relativt still. P Ljungman, Stockholm, presenterade resultat från en randomiserad dubbelblind fas III-studie där Letemovir ges profylaktiskt mot CMV under 100 dagar. Den visade mycket goda resultat när det gäller minskning av antalet kliniskt signifikanta CMV-infektioner och dessutom en klar fördel när det gäller total överlevnad efter 6 månader för gruppen som fick Letemovir. Preparatet hade dessutom en betydligt bättre biverkningsprofil än Ganciklovir, som används som förstahandspreparat idag.

POST TRANSPLANTATIONSINTERVENTION

Även om HSCT kan bota annars obotbar sjukdom är transplantationseffekten/GVL-effekten inte lika stark mot alla

blodcancertyper. Här finns utrymme för betydande förbättringar och de nya specifika småmolekyler som just nu utvecklas mot både tumörspecifika och immunologiska targets, till exempel tyrosinkinashämmare (TKI), proteasomhämmare, FLT3-inhibitorer, thalidomidanaloger, demetylerande och histonmodifierande preparat, kommer att vara extremt värdefulla att kombinera med HSCT för att minska relaps. Användningen av dessa före, under och efter transplantationen behöver utvärderas i separata studier då en utebliven effekt mot sjukdomen före HSCT inte med säkerhet betyder att effekten är dålig vid underhållsbehandling efter HSCT, och att en god effekt före HSCT inte måste betyda att det är lika bra efter HSCT då man måste utesluta att det ökar transplantationsrelaterad morbiditet eller minskar GVL-effekten.

De senaste resultaten med behandling mot FLT3-hämmare vid FLT3-ITD-positiv AML som orsakar en ökad frekvens av återfall, framförallt tidigt efter transplantationen, sammanfattades. Några studier av FLT3-hämmare pekar på att Midostaurin kan öka långtidsöverlevnaden om det ges vid konditionering i första linjens behandling, men inte om det ges i samband med behandling för relaps. Midostaurin och Sorafenib har också prövats i icke-randomiserade studier som underhållsbehandling efter HSCT och då visat sig minska relapsfrekvensen betydligt till nivåer som motsvarar AML utan FLT3-mutation.

Hypometylerande preparat (HMA) Azacytidin och Decitabin har visat sig effektiva för att reducera sjukdomsburden vid MDS och AML och är speciellt effektiva mot p53-muterad sjukdom som annars är svårbehandlad.

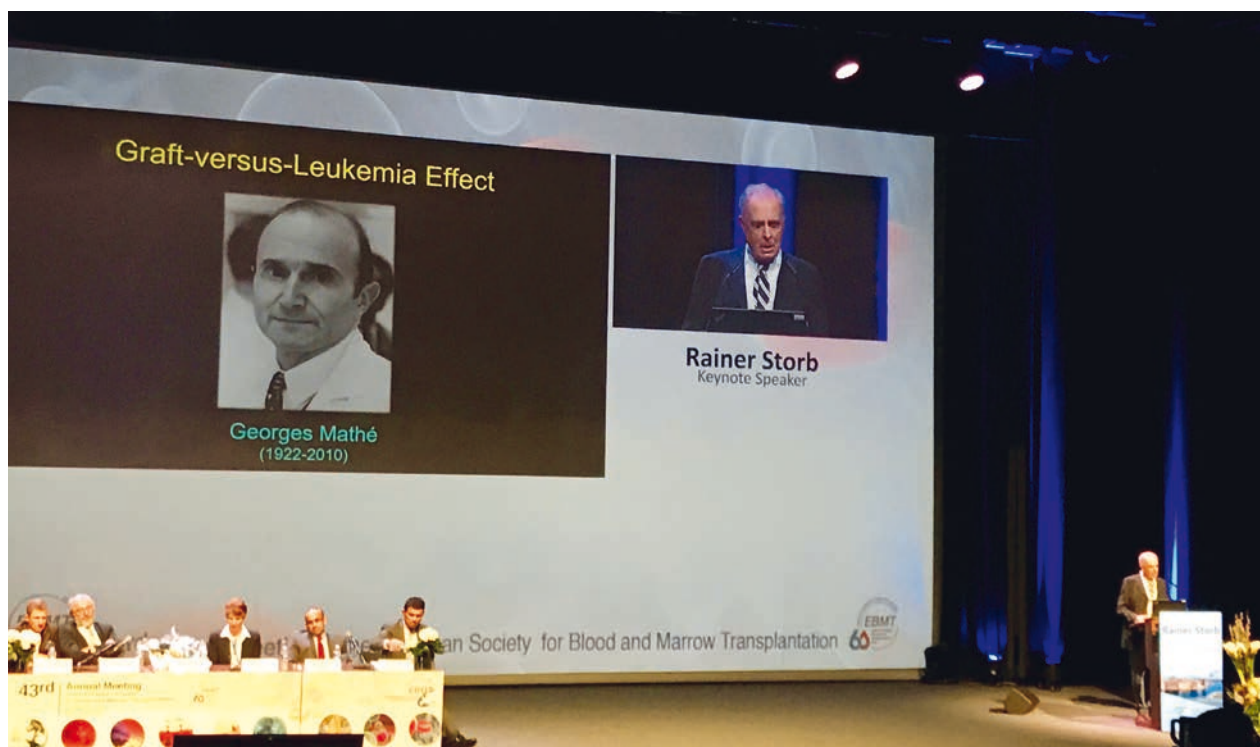
F Baron, Liège, hade studerat immunologin i mus där man ser att AZA ger en tydlig proliferation av Treg utan att påverka GVL-effekten. A Velardi har nyligen publicerat en studie där expanderade Treg visat sig effektiva att hämma GVHD med bibehållen GVL.

Detta kvarstår nu att visa i den kliniska verkligheten i människa där sambandet mellan minskad GVHD ofta visat sig vara kopplad till minskad GVL. I några första kliniska studier har man kombinerat donatorlymfocytinfusioner (DLI) med Azacytidin mot högrisk MDS och AML med god effekt, men det är osäkert om det är DLI eller Azacytidin som ger den största effekten.

H Dolstra, Nijmegen, som använder NK-celler expanderade från navelsträngsblod rapporterade om skillnader mellan Decitabin och Azacytidin, där Azacytidin hade större toxisk effekt på NK-celler än Decitabin in vitro. Decitabin hade något bättre avdödande funktion mot AML-blastar in vivo i mus och hade dessutom en aktiverande effekt på NK-celler med ökad cytotoxisk förmåga och ökad cytokinproduktion som följd, något som gör Decitabin attraktivt vid NK-behandling av AML/MDS.

NY KUNSKAP OM CELLTERAPI

Flera grupper hade undersökt donatorlymfocytinfusioner efter haploidentisk transplantation (Harbi S, Marseille och Bastos J, Paris) och funnit att dessa kan bidra till GVHD och ge GVHD i motsvarande grad som vid transplantation med obeskädd donator.



Georges Mathé, som lade grunden för transplantationsimmunologin som fält och definierade GVL-begreppet, var en av toppforskarna som framträdde på årets EBMT-möte.

Rapporterna om NK-cellsterapi var få men J Passweg's grupp i Basel rapporterade om en lyckad expansion av NK-celler som de kommer att använda mot myelom som är en annan sjukdom som visat sig vara känslig för NK-cellsbehandling.

U Köhl, Hannover, redogjorde för egna försök att skapa CAR-NK-celler med CD19 och CD123 som target. En första studie med CD19-CAR NK har startats i USA/Singapore.

En annan metod, som först testades i Kina, och som rönt stor uppmärksamhet på ASH för ett par år sedan, är så kallad mikrotransplantation där man ger infusioner från haploidentiska (HLA-mismatchade) lymfocyter direkt efter den sedvanliga cytostatikaterapi vid AML, där man sett en viss effekt trots att cellerna rejekteras snabbt. Effekten tros bero på att patientegna tumörspecifika T-celler stimuleras. JR Cabrera, Madrid, presenterade här data från en spansk studie med äldre AML- och MDS-patienter som var lämpliga för transplantation. Toxiciteten var låg och överlevnaden 40 procent efter två år i en annars svårbehandlad grupp. En världsomspännande randomiserad studie är på gång för att påvisa hur bra effekten av mikrotransplantation är. Båda ovanstående studier visar på vikten av att titta på effekter i hela immunsystemet vid immun-/cellterapi, då effekterna kan bero på flera samverkande immunologiska faktorer och inte enbart av en direkteffekt av den infunderade komponenten.

En intressant studie av L Ruggeri visade att beta 2 mikroglobulin (B2M) kan ha en viktig roll för att stimulera återbildandet (immunrekonstitutionen) av B-, T- och dendritiska celler (DC). En effekt av ökad NK-cellsreaktivitet på grund av HLA-mismatch vid haploidentisk HSCT är att immunrekonstitutionen går snabbare och Ruggeri har nu i djurmodeller visat med blockerande siRNA och knockout av B2M att NK-cellerna kan stimulera DC att producera B2M och därigenom snabba på rekonstitutionen.

De två sistnämnda studierna pekar på vikten av att studera effekten på hela nätverket av immunceller och inte bara fokusera på de celler som tillförts då nettoeffekten kan resultera i oväntade resultat.

Sammanfattningsvis pågår just nu en omvälvande kunskapsutveckling inom det tumör genetiska området. Framtidens utmaning för transplantations- och cellbiologifältet blir att sätta detta i relation till immunsystemets komplicerade nätverk och den ständigt ökande kunskapen om nya immunsobset för att förstå hur tumören manipulerar immunförsvaret. Med nya metoder för att bearbeta stora mängder flödesdata kommer vi förhoppningsvis i framtiden att kunna förstå exakt vilka immunceller vi ska använda vid olika tillfällen och därigenom maximera GVL, minimera GVHD och infektioner. Jag ser fram emot denna spännande utveckling och framtida EBMT där denna kunskap om-sätts i praktiken.

ANDREAS BJÖRKLUND, MD, PHD, SPECIALIST VID TRANSPLANTATIONSSEKTIONEN, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH CENTRUM FÖR INFektionsMEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, ANDREAS.BJORKLUND@KI.SE



NT-rådet rekommenderar landstingen
att använda Kyprolis i kombination med dexametason³

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis® (carfilzomib)

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

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

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

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

- NT-rådet har publicerat positiv rekommendation gällande Kyprolis® i kombination med dexametason.
- TLV har på uppdrag av NT-rådet gjort en bedömning av kostnadseffektiviteten för Kyprolis i kombination med dexametason som ges i doseringen (56 mg/m², maxdos 123 mg) vilken ligger till grund för uppdateringen av denna rekommendation.
- NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett avtal innebärande en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis® i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m², maxdos 123 mg.
- NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis® i kombination med dexametason.
- Läs mer på [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

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

Kyprolis®
(carfilzomib)

Kyprolis® (carfilzomib) R, 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 dec 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) [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

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

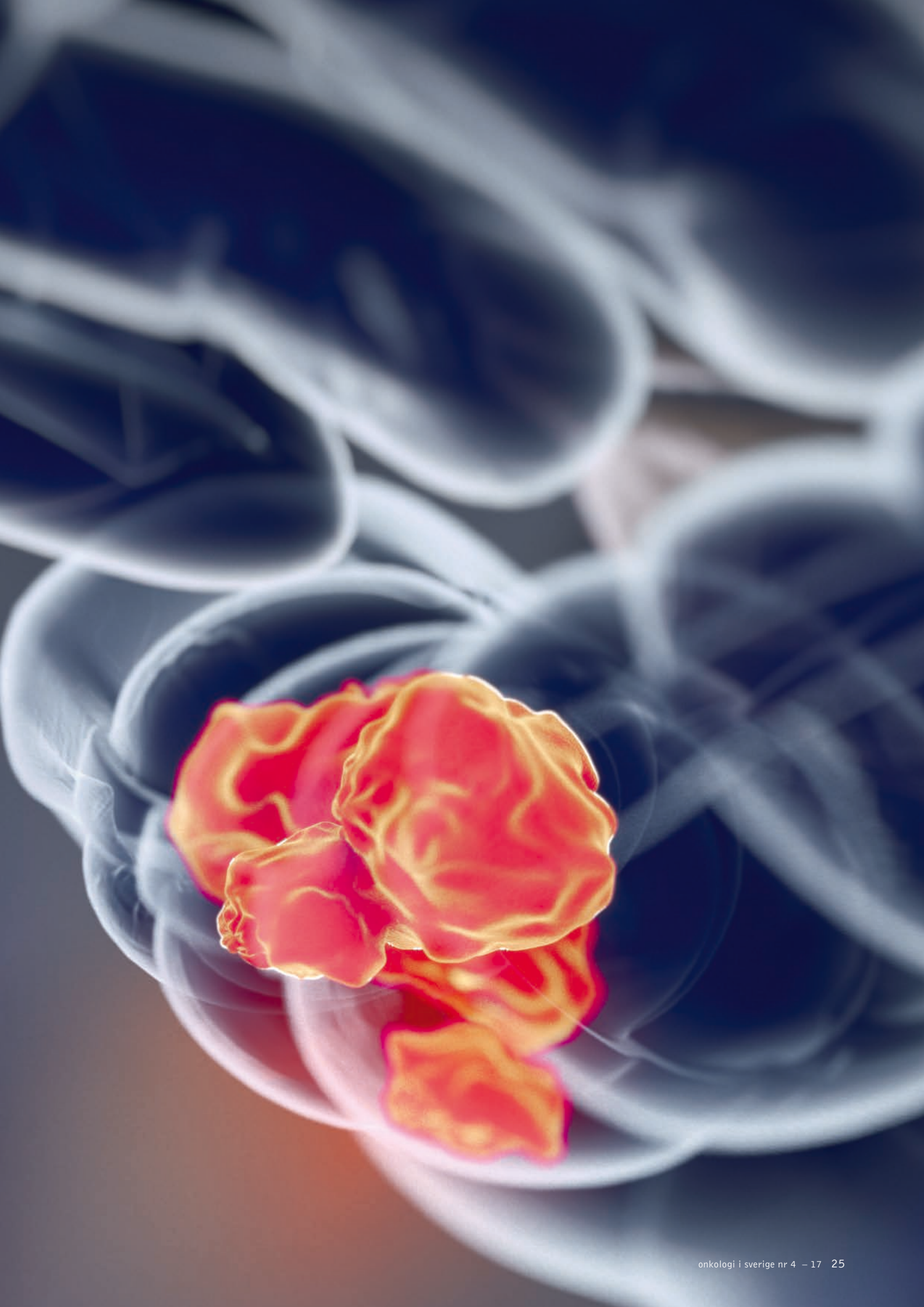
*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0417-047885

ONKOLOGISKT SÄKERT^{och} FÄRRE KOMPLIKATIONER

med fördröjning av kirurgi efter strålbehandling
hos patienter med **REKTALCANCER**

Sannolikt kommer det vi idag betraktar som standardbehandling vid rektalcancer att ändras inom fem till tio år. Konventionell kemoradioterapi kan komma att ersättas med terapier där syftet är att behandla mikroskopisk fjärrspridning före operation. Här sammanfattar specialistläkare **Johan Erlandsson** och professor **Anna Martling** vid Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet en tvåårsuppföljning av Stockholm III-studien. Slutsatsen är att fördröjd kirurgi ger färre komplikationer och bibehållit onkologiskt resultat. I en framtid, skriver de båda, skulle intervallet kunna utnyttjas för att optimera situationen för patienten, eventuellt tillägg av annan onkologisk behandling samt för att identifiera patienter med mycket gott behandlingssvar där kirurgi helt kan undvikas.



Sverige insjuknar årligen drygt 2 000 personer i rektalcancer. De senaste decennierna har omhändertagandet av rektalcancerpatienter förbättrats bland annat genom införandet av den kirurgiska TME-tekniken (total mesorectal excision), som innebär att rektum borttages tillsammans med de lokala lymfkörtlarna i anatomiska plan, samt tillägg av neoadjuvant strålbehandling. Överlevnaden har förbättrats och idag är den relativa 3-årsöverlevnaden för patienter med icke-metastaserad sjukdom över 90 procent.¹ För att kunna erbjuda rätt behandling värderas sjukdomens lokala utbredning med MR-undersökning av lilla bäckenet samt eventuell fjärrspridning med CT-thorax och buk. Den lokala utbredningen av tumören leder till klassificering i tre grupper, ”good-bad-ugly”.² Tillsammans med den kliniska bedömningen av patienten kommer indelningen sedan att ligga till grund för den multidisciplinära konferensens behandlingsförslag, vilket baserar sig på det svenska vårdprogrammet för tjock- och ändtarmscancer. Sammanfattningsvis innebär det att patienter med tumörer som klassificeras som ”good” det vill säga T1-T2, (vissa T3), N0, utan hotad mesorektal fascia (MRF-) inte kommer att erbjudas neoadjuvant behandling utan behandlas med enbart kirurgi. Patienter med ”bad” tumörer; T3/T4a(b), N1/N2, MRF- erbjuds preoperativ strålbehandling med 5x5 Gy med operation inom en vecka. Patienter med ”ugly” tumörer; T4, eller tumörer med hotad MRF (MRF+) erbjuds konventionell kemoradioterapi. Syftet med denna preoperativa behandling är således främst att minska risken för lokalt återfall hos patienter med medeltill hög risk för detta.^{3,4}

FÖRDRÖJD KIRURGI – ETT ALTERNATIV

En vanlig fraktionering i Sverige är 5 x 5 Gy med operation nästkommande vecka (SRT). Ett möjligt alternativ till detta skulle kunna vara att istället fördröja kirurgin 4-8 veckor med syfte att låta tumören krympa ihop och på så sätt underlätta kirurgi (SRT-delay). Ett tredje alternativ som i synnerhet använts internationellt är att ge mindre fraktioner under en längre tid, 25 x 2 Gy, med operation efter 4-8 veckor (LRT-delay). I

Sverige behandlas över 60 procent av patienterna med rektalcancer med preoperativ strålbehandling och det är alltså väl etablerat. Den optimala fraktioneringen och tiden mellan strålbehandling och operation är dock inte avgjord. Stockholm III-studien designades för att svara på några av dessa frågor. Här presenteras en sammanfattning av resultaten där samtliga patienter har följts i minst två år.

”I Sverige behandlas över 60 procent av patienterna med rektalcancer med preoperativ strålbehandling och det är alltså väl etablerat.”

METOD OCH KRITERIER

Mellan 1998 och 2013 rekryterades 840 patienter på 18 svenska sjukhus. Inklusionskriterierna var primärt resektabelt, px-verifierat, adenokarcinom i rektum, planerat för abdominell operation, utan tecken på fjärrspridning samt utan samtidig allvarlig kardiovaskulär sjukdom. Patienterna randomiserades mellan

1. SRT, 5x5 Gy med operation inom 1 vecka

2. SRT-delay, 5x5 med operation efter 4-8 veckor

3. LRT-delay, 25 x 2 Gy med operation efter 4-8 veckor

Inkluderande center kunde välja mellan att randomisera mellan de tre alternativen eller endast mellan SRT och SRT-delay. Operation skedde antingen med låg främre resektion, rektumamputation eller Hartmans operation. Antibiotika och tromboprofylax gavs enligt rutin på opererande sjukhus.

Primärt utfallsmått var tid till lokalrecidiv och sekundära utfallsmått var recidivfri överlevnad (RFS), total överlevnad (OS), postoperativa komplikationer och död, frekvens reoperationer, strålningstoxicitet och andel sfinkterbevarande ingrepp. Studien designades

som en non-inferior-studie där experimentarmen (SRT-delay) inte ansågs vara sämre än standardarmen (SRT) när en hasardkvot på 1,7 kunde uteslutas avseende det primära utfallsmåttet. Detta var beräknat utifrån tidigare studier där frekvensen lokalrecidiv var 15 procent. Det insågs dock relativt tidigt att lokalrecidivfrekvensen skulle komma att bli lägre och man uppdaterade protokollet samt införde att livskvalitet

skulle analyseras som ett sekundärt utfallsmått. Alla analyser utfördes enligt intention-to-treat.

Patienterna har följts i Svenska kolorektalcancerregistret. Patientansvarig läkare har rapporterat in data vid minst 1, 3 och 5 år. Data på recidiv och komplikationer har validerats mot patientjournaler.

För att inte introducera störfaktorer och för att kunna göra en rättvis jämförelse valdes att presentera resultaten i den trearmade randomiseringen separat och göra en sammanslagning av data avseende SRT och SRT-delay från den två- och trearmade randomiseringen.

RESULTAT

Samtliga patienter har följts i minst två år efter randomisering med medianuppföljningstid på 5,2 år (IQR 3,7–6,1 år). Basala patientkaraktäristika var väl balanserade i randomiseringsarmarna, men en större andel av höga tumörer (>10 cm från anal verge) fanns i LRT-delay, vilket resulterade i en högre andel främre resektioner i den armen, se tabell 1. Adjuvant kemoterapi gavs till 34 procent av patienterna i (y)pStage III (data tillgängligt efter 2007) och skiljde sig inte mellan armarna. Akut strålningstoxicitet definierades som inläggning på sjukhus till följd av strålbi-verkan mellan strålstart och operation. I grupperna med väntan till kirurgi var

OPDIVO (nivolumab)

NT-RÅDET REKOMMENDERAR OPDIVO ENLIGT INDIKATION VID BEHANDLING AV HUVUD- OCH HALSCANCER AV SKIVEPITELTYP (SCCHN)¹



OPDIVO som monoterapi vid behandling av
huvud- och halscancer av skivepiteltyp (SCCHN)
hos vuxna som progredierat under eller efter
platinumbaserad behandling.

OPDIVO – MER ÄN FÖRDUBBLAD 18-MÅNADERS ÖVERLEVAD JÄMFÖRT MED PRÖVARENS VAL²

OPDIVO – PATIENTERNA UPPLEVER FÖRBÄTTRAD LIVSKVALITÉ JÄMFÖRT MED PRÖVARENS VAL^{1,2,*}

Allmän hälsa/livskvalité: OPDIVO 7,7 månader jämfört med prøvarens val, 3,0 månader
(HR: 0,4 (95% CI))³

¹ www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/

² OPDIVO produktresumé.

³ Harrington K, et al. Patient-Reported Outcomes in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Nivolumab or Investigator's Choice: CheckMate 141. Oral presentation ESMO 2016, LBA4.

* Patientrapporterade utfallsmått ska med anledning av den öppna studiedesignen tolkas med försiktighet.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering: OPDIVO som monoterapi:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **OPDIVO i kombination med ipilimumab:** 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

- avancerad njurcancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

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 och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 2 juni 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE AUG 2017 15065E17PR04847-01

OPDIVO
(nivolumab)

	Tre-armad randomisering			Två-armad randomisering	
	SRT (n=129)	SRT-delay (n=128)	LRT-delay (n=128)	SRT (n=228)	SRT-delay (n=227)
Ålder (år)	67 (62-74)	67 (62-75)	66 (61-73)	67 (61-74)	67 (61-74)
Kön					
Man	81 (63%)	79 (62%)	73 (57%)	137 (60%)	134 (59%)
Kvinna	48 (37%)	49 (38%)	55 (43%)	91 (40%)	93 (41%)
Höjd					
0-5 cm	50 (39%)	57 (45%)	31 (25%)	78 (34%)	68 (30%)
6-10 cm	49 (38%)	49 (39%)	60 (48%)	91 (40%)	95 (42%)
11-15 cm	30 (23%)	21 (17%)	35 (28%)	58 (26%)	63 (28%)
Operationstyp					
Främre resektion	79 (61%)	68 (53%)	93 (72 %)	139 (61%)	136 (60%)
Rektum- amputation	47 (36%)	53 (41%)	24 (19%)	75 (33%)	79 (35%)
Hartmanns	3 (2%)	6 (5%)	8 (6%)	14 (6%)	12 (5%)
Lokal excision	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Ingen resektion	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Stadium					
I *	38 (29%)	55 (43%)	37 (29%)	58 (26%)	83 (36%)
II	43 (33%)	31 (24 %)	46 (37%)	75 (33%)	55 (24%)
III	48 (37%)	31 (24%)	37 (30%)	86 (38%)	76 (34%)
IV	0 (0%)	7 (6%)	5 (4%)	7 (3%)	6 (3 %)
Stadium x	0 (0%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	6 (3%)
Data är median (IQR) eller n(%). SRT= 5 Gy x 5 kirurgi inom en vecka. SRT-delay = 5 Gy x 5, operation efter 4-8 veckor. LRT-delay = 2 Gy x 25 operation efter 4-8 veckor *Inkluderar patienter med komplett respons					

Tabell 1: Patientkaraktäristika, operationstyp och postoperativt stadium hos samtliga patienter, ordnade efter allokerad behandling.

”Således förefaller det onkologiskt säkert i denna studie att vänta med kirurgin efter kort strålbehandling. SRT-delay har också utvärderats retrospektivt hos patienter som inte var i skick för kirurgi eller kemo-radiobehandling och man har visat att strålregimen är säker och tolereras väl.”

det ingen skillnad i inläggningsfrekvens (SRT-delay; 23 st (7 %) vs. LRT-delay; 6 st (5 %). 1 patient (<1%) som randomiserades till SRT fick läggas in till följd av strålningsbiverkan. Det är dock inte förväntat att man hinner utveckla tecken på strålningstoxicitet i SRT-armen eftersom målorganet opereras bort inom en vecka.

TREARMAD RANDOMISERING

Totalt randomiserades 385 patienter till SRT (129 patienter), SRT-delay (128 patienter) och LRT-delay (128 patienter). Det förelåg ingen skillnad avseende kumulativ incidens av lokalrecidiv eller metastaser. Både sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad var lika i de tre armarna vid uppföljningens slut. Vid fem år var RFS 65 % (95% CI 56–73) i SRT, 64 % (54–71) in SRT-delay och 65% (56–73) i LRT-delay, se figur 1. Det var färre postoperativa komplikationer i armarna med väntan till kirurgi än i SRT, men statistisk signifikans uppnåddes inte, se tabell 2.

POOLAD JÄMFÖRELSE MELLAN SRT OCH SRT-DELAY

Totalt randomiserades 712 patienter till SRT (357 patienter) och SRT-delay (355 patienter). Mediantiden till kirurgi från strålstart var 8 dagar (IQR 7-10) i SRT och 45 dagar (IQR 42-51 dagar) i SRT-delay. Ingen skillnad i kumulativa incidensen av lokalrecidiv eller metastaser fanns och inte heller i sjukdomsfri eller total överlevnad. Vid femårsuppföljning var RFS 65 % (95 % CI 60–70) i SRT och 68 % (62–73) i SRT-delay, se figur 2. Det var signifikant lägre andel postoperativa komplikationer i SRT-delay jämfört med SRT både avseende total andel komplikationer, men också avseende de kirurgiska komplikationerna (se tabell 3).

DISKUSSION

I den här randomiserade multicenterstudien lottades patienter till antingen 5x5 Gy med direkt operation, 5x5 Gy med fördröjd kirurgi eller 25x2 Gy med fördröjd operation. De onkologiska utfallen avseende kumulativ incidens av lokalrecidiv, metastaser och överlevnad ansågs likvärdiga mellan armarna. Det var färre postoperativa komplikationer om kirurgin fördröjdes med 4–8 veckor

VÅRT GEMENSAMMA MÅL: BESEGRA CANCER.



På AbbVie arbetar vi med att bygga relationer med sjukvårdspersonal, patienter, intresseorganisationer, hälso- och sjukvårdsmyndigheter, läkemedelsföretag samt med dem som betalar medicinerna och vården. Varför? Jo, vi förstår att insatserna från en enskild person eller ett enskilt företag inte räcker för att bekämpa cancer.

Genom forskning och gemensamma insatser förstår vi cancersjukdomarna och deras förlopp bättre och kan därför utveckla nya behandlingar som förändrar och förbättrar cancervården.

LÄS MER OM VÅRA SAMARBETEN PÅ ABBVIE.SE

MÄNNISKOR. MEDKÄNSLA. MÖJLIGHETER.

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600. www.abbvie.se
SEOTH160432a

	Tre-armad randomisering			
	SRT (n=129)	SRT-delay (n=128)	LRT-delay (n=128)	P
Lokalrecidiv				
Totalt antal	3	4	7	
HR (90% CI)	1.00 (ref)	1.44 (0.41-5.11)	2.24 (0.71-7.10)	0.48
Fjärrmetastaser				
Totalt antal	30 (23%)	38 (30 %)	35 (27 %)	
HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.40 (0.84-2.18)	1.20 (0.74-1.96)	0.40
Överlevnad				
Antal döda	51	43	49	
OS HR (95% CI)	1.0 ref	0.81 (0.53-1.24)	0.94 (0.63-1.40)	0.62
Antal recidiv eller död	61	54	58	
RFS HR (95% CI)	1.0 ref	0.93 (0.64-1.35)	0.99 (0.68-1.42)	0.92
Komplikationer				
Någon postoperativ komplikation	65 (50%)	48 (38 %)	50 (39 %)	
OR (95% CI)	1.0 ref	0.59 (0.36-0.97)	0.63 (0.38-1.04)	0.075
Någon kirurgisk komplikation	40 (31 %)	33 (26 %)	30 (23 %)	
OR (95% CI)	1.0 ref	0.77 (0.49-1.33)	0.68 (0.39-1.18)	0.38
Reoperation	11 (11 %)	7 (7 %)	7 (7 %)	
OR (95 % CI)	1.0 ref	0.64 (0.24-1.73)	0.63 (0.23-1.68)	0.56
RFS = Recidivfri överlevnad, OS = Totalt överlevnad, OR = odd kvot, HR = hazard kvot				

Tabell 2: Onkologiskt utfall och komplikationer i den tre-armade randomiseringen.

efter 5x5 Gy. I armar med väntan till kirurgi sågs inläggningskrävande strålningstoxicitet i cirka 6 procent.

Således förefaller det onkologiskt säkert i denna studie att vänta med kirurgin efter kort strålbehandling. SRT-delay har också utvärderats retrospektivt hos patienter som inte var i skick för kirurgi eller kemoradiobehandling och man har visat att strålregimen är säker och tolereras väl.^{5,6} Potentiella svagheter med studien är lång inklu-

sionstid med effekten att behandlings-traditioner och preoperativ utredning till viss del kan ha ändrats över tiden, den skillnaden är dock lika i alla armarna och jämförande analyser påverkas inte, men resultaten riskeras att spädas ut. På grund av generellt förbättrade resultat för patienter med rektalcancer var det totala antalet lokalrecidiv väldigt få, motsvarande cirka tre procent vid uppföljningstidens slut, vilket gjorde att non-inferior-marginalen avseen-

de primära utfallsmåttet höjdes. För de sekundära utfallsmåttens ansågs dock SRT-delay inte vara sämre än SRT eller LRT-delay.

Andra fördelar med att fördröja kirurgin efter strålbehandling är att det finns möjlighet till komplett respons av tumören, vilket i sin tur öppnar upp för en helt organbevarande behandling. I Stockholm III-materialet har en tidigare interimsanalys visat att det sker i upp till 12 procent av patienterna.⁷ Ytterligare fördelar är att det finns tid för att optimera patienten till exempel avseende andra sjukdomar, initiera rökavvänjning eller optimera nutritionsstatus, allt för att förbättra operationsutfallet. För kirurgen ges tid att planera för optimal operationsmetod beroende på förutsättningar – öppen, laparoskopisk eller robotassisterad. Ett argument mot att fördröja kirurgin efter strålbehandling är att patienter som är aktuella för adjuvant (postoperativ) cytostatika kommer få den uppskjuten 4–6 veckor. Evidensläget för värdet av adjuvant kemoterapi hos patienter med rektalcancer som erhållit neoadjuvant behandling är fortfarande idag begränsat även om det finns indikationer på att vissa subgrupper av patienter sannolikt gagnas av detta.⁸ Endast 15 % av patienter inom Stockholm III-studien erhöj adjuvant cytostatika varför den aktuella studien inte kan besvara huruvida denna fördröjning av behandlingsstart har betydelse för onkologiskt utfall. Studier pågår inom området och selektionen av patienter till behandling är en utmaning.

För patienter med mer avancerad sjukdom där kemoradioterapi är indicerat öppnar de här resultaten för att kunna kombinera 5x5 Gy med konsoliderande kemoterapi enligt protokoll som har prövats i RAPIDO-studien.⁹ Resultaten från denna är att vänta 2019. I en polsk studie som randomiserade patienter mellan 5x5 Gy och tre månaders neoadjuvant kemoterapi eller konventionell kemoradioterapi visade att den lokala tumöreffekten var likvärdig men med mindre toxicitet och en bättre total överlevnad för 5x5 Gy med konsoliderande neoadjuvant kemoterapi.¹⁰

Sannolikt kommer det vi idag betraktar som standardbehandling vid

"Andra fördelar med att fördröja kirurgin efter strålbehandling är att det finns möjlighet till komplett respons av tumören, vilket i sin tur öppnar upp för en helt organbevarande behandling."

rektalcancer att ändras inom de kommande 5–10 åren. Med argumentet att man kan uppnå komplett tumörregression även med kort strålbehandling och väntan, kan man argumentera att fler skall strålas, å andra sidan kommer då patienter att överbehandlas med risk för långsiktigt sämre funktion tillsammans med risk för andra biverkningar. Konventionell kemoradioterapi kan komma att ersättas med terapier där syftet är att behandla mikroskopisk fjärrspridning före operation. Huruvida vi ska överge 5x5 med direktopera-

tion med företräde för fördröjd kirurgi för alla patienter återstår att se. Patienter med rektalcancer där rekommendationen är 5x5 Gy med direktoperation bör idag alltid informeras om alternativet med fördröjd kirurgi. För att garantera att resultaten från den här studien är generaliserbara måste en introduktion av den nya behandlingsmetoden införas kontrollerat och följas noggrant vilket nu genomförs inom flera regioner i Sverige. Samtliga patienter måste registreras i Svenska kolorektalcancerregistret och uppföljande studier måste

göras. Under de kommande åren är ytterligare analyser planerade och resultat från studien att vänta. Närmast kommer data från subgruppsanalyser att presenteras avseende postoperativa komplikationer och väntan till kirurgi, med syfte att identifiera grupper med särskilt stor vinst av att fördröja kirurgin. Vidare kommer effekten av fördröjd kirurgi på tumörregression till kirurgi att analyseras. Arbete att analysera livskvalitet i samtliga randomiseringsarmar är igångsatt och insamling av data pågår.

REFERENSER

1. Regionalt Cancercentrum N. Rektalcancer - Nationell Kvalitetsrapport för år 2015 från Svenska Kolorektalcancerregistret. Umeå; 2016.
2. Blomqvist L, Glimelius B. The 'good', the 'bad', and the 'ugly' rectal cancers. Acta Oncol 2008; 47(1): 5-8.

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

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



Erbitux® (cetuximab) (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 recidiverande och/eller metastaserande sjukdom. **Beredningsform och förpackningar:**

Erbitux 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

ERBITUX
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options



MERCK

Poolad jämförelse SRT vs SRT-delay			
	SRT (n=357)	SRT-delay (n=355)	P
Lokal recidiv			
Totalt antal	8	10	
HR (90 % CI)	1.00 ref.	1.30 (0.59-2.85)	0.58
Fjärrmetastaser			
Totalt antal	80	79	
HR (95 % CI)	1.00 ref.	1.00 (0.73-1.38)	0.98
Överlevnad			
Antal döda	110	108	
OS HR (95 % CI)	1.00 ref.	0.90 (0.70-1.15)	0.46
Totalt antal recidiv eller död	141	130	
RFS HR (95 % CI)	1.00 ref.	0.90 (0.69-1.18)	0.39
Komplikationer			
Någon postoperativ komplikation	188 (53 %)	144 (41 %)	
OR (95 % CI)	1.00 ref.	0.61 (0.45-0.83)	0.001
Någon kirurgisk komplikation	128 (36 %)	100 (28 %)	
OR (95 % CI)	1.00 ref.	0.70 (0.51-0.96)	0.03
Reoperation	43 (15 %)	37 (14 %)	
OR (95 % CI)	1.00 ref.	0.88 (0.55-1.41)	0.59
RFS = Recidivfri överlevnad, OS = Total överlevnad, OR = odds kvot, HR = hazard kvot			

Tabell 3: Onkologiskt utfall och komplikationer i den poolade jämförelsen.

JOHAN ERLANDSSON, SPECIALISTLÄKARE I KIRURGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, DOKTORAND VID KAROLINSKA INSTITUTET,
JOHAN.ERLANDSSON@KI.SE



3. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B, Stockholm Colorectal Cancer Study G. The Stockholm II trial on pre-operative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001; 92(4): 896-902.

4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 638-46.

5. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99(4): 577-83.

6. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87(3): 343-9.

7. Pettersson D, Lorinc E, Holm T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015; 102(8): 972-8; discussion 8.

8. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835-44.

9. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, et al. Short-course radiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 279.

10. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016.

ANNA MARTLING, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN
OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET,
ANNA.MARTLING@KI.SE



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

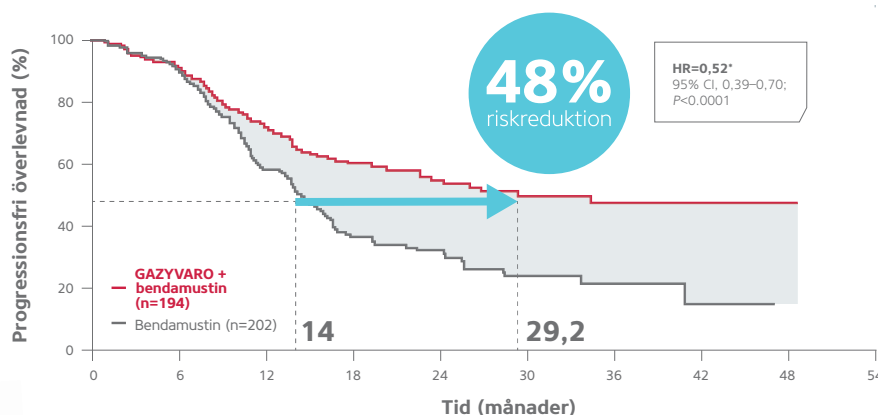
Ny behandlingsmöjlighet dubblar den progressionsfria överlevnaden.¹

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.



*Världsauktoritet om varför kemo-
radioterapi vid urinblåsecancer är
betydligt vanligare i **England***



I England används strålbehandling i kombination med cytostatika betydligt oftare än i Sverige som behandling för invasiv urinblåsecancer. Vid årets uro-onkologiska möte i Arild redogjorde Ananya Choudhury, onkolog vid Christie Hospital i Manchester, för evidens och erfarenheter för denna behandlingsform. Här följer ett referat av hennes föredrag.

Sverige betraktas i allmänhet strålbehandling för urinblåsecancer som sämre än cystektomi. Strålbehandling erbjuds därför huvudsakligen till patienter som inte bedöms klara ett omfattande kirurgiskt ingrepp. Av de drygt 150 patienter som år 2015 fick primär radikal behandling för urinblåsecancer i Sverige genomgick 85 procent cystektomi och 15 procent strålbehandling.

I vårt nationella vårdprogram från år 2015 står: "Patienter med muskelinvasiv blåscancer T2–T4a N0M0 bör erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling och radikal cystektomi (starkt vetenskapligt underlag)." Strålbehandling nämns inte i rekommendationsrutan för muskelinvasiv sjukdom. I ett senare avsnitt om strålbehandling anges dock att



Intensiva diskussioner karaktäriserar den uro-onkologiska mötesserien, så också under årets samling i skånska Arild. Här Karin Holmsten och Anders Ullén, Stockholm, samt Ann-Sofie Fransson, Gävle.

Radical therapy for muscle-invasive urothelial bladder cancer

Offer a choice of radical cystectomy or radiotherapy with a radiosensitiser to people with muscle-invasive urothelial bladder cancer for whom radical therapy is suitable. Ensure that the choice is based on a full discussion between the person and a urologist who performs radical cystectomy, a clinical oncologist and a clinical nurse specialist. Include in the discussion:

- the limited evidence about whether surgery or radiotherapy with a radiosensitiser is the most effective cancer treatment
- the benefits and risks of surgery and radiotherapy with a radiosensitiser, including the impact on sexual and bowel function and the risk of death as a result of the treatment.

Radical radiotherapy

Use a radiosensitiser (such as mitomycin in combination with fluorouracil or carbogen in combination with nicotinamide) when giving radical radiotherapy (for example, 64 Gy in 32 fractions over 6.5 weeks or 55 Gy in 20 fractions over 4 weeks) for muscle-invasive urothelial bladder cancer.

Utdrag ur NICEs riktlinjer för behandling av urinblåsecancer från år 2015.

”patienter som inte kan eller vill genomgå radikal cystektomi bör erbjudas strålbehandling som ett kurativt behandlingsalternativ (begränsat vetenskapligt underlag)” och att samtidig kemoterapi i så fall bör ges för att öka lokoregional kontroll och överlevnad (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

I England ser man annorlunda på detta. Enligt de engelska nationella riktlinjerna från National Institute of Health and Care Excellence (NICE) ska personer med muskelinvasiv urotelial blåscancer erbjudas ett informerat val mellan cystektomi och kemoradioterapi, det vill säga kurativt syftande strålbehandling kombinerad med läkemedel som ökar strålkänsligheten (se faktarutan). Samtliga patienter som är aktuella för kurativt syftande behandling remitteras till tertiärsjukhus och får där träffa såväl en ”cystektomist” som en strålbehandlande onkolog. Strålbehandlingen

ges antingen i 20 fraktioner till 55 Gy under 4 veckor eller i 32 fraktioner till 64 Gy under drygt 6 veckor.

Arrangörsggruppen för det årliga uro-onkologiska mötet i skånska Arild (se separat artikel här intill) tyckte att det skulle vara intressant att få höra om bakgrunden till varför de brittiska riktlinjerna skiljer sig så från de svenska, helst av någon med egen stor erfarenhet av kemoradioterapi vid blåscancer. De lyckades få en världsauktoritet på området till årets möte, onkologen Ananya Choudhury. Hon arbetar vid Europas största centrum för strålbehandling: det specialiserade cancersjukhuset Christie Hospital i Manchester. Vi ger här en sammanfattning av hennes föredrag och den efterföljande diskussionen, samt av en nyligen publicerad studie som jämförde effekten av cystektomi och kemoradioterapi.

s, cystektomi



Örebro

Totalt

ala, akad.

Västerås

4, 2015, 2016, 2017

oner



Tomas Jerlström, urolog i Örebro, presenterar komplikationsregistret för cystektomi.



Onkologerna Tanja Svalpenborg och Sofia Kjellström – två nöjda deltagare som passade på att utbyta erfarenheter.

KOMBINATION AV STRÅLBEHANDLING MED LÄKEMEDEL SOM ÖKAR STRÅLKÄNSLIGHETEN

Enligt riktlinjerna från NICE ska kurativt syftande strålbehandling vid muskelinvasiv blåscancer alltid ges tillsammans med en "radiosensitiser" (se faktaruta). Evidensen är god för att samtidig intravenös cytostatikabehandling ökar effekten av strålbehandling mot urotelial urinblåsecancer². Bäst evidens har kombinationen av fluorouracil och mitomycin-C, men vid Christie Hospital används intravenöst gemcitabine 100mg/m² en gång i veckan under strålbehandlingen. Valet av gemcitabin baseras på en meta-analys av observationsstudier³ och på den gynnsamma biverkningsprofilen. Det går bra att ge sedvanlig neoadjuvant cytostatika inför kemoradioterapi utan påtagligt ökad toxicitet.

Förutom cytostatika kan man även ge hypoximodule-rande behandling för att öka cancers strålkänslighet. I en brittisk randomiserad studie gavs intravenöst nikotinamid och inhalation av carbogen (98 procent syrgas och 2 procent koldioxid) tillsammans med strålbehandling, vilket ökade treårsöverlevnaden från 46 till 59 procent jämfört med strålbehandling utan tillägg⁴. Vid Christie Hospital ger man nikotinamid och carbogen till de patienter som inte skulle tåla cytostatika.

KEMORADIOTERAPI LIKA EFFEKTIVT SOM CYSTEKTOMI?

År 2007 påbörjades en randomiserad studie i Storbritannien, SPARE (Selective bladder Preservation Against Radical Excision), som skulle jämföra kemoradioterapi med cystektomi. Den fick tyvärr avbrytas år 2010, eftersom man endast hade lyckats inkludera 45 patienter. Ananya Choudhury menade att orsaken dels var att det var svårt att få patienter med en allvarlig cancersjukdom att acceptera att lot-

tas mellan två så olika behandlingar, dels att många urologer och onkologer ansåg att "deras" behandling var bättre än alternativet. Det finns däremot flera jämförande observationsstudier som talar för att kemoradioterapi har lika god effekt på cancerspecifik överlevnad som cystektomi². En meta-analys, omfattande 10 000 patienter som genomgått cystektomi och 3 000 som genomgått kemoradioterapi, visade till och med något högre cancerspecifik femårsöverlevnad efter kemoradioterapi⁵.

Bara ett par veckor före mötet i Arild publicerades en studie från Toronto, i vilken man hade matchat 56 patienter som fått kemoradioterapi för muskelinvasiv blåscancer med 56 patienter som hade cystektomerats för liknande tumörer¹. De som fick kemoradioterapi skulle ha en högst 5 cm stor singeltumör, ingen eller fokal carcinoma in situ, och ingen eller mild hydronefros. Strålbehandlingen gavs med IMRT till 46 Gy i 23 fraktioner mot blåsan och bäckenlymfkörtlar och ytterligare 20 Gy i 10 fraktioner mot tumörområdet. För att öka cancers strålkänslighet gavs samtidigt cisplatin 40 mg/m² intravenöst en gång i veckan. Efter i genomsnitt 4,6 års uppföljning hade 42 patienter dött, varav 26 i blåscancer (13 i vardera gruppen). Cancerspecifik och total överlevnad var närmast identiska i de båda grupperna med såväl univariat som multivariat analys. Återfall var däremot vanligare efter kemoradioterapi: 59 procent jämfört med 38 procent. Hälften av dem som fick återfall efter kemoradioterapi hade enbart lokalt återfall i blåsan; två tredjedelar av dessa behandlades med BCG eller transuretral resektion, medan en tredjedel (10 procent av samtliga strålbehandlade patienter) genomgick en sekundär cystektomi. Komplikationer och biverkningar beskrevs dessvärre inte, mer än att ingen hade cystektomerats för biverkningar efter strålbe-



**XOFIGO® (RADIUM-223) REKOMMENDERAS
I NATIONELLT VÅRDPROGRAM FÖR PROSTATACANCER 2017:
Xofigo® är ett rekommenderat behandlingsalternativ i första och
andra linjen för symtomatiska^a män med metastaserad kastrations-
resistent prostatacancer (mCRPC) med gott allmäntillstånd¹**

a. I ALSYMPCA-studien var 44 % av Xofigo-patienterna vs. 45 % i placebo milt symtomatiska = WHO smärtskala 0–1.²

Referenser: 1. Nationellt vårdprogram för prostatacancer, version 1.2, feb 2017, <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardprogram/> Nedladdat april 2017.
2. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol.* 2016;70(5):875-883.

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03. Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmastaser 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 spermatogenesis som är förknippade

med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo. **Kontraindikationer:** Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** Juni 2017. 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.08.2017.2876



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

 **Xofigo®**
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION



Arrangörsgruppens koordinatör, Monica Sandström från Institutionen för onkologi vid Umeå universitet – en verklig spindel i nätet för den uro-onkologiska mötessatsningen.

”Forskarna drog slutsatsen att väl selekterade patienter med muskelinvasiv blåscancer bör erbjudas kemoradioterapi som ett alternativ till cystektomi.”

handling. Forskarna drog slutsatsen att väl selekterade patienter med muskelinvasiv blåscancer bör erbjudas kemoradioterapi som ett alternativ till cystektomi.

BIVERKNINGAR EFTER KEMORADIOTERAPI

Biverkningar efter kemoradioterapi kommer främst från tunntarm och urinblåsa. Enligt Ananya Choudhury är allvarliga biverkningar ovanliga, men hon redovisade dem inte i detalj. De allra flesta patienter återfår god tarm- och blåsfunktion någon månad efter strålbehandlingen. Endast en patient, av flera hundra behandlade, på Christie Hospital har cystektomerats på grund av strålcystit. Om lymfkörtelstationerna inkluderas i strålfältet ökar tarmbiverkningarna. Eftersom det saknas evidens för att överlevnaden ökar om

man bestrålar lymfkörtelstationerna ger man vid Christie Hospital strålbehandling enbart mot urinblåsan.

LOKALT ÅTERFALL EFTER KEMORADIOTERAPI

På Christie Hospital följs patienterna med cystoskopi var tredje månad de första två åren, därefter med glesare intervall. Omkring en fjärdedel får ett lokalt återfall utan samtidig metastasering. Av dessa kan omkring hälften behandlas med transuretral resektion eller instillation med BCG, medan den andra hälften genomgår en sekundär (”salvage”) cystektomi. Totalt genomgår alltså 10–15 procent av patienterna en sekundär cystektomi efter kemoradioterapi. Ananya Choudhury visade resultat från en retrospektiv studie i vilken den cancerspecifika överlevnaden var lika hög efter sekundär cystektomi efter strålbehandling som efter primär cystektomi⁶.

VILKA PATIENTER LÄMPAR SIG FÖR KEMORADIOTERAPI?

Ananya Choudhury ansåg att strålbehandling är olämplig för personer som tidigare genomgått strålbehandling mot

Fredrik Liedberg, urolog i Malmö, diskuterar olika typer av urinavledning efter cystektomi.

Lundiana



Studer





Göran Holmberg, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, en av många erfarna experter som inte vill missa det uro-onkologiska mötet.

"Vår uppfattning är att de flesta mötesdeltagarna tyckte att kemoradioterapi borde användas oftare i Sverige, åtminstone för patienter som bedöms för gamla eller för sjuka i övrigt för att kunna genomgå en cystektomi."

bäckenet och för dem med tarmsjukdomar eller betydande miktionsbesvär. Hon tyckte däremot inte att vare sig låg eller mycket hög ålder är något hinder för kemoradioterapi. Helst bör tumörbördan minimeras med en maximal transuretral resektion, men hon bad sällan den inremitterande urologen om att komplettera resektionen av en stor tumör, eftersom detta vanligen fördröjde starten av strålbehandling allt för mycket.

Ibland hävdas att stora eller multipla tumörer, liksom hydronefros och utbredd carcinoma in situ, är faktorer som talar emot strålbehandling. Ananya Choudhury menade

dock att detta är negativa prognostiska faktorer snarare än prediktiva faktorer, och att det inte finns något som talar för att kemoradioterapi är sämre än cystektomi för personer med någon eller flera av dessa faktorer.

Forskning pågår om behandlingsprediktiva markörer, ett forskningsfält som Ananya Choudhury själv är aktiv inom. Till exempel kan expression av proteinet MRE11 och en 24-gen-signatur vägleda valet mellan cystektomi och kemoradioterapi^{7,8}, medan tumörnekros talar för att man ska välja hypoximodulerande behandling som tillägg till strålbehandlingen istället för cytostatika⁹.

EFTERFÖLJANDE DISKUSSION

Rent allmänt togs Ananya Choudhurys budskap väl emot. Vi diskuterade förutsättningarna för en internationell randomiserad studie för att jämföra effekter och bieffekter av cystektomi och kemoradioterapi. Ingen såg några etiska hinder för en sådan i Sverige, men när vi med handuppräkring sonderade intresset bland de närvarande urologerna att inkludera patienter i en sådan studie, var bara ett par händer uppe. Endast vid två av de representerade onkologiklinikerna på mötet används kemoradioterapi av och till för muskelinvasiv blåscancer. Vår uppfattning är att de flesta mötesdeltagarna tyckte att kemoradioterapi borde användas oftare i Sverige, åtminstone för patienter som bedöms för gamla eller för sjuka i övrigt för att kunna genomgå en cystektomi.



Ola Bratt, urolog i Cambridge, diskuterar med onkologen Ananya Choudhury från Christie Hospital i Manchester, efter hennes föredrag om kemoterapi vid muskelinvasiv blåscancer.

REFERENSER

Kulkarni GS et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol* 2017, e-publ 14 april.

Mirza A & Choudhury A. Bladder Preservation for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2016, 27:151-163

Caffo O et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol*. 2016, 121:193-198

Hoskin PJ et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010, 28:4912-8.

Arcangeli G et al. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodal treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015, 95:387-96

Addla SK et al. Long term survival outcome following radical cystectomy for TCC of the bladder - comparison between primary and salvage radical cystectomy. *J Urol* 2009 181, S633 (AUA Abstract)

Choudhury A et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res* 2010, 70:7017-26

Yang L et al. A Gene Signature for Selecting Benefit from Hypoxia Modification of Radiotherapy for High Risk Bladder Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2017, e-publ 11 april

Eustace et al. Necrosis predicts benefit from hypoxia-modifying therapy in patients with high risk bladder cancer enrolled in a phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 2013, 108:40-7

OLA BRATT, DOCENT, CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON, CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITAL, ENGLAND, OLA.BRATT@MED.LU.SE



ELISABETH ÖFVERHOLM, ÖVERLÄKARE I ONKOLOGI VID SAHLGRENSKA SJUKHUSET, GÖTEBORG, ELISABETH.OFVERHOLM@VGREGION.SE



FOTO: PER LINDSTRÖM

För 20 år sedan fick två engagerade doktorer och forskare en idé som bidragit till att utveckla ett gott samarbete mellan urologer och onkologer i Sverige. Urologen Jan-Erik Damber och onkologen Anders Widmark bjöd 1998 in till den första "Svenska Uro-Onkologiska uppdateringen om urologisk cancer".

Inspirerade av ett amerikanskt vetenskapligt möte med liknande inriktning ville de två kompisarna skapa ett forum där urologer/kirurger och onkologer kunde diskutera sådant de inte var överens om. Det första mötet blev konstruktivt och uppskattat så Anders Widmark och Jan-Erik Damber bestämde sig för att fortsätta. Under två decennier har de arrangerat den uro-onkologiska konferensen varje år i slutet av april. Inbjudan till mötet har skett via medlemsregistren hos Svensk Urologisk Förening (SUF) och Svensk Förening för Urologisk Onkologi (SFUO).

De senaste tio åren har mötet hållits i skånska Arild. (I en artikel här intill refererar Ola Bratt viktiga delar av årets möte.)



"Vi har aktivt gått in för att ta upp kontroversiella frågor", förklarar professor Anders Widmark, en av pionjärerna bakom den uro-onkologiska mötesserien.

Deras mötesidé har bidragit
till **BÄTTRE SAMARBETE**

– Vi har gått in för levande möten där det är tillåtet att avbryta föreläsarna med frågor och där det är högt i tak. Och jag tror att vi har lyckats bra med det, det visar utvärderingarna, säger professor Anders Widmark, Umeå universitet.

TAR UPP KONTROVERSIELLA FRÅGOR

Mötenas innehåll planeras av en grupp med tre onkologer och tre urologer. Allt sedan starten strävar arrangörerna efter att ta upp kontroversiella frågor, intressanta studier och nya, viktiga forskningsresultat när det gäller de fem uro-onkologiska cancersjukdomarna – prostatacancer, testikelcancer, penis-cancer, cancer i urinvägarna och njur-cancer.

– I början var två tredjedelar av deltagarna urologer och övriga onkologer. Men i takt med att möjligheterna till läkemedelsbehandling av dessa sjukdomar utvecklats, har fördelningen mellan de två specialistkategorierna blivit allt jämnare och i dag har vi lika många från båda grupperna, säger Anders Widmark.

Endast två framstående utländska föreläsare har funnits med i programmen, så tyngdpunkten ligger på att låta svenska experter tolka och presentera aktuell kunskap och att diskutera hur ny kunskap på bästa sätt ska användas i svensk vård vardag.

”Den här typen av möten har bidragit till att vi i Sverige har ett bättre samarbete mellan urologer och onkologer än vad som är fallet i många andra länder”, säger professor Jan-Erik Damber.





Föreläsningssalen är fylld till sista plats, men för en fyrbent vän finns alltid lite extra utrymme.

”Det har blivit ett respekterat möte som är förhållandevis praktiskt inriktat, men med en vetenskaplig grund.”

– Det har blivit ett respekterat möte som är förhållandevis praktiskt inriktat, men med en vetenskaplig grund, säger Anders Widmark.

Utvecklingen på det uro-onkologiska området har gått snabbt under de 20 år som de årliga mötena hållits. Många kontroversiella diskussioner har fått rum vid mötena. Det har handlat om skillnader i omhändertagandet i olika

delar av landet, om vilka behandlingsalternativ som är bäst, om hur patienterna bör informeras och mycket mer. Nationella vårdprogram har kommit och implementeringen diskuterats.

LETT TILL BÄTTRE SAMARBETE

Flera av de heta frågorna genom åren har gällt prostatacancer; Vilka behandlingsalternativ är bäst vid lokaliserad

prostatacancer? Hur ska man informera patienterna om de olika alternativen? Bör man införa screening för prostatacancer? Det har också kommit en rad nya läkemedel för just prostatacancer, vilket väckt frågor om vårdorganisation och ansvarsfördelning mellan urologer och onkologer.

– Vi har lyft sådana frågor om vem som ska göra vad vid mötena och det har varit väldigt välgörande för utvecklingen i Sverige, säger mötesseriens andre upphovsman Jan-Erik Damber, professor i urologi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

– Jag tror att detta har bidragit till att vi har ett bättre samarbete mellan urologer och onkologer än i många andra länder.

Jan-Erik Damber och Anders Widmark lämnar nu vidare huvudansvaret för de årliga uro-onkologiska uppdateringarna, men kommer självklart att vilja fortsätta att delta i mötena.

– Jag fortsätter väl tills de kastar ut mig, som Jan-Erik Damber formulerar saken.

De som tar över som mötesgeneraler är urologen Ola Bratt tillsammans med Jon Kindblom, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Ola Bratt, docent vid Lunds universitet och läkare vid Cambridge University Hospital, England, uttrycker stor uppskattning av företrädarnas insats.

– Det var framsynt av dem att se till att de här mötena kom i gång och blev en tradition. Samarbetet mellan onkologi och urologi som var viktigt redan för 20 år sedan är ännu viktigare i dag – och allt pekar på att den utvecklingen kommer att fortsätta, säger han.

– Modern cancerbehandling är mer och mer en fråga om multidisciplinärt samarbete, att samla kompetensen runt patienten. Detta samarbete kan ofta lösas på olika sätt och därför är det viktigt med forum där vi på nationell nivå kan diskutera oss fram till de bästa lösningarna. De uro-onkologiska uppdateringsmötena kommer därför att fortsätta att spela en viktig roll.

TEXT: HELENE WALLSKÅR
FOTO: PER LINDSTRÖM



NY INDIKATION inom HCC!

För patienter med levercellscancer (HCC) som progredierat på sorafenib.¹

STIVARGA® (regorafenib) – Öppnar för nya överlevnads- möjligheter

Andra linjens behandling
med signifikant överlevnads-
vinst (HR 0,63)²

STIVARGA är sedan tidigare godkänt
och subventionerat för mCRC och GIST

STIVARGA (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** STIVARGA som monoterapi 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. (F) - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. (F) - levercellscancer (HCC) som tidigare har behandlats med sorafenib. (EF) **Varning och försiktighet:** De *allvarligaste* biverkningarna hos patienter som fått STIVARGA är allvarlig leverskada, blödning, gastrointestinal perforation och infektion. De *vanligaste* observerade biverkningarna ($\geq 30\%$) hos patienter som fått STIVARGA är smärta, hand-fot-hudreaktion, asteni/trötthet, diarré, minskad aptit och minskat matintag, hypertension och infektion. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, 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, tel. 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** Augusti 2017. 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.08.2017.2892

Referenser: 1. STIVARGA produktresumé, januari 2017. 2. Bruix J, Qin S, Merle P, *et al*; on behalf of the RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published online December 5, 2016]. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.



SVÅR CANCERFORM SOM ÖKAR ÖVER VÄRLDEN

– *nu behövs nya strategier och mer grundforskning*

Möjligheterna att radikalt förbättra pankreascancers dystra prognos genom ytterligare förfining av kirurgiska metoder eller nya kombinationer av befintliga kemoterapier måste anses små. För att verkligen revolutionera pankreascancerfältet måste vi tillbaka till ritbordet och finna nya strategier och utnyttja andra sjukdomsmekanismer och på så sätt angripa nya patofysiologiska aspekter. Här finns alltså ett stort behov av grundforskning.

Det konstaterar ST-läkaren **Daniel Öhlund** och specialistläkaren **Christina Edwinsdotter Ardnor** vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå i denna brett upplagda state of the art-genomgång av området bukspottkörtelcancer.

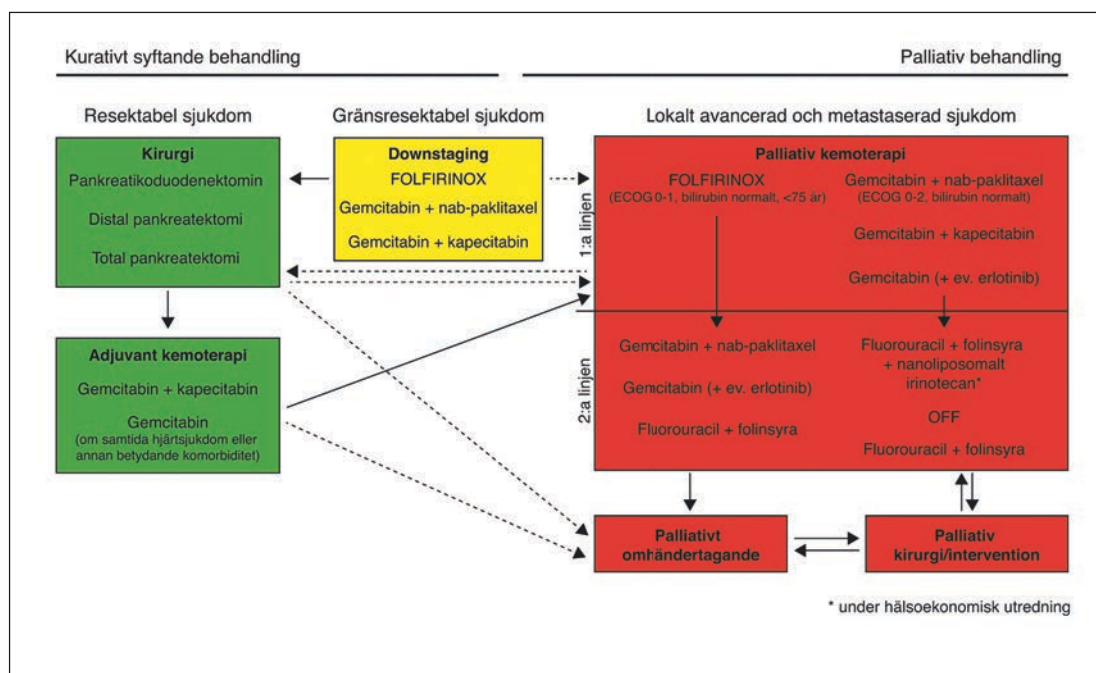
Cancer i pankreas (bukspottkörteln) kan vara av duktal, acinär, eller endokrin typ. Den absoluta majoriteten av alla tumörer i bukspottkörteln (85 procent) utgörs av de duktala adenokarcinomen, och det är även dessa denna artikel kommer att behandla. Kännetecknande för duktal pankreascancer är att mortalitet och incidens i stort sett är lika, det vill säga att nästan alla som får sjukdomen också avlider av den. Femårsöverlevnaden är endast sex–åtta procent i patientgruppen som stort, men detta är ändå en väsentlig förbättring jämfört med före introducerandet av kemoterapi och för-

bättrad kirurgi som gjort att femårsöverlevnaden stigit från de cirka tre procent som gällde för 40 år sedan. Även medianöverlevnaden har nästan fördubblats de senaste tio åren, men ligger trots det endast på cirka sex månader.

Pankreascancer är som tur är en relativt ovanlig tumörsjukdom och i snitt drabbas tio personer per 100 000 årligen. Detta ger omkring 1 000 nya fall i Sverige per år och utgör därav cirka tre procent av alla cancerfall. Sjukdomen debuterar oftast sent, i 60–80-årsåldern, och incidensen är något högre hos män än hos kvinnor. Trots den låga incidensen är sjukdomen den fjärde le-

dande orsaken till cancerrelaterad död. Drygt 300 000 dödsfall beräknas i världen varje år. Trenden är dessutom att antalet dödsfall i pankreascancer ökar och prognoser pekar på att sjukdomen kommer att bli den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterad död år 2030. Bakomliggande orsaker till denna trend är en hög mortalitet och en åldrande befolkning.

En viktig orsak till den dystra prognosen är att sjukdomen är asymtomatisk till sent i sjukdomsförloppet och därför diagnostiseras sent. Vid diagnos uppvisar endast 20 procent av patienterna en sjukdom utan tecken till me-



tastasering. Dessa lokalt avgränsade tumörer kan opereras radikalt, men det visar sig ofta snart efter operation att metastaser har funnits redan vid diagnostillfället, men inte detekterats. Detta gör att även för de patienter som haft en till synes helt lokal och icke spridd tumör vid tiden för diagnos efter genomgången resektion endast har en femårsöverlevnad på cirka 20–25 procent och medelöverlevnaden är då 18–24 månader.

RISKFAKTORER OCH NYCKELMUTATIONER

Det finns ett antal identifierade riskfaktorer för pankreascancer. Till dessa hör kronisk pankreatit som ger en fem gånger högre risk att utveckla sjukdomen. Rökning ger en dubblerad risk, och även hög alkoholkonsumtion och diabetes har beskrivits som riskfaktorer.

Det finns också ett antal mutationer som leder till syndrom som även uppvisar en ökad risk för pankreascancerutveckling. Till dessa kan nämnas hereditär pankreatit, cystisk fibros och Peutz-Jeghers syndrom där det sistnämnda ger upp till 100 gånger ökad risk.

Att det finns ett antal mutationer som kan orsaka sjukdomen blir också tydligt då cirka tio procent av fallen är hereditära. För patienter med tre eller flera nära anhöriga med pankreascancer ökar risken att själv utveckla sjukdomen 25 gånger. Dessa familjer bör därför genomgå genetisk utredning. Övan nämnda högriskgrupper som har en beräknad livstidsrisk över 15 procent rekommenderas i Sverige screening med MR + MRCP alt. endoskopiskt ultraljud årligen med start från 50 års ålder eller tio år före första insjuknande i familjen. För patienter med hereditär pankreatit samt Peutz-Jeghers syndrom kan

screening påbörjas redan vid 30 års ålder. Screening avslutas när individen inte längre bedöms tolerera kirurgi.

Ett särdrag för pankreascancer är att ett litet antal nyckelmutationer förekommer hos de flesta patienter. Den mest frekventa mutationen finns i *KRAS*-genen som kodar för ett G-protein i EGF-signalvägen. I 90 procent av cancerfallen ses en aktiverande mutation i *KRAS*. Andra gener som är muterade i över 50 procent av fallen är *CDKN2A*, *TP53* och *SMAD4* som är involverade i reglering av cellcykeln, DNA-reparationsmaskineriet respektive TGF-signalvägen. Denna anhopning av mutationer i ett fåtal signalvägar ger ledtrådar om sjukdomens uppkomst, men antyder också att riktad behandling mot dessa mutationer skulle kunna vara effektiva hos många av dagens patienter.

SYMPTOM OCH UTREDNING

Symtom visar sig först sent i sjukdomsförloppet, och gemensamt för dessa symtom är att de är väldigt ospecifika. Hit hör viktminskning (kakexi), buksmärta, illamående och kräkningar, förändrade avföringsvanor, dyspepsi, diabetesdebut, trötthet, ryggsmärta och ikterus (gulsot).

Dessa symtom är svårvärderade och kan ofta stå för många andra orsaker vilket ofta leder till att det dröjer innan patienten söker hjälp. Dessutom kan det föranleda fördröjning innan adekvat utredning initieras inom sjukvården. Vid diagnos har patienter därför ofta känt av sina symtom i ett halvårs tid.

Att upptäcka sjukdomen tidigare anses vara viktigt för att kunna förbättra prognosen. Men det finns idag ingen tumörmarkör som kan användas som screeningverktyg. Den låga prevalensen ställer

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. Trombocyttalet 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.



dessutom väldigt höga krav på specificitet och sensitivitet.

Ca19-9 är ett kolhydratantigen som är den tumörmarkör som har använts mest i klinik, men sensitiviteten och specificiteten är för låg för att använda i screeningsammanhang. Andra benigna tillstånd som kolangit, pankreatit och gallstas leder också till förhöjda nivåer. Dessutom kan fem–tio procent av befolkningen inte syntetisera Ca19-9 som därför inte kan användas som tumörmarkör hos dessa patienter. Ca19-9 har dock en roll i att monitorera tumörbörda och detektera recidiv och behandlingssvikt hos patienter som initialt uppvisat höga nivåer.

Vid uppvisande av symtom och klinisk misstanke finns ett antal undersökningar som bör ingå i utredningen.

Datortomografi (**DT**) har länge varit grunden i utredningen. Undersökningen används för att diagnostisera misstänkta lesioner i pankreas och vid bedömning av resektabilitet och engagemang av kärl, samt för detektion av metastaser. Den diagnostiska träffsäkerheten av pankreascancer för DT är cirka 90 procent, och precisionen att bedöma resektabilitet ligger på samma nivå.

Endoskopiskt ultraljud med fin nål är en undersökning som blir mer och mer vanlig. Denna metod kräver en erfaren endoskopist, men i rätta händer blir den diagnostiska precisionen bättre än DT. Fördelen jämfört med DT är att cellprov kan erhållas vid undersökningstillfället. Punktionsbiopsi kan dock inte utesluta pankreastumör, men kan vara vägledande före start av neoadjuvant och palliativ kemoterapi.

Magnetisk resonanstomografi (**MR**) används som komplement, särskilt när det gäller att skilja på cancer och pankreatiter. **MRCP** (magnetisk resonanskolangio-pankreatografi), som många gånger kommit att ersätta **ERCP** (endoskopisk retrograd kolangio-pankreatografi), kartlägger det duktala trädet. Vid differentialdiagnostik mot autoimmun pankreatit ses kalliberväxlingar på MRCP och ERCP. Fördelen med ERCP är att det tillåter cytologisk provtagning, vilket i vissa oklara fall kan vara viktigt.

Positronemissionstomografi (**PET**)/**DT** använts idag inte rutinmässigt. Men trenden går mot att använda PET/DT för att detektera metastaserad sjukdom före kirurgi och på så sätt selektera bort patienter som har metastaserad sjukdom där metastaserna inte är synliga på vanlig DT. PET-PANC-studien har visat att PET förhindrar att upp till 20 procent av patienterna genomgår onödig kirurgi. Detta gör att undersökningen i framtid kan komma att ingå i den preoperativa utredningen av pankreascancer.

Avgörande för både prognos och behandlingsval är i vilket stadium sjukdomen befinner sig vid diag-

nostillfället. Behandlingsstrategierna kan delas in i kurativt syftande (vid lokal sjukdom och gränsresektabel sjukdom) samt palliativ (symtomlindrande och livsförlängande behandling vid icke resektabel sjukdom).

15–20 procent av patienterna presenterar sig med en lokal tumör som bedöms möjlig att resektera vid diagnostillfället. Dessa har en medelöverlevnad på 18–24 månader. Cirka sju procent av patienterna uppvisar en gränsresektabel sjukdom, där tumören växer över större kärl och gör radikal kirurgi svår att genomföra. Dessa erbjuds neoadjuvant kemoterapi för att krympa tumörens utbredning lokalt för att i ett senare skede genomgå kirurgi.

Patienter med icke resektabel sjukdom kan delas upp i lokalt avancerad och metastaserad. Till lokalt avancerade hör de tumörer som inte uppvisar en fjärrmetastaserad sjukdom men som växer över på omgivande kärl och organ och därför blir omöjlig att radikalt operera bort (15–20 procent av patienterna). Dessa har en beräknad överlevnad på sex–tio månader. Den absoluta majoriteten av patienterna uppvisar spridd metastaserad sjukdom vid diagnostillfället (cirka 60 procent). Dessa har också den dystraste prognosen med en medelöverlevnad på tre–sex månader.

PALLIATIV BEHANDLING FÖR ICKE RESEKTABEL SJUKDOM

Palliativ kemoterapi vid metastaserad sjukdom

Flera studier som undersökt val av palliativ kemoterapi vid metastaserad sjukdom genomfördes på 1990-talet. Vid en jämförelse mellan gemcitabin och fluorouracil (5-FU) kunde en bättre medelöverlevnad med gemcitabin (5,65 månader mot 4,41) uppvisas.

Efter detta blev gemcitabin standardbehandling och har testats i flera kombinationer med andra anticancerläkemedel, bland annat substanser som blockerar viktiga signaleringsvägar, utan att ge någon förbättrad överlevnad. Detta är förmodligen ett resultat av att vi saknar verktyg att stratifiera tumörer baserat på dess unika tumörbiologi och därigenom inte kan selektera patienter till rätt riktad behandling. Dock visade sig gemcitabin + erlotinib (HER1/EGFR blockerade läkemedel) leda till en något förlängd överlevnad jämfört med gemcitabin i singelbehandling (6,24 mot 5,91 månader), men hade särskilt bra effekt (medelöverlevnad på 10,5 månader) hos den grupp av patienter som visade upp hudutslag som biverkan av behandlingen. Rekommendationerna har därför blivit att endast fortsätta med denna kombinationsbehandling för de patienter som utvecklar dessa hudutslag.

En mer påtaglig förbättring noterades när FOLFIRINOX (kombination av folinsyra, fluorouracil, irinotecan och oxaliplatin) jämfördes med gemcitabin i singelbehandling. Medelöverlevnaden ökade

från 6,8 månader i gemcitabinegruppen till 11,1 för FOLFIRINOX.

Biverkningsprofilen är dock mycket mer komplicerad för FOLFIRINOX då neutropeni och neutropen feber, trombocytopeni, diarré och sensorisk neutropeni var vanliga och 42,5 procent av fallen hade behov av G-CSF. Med modifierad FOLFIRINOX-regim där man avstår från 5-FU-bolusen kan dock biverkningarna och behovet av G-CSF minska.

Med dessa positiva resultat, samt att behandlingen visat sig vara ett kostnadseffektivt alternativ, har FOLFIRINOX nu blivit standardbehandling hos patienter under 75 års ålder, med hög funktionsstatus (ECOG 0–1), och ett bilirubin <1,5 gånger normalvärdet.

De senaste åren har även kombinationen gemcitabin + nab-paclitaxel testats vid metastaserad sjukdom. Medelöverlevnaden för kombinationsbehandlingen var 8,5 månader jämfört med 6,7 för gemcitabin i singelbehandling. Överlevnadsvinsten är alltså inte lika stor som för FOLFIRINOX, men ger mindre biverkningar och har få kontraindikationer (ej lämpliga till patienter med förhöjt bilirubin, ECOG ≥ 3, eller som har nedsatt hjärtfunktion). I klinisk praxis har därför gemcitabin + nab-paclitaxel blivit ett alternativ till FOLFIRINOX som kan ges till en större patientgrupp.

En studie som retrospektivt bedömt hur många av patienterna som hade kunnat komma ifråga för behandlingarna visade att 25 procent uppfyllde kriterierna för att erhålla FOLFIRINOX samt att 45 procent hade kunnat bli aktuella för gemcitabin + nab-paclitaxel.

Ytterligare en kombinationsbehandling som har prövats vid metastaserad sjukdom, och som även senare har prövats som adjuvant behandling, är gemcitabin + kapecitabin. Denna kombination ger en något förbättrad progressionsfri överlevnad men ingen effekt på totalöverlevnaden jämfört singel gemcitabin. Men i en meta-analys sågs även överlevnadsvinst. Kombinationen har därför blivit ett alternativ för äldre patienter där man vill ge något mera än bara singel gemcitabin, men som ändå inte blir aktuella för gemcitabin + nab-paclitaxel eller FOLFIRINOX.

Alternativet gemcitabin i singeldos kvarstår också, men då kombinationen gemcitabin + nab-paclitaxel och FOLFIRINOX signifikant förbättrar 1-årsöverlevnaden jämfört med gemcitabin används denna regim endast för en mindre grupp patienter med hög ålder, dålig funktionsstatus eller uttalad komorbiditet.

Palliativ kemoterapi för lokalt avancerad sjukdom

För lokalt avancerade tumörer utan fjärrmetastasering är förstahandsalternativet, liksom vid metastaserad sjukdom, FOLFIRINOX till vital och motiverad patient, med gemcitabin + nab-paclitaxel som alternativ. Resultat för FOLFIRINOX visar dessutom att 30 procent responderar så bra på behandlingen och att de vid uppföljande utredning bedöms operabla. Det är därför viktigt att dessa patienter dras på MDT-konferens och att behandlingsutvärderande DT-undersökningar skyltas och diskuteras.

Andra linjens kemoterapi

Vid behandlingssvikt på första linjens behandlingar finns andra linjens behandlingar att erbjuda. Evidensen för vad som ska ges är begränsad och responssiffrorna i de studier som är gjorda är inte så positiva. Det krävs en diskussion i varje enskilt fall där patientens allmäntillstånd, motivation och tidigare behandling tas i beaktande.

För de patienter som i första linjen fått gemcitabin-baserad terapi finns fluorouracil + folinsyra att tillgå. CONKO-003-studien visade att oxaliplatin som tillägg till fluorouracil + folinsyra (OFF) ökade överlevnaden. Den senare Napoli-1-studien har visat att fluorouracil + folinsyra kan kombineras med nanoliposomalt irinotecan och öka överlevnaden något ytterligare. I Sverige inväntas dock hälsoekonomisk analys innan denna regim kan rekommenderas. FOLFIRINOX anses generellt för toxisk för att bli aktuell som andra linjens behandling. För patienter som initialt behandlats med FOLFIRINOX består andra linjens behandling av gemcitabin-baserad terapi, där bland annat gemcitabin + nab-paclitaxel har visats vara effektivt.

Palliativ radioterapi

Det är idag inte helt klarlagt om radioterapi för lokalt avancerad sjukdom har någon effekt eller inte. Studier har visat olika utfall, bland annat visade LAP-07, där patienter fick gemcitabin + erlotinib med eller utan radioterapi, att radioterapi inte gör någon skillnad, medan andra studier, till exempel ECOG-4201, visat på viss effekt av radioterapi.

Flertalet större randomiserade studier pågår för närvarande och kommer att utvärdera kemoterapins roll tillsammans med de nya standardbehandlingarna FOLFIRINOX och gemcitabin + nab-paclitaxel. Resultaten från dessa kan komma att klargöra radioterapins roll vid lokalt avancerad sjukdom, men terapin anses tills vidare kontroversiell och rekommenderas ej.

Palliativ behandling av senkomplikationer

Då pankreascancer har ett progressivt förlopp är det viktigt att patienterna remitteras till en palliativ enhet som kan överblicka och lindra sena symtom. Smärtproblematiken kan vara omfattande och kakexin kräver ofta nutritionstillägg. Med tiden utvecklas ofta en exokrin pankreasinsufficiens då bukspottkörtelns normalfunktion slutar fungera. Tillägg av pankreasenzym kan då ha en mycket bra effekt på patienternas bukbesvär men även på smärtan.

Överväxt på tunntarm och gallvägar kan ge gallstas och stopp i duodenum. Detta kräver ofta kirurgisk, endoskopisk eller radiologisk intervention. Tidigare var perkutant galldränage vanligt men har successivt blivit ersatt av endoskopisk stentning med metalstent. Dessa är att föredra då den grövre diametern minskar risken för ocklusion och att de kan ligga kvar under en längre tid. Metalstent har även rapporterats ge en mindre risk för kolangit.

För tarmocklusion kan kirurgisk gastroenterostomi vara ett alternativ, men dessa ingrepp har blivit mindre vanliga i och med att de endoskopiska alternativen har utvecklats. Endoskopiska duodonalstent har tagit över mer och mer, särskilt hos patienter med kort beräknad överlevnad och dåligt allmäntillstånd.

KURATIVT SYFTANDE BEHANDLING

Kirurgi

Kirurgi är den enda behandlingen med potentiellt botande utgång. Förutsättningen är att man vid den preoperativa radiologiska utredningen finner en lokal tumör som inte spridit sig utanför pankreas och som därför kirurgiskt kan reseceras med tumörfria resektionsränder (så kallad R0). Även om mer omfattande kirurgiska ingrepp har testats finns ingen evidens som visar på ökad överlevnad med utökad resektion som inkluderar bortopererande av para-aortala körtlar och nervplexan.

Valet av operativt ingrepp är beroende på var tumören sitter. Det vanligaste är **pankreatikoduodenektomi** (även kallad Whipple's operation) som utförs när tumören sitter i caput pankreatis (pankreas-huvudet). Operationen innebär att caput, cirka 20 cm av tolvfingertarmen och nedre delen av magsäcken, den gemensamma gallgången och gallblåsan tas bort. Till ingreppet ingår även borttagen av regionala lymfkörtlar (lymfadenektomi). Ingreppet är omfattande, men kan i högvolumscentra genomföras med låg mortalitet. En komplikation som kan uppstå är läckage av pankreassaft, vilket förlänger läkningsprocess och kräver ökad inläggande vårdtid.

Vid tumör i corpus och cauda pankreatis (pankreas-kroppen och pankreassvansen) genomförs **distal pankreatektomi** med splenektomi. Då cauda-tumörer ger senare symtom och upptäcks senare är dessa tumörer ofta spridda vid diagnos, och den distala pankreatektomi är därför mindre vanlig än Whipple's operation. Ingreppet är dock mindre krävande både för patient och kirurg.

Total pankreatektomi kan också bli aktuell i sårskilda fall, till exempel vid multifokalitet. Vid detta ingrepp tas hela pankreas bort, vilket leder till mycket svårreglerad diabetes då hela den endokrina funktionen av pankreas försvinner. Innan operationen erbjuds måste man därför bedöma om patienten klarar av att hantera detta.

Operationspreparatet skickas till patolog för histopatologisk bedömning. Tumören utgörs av en körtelstrukturförande cancer som ofta är mucinproducerande. Kännetecknande är även den kraftiga stromala bindvävsreaktion som omger tumörcellerna, där upp till 80 procent av tumörens volym utgörs av bindväv.

Tumörer kategoriseras som högt, medelhögt och lågt differentierade. Detta är prognostiskt viktig information då de lågt differentierade adenokarcinomen har sämre prognos, men det påverkar inte valet av adjuvant behandling. Även lymfkörtlar bedöms och målet är att 15 regionala lymfkörtlar ska undersökas för säker N-klassificering och stadiindelning.

Patolog bedömer även om resektionsränderna är fria från tumörceller (R0) eller om det finns tumör ända ut i snittytan (R1) vilket gör att man kan utgå ifrån att tumörceller finns kvar i pankreas och att tumören därför inte är radikalt opererad.

Recidiv ses dock förr eller senare i över 70 procent av alla opererade patienter. Dessa ses oftast i lever (47 procent), lunga (22 procent), lokalt vid tumörbädden och de regionala lymfkörtlarna (17 procent), eller i peritoneum (13 procent).

Metastaser har alltså med stor sannolikhet funnits där före operationen och visar på att dagens preoperativa utredning inte är ultimat och att vi är dåliga på att selektera rätt patient till kirurgi. Siffrorna gör även gällande att kirurgi i sig i de allra flesta fall inte är en botande behandling utan att kompletterande adjuvant behandling är nödvändig.

Adjuvant kemoterapi

Efter genomgången kirurgi är rutinen att alla patienter som kan ska erhålla adjuvant behandling för att minska risken för recidiv. Det finns nu många studier som har visat att detta är effektivt.

I ESPAC-1-studien i början på 2000-talet jämfördes kemoterapi efter operation med att avstå från sådan behandling.

Den kemoterapi som man jämförde mot var 5-FU kombinerat med folinsyra. Studien visade en ökad överlevnad i kemoterapiarmen med 19,7 månader jämfört med 14,0.

Senare kom CONKO-001-studien som jämförde kemoterapi med gemcitabin i sex cykler eller ingen adjuvant behandling (observation). Denna studie visade att femårsöverlevnaden ökade från 9 till 21 procent med given gemcitabin, med en medianöverlevnad på 23 månader.

I ESPAC-3-studien jämfördes 5-FU/folinsyra med gemcitabin. I denna studie sågs inga signifikanta skillnader mellan armarna (femårsöverlevnad på 16 mot 17,5 procent), men patienterna som fick gemcitabin uppvisade mindre biverkningar, bland annat i form av biverkningsrelaterade sjukhusinläggningar.

Dessa studier visar att adjuvant kemoterapi är bättre än observation, och att gemcitabin är bättre än 5-FU. Kemoterapi bör starta inom tre månader efter operation, och pågå i sex månader. Detta har gjort att standarden i Sverige länge varit att erbjuda gemcitabin till alla som genomgått kurativt syftande kirurgi.

Därefter har många kombinationsterapier tillsammans med gemcitabin testats utan direkt tydliga överlevnadsvinster. Men en stor förändring har skett under 2017 i och med att ESPAC-4-studien publicerades. Tillägg av kapecitabin (en oral 5-FU prekursor) hade tidigare visats ha viss effekt vid metastaserad sjukdom och därför jämfördes gemcitabin med gemcitabin + kapecitabin i ett adjuvant skede. Studien omfattar 722 patienter som fick sex cykler av antingen gemcitabin i singelbehandling en gång varje vecka i tre av fyra veckor (en cykel), eller gemcitabin tillsammans med kapecitabin i 21 dagar följt av en veckas uppehåll (en cykel). Skillnaden i medelöverlevnad utföll 25,5 mot 28,0 månader till fördel för kombina-

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 iakttas 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

tionsbehandlingen (skillnaden i femårsöverlevnad är beräknad till 28,8 procent mot 16,3 procent). Särskilt stor var skillnaden i patienter med R0-status, där medelöverlevnaden var 39,9 månader för kombinationsbehandlingen jämfört med 27,9 för gemcitabin. Kombinationsbehandlingen visade dessutom en acceptabel biverkningsprofil. Denna studie har nu föranlett att gemcitabin + kapecitabin sedan våren 2017 anses vara adjuvant standardbehandling. Singel gemcitabin kvarstår som ett gott alternativ vid till exempel samtidig hjärt-kärlsjukdom.

I dagsläget genomförs flera randomiserade studier där andra kombinationer testas. Många av dessa kombinationer har visat sig vara effektiva vid metastaserad sjukdom men har alltså inte testats i adjuvant skede. I en studie testas kombinationen gemcitabin + nab-paklitaxel jämfört med gemcitabin i singelbehandling, och i en annan studie jämförs FOLFIRINOX med gemcitabin. Resultat väntas de närmaste åren och dessa studier har potential att ändra terapirekommendationerna ytterligare.

En intressant studie utförd i Japan, JASPAC-01, där S-1, en oral fluoropyrimidin, jämfördes med gemcitabin. S-1 ökade femårsöverlevnaden från 24,4 procent till 44,1 procent. Denna studie har ändrat behandlingsregimen i Japan. På grund av olika metabolism av S-1 i asiatiska och västerländska populationer avvaktas dock västerländska studier innan S-1 kan rekommenderas i väst.

Adjuvant radioterapi

Av de patienter som recidiverar efter kirurgi gör många det med lokalt återfall och därav har tillägg av radiokemoterapi som adjuvant behandling diskuterats och testats i studier. För närvarande går RTOG-0848 där man utöver sex månader med gemcitabin randomiserar till 28 fraktioner fluorouracilbaserad kemoradioterapi eller ej. Tills dess att resultat är publicerade finns ingen direkt evidens som stöder tillägget av radioterapi efter adjuvant kemoterapi, och adjuvant radioterapi är därför inte standard.

Neoadjuvant kemoterapi av primärt resektabla tumörer

Neoadjuvant behandling definieras som behandling före operation. I och med att risken är hög för recidiv efter operation är tanken med neoadjuvant kemoterapi att erhålla bättre lokal kontroll av sjukdomen och att få en möjlighet att upptäcka patienter med aggressiv tumörbiologi och latent metastaser och på så sätt skilja ut de med dålig prognos (cirka 30 procent progredierar till metastaserad sjukdom under neoadjuvant behandling). Dessutom är sannolikheten att kunna ge fulldos kemoterapi före operation större än efter då patienter i konvalescensskedet kan vara i sämre fysisk kondition. Det finns även bevis för att läkemedelsdistributionen i sårbinden efter operation är sämre än före.

Endast retrospektiva meta-analyser har gjorts och dessa har antingen inte kunnat visa någon skillnad, eller en väldigt liten ökning i överlevnad mellan de patienter som fått neoadjuvant behandling och de som opererats direkt och sedan fått adjuvant behandling. Då detta är historiska data har dock många av de i studierna ingående patienterna erhållit behandlingsregimer som inte når dagens standard.

Aktuella guidelines från NCCN (National Comprehensive Cancer Network) är dock att ge neoadjuvant kemoterapi till patienter med dålig prognos, som vid kraftigt förhöjt Ca19-9, stor primärtumör, konstaterad regional lymfkörtelmetastaser samt kliniska tecken som svår anorexi/viktnedgång. Man tar inte ställning till vilken regim, men FOLFIRINOX alternativt gemcitabin + nab-paklitaxel är de som omtalas mest utifrån att det är de som är mest effektiva vid metastaserad sjukdom.

Ett flertal studier pågår nu för att slutgiltigt klargöra om neoadjuvant behandling är bättre än adjuvant behandling och om det i så fall ska rekommenderas för alla resektabla patienter eller om det är en selekterad patientgrupp som har nytta av och ska erbjudas neoadjuvant behandling.

Bland annat jämförs neoadjuvant FOLFIRINOX med neoadjuvant gemcitabin + nab-paklitaxel, neoadjuvant FOLFIRINOX med adjuvant gemcitabin samt neoadjuvant gemcitabin + nab-paklitaxel med adjuvant gemcitabin + nab-paklitaxel. Samtliga dessa studier väntas vara klara om några år. Innan dessa studier presenteras är dock evidensläget oklart, även om trenden är att det blir vanligare runt om i världen. I Sverige är neoadjuvant kemoterapi till primärt resektabla pankreastumörer inget som genomförs som rutin.

DOWNSTAGING AV GRÄNSRESEKTABEL SJUKDOM

Om evidensläget för neoadjuvant terapi vid resektabel sjukdom inte är övertygande (se avsnittet ovan) så finns det mer underlag för neoadjuvant behandling vid gränsresektabel sjukdom.

I högspecialiserade centra kan tekniskt utmanande operationer utföras där tumörens engagemang i porta-venen och v. mesenterica superior, eller båda, rutinmässigt och på ett säkert sätt resecceras. Dock är det betydligt svårare att uppnå R0 om stora artärer som a. mesenterica superior är involverad. En tumör räknas därför som gränsresektabel om fjärrmetastaser inte har påvisats, men där venöst engagemang av v. mesenterica superior eller porta-venen påträffats och där engagemang i a. gastroduodenale upp till a. hepatica eller begränsat engagemang av a. mesenterica superior (mindre än 180° av cirkumferensen) finns. Istället för riskfylld operation vid gränsresektabla tillstånd rekommenderas därför neoadjuvant behandling i downstaging-syfte. Tanken är att eliminera mikrometastaser och potentiellt minska primärtumören.

Flera mindre studier som retrospektivt granskat effekten av preoperativ behandling har visat att gemcitabin eller 5-FU ger respons i endast 10 procent av fallen. Mer aggressiva behandlingar, som t.ex. FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paklitaxel, eller gemcitabin i kombination med radioterapi har även visat sig vara mer effektiva i mindre prospektiva kohorter. Dock finns inga större randomiserade studier i dagsläget. Men generellt kan förväntas att upp till en tredjedel av de tumörer som initialt bedömts vara gränsresektabla i slutänden resecceras radikalt efter neoadjuvant downstaging. Även en tredjedel förväntas progrediera till metastaserad sjukdom under den neoadjuvanta behandlingen.

I Sverige råder ingen konsensus angående behandlingsregim, men behandling med FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paklitaxel eller gemcitabin-kapecitabin kan övervägas. Beslut och uppföljning ska ske på MDT-konferens. När beslut väl är taget om neoadjuvant behandling av gränsresektabel sjukdom är det bara de patienter som uppvisar tecken på fjärrmetastaser eller kraftig försämring i allmäntillståndet som bör avstå kirurgi. Det krävs alltså inte synlig tumörminskning för att kirurgi ska avblåsas.

patienterna redan har utvecklat spridd sjukdom. Att utveckla screeningprogram för högriskgrupper och individer från familjer med hereditär belastning är ett uppenbart steg i rätt riktning för att komma åt detta. Men majoriteten av fallen är sporadiska och det optimala, om än mest utmanande, vore att utveckla ett test för att detektera tidig sjukdom i ett presymptomatiskt skede. Det finns indikationer på att cancerceller ligger latent i primärtumörsområdet under en lång tid innan symtom gör sig gällande, och att flytta fram operationstillfället tidigare i sjukdomsförloppet skulle få stora effekter på prognosen.

En annan orsak till den höga dödligheten är att vi saknar verktyg att korrekt klassificera sjukdomen på molekylär nivå. Vi selekterar idag patienter till olika behandlingar baserat på allmäntillståndet och inte på tumörbiologiska aspekter. Dagens rutinmässiga histopatologiska utredning är trubbig, och består i stort sett endast av en morfologisk beskrivning av tumören. Det vi idag kallar pankreascancer utgörs förmodligen av ett flertal undergrupper som var och en bör behandlas olika och har olika prognos. Under de senaste åren har ett antal vetenskapliga rapporter publicerats

förekomsten av de transportproteiner som de olika kemoterapeutiska läkemedlen använder sig av när de tas upp i cancercellen. Gemcitabin, som länge har varit en hörnsten i den adjuvanta behandlingen, kräver transport in i cellkärnan och för detta krävs uttryck av ett transportprotein, Ent1. Studier visar att patienter med lågt uttryck av detta protein i sin tumör har en sämre respons och förmodligen bör erbjudas något annat än gemcitabin som adjuvant terapi. En postoperativ bedömning av Ent1-uttrycket kan därför inom en snar framtid bli vägledande för adjuvant terapival.

Utsikterna för att radikalt förbättra pankreascancers dystra prognos genom ytterligare förfining av kirurgiska metoder eller nya kombinationer av befintliga kemoterapier måste dock anses vara liten. För att verkligen revolutionera pankreascancerfältet måste vi tillbaka till ritbordet och finna nya strategier och utnyttja andra sjukdomsmekanismer och på så sätt angripa nya aspekter av patofysiologin. Här finns alltså ett stort behov av grundforskning. Då över 90 procent av tumörerna har det gemensamt att de har en aktiverande mutation i KRAS-genen har en effektiv inhibitor av detta muterade protein potential att ha goda effekter. Att designa en sådan inhibitor har varit utmanande, men forskning pågår. En annan intressant aspekt är pankreastumörens höga innehåll av bindvävsstroma, som dels kan förhindra adekvat penetration av givna läkemedel i cancerområdet, men som också kan fungera som en reservoar av för tumören viktiga tillväxtfaktorer. Att angripa stromat är ett tema för grundforskningen, och här är flera intressanta läkemedel under utveckling som bryter ner stromat eller inhiberar cancercellernas interaktioner med stromat och därmed blockerar stromats tumörhjälpande effekter. Men det forskningsområde som kanske inom det närmaste tidsperspektivet har potential att förändra behandlingen av pankreascancer är utvecklandet av immunoterapier. Hittills har de nya immunomodulerande läkemedlen inte visat sig vara effektiva för pankreascancer. Denna tumör är immunologiskt utmanande delvis på grund av

"Det optimala, om än mest utmanande, vore att utveckla ett test för att detektera tidig sjukdom i ett presymptomatiskt skede."

FRAMTIDSUTSIKTER – DISKUSSION

Trots att många framsteg gjorts de senaste 20 åren både vad det gäller förfinade kirurgiska tekniker och att mer effektiva kombinationer av både palliativ och adjuvant kemoterapi är det fortfarande väldigt få som överlever sin pankreascancer. Detta gör pankreascancer till en av de mest dödliga cancertyperna vi har idag.

Orsakerna till detta är förstås flera. En uppenbar orsak är att vi idag detekterar sjukdomen när majoriteten av

där ett stort antal pankreastumörer har sekvenserats. Dessa studier har uppenbarat den intertumoral heterogeniteten och att mutationslandskapet ser väldigt olika ut hos olika individer har också gjort att ett antal undergrupper börjar skönjas. Det är nu viktigt att vi förstår den bakomliggande tumörbiologin för dessa undergrupper så att varje patient får den mest effektiva behandlingen för sin tumörtyp.

Ett ytterligare exempel på individualiserad behandling är att undersöka

det höga bindvävsinnehållet. Men nya kombinationer och vidare utveckling av immunoterapi är på gång, bland annat genom utvecklandet av cancer-vaccinationer.

REFERENSER

Pancreatic cancer.

Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):73-85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26830752

Current and future therapies for advanced pancreatic cancer. Gupta R, Amanam I, Chung V. *J Surg Oncol*. 2017 Jul;116(1):25-34. doi: 10.1002/jso.24623. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28591939

A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pedrazoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1200-10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):726. PMID: 15028824 Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473-81. PMID: 24104372

Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073-81. PMID: 20823433

Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthoney A, Lind P, Glime-lius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024. PMID: 28129987

Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y; JASPAC 01 Study Group. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):248-57. PMID: 27265347

Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403-13. PMID: 9196156

Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960-6. PMID: 17452677

FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécauarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bannoun J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25. PMID: 21561347

Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. PMID: 24131140

Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer.

DANIEL ÖHLUND, BITRÄDANDE UNIVERSITETSLEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER/WALLENBERG CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN, UMEÅ UNIVERSITET, OCH ST-LÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, DANIEL.OHLUND@UMU.SE



CHRISTINA EDWINDOTTER ARDNOR, SPECIALISTLÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, CHRISTINA.EDWINDOTTER@ONKOLOGI.UMU.SE

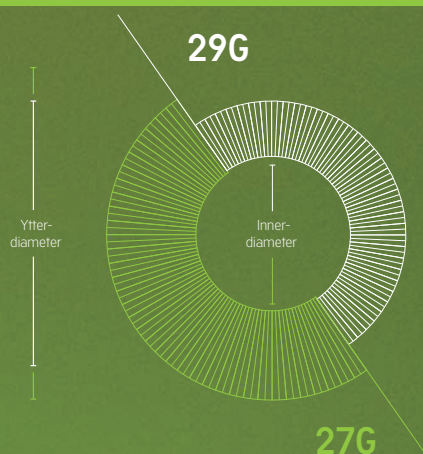


Ge dina patienter den tunnaste nålen

bland lågmolekylära hepariner (LMH)¹

Injektionssmärta är en av de vanligaste orsakerna till att patienter i förtid avslutar långtidsbehandling med LMH.² Vi fortsätter utveckla Innohep[®] (tinzaparin) för att öka följsamhet och användarvänlighet vid långtidsbehandling. Nu kan ni erbjuda era patienter den tunnaste nålen bland lågmolekylära hepariner, 29G¹.

TUNN
TUNNARE
TUNNAST



Tunnare nål, samma funktionalitet

Nåltjocklek mäts i gauge (G) vilket motsvarar nålens diameter. Ju högre gauge desto tunnare nål. Under de närmaste månaderna byter vi nåltjocklek på samtliga behandlingsstyrkor för Innohep[®] (tinzaparin) från 27G till 29G. Den nya nålen får tunnare yttervägg men har samma innerdiameter som tidigare. Det innebär att flödes hastighet och tryck är oförändrad.³

LEO[®]



1. <http://www.leo-pharma.com/needle-size-investigation> 2017-05-31 2. van der Wall SJ et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(1) 1-6. 3. Glenski S, Conner J. 29 gauge needles improve patient satisfaction over 27 gauge needles for daily glatiramer acetate injections. Drug Healthcare Patient Safety. 2009;1 81-6.

Innohep[®] (tinzaparin). ATC-kod: B01AB10. Injektionsvätska. Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Styrkor: 10 000 anti-Xa IE/ml samt 20 000 anti-Xa IE/ml, i förfyllda injektionssprutor samt injektionsflaskor. **Indikationer:** SmPC 20 000 anti-Xa IE/ml: Behandling av djup ventrombos och lungemboli hos vuxna när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. Förlängd behandling av venös tromboembolism samt prevention av återfall hos vuxna patienter med aktiv cancer. SmPC 10 000 anti-Xa IE/ml: Trombosprofylax vid kirurgi, speciellt vid ortopedisk, allmän eller onkologisk kirurgi hos vuxna. Trombosprofylax vid immobilisering på grund av akut medicinsk sjukdom såsom: akut hjärtsvikt, akut andningssvikt, allvarliga infektioner, aktiv cancer, samt försämringsepisoder av reumatiska sjukdomar hos vuxna. Trombosprofylax - antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation av blod under hemodialys och hemofiltration hos vuxna. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Aktuell eller anamnes på immunmedierad heparin-inducerad trombocytopeni (typ II). Allvarlig blödning eller tillstånd som predisponerar för allvarlig blödning, d.v.s. a) uppkommer på kritiskt område eller organ (ex. intrakraniellt, intraspinalt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt, intrauterint eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom), b) orsakar en minskning av hemoglobinnivå på 20 g/L (1,24 mmol/L) eller mer, eller c) leder till transfusion av två eller fler enheter av blod eller röda blodceller. Svår koagulationsrubbnig. Akut gastroduodenalt ulcus. Septisk endokardit. Innohep injektionsvätska i injektionsflaska innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Det får ej ges till prematura barn och nyfödda med anledning av risken för "Gasping syndrome". Behandlingsdoser av Innohep (175 IE/kg) är kontraindicerat hos patienter som erhåller neuroaxial anestesi. Om neuroaxial anestesi planeras ska Innohep avbrytas minst 24 timmar innan proceduren utförs. Innohep ska inte återinsättas före minst 4-6 timmar efter användningen av spinal anestesi alternativt efter att katetern avlägsnats. För fullständig produktinformation, sortiment och priser se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén för Innohep 10 000 anti-Xa IE/ml: 2017-05-12, för Innohep 20 000 anti-Xa IE/ml: 2017-01-13.

Pankreascancerkirurgins belackare nummer ett

För nästan precis 30 år sedan utkom den mest citerade artikeln någonsin avseende pankreaskirurgi¹. Den heter "Cancer of the pancreas. 50 years of surgery" och hävdade att trots femtio års försök att bota pankreascancer med kirurgi så var det en i det närmaste meningslös verksamhet eftersom man trots stor resursåtgång på sin höjd botade 0,4 procent av 37 000 studerade patienter, sannolikt betydligt mindre. Under många år inleddes de flesta artiklar som skrevs av pankreaskirurger med en hänvisning till artikeln och försökte sedan leda i bevis att det skrivna var mer eller mindre fel. **Åke Andrén-Sandberg** berättar om pankreascancerkirurgins belackare nummer ett.



Författare var den vid Yale utbildade, isländske internmedicinaren Birgir Gudjonsson, som med fermitet hävdade att de stora amerikanska och europeiska centra som publicerade positiva data avseende kirurgiska resultat av pankreascancer dubbel- eller trippelräknade sina fall, vilket gav en falskt positiv bild av verkligheten. Egentligen, ansåg han, var botande kirurgi närmast en kuriositet och berodde mer på att man råkade resekerat fall med liten spridningspotential än att kirurgin gjort framsteg. Budskapet upprepades med åren, och fler kritiska analyser redovisade summering av återupprepning av samma överlevare^{2,3}. Även om få verkligen träffat Birgir Gudjonsson användes han på samma sätt som troll användes för att skrämman barn, men då för att avskräcka unga kirurger från att ge sig in på pankreaskirurgins mödosamma bana. När nu Gudjonsson publicerat en uppföljande artikel – 80 års pankreascancerkirurgi⁴ – kan det vara av intresse att

Birgir Gudjonsson – outtröttlig vad gäller analys av pankreascancerkirurgins resultat.

fundera över i vilken grad han har haft rätt och om han fortsatt kan användas för att skrämman pankreascancerbehandlare (onkologernas försök att behandla pankreascancer ger han ännu mindre för än kirurgernas).

STORA KOSTNADER

I sin senaste artikel baserar Gudjonsson sig på 1 230 artiklar om pankreascancerkirurgi som han systematiskt samlat på sig under åren. Av dessa redovisar dock endast 621 femårsöverlevande, samtidigt som han påpekar att det finns flera fall dokumenterade av femårsöverlevare även utan kirurgi (eller annan kurativt syftande behandling). Den genomsnittliga kostnad han kan kalkylera från artiklarna (i 2015 års penningvärde) avseende pankreascanceroperationer är USD 164 100 – vilket dock kan jämföras med USD 79 800 per opererad patient – medförande att varje operation skulle motsvara en merkostnad på cirka 80 000 dollar. Om man då, vilket han hävdar, enbart botar ett fåtal patienter, blir den direkta kirurgikostnaden per botad patient gigantisk. Gudjonssons uträkning av de totala sjukvårdskostnaderna för patienter med pankreascancer, 66 år eller äldre i USA 2000–2007 (med 2,5 procents inflation), blir 4 miljarder dollar. Även översatt till svenska förhållanden bör man nog medge att pankreascancerbehandling kostar mycket (de idag oftast använda cytostatika ger dessutom en mycket hög kostnad per patient om man väljer det alternativet).

LÅNGTIDSÖVERLEVAD UTAN RESEKTION

Efter optimismen som följde på Allan Oldfather Whipples publikationer om lyckade pankreasresektioner 1935–41^{5,6} dröjde det till 1964⁷ och 1968⁸ innan tveksamheter om värdet av pankreasresektioner diskuterades i de större kirurgtidskrifterna. Både Gallitano⁸ och Crile⁹ redovisade var sin femårsöverlevare efter pankreascancer, men ingen av dem var opererad. Crile argumenterade på basen av de egna siffrorna – med en hög morbiditet och mortalitet – att bypassoperationer för gallvägar och förbi duodenalstenoser gav betydligt bättre sammantagen överlevnad än pancreatektomier, där han inte kunde redovisa någon enda patient som långtidsöverlevt (naturligtvis var det då inte frågan om någon randomisering).

Gudjonsson har i sina litteratursökningar alltid letat efter långtidöverlevare utan operationer och redovisar nu 41 publicerade fall, av vilka huvudparten i de 17 amerikanska fallen kommer från kliniker med hög akademisk prestige. Han hävdar därför att även om långtidsöverlevnad utan operation och utan cytostatika förblir ovanligt är det tillräckligt vanligt för att det skall vägas in när kirurgiska långtidsresultat redovisas.

LÅG PUBLICERINGSKVALITET

Gudjonssons huvudsakliga – bestående irriterande – kritik mot pankreascancerkirurgin baseras emellertid knappast på oviljan mot kirurger eller kirurgin utan på det sätt som resultaten presenteras. Exempel på det är att det verkliga antalet ("actual number of survivors") presenteras så sällan – endast i 11 procent av de studerade 621 artiklar som rapporter femårsöverlevare.

Ett annat återkommande problem är att procentandelen av överlevare är så beroende av vad som anges i nämnaren. Om enbart de patienter där operationen var radikal (R0) anges blir procentsiffran naturligtvis högre än om man anger den i förhållande till alla där resektion gjordes eller alla som explorerades kirurgiskt. I amerikansk litteratur redovisas oftast endast patienter med histologiskt verifierad cancer, vilket kan vara rimligt eftersom det utesluter gallgångscancer, papilla Vateri-cancer, duodenalcancer och endokrin pankreascancer, men utesluter dessutom oftast de med snabbt förlöpande cancersjukdom (det vill säga att man får ett positivt urval av mer långsamt växande pankreastumörer med biologiska egenskaper som medger längre överlevnad oavsett behandling).

Även denna typ av siffror kan emellertid vara förrädiskt höga om inte urvalskriterierna för kirurgi noga anges – om man bara explorerar unga, i övrigt friska, patienter med små tumörer kommer resultaten rimligen att bli bättre (även vid mindre bra kirurgisk teknik) än om man har vidare operationsindikationer. Man måste också betänka att de största amerikanska och europeiska pankreascancercentra baserar sina operationsresultat nästan enbart på patienter som remitterats från annat håll – det är mycket få som söker primärt vid cancersjukhusen. Det kan innebära att extra svåra fall tas med i de statistiska beräkningarna, men att det är troligare att vissa svårare fall avvisas redan innan det blir aktuellt med operation. Ur svensk synvinkel är det troligt att siffrorna för femårsöverlevnad är annorlunda om man tar med enbart patienter från det egna upptagsområdet än om man tar med de som remitterats från andra landsting och regioner.

VERKLIG ELLER BERÄKNAD ÖVERLEVAD

Enligt Gudjonsson är ett av de stora problemen att pankreascanceröverlevnaden ofta redovisas som beräknad (actuarial) enligt Kaplan-Meier istället för verklig (actual). Om en betydande andel patienter inte kunnat följas upp – vilket är vanligt i länder utan "svenska personnummer" eller liknande – är risken hög för att långtidsöverlevandefrekvensen övervärderas. Ett praktexempel på detta är en ofta citerad artikel från Johns Hopkins publicerad 1995 där 11 femårsöverlevande av 201 opererade med Kaplan-Meiers metod redovisades som en 22-procentig femårsöverlevnad¹⁰.

I de 1 230 artiklar Gudjonsson studerat fanns det bara uppgift om det ursprungliga antalet patienter, antal resektioner och verkliga antalet långtidsöverlevare i 11 procent av studierna – vilket krävs för att man på ett rimligt sätt ska kunna bedöma värdet av kirurgin. Det innebär att i 89 procent av artiklarna hade man gjort någon form av statistisk beräkning trots att grundmaterialet var undermåligt. Gudjonsson anger att i 531 av artiklarna saknades information om hur många patienter som utgör basen för studien och i 424 av dem har Kaplan-Meiers metod eller någon liknande använts. Antalet verkliga långtidsöverlevare är angivet i bara var tredje artikel. I den aktuella analysen kan dock anas att resultatredovisningen förbättrats med åren.

När Gudjonsson skriftligen tillfrågat artiklarnas författare om det verkliga siffrorna får han svar av vissa och kan

då kalkylera verklig och beräknad överlevnad i 424 artiklar (48 procent) och finner då att i genomsnitt är de kalkylerade överlevnadssiffrorna 2,75 gånger högre än de verkliga!

SIFFRORNAS BETYDELSE

Av 161 ”Tertiary referral centra”, det vill säga de största sjukhusen som redovisar sina resultat i vetenskapliga publikationer och vilka motsvaras av ett urval av universitetssjukhusen i Sverige, rapporterade 156 (97 procent) endast antal resektioner när man redovisar sina behandlingsresultat.

De procentsiffror som då framförs är naturligtvis matematiskt sanna, men de ger inte läsaren någon möjlighet att veta hur många patienter som laparotomerats utan att resektion gjorts, respektive hur stor andel av patienterna som över huvud taget erbjudits operation. Gudjonsson anger att siffrorna tyder på att cirka 10 procent av alla med pankreascancer i Europa och USA blir opererade – vilket kan jämföras med de 14 procent som visades från en svenska populationsstudie redan 1990–1991^{11,12}.

LÅNGTIDSÖVERLEVARE

I en summering av de 1 230 studier Gudjonsson samlat redovisas en total population av 3 188 543 patienter med pankreascancer, varav 284 298 blev receserade och 11 330 levde efter fem år. Det innebär en femårsöverlevnad på 4,0 procent av de receserade och 0,36 procent av hela populationen. Detta kan jämföras med artikeln från 1987¹ där han redovisade 22 319 patienter varav 2 398 hade receserats med 92 femårsöverlevande (12 av dem utan operation) som följd, det vill säga 0,41 procent. Det innebär att sett i ett bredare perspektiv är det inte mycket som talar för några avgörande framsteg för pankreascancerkirurgi under de senaste 30 åren.

SLUTORD

Birgir Gudjonsson fortsätter att analysera pankreascancerkirurgins resultat, och vi riskerar att få se också hans 60-åriga resultat. Naturligtvis är de 11 330 som redovisas som femårsöverlevande tacksamma för pankreascancerkirurgin – och naturligtvis har cancerkirurgin blivit säkrare för patienten med åren – men sett ur ett populationsperspektiv återstår det mesta att göra. Den som kan motsäga Gudjonsson är välkommen med kompletterande siffror, men får räkna med att vår isländske kollega inte kommer att bli vederbörande svaret skyldig.

REFERENSER

1. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-303.
2. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 483-503.
3. Gudjonsson B. Pancreatic cancer: survival, errors and evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1379-82.
4. Gudjonsson B. Pancreatic cancer: 80 years of surgery – percentage and repetitions. *HPB Surg* 2016; 2016 :6839687.
5. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-79.
6. Whipple AO. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg* 1941; 114: 612-5.
7. Glenn F, Thorbjarnarson B. Carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1964; 159: 945-58.
8. Galitano A, Fransen H, Martin RG. Carcinoma of the pancreas: Results of treatment. *Cancer* 1968; 22: 939-44.
9. Crile G. The advantages of bypass operation over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1049-53.
10. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreatoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 721-33.
11. Åhrén B, Tranberg KG, Andrén-Sandberg Å, Bengmark S. Subtotal pancreatectomy for cancer: closure of the pancreatic remnant with staplers. *HPB Surg* 1990; 2: 29-35.
12. Andrén-Sandberg Å; Åhrén B, Tranberg KG, Bengmark S. Surgical treatment of pancreatic cancer. The Swedish experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 145-51.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI,
AKE.ANDRENSANDBERG@GMAIL.COM



Vi bekämpar prostatacancer

Onkologi är ett nyckelområde för Astellas Pharma. Att bekämpa prostatacancer är prioriterat och vi avsätter stora forskningsresurser för att påskynda utvecklingen av innovativa och pålitliga läkemedel.

www.astellas.se

Changing tomorrow





Immunterapier i fokus

– *rekordmånga abstracts inskickade till Madrid*

Årets upplaga av den årliga europeiska hematologikongressen EHA var den 22:a i ordningen och arrangerades i Madrid den 22-25 juni. Kongressen samlade nästan 11 000 deltagare från omkring 120 olika länder. Över 2 500 abstracts hade skickats in till kongressen vilket är det största antalet någonsin. Flera intressanta hematologinyheter presenterades under mötet varav några av höjdpunkterna var den stora brittiska studien MYELOMA XI, där lenalidomid prövats i olika kombinationer mot myelom samt flera studier med CAR T-celler, däribland ELIANA-studien, för behandling av recidiv/refraktär B-ALL hos barn och unga.



på årets EHA

En tydlig trend som sågs på EHA är det stadigt ökande antalet prövningar med immunterapibehandlingar, både som singelbehandling och i kombination med andra behandlingsmetoder som kemoterapi och strålning. Antikroppar används numera som behandling mot flera olika sjukdomar och prövas även för nya indikationer i olika kliniska studier. Ett av de hetaste forskningsområdena som presenterades på EHA är nästa generations immunterapi i form av CAR T-celler som visat goda effekter mot svårbehandlade maligniteter som bland an-

nat akut lymfatisk leukemi (ALL). En CAR T-cellsbehandling innebär i korthet att patientens T-celler tas ut och modifieras genetiskt så att de uttrycker CARs (chimeric antigen receptorer) riktade mot ett ytantigen, till exempel CD19 eller BMCA. CARs är en DNA-konstruktion som består av gener som kodar för en antigenbindande domän, en T-cellsaktiverande domän och oftast en co-stimulerande domän. När T-cellerna sedan har modifierats och återinförts till patienten, efter ASCT, kan de känna igen och agera mot BCMA-uttryckande celler.

I ett late breaking abstract presenterades interimresultaten från JULIET-studien. Professor Gilles Salles presenterade också resultaten under sitt seminarium. I studien ingår vuxna patienter ≥ 18 år (medianålder 56 år) med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som genomgått minst två tidigare behandlingsomgångar. 51 procent av patienterna hade genomgått autolog stamcellsterapi, och några var resistent till sista linjens terapi.

Efter leukaferes kryofrystes cellerna och skickades antingen till en produktionsanläggning utanför Pennsylvania,

USA, eller till en nystartad produktionsanläggning i Europa. Där infördes CTL019-konstruktet i cellerna som sedan amplifierades och skickades åter. Patienterna behandlades med 25 mg/m² fludarabin och 250 mg/m² cyclofosfamid i tre dagar alternativt med 90 mg/m² bendamustin i två dagar innan de egna T-cellerna, nu med CTL019-konstruktet integrerat i genom, återinfördes till patienterna (median antal = 300 miljoner celler/patient).

Utvärdering efter minst tre månader eller tidigt behandlingsstopp gjordes (n=51), 37 procent av patienterna hade då nått total remission och 8 procent partiell remission. Ingen signifikant skillnad detekterades mellan olika subgrupper av patienter. Cytokine release syndrome (CRS) är en vanligt förekommande biverkan vid behandling med CAR T-celler. I studien drabbades 57 procent av patienterna som fått CAR T-celler av CRS, varav 13 procent av graderna 3–4, 16 procent av patienterna fick tocilizumab som behandling för CRS. Inga hjärnödem och inga dödsfall relaterade till CTL019-infusion uppkom (**Abstract LB2604**).

CAR T-cellsbehandling provas även på barn och unga med recidiv/refraktär B-ALL. I studien ELIANA utvärderas CAR T-celler uttryckande CTL019 i patienter (medianålder 12 år) med CD19-positiv sjukdom och ≥5 procent lymfoblaster i benmärgen. 68 patienter, varav 59 procent tidigare genomgått allogent stamcellstransplantation, fick infusion med CAR T-celler (median dos = 3 miljoner celler/kg). Av de 68 patienterna nådde 61 utvärderingstidpunkten efter tre månader och hela 85 procent av patienterna hade nått total remission utan spår av sjukdomen i benmärgen, så kallad minimal residual disease (MRD). Sannolikheten för överlevnad efter sex respektive tolv månader var 89 och 79 procent. CRS (cytokine release syndrome) uppkom hos 78 procent av patienterna (21 procent av grad 3 och 27 procent av grad 4 (**Abstract S476**)).

TIDIG BEHANDLING FÖRBÄTTRAR PROGNOSEN

En retrospektiv analys av en fas I-studie med 19–28z a-CD19 CAR T-cellsbehandling av vuxna med recidiv/re-

fraktär B-ALL (n=51) gjord på Memorial Sloan-Kettering Cancer Center visade att 95 procent av patienterna som innan behandlingen inletts klassats som MRD-negativa hade nått total remission, jämfört med 77 procent av de patienter som var MRD-positiva. Samma trend observerades när EFS (event free survival) och OS mättes efter 18 månader. De patienter som varit MRD-negativa vid studiens start hade inte nått medianvärdena för varken EFS eller OS efter 18 månader. För de patienter som var MRD-positiva vid studiens start var tiden till median EFS 6,3 månader och tiden till median OS 17 månader. Efterföljande stamcellstransplantation förbättrade inte överlevnaden i någon av grupperna. De MRD-negativa patienterna fick lägre grad av biverkningar, som CRS och neurotoxicitet av grad 3 eller 4, jämfört med de MRD-positiva patienterna. Ingen fick hjärnödem. Forskargruppen föreslår därför att CAR T-cellsbehandling sätts in tidigt i sjukdomsförloppet (**Abstract S479 & S143**).

BLINATUMOMAB GER LÄNGRE ÖVERLEVAD ÄN KEMOTERAPI VID RECIDIV/REFRAKTÄR B-ALL

I en fransk multicenterstudie jämfördes behandling med antikroppen blinatumomab med standardbehandling med kemoterapi hos vuxna patienter med recidiv/refraktär B-ALL. Blinatumomab är en bispecifik antikropp som binder både CD19-uttryckande celler av B-cellsursprung och CD3-uttryckande T-celler. I studien jämfördes overall survival (OS). För patienter med ett återfall bakom sig var OS 11,1 månader för de patienter som behandlats med blinatumomab, jämfört med 5,5 månader för de patienter som fått standardbehandling. För patienter med två återfall bakom sig var båda behandlingarna mindre effektiva: OS vid blinatumomab-behandling var 5,1 månader och 3 månader vid standardbehandling (**Abstract S478**).

α-BCMA CAR T-CELLER SOM BEHANDLING MOT RECIDIVT/REFRAKTÄRT MYELOM

I en kinesisk fas I-studie utvärderas LCAR-B38M α-BCMA CAR T-celler som behandling mot recidivt/refraktärt myelom. På EHA presenterades re-

sultatet från de 22 första patienterna; patienternas medianålder var 53,5 år, elva patienter var trippelrefraktära och elva var dubbelrefraktära (kemoterapi, proteasomihämmare, IMiDs). Efter leukaferes och borttagande av T-celler genomgick patienterna lymfodepletion med 300 mg/m² cyclofosfamid dagarna -5, -4 och -3. Därefter fick de LCAR-B38M α-BCMA CAR T-celler dag 0, dag 2 och dag 6. Medianantalet α-BCMA CAR T-celler som återinfördes var fyra miljoner celler/kg. Alla patienter fick ett objektivt svar; sex fick ett CR, 14 ett VGPR och en ett PR. De behöll också sina svar under den tid studien pågick (median uppföljningstid = 131,5 dagar, range = 29–327 dagar). En person fick ett tillfälligt svar men dog senare av sjukdomen. Den vanligaste toxiska reaktionen var CRS (cytokine release syndrome). Två personer fick grad 3 CRS och en fick grad 4 CRS. Alla CRS gick att kontrollera med NSAIDs eller tocilizumab och inga dödsfall till följd av behandlingen observerades (**Abstract S103**).

I den amerikanska multicenterstudien CRB-401 utvärderas BB2121 α-BCMA CAR T-celler som behandling av patienter med recidivt/refraktärt myelom. Patienterna är minst trippelrefraktära och har behandlats med en proteasomihämmare och en IMiD, eller är dubbelrefraktära och har ≥50 procent plasmaceller som uttrycker BCMA. Efter leukaferes och borttagande av T-celler genomgick RMM-patienterna lymfodepletion med 30 mg/m² fludarabin och 300 mg/m² cyclofosfamid i tre dagar. Därefter fick patienterna en dos med bb2121 α-BCMA CAR T-celler. Dosen kan vara från 50 till 1 200 miljoner CAR T-celler. Elva patienter har behandlats i de första fyra omgångarna och har fått från 50 till 800 miljoner celler, och nio av patienterna har följts minst en månad efter behandlingen. Av de patienter som fått minst 150 miljoner CAR T-celler har alla fått ett objektivt svar; två fick ett CR och två VGPR. Ingen patient har fått någon grad ≥3 AE. Grad 1–2 CRS har rapporterats hos åtta av de elva patienterna (73 procent) (**Abstract S142**).



En av talarna under konferensens öppningsceremoni var professor Shai Izraeli, forskare från Israel och rådgivare åt EHA.

MIKROMILJÖN HAR BETYDELSE FÖR MYELOM

I ett övergripande seminarium med titeln "Immunopathology of MM" diskuterade professor Nikhil C. Munshi relationen mellan immunsystemet och myelom. Under sin presentation berättade han att patienter med ulcerös kolit, Chrons sjukdom eller reumatoid artrit har två till tre gånger ökad risk att utveckla myelom eller smoldering myelom. Upprepade infektioner eller kronisk inflammation är associerade med uppkomsten av sjukdomen.

– Det finns två delar. Den ena är hur myelomceller påverkar immunsystemet. Och, kanske ännu mer viktigt, hur immunsystemet påverkar myelom. Båda dessa aspekter är kritiska för förståelsen av sjukdomen, sade Nikhil C. Munshi i samband med sin presentation.

In vitro-försök visar att närvaro av plasmacytoida dendritiska celler (pDCs), myeloida suppressorceller och Th17-celler stimulerar tillväxten av myelomceller. Delar av immunförsvaret är också hämmat, defekter i B-cell-, NK-,

NKT- och T-cellssvaret har detekterats hos myelompatienter. Prekliniska försök visar att den genetiska instabiliteten i myelomacellerna kan öka i närvaro av pDCs. Det genetiska landskapet förändras ofta under sjukdomens gång och från diagnostillfället till återfall kan antalet mutationer, deletioner och translokationer i myelomacellerna ha ökat högst betydligt. Professor H. Avet-Loiseau poängterade under sin presentation att myelom inte är en sjukdom utan flera. De vanligaste mutationerna är KRAS, NRAS, DIS3, BRAF, FAM46C och TP53. Av dem är TP53 den enda som nu har ett tydligt samband med patientens prognos, menar han.

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR MOT MYELOM

Några sammanfattande kommentarer från kongressen var att kombinationer av läkemedel med skilda verkningsmekanismer verkar ge förbättrad PFS (progressionsfri överlevnad) och OS (overall survival) än monoterapier.

"Take home message" var att patienter som uppnår total respons utan spår av sjukdomen i blodet efter sin induktionsbehandling har signifikant längre progressionsfri överlevnad (PFS) och ökad generell överlevnad (OS) (**Abstract S409 & S102**). Den spanske forskaren professor Jesus San Miguel diskuterade under sin presentation resultaten av induktionsbehandlingar från ett flertal olika studier och sammanfattade att trippelbehandlingar baserade på en proteasominhibitor (PI) och en immunmodulator (IMiD) har visat goda kliniska resultat.

– Bortezomib-cyclofosfamid-dexametason (BCd)-behandling är användbar men har visat sig vara något sämre än bortezomib-thalidomid-dexametason (BTd), bortezomib-lenalidomid-dexametason (BRd) och carfilzomib-lenalidomid-dexametason (KRd)-behandlingar, vilka alla ger över 90 procent partiell respons och kring 30–40 procent total remission, sade Jesus San Miguel i samband med sitt seminarium.



I samband med årets konferens avgick den tidigare presidenten för EHA, professor Tony Green från Cambridge i Storbritannien. Han ersätts av professor Pieter Sonneveld från Rotterdam i Nederländerna.

CARFILZOMIB ELLER BORTEZOMIB ÄVEN TILL NYDIAGNOSTISERADE ÄLDRE

En av de nyare proteasominhibitorerna (PI) är carfilzomib. I FORTE-studien undersöktes om carfilzomib är effektivast i kombination med lenalidomid-dexametason (KRd) eller med cyklofosfamid-dexametason (KCd). I mars 2017 anslöt sig den sista patienten (n=477) till studien, som utfördes vid 46 centra i Italien. Nydiagnostiserade patienter under 65 år med myelom randomiserades till 4 x 28-dagars induktionsbehandling med KRd eller KCd. Därefter fick de högdos melfalan och genomgick autolog stamcellstransplantation (MEL200-ASCT). Konsolideringsbehandling gjordes med samma substanser som vid induktionsbehandlingen (KRd respektive KCd). Förutom de två direkt jämförande behandlingsarmarna fanns även en tredje

handlingsarm utan patienter som genomgått en autolog stamcellstransplantation, med enbart KRd som induktionsbehandling och konsolidering. Resultaten från den första interimsanalysen visar att induktionsbehandling med KRd ger ett djupare svar än induktionsbehandling med KCd; 74 procent respektive 61 procent av patienterna uppnår $\geq$ VGRP. Säkerhetsprofilen skattas som acceptabel för båda behandlingarna men KRd ger fler icke-hematologiska grad 3–4 AE än KCd behandlingen. (**Abstract S410**).

KOMBINATIONSBEHANDLING EFFEKTIVARE

En kombination av läkemedel med olika verkningsmekanismer har visats sig ge djupare och längre svar mot myelom. Det rapporterade doktor Charlotte Pawlyn, som presenterade resultat från den stora brittiska studien MYELOMA

XI där 4 420 vuxna myelompatienter ingår. I en av delstudierna utvärderades lenalidomid som induktions- och underhållsbehandling i samband med stamcellstransplantation. Drygt 2 000 transplantationsgodkända patienter (n=2042) randomiserades till en induktionsbehandling med antingen lenalidomid eller talidomid i kombination med cyklofosfamid-dexametason (CRD eller CTD) före autolog stamcellstransplantation (ASCT). Resultaten visade att behandling med lenalidomid gav ett djupare svar än behandling med talidomid. 60 procent av patienterna som induktionbehandlats med CRD uppnådde "very good partial response" ($\geq$ VGPR) jämfört med 53 procent av patienterna som induktionsbehandlats med CTD. Effekten kvarstod även efter transplantationen, framförallt förbättrades PFS (progression free

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

Komposition*

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

Indikation*

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

Dosering och administreringssätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

Benmärgssuppression: En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är < 1,5 x 10⁹/l, om 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 human 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, ögon torrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmier, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutjuintning i lungsäcken, rinnsnua, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, bukal polyp, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kvävningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsnärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletala 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 en antineoplastisk tyridinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tyridinfosforylas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tyridinkinas, 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

survival) signifikant av underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med enbart observation. Vid uppföljning efter 60 månader var PFS 50,2 procent med CRD-R-behandling jämfört med 18,5 procent med CRD-obs. Samma trend syntes i talidomidarmen; 39,1 procent av patienterna var PFS efter 60 månader med CTD-R jämfört med 23,4 procent av dem med CTD-obs. Underhållsbehandling med lenalidomid ökar patienternas PFS från 28 till 50 månader, vilket är helt i linje med de tidigare studierna IFM, CALGB och IFEMA (**Abstract S781**).

I en annan delstudie av MYELOMA XI med 526 transplantationsgodkända patienter undersökte forskarna om tillägg med proteasinhhibitorn carfilzomib till behandlingen med lenalidomid-cyklofosfamid-dexametason (CRD) förbättrade resultatet ytterligare. Patienterna induktionsbehandlades tills maximalt svar uppnåts. Median-antal cykler var CTD:5, CRD:4 och carfilzomib + CRD:4. Resultatet visade att 79 procent av de patienter som fått tilläggsbehandling med carfilzomib uppnådde $\geq$ VGPR före transplantation. Den djupa responsen verkade bestå även efter transplantationen, 100 dagar efter hade 92 procent av patienterna $\geq$ VGPR (57 procent VGPR och 35 procent CR) (Abstract S407).

FÖRBÄTTRAT BEHANDLINGRESULTAT MED DARATUMUMAB

I två pågående studier, döpta efter tvillingbröderna Castor och Pollux i den grekiska och romerska mytologin, undersöks daratumumab, en human monoklonal antikropp riktad mot CD38-proteinet, som behandling mot recidivt/refraktärt myelom. Efter sekvensering av benmärgsceller klassificerades patienter med någon eller flera av mutationerna t(4;14), t(14;16) eller del17p som högriskgrupp, medan övriga patienter klassificerades som standardriskgrupp.

I CASTOR (n=353) jämförs daratumumab-bortezomib-dexametason (DVd) med bortezomib-dexametason (Vd) som behandling av patienter med recidivt/refraktärt myelom. Signifikanta förbättringar i PFS (progression free survival) och ORR (overall response rate) uppmättes med DVd jämfört med Vd, både för patienter ur högriskgruppen och ur standardriskgruppen. Median-PFS ökade från 7,2 månader (Vd) till 11,2 månader (DVd) för patienter i högriskgruppen. Samma sak för patienter i standardgruppen, där median PFS ökade från 7,0 månader (Vd) till NR (not reached at 24 months) (DVd).

I POLLUX (n=311) jämförs daratumumab-lenalidomid-dexametason (DRd) med lenalidomid-dexametason (Rd) som behandling av patienter med RR MM. Signifikanta förbättringar i PFS och ORR detekterades med DRd jämfört med Rd, både för patienter ur högriskgruppen och för patienter ur standardgruppen. Median PFS ökade från 10,2 månader (Rd) till NR (not reached at 24 months) (DRd) för högriskpatienterna. Även för standardriskpatienterna ökade PFS, från 17,1 månader (Rd) till NR (not reached at 24 months) (DRd) (**Abstract S101**).

NYA STUDIER PLANERAS FÖR WALDENSTRÖMS DISEASE (WM)

För några år sedan upptäcktes att ungefär 95 procent av patienterna med Waldenströms disease (WM) har en specifik mutation i genen för MYD88 (L265P). Samma mutation har också patienter med IgM MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans). Mutationen ligger i den så kallade TIR-domänen och orsakar konstant dimerisering och aktivering av MYD88-proteinet. MYD88, som är ett intracellulärt protein, är associerat till Toll-receptorerna vilka aktiveras vid inflammation och infektioner. När MYD88-proteinet aktiveras drar det igång två olika intracellulära signalvägar som re-

sulterar i NF- κ B stimulering av cellerna. Den ena signalvägen går via BTK (Brutons tyrosinkinase), som hämmas av Ibrutinib. Den andra signalvägen går via IRAKs (Interleukin-1 receptor associated kinases) och prekliniska resultat pekar på att även ett ytterligare kinas, HTC (hematopoietic cell kinase), kan hämmas av Ibrutinib.

– Den andra vanligaste mutationen i WM involverar CXCR4. Dessa mutationer är ganska unika för WM, berättade professor Steven Treon från Harvard Medical School i samband med sitt föredrag.

Cirka 30–40 procent av patienterna med WM har någon typ av mutation i den C-terminala, intracellulära signaleringsdelen av SDF-1 receptorn CXCR4. Mutationerna försämrar avstängningen av receptorn efter stimuleringen. Substanter som verkar antagonistiskt på CXCR4 kan vara intressanta att använda för behandling av WM. Både Plerixafor och den monoklonala antikroppen Ulu-cuplomab är CXCR4-antagonister.

– Det här har faktiskt lett till att vi har startat en fas 2-studie med Ibrutinib plus Ulu-cuplomab för behandling av Waldenströms-patienter med CXCR4-mutation. Det är en mycket intressant möjlighet att se om vi har en mutation som vi kan rikta in oss på vid behandlingen av sjukdomen, säger Steven Treon.

Han menar att det finns mycket att göra för WM-patienterna. Nya inhibitorer för IRAK-kinaserna håller på att utvecklas. En pågående studie med Venetoclax för behandling av tidigare behandlade WM-patienter, kan möjligen visa resultat vid nästa ASH-möte. Förhoppningsvis kan även en kombinerad Ibrutinib- och Venetoclax-studie påbörjas snart. I "300 project" sekvenseras genomet hos 300 symptomatiska obehandlade WM-patienter. Projektet syftar till att ta reda på hur förändringar i genomet inverkar på sjukdomsutveckling och patientens överlevnad.

TEXT OCH FOTO: YLVA TRYSELIUS, PHD



TARGET

EGFR T790M¹

INDIKATION: Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

Referens: 1, Tagrisso SPC 06.07.2017, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R_x EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Filmdragerade tabletter 40 mg och 80 mg.

Indikation: Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

Utvärdering av mutationsstatus: Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett kliniskt laboratorium med en validerad testmetod. Mutationstestet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov.

Varningar och försiktighet: Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas.

Förpackning: 30 tabletter (3 st blisterark) i styrkorna 40 mg och 80 mg.

Senaste översyn av Produktresumén 06.07.2017.

För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och aktuella priser, se www.fass.se.

SE-2273-08-17-ONC



REFERENSER

LB2604: GLOBAL PIVOTAL PHASE 2 TRIAL OF THE CD19-TARGETED THERAPY CTL019 IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)—AN INTERIM ANALYSIS

Author(s): Stephen J. Schuster, Michael R. Bishop, Constantine Tam, Edmund K. Waller, Peter Borchmann, Joseph McGuirk, Ulrich Jäger, Samantha Jaglowski, Charalambos Andreadis, Jason Westin, Isabelle Fleury, Veronika Bachanova, Stephen Ronan Foley, P. Joy Ho, Stephan Mielke, John M. Magenau, Harald Holte, Oezlem Anak, Lida Pacaud, Rakesh Awasthi, Feng Tai, Gilles Salles, Richard T. Maziarz

S476: GLOBAL REGISTRATION TRIAL OF EFFICACY AND SAFETY OF CTL019 IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL): UPDATE TO THE INTERIM ANALYSIS

Author(s): Jochen Buechner, Stephan A. Grupp, Shannon L. Maude, Michael Boyer, Henrique Bittencourt, Theodore W. Laetsch, Peter Bader, Michael R. Verneris, Heather Stefanski, Gary Douglas Myers, Muna Qayed, Michael A. Pulsipher, Barbara De Moerloose, Hidefumi Hiramatsu, Krysta Schlis, Kara Davis, Paul L. Martin, Eneida Nemecek, Christina Peters, Patricia Wood, Tetiana Taran, Karen Thudium Mueller, Yiyun Zhang, Susana Rives

S479: DURABLE LONG-TERM SURVIVAL OF ADULT PATIENTS WITH B-ALL AFTER CD19 CAR (19-28Z) T CELL THERAPY

Author(s): Jae Park, Isabelle Riviere, Xiuyan Wang, Brigitte Senechal, Yongzeng Wang, Terrence Purdon, Renier Brentjens, Michel Sadelain

S143: BASELINE AND EARLY POST-TREATMENT CLINICAL AND LABORATORY FACTORS ASSOCIATED WITH SEVERE NEUROTOXICITY FOLLOWING 19-28Z CAR T CELLS IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED B-ALL

Author(s): Jae Park, Isabelle Riviere, Xiuyan Wang, Brigitte Senechal, Yongzeng Wang, Bianca Santomaso, Michel Sadelain, Renier Brentjens

S478: BLINATUMOMAB VS SOC CHEMOTHERAPY IN FIRST SALVAGE COMPARED WITH SECOND OR GREATER SALVAGE IN A PHASE 3 STUDY

Author(s): Hervé Dombret, Max S. Topp, Andre Schuh, Andrew Wei, Giovanni Marti-

nelli, Simon Durrant, Christopher Larry Bacon, Kun Nie, Zachary Zimmerman, Hagop Kantarjian

S103: PHASE I, OPEN-LABEL TRIAL OF ANTI-BCMA CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Author(s): Wanggang Zhang, Wanhong Zhao, Jie Liu, Aili He, Yinxia Chen, Xingmei Cao, Nan Yang, Baiyan Wang, Pengyu Zhang, Yilin Zhang, Fangxia Wang, Bo Lei, Liufang Gu, Yun Yang, Ju Bai, Ruili Zhang, Xugeng Wang, Xiaorong Ma, Jianli Wang, Jin Wang, Lili Wei, Juanli Zhang, Xinzhaio Zang, Qiuchuan Zhuang, Frank (Xiaohu) Fan

S142: FIRST-IN-HUMAN MULTICENTER STUDY OF BB2121 ANTI-BCMA CAR T CELL THERAPY FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: UPDATED RESULTS

Author(s): Yi Lin, Jesus Berdeja, Noopur Raje, Nikhil Munshi, David Siegel, Michaela Liedtke, Sundar Jagannath, Marcela Maus, Ashley Turka, Lyh Ping Lam, Kristen Hege, Richard Morgan, M. Travis Quigley, James Kochenderfer

S409: DEPTH OF RESPONSE AS SURROGATE MARKER FOR PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL IN ELDERLY NEWLY DIAGNOSED MYELOMA PATIENTS TREATED WITH VMP AND RD: GEM2010MAS65

Author(s): María-Victoria Mateos, Joaquín Martínez-López, Miguel Hernández, Rafael Martínez, Laura Rosiñol, Enrique M. Ocio, Jaime Pérez de Oteyza, Albert Oriol, Joan Bargay, Mercedes Gironella, Jesús Martín, Carmen Cabrera, Javier de la Rubia, Noemi Puig, Bruno Paiva, María-Teresa Cedeña, Paula Rodríguez-Otero, Joan Bladé, Juan-José Lahuerta, Jesús San Miguel

S102: MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) BY MULTIPARAMETER FLOW CYTOMETRY (MFC) IN TRANSPLANT ELIGIBLE PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM): RESULTS FROM THE EMN02/HO95 PHASE 3 TRIAL

Author(s): Stefania Oliva, Davine Hofsteop Bruinink, Lucie Rihová, Stefano Spada, Bronno van der Holt, Rossella Troia, Manuela Gambella, Lucia Pantani, Sara Grammatico, Milena Gilestro, Massimo Offidani, Rossella Ribolla, Monica Galli, Roman Hajek, Antonio Palumbo, Michele Cavo, Paola Omedè, Vincent van der Velden, Mario Boccadoro, Pieter Sonneveld

S410: CARFILZOMIB-LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE VS CARFILZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE INDUCTION: PLANNED INTERIM ANALYSIS OF THE RANDOMIZED FORTE TRIAL IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA

Author(s): Francesca Gay, Delia Rota Scalabrini, Angelo Belotti, Massimo Offidani, Paola Tacchetti, Maria Teresa Petrucci, Chiara Pautasso, Angelo D. Palmas, Agostina Siniscalchi, Mariella Grasso, Antonio Spadano, Nicola Giuliani, Stelvio Ballanti, Francesca Patriarca, Letizia Canepa, Annalisa Bernardini, Sara Aquino, Barbara Gamberi, Renato Zambello, Antonio Ledda, Vittorio Montefusco, Paola Omedè, Monica Galli, Michele Cavo, Antonio Palumbo, Pellegrino Musto, Mario Boccadoro

S781: LENALIDOMIDE INDUCTION AND MAINTENANCE THERAPY FOR TRANSPLANT ELIGIBLE MYELOMA PATIENTS: RESULTS OF THE MYELOMA XI STUDY

Author(s): Charlotte Pawlyn, Faith Davies, David Cairns, Alina Striha, Anna Waterhouse, Corinne Collett, John Jones, Bhuvan Kishore, Mamta Garg, Cathy Williams, Kamaraj Karunanithi, Jindriska Lindsay, Matthew Jenner, Gordon Cook, Martin Kaiser, Mark Drayson, Roger Owen, Nigel Russell, Walter Gregory, Graham Jackson, Gareth Morgan

S407: QUADRUPLER VS SEQUENTIAL TRIPLET INDUCTION THERAPY FOR MYELOMA PATIENTS: RESULTS OF THE MYELOMA XI STUDY.

Author(s): Charlotte Pawlyn, Faith Davies, David Cairns, Alina Striha, Anna Waterhouse, Corinne Collett, John Jones, Bhuvan Kishore, Mamta Garg, Cathy Williams, Kamaraj Karunanithi, Jindriska Lindsay, Matthew Jenner, Gordon Cook, Martin Kaiser, Mark Drayson, Roger Owen, Nigel Russell, Walter Gregory, Gareth Morgan, Graham Jackson

S101: EFFICACY BY CYTOGENETIC RISK STATUS FOR DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE OR BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Author(s): Jesus San-Miguel, Katja Weissel, Gordon Cook, Merav Leiba, Kenshi Suzuki, Shaji Kumar, Michele Cavo, Herve Avet-Loiseau, Hang Quach, Vania Hungria, Suzanne Lentzsch, Roman Hajek, Pieter Sonneveld, Kaida Wu, Xiang Qin, Christopher Chiu, David Soong, Ming Qi, Jordan Schecter, Meletios A. Dimopoulos



Konferensen lockade 11 000 deltagare och antalet inskickade abstract, 2 500, var rekordstort.

BEST OF EHA

– banbrytande abstracts

På kongressens huvudattraktion "presidential symposium" presenterades fem abstracts som valts ut som särskilt banbrytande.

S146

BPX-501 DONOR T CELL INFUSION (WITH INDUCIBLE CASPASE 9 SUICIDE GENE) FACILITATES HLA-HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANT IN CHILDREN WITH BOTH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND NON-MALIGNANT CONDITIONS

Author(s): Mattia Algeri, Swati Naik, Neena Kapoor, Kris Mahadeo, Victor Aquino, Ann Woolfrey, Alice Bertaina, Pietro Merli, Ann Woolfrey, Federica Galaverna, Kris Mahadeo, Susanne Baumeister, Eneida Nemecek, Waseem Qasim, Daria Pagliara, Giuseppina Li Pira, Lakshmanan Krishnamurti, David Jacobsohn, Mary

Slatter, John Weinberg, Annemarie Moseley, Franco Locatelli.

Haploidentisk allogen stamcells-transplantation (HSCT) görs på barn som saknar HLA-identisk donator. abT-cellerna kan tas bort för att undvika GvHD (graft versus host disease), men med risk för att även transplantationseffekten avtar. I den pågående fas 1/2 BP-004-studien har de borttagna abT-cellerna sparats, modifierats och återförts till barnen två veckor efter HSCT. abT-cellerna har transfekterats med BPX-501, som innehåller delar av Caspase 9 och CD19-generna. abT-cellerna uttrycker både CD19, som används för

att selektera transfekterade celler, och Caspase 9. Caspase 9 uttrycks som ett fusionsprotein med en aktiveringsdomän som kan aktiveras av rimiducid, vilket gör att cellerna startar en process som leder till apoptos. Om patienterna råkar ut för GvHD behandlas patienterna med rimiducid för att häva tillståndet. Alla patienter (n=104) i studien har genomgått myeloablative terapi, men ingen har fått förebyggande GvHD-behandling. Av 98 patienter som i slutet av april utvärderats efter 180 dagar hade 5 procent avlidit på grund av TRM (transplant related mortality). Övriga patienter hade en snabb recovery av T-celler, B-celler och immunoglobuliner, samt ingen PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder). 14 procent hade råkat ut för akut GvHD i grad 2–4. cGvHD drabbade 3 procent



Årets europeiska hematologikongress, EHA, som anordnades för 22:a året i rad, lockade deltagare från 120 olika länder.

vid uppföljning efter ett år. Rimiducid gavs till tio patienter med okontrollerbar aGvHD, vilka alla fick snabb resolution av symptomen.

S147

RE-CREATING HEREDITARY PERSISTENCE OF FETAL HEMOGLOBIN (HPFH) WITH CRISPR/CAS9 TO TREAT SICKLE CELL DISEASE (SCD) AND BETA-THALASSEMIA (BETA-THAL)

Author(s): Michelle Lin, Elizabeth Paik, Bibhu Mishra, Song Chou, David Burkhardt, Andrew Kernysky, Michael Pettiglio, Sean Corcoran, Yi-Shan Chen, Kaleigh Tomkinson, Andrew Sanginario, Amanda Woo, Ying Zhang, Min Jin Lee, Melanie Allen, Thomas Cradick, Siyuan Tan, Jason West, Michael Weinstein, Mauricio Cortes, Todd Borland, Lawrence Klein, William Fodor, Angela Yen, Sudipta Mahajan, Mark Wood, Eric Chan, Brenda Eustace, Matthew Porteus, Ciaran Lee, Gang Bao, Annarita Miccio, Annalisa Lattanzi, Fulvio Ma-

vilio, Tirtha Chakraborty, Chad Cowan, Rodger Novak, Ante Lundberg.

Sickle cell disease (SCD) och b-thalassemia är sjukdomar som kan passa utmärkt för CRISPR/Cas9 medierad behandling berättade professor MD Ante Lundberg. Varje år insjuknar 300 000 respektive 60 000 nyfödda barn i SCD respektive b-thalassemia. Båda sjukdomarna är välkaraktäriserade och beror på en brist av fungerande b-hemoglobin. Personer, som bär på ytterligare mutationer som gör att de i vuxen ålder fortfarande uttrycker den fetala formen av hemoglobin, g-hemoglobin, har en mildare sjukdom med färre eller inga symptom.

Forskargruppen har optimerat CRISPR/Cas9-metoden till humana stamceller och designat egna guideRNA för att kombinera en hög CRISPR/Cas9 aktivitet, utan att införa non-target förändringar i DNAt, med hög cellviabilitet. De modifierade humana stamcellerna har visat sig bibehålla sina

modifikationer under åtminstone 16 veckor i en NSG musmodell. Forskarnas förhoppning är att kunna starta kliniska studier under nästa år.

– Vi har överfört editeringsprocessen till en GMP-facilitet och optimerat för klinisk skala, för att bibehålla hög editeringseffektivitet och hög viabilitet, säger professor Ante Lundberg.

S148

EXPOSURE TO INFECTION TRIGGERS PAX5 AND ETV6-RUNX1 CHILDHOOD BCP-ALL

Author(s): Alberto Martín-Lorenzo, Franziska Auer, Guillermo Rodríguez Hernández, Sanil Bhatia, Idoia García-Ramírez, Daniel Schäfer, Carolina Vicente-Dueña, Arndt Borkhardt, Isidro Sánchez-García, Julia Hauer.

Professor Julia Hauer's forskargrupp i Düsseldorf undersöker kopplingen mellan infektioner och leukemi. ALL, den vanligaste cancerformen hos barn, har en insjuknandetopp i åldern två till



sex år. Orsaken till det är okänd men hypotesen att infektioner kan sätta igång utvecklingen av ALL är välkänd. Eftersom sjukdomen inte drabbar alla barn är det sannolikt att det finns speciella genetiska riskfaktorer. För att testa infektionshypotesen har forskargruppen låtit två musstammar som utvecklar motsvarande sjukdom bo antingen i en helt patogenfri miljö eller från två till tre månaders ålder i ett vanligt djurhus med normalt infektionstryck.

När Pax5 +/- heterozygotiska möss testades hade efter 2 år inga möss från det patogenfria djurhuset avlidit till följd av ALL, jämfört med 25 procent av mössen i det vanliga djurhuset. Tumörer som undersöktes visade på mutationer i JAK3, nya Pax5-mutationer samt på deletioner i CDKN2A, liknande de förändringar i genomet som tidigare detekterats hos människor.

– Modellen visade för första gången att exponering för infektioner kan in-

ducera ALL, baserat på den genetiska bakgrunden, berättade Julia Hauer.

I samarbete med Sanchez-Garcias forskningsgrupp i Salamanca undersöktes även möss med den vanligare ETV6-RUNX1-translokationen. Möss som uttryckte ETV6-RUNX1-fusionen i sin hematopoetiska stamcellsmiljö fick även de bo i en helt patogenfri miljö eller i ett vanligt djurhus med normalt infektionstryck från 2–3 månaders ålder. Efter 30 månader hade 10,7 procent av mössen i den vanliga djurfaciliteten dött jämfört med noll möss i den patogenfria miljön. Och precis som hos människor överuttrycktes RAG (recombination activating gene)-proteinet hos möss med ETV6-RUNX1-translokationen.

Utvecklingen av ALL i musmodellerna liknar utvecklingen av ALL hos människor med partiell eller låg penetrans. Pax5-mutation och ETV6-RUNX1 translokation ger likartade effekter i både möss och människor. Studien styrker hypotesen att ALL utvecklas endast vid normalt patogentryck, inte i patogenfria miljöer.

S149

REVERSIBLE PHARMACOLOGICAL TARGETING OF RHOA ALLOWS IMPROVED STORAGE, SURVIVAL AND HEMOSTATIC ACTIVITY OF PLATELETS IN VITRO AND IN VIVO, IN MICE AND IN PRIMATES.

Author(s): Shailaja Hegde, Huzoor Akbar, Shawnagay Nestheide, Ashley Wellendorf, Fatima Mohmoud, James Johnson, Yi Zheng, Jose Cancelas.

Vid transfusion av trombocyter kan det vara ett problem att RhoA, speciellt Rho-GTP och Rac-GTP aktiveras vid kyla. Aktiveringen gör att trombocyterna fagocyteras lättare efter transfusionen. Forskargruppen prövade att inkubera de kylda trombocyterna med RhoA-inhibitorn G04, Rac-inhibitorn NSC23766 respektive CDC42-inhibitorn Casin. När trombocyterna överförts till strålbehandlade NSG-möss ökade trombocyternas livslängd om de behandlats med någon av inhibitorerna. Framförallt G04, och till viss del NSC23766, verkar minska risken för fagocyttering av blodplättarna i de behandlade mössen.

S150

TREATMENT REDUCTION IN PATIENTS WITH ADVANCED-STAGE HODGKIN LYMPHOMA AND NEGATIVE INTERIM PET: FINAL RESULTS OF THE INTERNATIONAL, RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL HD18 BY THE GERMAN HODGKIN STUDY GROUP

Author(s): Peter Borchmann, Helen Goerge, Carsten Kobe, Michael Fuchs, Richard Greil, Josée M Zijlstra, Andreas Hüttmann, Jana Markova, Julia Meissner, Michaela Feuring-Buske, Martin Bentz, Judith Dierlamm, Dagmar Kühnhardt, Andreas Lohri, Urban Novak, Dennis Eichenauer, Hans Eich, Christian Baues, Harald Stein, Volker Diehl, Georg Kuhnert, Markus Dietlein, Andreas Engert.

eBEACOPP är en effektiv behandling av patienter med avancerat Hodgkins lymfom. I den stora fas III HD18-studien undersökes möjligheten att minska behandlingstoxiciteten utan att samtidigt tappa effektiviteten, genom att dra ner på antalet behandlingsomgångar. Professor Peter Borchmann redovisade studieresultaten. 2 101 patienter genomgick först två behandlingsomgångar med eBEACOPP, varefter de utvärderades med FDG-PET. De 1 005 patienter som då definierades som PET-negativa randomiserades till antingen sex/fyra (standardbehandlingen förändrades under tiden) eller två ytterligare cykler med eBEACOPP. Vid uppföljningen (i median 55 månader) märktes en förbättrad tolerabilitet och totalöverlevnad (OS) med totalt fyra behandlingsomgångar med eBEACOPP jämfört med sex/åtta behandlingsomgångar. Dödligheten på grund av toxicitet och sekundära sjukdomar minskade betydligt med de färre cyklerna, samtidigt som dödligheten av sjukdomen inte förändrades. Estimerad femårs OS per protokoll är 95,4 procent med sex/åtta cykler respektive 97,7 procent med totalt fyra cykler eBEACOPP. (log-rank $p=0,004$). Patienter som var PET-positiva efter de första två behandlingsomgångarna fick totalt åtta/sex cykler med eBEACOPP.

– Vi rekommenderar därför PET-2 guidad eBEACOPP-behandling för patienter med nydiagnostiserat, avancerat Hodgkins lymfom, sade Peter Borchmann under sitt seminarium.

Nytt register för nationell uppföljning av **CANCERLÄKEMEDEL**

Det har länge behövts ett nationellt register för uppföljning av läkemedelsanvändning inom cancervården. Med start i september lanserar nu RCC ett nytt register, som har förutsättningar att tillgodose såväl klinikernas som sjukvårdshuvudmännens och statens behov av bättre kunskap om användningen av cancerläkemedel.

Cancerläkemedel har tillsammans med andra åtgärder inom sjukvården dramatiskt ökat både den progressionsfria och den totala överlevnaden för en rad cancersjukdomar. Nya läkemedel introduceras i snabb takt och behandlingsmöjligheterna ökar. Trots att jämlik tillgång till bra läkemedel är en viktig del i den svenska sjukvårdsfilosofin, ser man tydligt en ojämn användning av de nya läkemedlen över landet.

Detta kan ha olika förklaringar, men det är uppenbart att kunskapen om hur läkemedlen används är mycket liten, bland annat för att vi länge saknat en överenskommen, fungerande lösning för nationell uppföljning av användningen av cancerläkemedel.

NYTT REGISTER FRÅN SEPTEMBER

För att råda bot på denna brist har RCC i samverkan beslutat att starta ett nytt läkemedelsregister från och med den 1 september i år. En nationell arbetsgrupp, bestående av representanter utsedda av respektive RCC, har utrett vad registret ska innehålla för att ge framförallt klinikerna viktig information kring användandet, utan att kräva alltför mycket personaltid.

Arbetsgruppen enades om att de övergripande frågorna att besvara var om rätt patient får rätt behandling, och hur jämlik användningen är över landet. Effekt- och sideeffektsdata har utelämnats, då dessa data är mera resurskrävande att få fram. Mer att läsa om arbetsgruppens övervägande och ställningstaganden återfinns i deras rapport, ”Utredning av former för nationell registrering av användning av nya cancerläkemedel”

TIDIGARE ANSTRÄNGNINGAR

Försök har tidigare gjorts i RCCs regi att registrera och kartlägga användningen, samt studera om resultaten från de studier som legat till grund för registrering hos läkemedelsmyndigheterna stämmer i klinisk vardag. Denna kunskap skulle ha varit mycket värdefull för myndigheter och läkemedelsindustrin, men allra mest för vårdgivarna själva.

I den personalmässigt pressade situation som sjukvården befinner sig har flera verksamheter inte ansett sig kunna avsätta de resurser som krävdes för att registrera mer omfattande uppgifter. Det hittillsvarande registret har därför inte varit fullständigt och användbarheten har varit begränsad.

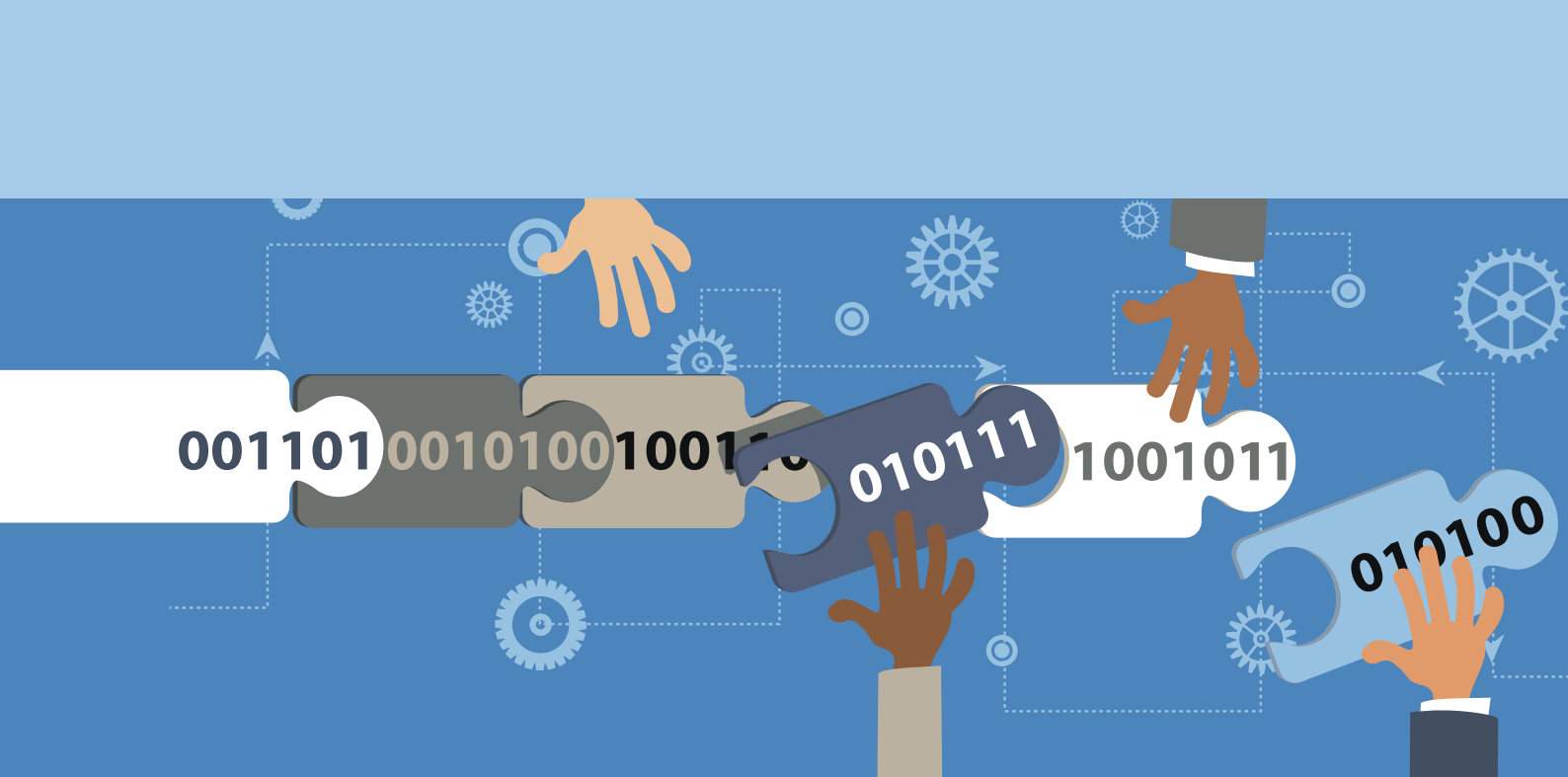
”Trots att jämlik tillgång till bra läkemedel är en viktig del i den svenska sjukvårdsfilosofin, ser man tydligt en ojämn användning av de nya läkemedlen över landet.”

MINIMALISTISKT UPPLÄGG

Det nya registret, som tekniskt sett består av fem separata men identiska regionala register, bygger i stället på ett minidata-set, men det kommer ändå att kunna besvara de viktigaste frågeställningarna. Förhoppningen är att resursåtgången blir så pass liten att alla kliniker ska kunna avsätta de resurser som krävs.

Kunskap kring användande av läkemedel är viktig, inte minst inom cancersjukvården. Den resurs som krävs av sjukvården för att bidra med data till det nya registret är i förhållande till nyttan så pass liten att förhoppningen är att alla behandlande kliniker deltar redan från starten.

Om data registreras i realtid kan behandlande läkare och sjuksköterska även få en grafisk bild av patientens tidigare behandlingar i form av en historisk översikt. Detta följer principen som är tänkt att på sikt utvecklas för alla diagnoser i så kallad patientöversikt, som komplement till INCA kvalitetsregister, och ska samtidigt som kunskap skapas på



001101 001010010015 010111 1001011

010100

grupp nivå kunna vara en hjälp i den kliniska vardagen. Då alla INCA kvalitetsregister ännu inte har denna möjlighet har en diagnosoberoende översikt skapats för de diagnoser som inte redan har en läkemedelsregistrering.

De variabler som kommer att registreras är:

- inrapporterande sjukhus och klinik
- diagnos
- performance status
- aktuellt läkemedel samt eventuell kombinationsbehandling
- behandlingsintention
- behandlingsperiod
- orsak till avslutad behandling

MÖJLIGT MED REGIONALA TILLÄGG

Samtliga ovanstående data är bedömda att vara lätta att extrahera ur journalsystem och ordinationssystem för cytostatika. De sjukvårdsregioner som vill addera variabler lokalt kan efter diskussion med respektive RCC göra så, men de uppgifterna kommer inte att sammanställas nationellt. När registreringen sker med hög effektivitet och täckningsgrad kan nya variabler komma att införas även nationellt.

En viss samkörning med de olika diagnosregistren kommer att ske. I framtiden är förhoppningen att endast de diagnosspecifika registren på INCA-plattformen kommer att behövas, och att samtliga data som behövs för läkemedelsutvärdering kommer att finnas i dessa register.

Antalet läkemedel som följs upp är i början begränsat till tio, men tanken är att antalet läkemedel successivt ska öka till att omfatta alla nya läkemedel som är rekommenderade av NT-rådet. Detta för att följa upp hur rekommendationerna efterlevs. Även vissa äldre läkemedel av intresse kommer att följas. Vartefter tiden går kommer vissa läkemedel att tas bort från registret och nya tillkomma.

PILOTTTEST PÅ TVÅ KLINIKER

Vid starten den 1 september ska registret testas av två kliniker. Breddinförande beräknas ske under oktober månad på samtliga kliniker som använder cancerläkemedel. Samtliga RCC-chefer arbetar för närvarande med förankringsarbetet i respektive sjukvårdsregion. Regionala koordinatörer tillsätts och supportfunktioner upprättas.

RAPPORTERING TVÅ GÅNGER PER ÅR

En nationellt sammanställd uppföljningsrapport kommer att publiceras på RCCs hemsida två gånger per år. Den första rapporten planeras till februari 2018. RCCs nationella arbetsgrupp för cancerläkemedel (NAC) ansvarar för rapporterna, som bygger på avidentifierade regionala data.

Det är viktigt att poängtera att de kliniker som vill, fortfarande kan registrera i det tidigare registret som drivs av RCC Stockholm Gotland. Relevanta data kommer att överföras till det nya registret.

Mer om NAC-gruppens uppdrag: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/nac-gruppen/>

NAC-GRUPPENS LEDAMÖTER:

Freddi Lewin, ordförande NAC
Maria Strandberg, RCC Norr
Sven-Åke Lööv, RCC Stockholm Gotland
Nils Wilking, RCC Syd
Henrik Lövborg, RCC Sydöst
Kenneth Villman, RCC Uppsala Örebro
Andreas Hallqvist, RCC Väst

FREDDI LEWIN, ORDFÖRANDE FÖR NAC, RCCs NATIONELLA ARBETSGRUPP FÖR CANCERLÄKEMEDEL, FREDDI.LEWIN@RJL.SE





Besöksrekord och högklassigt vetenskapligt **Så ser strategierna ut för att**

Sedan 1970-talet har det skett dramatiska förbättringar inom barncancerområdet – från att tre av fyra barn som insjuknade i cancer dog – till dagens situation när 80 procent av barnen överlever. Men cancer är fortfarande den vanligaste dödsorsaken bland barn mellan 1 och 14 år i Sverige. För att komma vidare krävs internationella samarbeten, prövningsenheter anpassade för barn där nya läkemedel och innovativa experimentella behandlingsstrategier kan testas. Vidare fordras ett gott samarbete med läkemedelsindustrin samt optimering av protokoll för att minska de sena komplikationer som analyser av vår systematiska registrering och uppföljning kunnat identifiera. Det skriver **Linda Ljungblad** och **Nikolas Herold** vid Karolinska Institutet och Astrid Lindgrens Barnsjukhus i en sammanfattning av de många intressanta inslagen under årets NOPHO-möte i Stockholm.



program vid NOPHO nå målet att bota alla

NOPHO-mötet i Stockholm blev en stor framgång med besöksrekord och internationella stjärnforskare som bjöd på högt intressanta föreläsningar.

Nordens barnonkologiska sällskap NOPHO (Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology) anordnade det 35:e årliga mötet i Stockholm 19–23 maj. Årets möte, som arrangerades av den kliniska barnonkologienheten vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus och Barncancerforskningsenheten vid Karolinska Institutet, slog rekord i antal deltagare och bjöd på ett högklassigt vetenskapligt program med inbjudna föreläsare av internationell toppklass samt rekord

i antalet insända abstracts (läs mer på www.nopho.org).

Barnonkologin har sedan Sidney Farbers introduktion av folsyraantagonisten aminopterin (föregångaren till dagens metotrexat) i slutet av 40-talet varit en framgångssaga med ständigt förbättrade överlevnadssiffror genom ökad behandlingsintensitet, riskstratifiering, förbättrad supportiv care/understödande behandling och förfinad diagnostik. Till skillnad från vuxencancer kunde till och med ett flertal

olika barncancerformer botas med hjälp av enbart cytostatika. Dessvärre stagnerar överlevnaden av barn med cancer sedan drygt 20 år och vi verkar ha nått en gräns där intensifiering av nuvarande konventionella behandlingsstrategier inte ökar överlevnaden utan riskerar att enbart öka biverkningarna. Vi är inne i en ny fas där vi inte längre är i framkant och barnen riskerar att hamna på efterkälken när det gäller att ta del av de kliniska framgångar som sker på vuxensidan baserade på ny bio-



En pionjär på området immunterapi och barncancer, professor Crystal Mackall, var en av flera internationella toppforskare som bjudits in till NOPHO-mötet i Stockholm.

logisk förståelse och målstyrd behandling. Detta gör att vi måste tänka nytt och delvis förändra arbetssätt för att komma vidare – därför hade årets möte titeln ”From 80% to 100% of high-quality survival”.

HUR KAN CYTOSTATIKA FÖRBÄTTRAS?

En viktig del i barnonkologins framgång förklaras av förbättrad kirurgi, strålterapi och stödjande terapi (som till exempel antibiotikabehandling och barnintensivvård). Men kombinationsbehandlingar med minst två typer av cytostatika, oftast mer än tre, svarar för lejonparten av bot för såväl solida tu-

mörer som leukemier (se figur 1, svensk överlevnadsstatistik). De senaste tjugo åren har vi noterat en stagnation och försök till att ytterligare intensifiera behandlingarna har inte gett önskat resultat. Osteosarkom är ett exempel där man i en stor internationell studie med fler än tusen patienter i USA och Europa (EURAMOS-1) misslyckades med att demonstrera en överlevnadsfördel med tillägg av höga doser ifosfamid och etoposid jämfört med standardbehandling av enbart metotrexat, cis-platin och doxorubicin som infördes som standardbehandling redan 1980 (PMID 27569442).

Ett undantag är neuroblastom där man med hjälp av behandlingsintensifiering inklusive högdoskemoterapi med stamcellsåterföring har lyckats bota fler patienter (PMID 28259608). Samtidigt visar nya studier att bättre förståelse av cytostatikametabolismen möjligen kan förbättra behandlingsframgången genom att hämma resistensfaktorer (PMID 28067901). Oavsett detta verkar möjligheten att med klassiska cytostatika nå målet att bota alla barn med cancer oralistiskt.

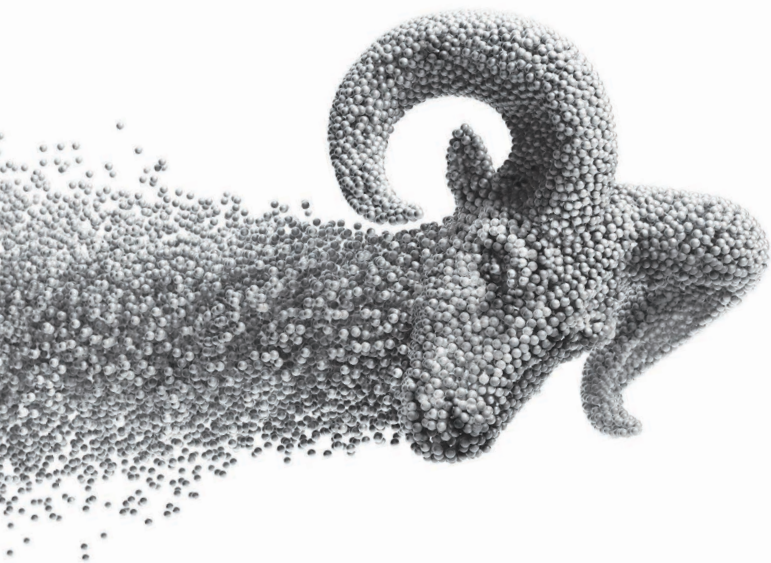
BARN ÄR INTE SMÅ VUXNA

Immunsystemet skyddar inte bara mot infektioner, utan även mot urartade celler. För att immunförsvaret ska kunna känna igen tumörer krävs neoantigen som följd av mutationer, (mutation-associated cancer antigens) eller virala antigen som inte uttrycks på friska celler. Mängden neoantigen beror till stor del på antalet mutationer som leder till förändrade proteiner, så kallade NonSynonymous Somatic Mutations (NSSMs). En hög mutationsbörda leder till att tumören behöver dämpa immunförsvaret aktivt för att kunna överleva, och det är här som så kallade checkpoint-hämmare kan upphäva denna dämpning. Cancerceller med låg mutationsgrad behöver däremot i princip inga aktiva mekanismer för att bli tolererade av immunsystemet. Eftersom mutationsbördan vid barncancer generellt är låg (se figur 2 som är Figure 2 av PMID 25230881) kan det krävas andra strategier vid behandling av barncancer än de som används hos vuxna. Det är en utmaning att stratifiera patienter och bestämma vilka som passar att behandla med immunterapi (och vilken typ som är mest lämplig). Det här är ett helt nytt sätt att tänka jämfört med dagens hög- respektive lågriskindelning där bedömningen görs utifrån hur väl cancer svarar på cytostatika.

Den inbjudna talaren Crystal Mackall, professor i pediatrik och chef för cancerimmunologi- och immunterapi-programmet vid Stanford University och tidigare chef för pediatrik onkologi vid National Cancer Institute (NCI), är pionjär vad gäller att studera immunterapi mot barncancer. Hon delar upp strategierna för dagens immun-

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

terapi i 1) Immunmodulerande/immunförstärkande och 2) Artificiella/syntetiska terapier för att initiera ett nytt immunförsvar (PMID 28366678).

Immunmodulerande, checkpoint inhibitors

Framgången med checkpoint-hämmare (anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-PD-L1) har främst visats i tumörer med hög mutationsbörda (som vid exempelvis malignt melanom och icke-småcellig lungcancer) och som därigenom har preexisterande tumorspecifika T-celler. Mackall visade resultat på att monoterapi med antingen ipilimumab (anti-CTLA-4) eller nivolumab (anti-PD-1) hittills inte har visat signifikant effekt mot pediatrika sarkom (Ewing-sarkom, rhabdomyosarkom och osteosarkom), med ett undantag, tumörer i patienter med det sällsynta syndromet ”Bi-allelic mismatch repair deficiency syndrome” där tumörer karakteriseras av en mycket hög mutationsbörda.

fekt ju mindre tumörbörda som finns kvar i patienten. Crystal Mackall klar gjorde också att det finns ett dilemma angående vilken kombinationsbehandling man skulle välja. Marknaden för immunterapi växer otroligt snabbt och det finns för många alternativ och för få patienter inom barnonkologin för att kunna genomföra vettiga studier i god tid. Hon rekommenderar att vi använder djurmodeller för att få fram de mest lovande strategierna och satsa på olika mekanismer. Ett exempel på detta visade hon med nya data från djurförsök med rhabdomyosarkom. Hon observerade att rhabdomyosarkomceller frisläppte G-CSF, en substans som används regelbundet på barnonkologen för att förkorta neutropeniepisoder. G-CSF ökade andelen myeloida immunosupprimerande-celler (MDSC) i denna modell. MDSCs och tumour-associated macrophages (TAMs) kan i sin tur angripas via ett flertal strategier

gare ordförande i VSTB, och Niklas Pal (Stockholm), barnonkolog och representant i VSTB, ett tydligt uppdrag för NOPHO att utveckla och planera pilotprotokoll för patienter med primärt metastaserade Ewing-sarkom, alveolära rhabdomyosarkom, Wilms tumörer och osteosarkom. En stor utmaning är då valet och kombinationen av de enskilda behandlingskomponenterna, vilket kräver ett utvecklat internationellt samarbete och beaktande av kliniska studier hos vuxna och barn, av djurstudier, av cellförsök med mera, för att selektera de säkraste och mest lovande kandidaterna.

Cell-baserade immunterapier

Medan checkpoint-hämmare och strategier mot immunosupprimerande celler likt MDSCs har som mål att aktivera och förstärka immunförsvar som i princip redan finns (vilket ibland kallas för ”release the brake”), tillför cell-baserade immunterapier ett nytt immunförsvar. Då barncancer oftast inte är immunogen alls, behövs syntetiska immunterapier. Principen här är att generera artificiella T-celler som känner igen tumörceller och sedan förstör dem. Mest framgångsrika har så kallade CAR-T-celler varit (chimaeric antigen-receptor T-celler). Dessa celler har en artificiell receptor på ytan med en extracellulär del som likt en antikropp är riktad mot ett tumörantigen och en intracellulär del som blir aktiverad och fortleder svaret vid inbindning av tumörantigenet. I praktiken isolerar man patientens T-celler, genmanipulerar dem med hjälp av virala vektorer, expanderar dem ex vivo och återger dem till patienten. Eftersom cellerna prolifererar i patienten krävs det enbart få celler (cirka en miljon celler per kilogram). Däremot behövs en så kallad lymfopreparativ behandling med cyklofosfamid och fludarabin för att minska antalet lymfocyter i patienten så att CAR-T-cellerna har en bättre chans att expandera.

Inom barnonkologin är B-ALL hittills det bästa framgångsexemplet. Upp till 90 procent av barn med återfall av CD19-positiv B-ALL nådde fullständig remission med behandling av anti-CD19-CAR-T-celler. CD19 finns även på friska B-celler så för att ersätta B-

”De senaste tjugo åren har vi noterat en stagnation och försök till att ytterligare intensifiera behandlingarna har inte gett önskat resultat.”

Mackall drar två slutsatser för pediatrika solida tumörer gällande checkpoint-inhibitorerna: 1) Det krävs kombinationsbehandling med antingen cytostatika som ökar mutationsgraden i tumörerna eller med andra immunaktivatorer som till exempel IL-2 eller IL-7 vilka har visat effekt mot rhabdomyosarkom och Ewing-sarkom i studier från 1990- och 2000-talet. 2) Immunterapi har stor chans att vara en botande behandling om vi behandlar barnen i klinisk remission där enbart ett fåtal maligna celler finns kvar. Den slutsatsen drar hon baserat på att graft-vs-leukaemia-effekter efter allogen stamcellstransplantation för leukemier, effekt av anti-GD2-antikroppar för neuroblastom och effekt av muramyl-tripeptid för osteosarkom har bättre ef-

såsom CSF1R-hämmare, TLR-agonister, muramyltripeptid, interferon, och hämmare av kemotaxis som till exempel CXCR2-hämmare (se nedan). Även kombination med vissa cytostatika (exempelvis gemcitabin, cis-platin, cyklofosfamid) och strålning i låga doser kan förstärka verkan av immunterapi, särskilt vid tumörer med låg mutationsbörda.

Mackalls labb kunde nu visa att hämning av MDSCs förmåga att lämna blodbanan och hamna i tumörvävnad genom att blockera CXCR2 ökade effekten av anti-PD-1 dramatiskt. Likaså kan all-trans retinsyra (ATRA) hämma MDSCs.

Här ser deltagarna Gustaf Ljungman (Uppsala), ordförande i NOPHOs kommitté för solida tumörer och tidi-

cell-funktionen krävs regelbundna infusioner med immunglobuliner. En komplikation som kallas för "cytokine-release syndrome" (CRS) karakteriseras av väldigt höga cytokinnivåer samt feber och influensa-liknande symptom. Sannolikheten för CRS ökar med mängd kvarvarande leukemiceller. Barnonkologen har under decennier samlat en stor kompetens för att kontrollera och behandla behandlingskomplikationer, och hittills har vi inte ett enda dödsfall till följd av CRS i Norden. I svåra fall krävs behandling med anti-IL-6-antikropp (tocilizumab). En stor utmaning är utveckling av resistent kloner i patienten. Resistensmekanismen är antingen förlust av CD19 på ytan eller mutationer som medför att CAR-T-celler inte längre känner igen CD19 på dessa celler. Liknande data presenterade även Jochen Büchner från Oslo, resultat som är del av en internationell studie med CD19-CAR-T-celler. Mackall visar att en utväg i denna desperata situation kan vara CD22-CAR-T-celler. Dessvärre får även många av dessa patienter återfall med CD19/CD22-dubbelnegativa leukemiceller. För att minska risken av denna resistensutveckling föreslår Mackall utveckling av multispecifika CAR-T-Celler, alltså till exempel CD19/CD22-CAR-T-celler. Gunilla Enblad, överläkare och professor i onkologi vid Uppsala universitet, presenterade data från den första fas-1 studien med tredje generationens CD19 CAR-T-celler i Sverige på femton vuxna med lymfoblastisk cancer. Studiens fina resultat har nu lett till planer att i nästkommande protokoll utvidga och ge möjlighet att även inkludera barn.

Vilken roll har CAR-T-celler för solida barntumörer? Mackall berättade om egna studier med anti-GD-2-CAR-T-celler mot neuroblastom. Dessa CAR-T-celler är mindre effektiva jämfört med CD19-CAR-T-celler eftersom den chimära GD-2-receptorn inte finns jämnt fördelad på cellytan, utan snarare ackumulerad intracellulärt. Hon hoppas dock att kunna genomföra en klinisk studie med hjälp av all-trans retinsyra (ATRA) och förbud av G-CSF för att minska negativa effekter av MDSCs och en kostimulatorisk signal (4-1BB) som förhindrar att T-celler

"tröttnar" (så kallad T-cell exhaustion). För de flesta solida barntumörer finns dock inga unika antigener på cellytan. Hon föreslår därför att leta efter antigener som är relativt överuttryckt på tumörceller även om de finns på frisk vävnad med. ALK (anaplastic lymphoma kinase) är ett exempel; för att en CAR-T-cell ska kunna aktiveras av en ALK-positiv cell, måste mer än 10 000 molekyler finnas på cellytan vilket inte är fallet för celler från friska vävnader.

Förhoppningen och målet är att vi inom barnonkologin ser fler studier där vi kombinerar syntetiska immunterapi-behandlingar, CAR-T med checkpoint-hämmare, hämmare av det suppressiva immuncellerna och/eller tumörvaccin för att optimera effekten.

provning av nya behandlingar då prognosen skiljer sig åt. Metastaser och återfallstumörer av medulloblastom har enbart cirka fem till tio procent identiska mutationer jämfört med primärtumören. Delvis kan detta förklaras med lågfrekventa preexisterande subkloner i primärtumören som har större potential att metastasera. Därför får man inte dra terapeutiska slutsatser för återfalls- och metastasbehandlingen utifrån analyser av primärtumören. Detta kräver alltid en ny biopsi och analys av antingen metastas eller återfallstumör vilket man inte gör idag.

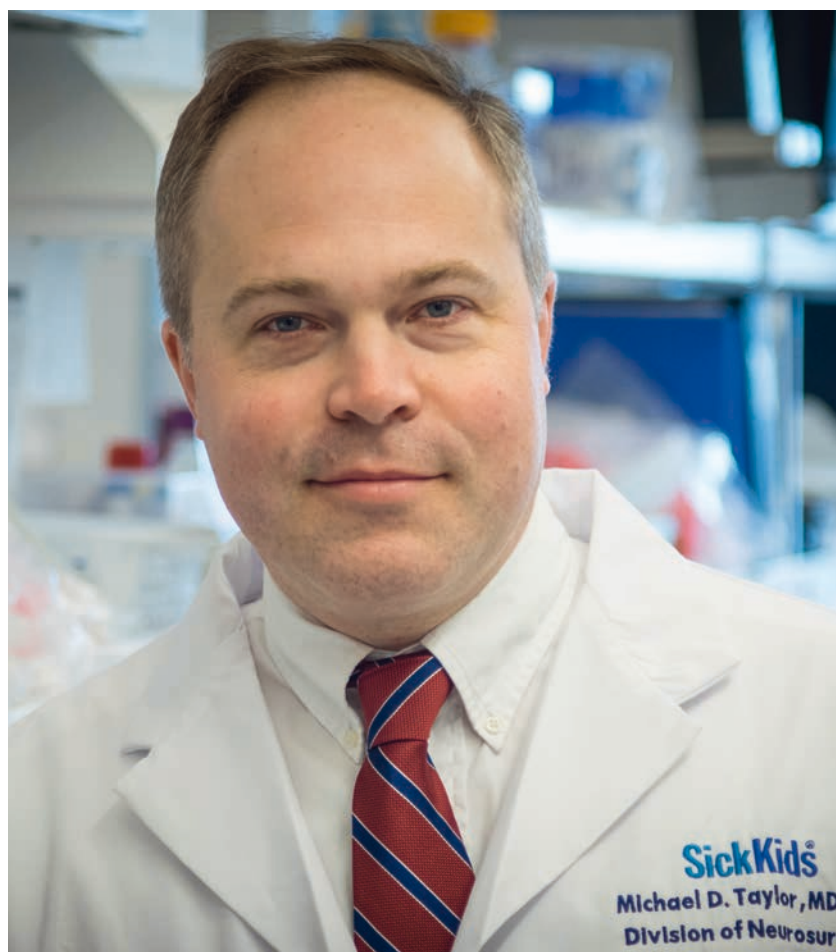
Vidare visade Michael Taylor data som förmodligen kommer att leda till ett paradigmskifte inom medulloblastomforskningen. Hittills har man ut-

"Inom barnonkologin är B-ALL hittills det bästa framgångsexemplet. Upp till 90 procent av barn med återfall av CD19-positiv B-ALL nådde fullständig remission med behandling av anti-CD19-CAR-T-celler."

NYA FRAMSTEG INOM MEDULLOBLASTOM

Michael Taylor, neurokirurg och forskare vid Sick Children's Hospital i Toronto, Kanada, är en av de forskare som ligger bakom de stora landvinningar som gjorts de senaste åren vad gäller karakterisering och gruppering av medulloblastom. Dessa upptäckter har förändrat vårt sätt att se på sjukdomen. Han påpekade att för att lyckas bota fler och skona de som går att bota med mildare behandling behöver vi använda oss av den nya kunskapen vid utformandet av protokoll och nya behandlingsstrategier. I nuläget styr de gamla histologiska indelningarna många studier och därmed riskerar vi att överbehandla vissa patienter, till exempel de som tillhör WNT-gruppen som vi nu vet har god prognos. Om vi inte stratifierar protokoll baserat på genetiken efter de nya grupperingarna riskerar vi att inte få ett rättvisande resultat vid ut-

gått från att medulloblastom metastaserar via cerebrospinalvätskan eftersom metastaserna i princip alltid finns längs hjärnhinnorna. Med djurförsök där han sydde ihop en medulloblastom-sjuk mus med en frisk mus (vad som kallas för parabios) kunde han visa att cancerceller kunde ta sig via blodflödet och metastaserar längs hjärnhinnorna hos den friska musen. Detta innebär, om medulloblastom metastaserar hematogent, som i princip alla högmaligna barntumörer gör så är profylaktisk kraniospinal strålning möjligen inte tillräckligt för att förebygga återfall. Systemisk cytostatikatillförsel under längre tid bör testas. Utöver det så hittade hans labb att CCL2 kan vara överuttryckt i medulloblastommetastaser, en cytokin som spelar roll för olika inflammatoriska tillstånd. När Taylors labb hämmade CCL2 försvann metastaseringspotentialen.



Michael Taylor, neurokirurg och forskare vid Sick Children's Hospital i Toronto, visade data som förmodligen kommer att leda till ett paradigmskifte inom medulloblastomforskningen.

Framöver kan djupare analyser (till exempel enkelcellsekvensering (single-cell seq)) möjligen identifiera även subkloner i primärtumören med metastaseringspotential för att kunna behandla de högst maligna bland de högmaligna cellerna i primärtumören mer effektivt.

INTERNATIONELLT SAMARBETE KRÄVS

Angelika Eggert, ledare av Tysklands neuroblastomstudiegrupp och koordinator för det tyska konsortiet INFORM, presenterade hur kombinationen av två riskmarkörer, överuttryck av telomeras eller mutationer i TERT-promotorn och mutationer i Ras eller p53, kunde identifiera en subgrupp av högrisk-neuroblastompatienter med ultrahög risk.

Gilles Vassal, professor i onkologi vid Paris-Sud-universitetet, chef för klinisk forskning vid Gustave Roussy

och tidigare president för SIOP Europe (the International Society of Paediatric Oncology), framförde sitt budskap: Mer än 6 000 barn dör av cancer varje år i Europa! Det är alltså den största dödsorsaken till följd av sjukdom hos barn. Ett stort problem för barnonkologin är dock att patientgrupperna är för små för att det ska vara lönsamt för stora läkemedelsbolag att investera pengar i utveckling och stora studier. Därför grundade Gilles Vassal tillsammans med andra barnonkologer i Europa ITCC, Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe, vars mål är att öka tillgängligheten av nya läkemedel för barn med cancer och att koordinera internationellt samarbete. Han förespråkar att framöver utveckla läkemedel baserat på deras verkningsmekanism istället för kliniska indikationer och kräver en prioritering av ut-

vecklingsprojekt baserade på preklinisk vetenskaplig evidens och akademisk diskussion.

Utöver detta jobbar han hårt för att påverka EU:s lagstiftande organ för att öka incitamentet att utveckla, tillämpa och studera läkemedel tidigt inom den pediatrika populationen, påverka och informera om vikten av satsningar på forskning och utveckling av nya behandlingar. Detta genom plattformen ACCELERATE (www.accelerate-platform.eu) för att påskynda innovation inom barnonkologin. En viktig del i detta är även att bryta dogmat att sätta en åldersgräns på 18 i många kliniska studier vilket exempelvis förhindrar att en 16-åring med metastaserat melanom kan inkluderas i nya lovande studier. I Sverige har vi ett ITCC-centrum på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm där det är en del av kliniska prövningsenheten HOPE (Hematologisk Onkologisk Prövningsenhet) och ett i Göteborg, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, där barn kan inkluderas i tidiga internationella kliniska prövningar.

Inom ITCC finns flera projekt där forskarna ägnar sig åt att analysera tumörmaterial från barn med återfall i cancer för att förhoppningsvis kunna hitta specifika förändringar (till exempel kinasmutationer) som kan behandlas med befintliga läkemedel eller studiepreparat, helst inom en klinisk studie. Det tyska programmet heter INFORM (INdividualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood), det holländska iTHER, det engelska SM-PAED. Medan alla dessa program enbart analyserar DNA, DNA-metylering och RNA-uttryck, tar det fransksvensk-dansk-italienska programmet MAPPYACTS också hänsyn till immunologiska parametrar, även om detta befinner sig på ett tidigt stadium. Det är av yttersta vikt för framtida undersökningar att inte ignorera immunprofilen i cancervävnad och blod för att hitta de lämpligaste kombinationsbehandlingarna av small-molecule-hämmare och immunterapi.

I Sverige, berättar Karolinska Institutets nye chef för Klinisk Genetik, Richard Rosenquist Brandell, börjar man nu med ett ambitiöst projekt (Genomics Medicine Sweden) där man



NEXAVAR® (sorafenib)

10 ÅRS KLINISK ANVÄNDNING INOM HCC^{1,2} (godkänd för levercellscancer 2007)

- Förlänger medianöverlevnaden med 10,7 mån vs. 7,9 mån för placebo med HR 0,69; 95 % CI, 0,55–0,87³
- Rekommenderad systemisk behandling vid HCC i svenska och internationella riktlinjer^{2,4–5}

Referenser: 1. Nexavar produktresumé. 2. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908–43. 3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90. 4. Levercellscancer, nationellt vårdprogram juni 2015, <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/> 5. Verslype C. et al. *Ann Oncol.* 2012;23 (Supplement 7): vii41–vii48.

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

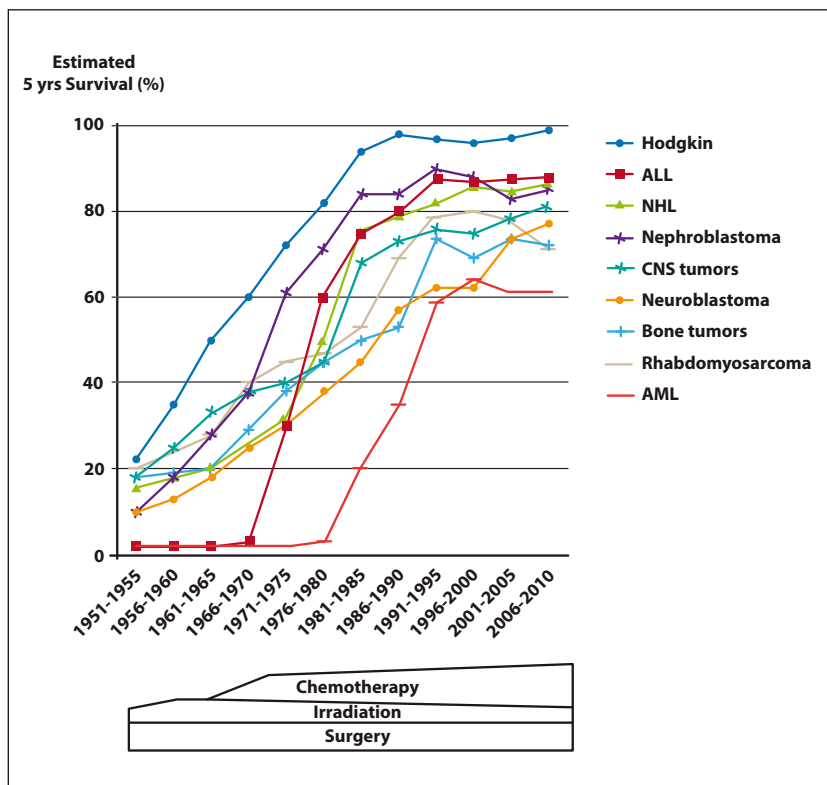
NEXAVAR® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. **Rx. F. Indikationer:** NEXAVAR är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. NEXAVAR är även avsett för behandling av differentierad tyreoideacancer 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, viktminskning, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemi 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 tyreoideacancer bör nyttan för den enskilda patienten noga 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. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på www.fass.se. **Datum för senaste översyn av SPC:** Juli 2017. För övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 16926 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.MKT.08.2017.2901



Bayer AB
Box 606, 16926 Solna
Tel. 08-580 223 00

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter



Barncanceröverlevnaden i Sverige 1950–2010 (beräknad femårsöverlevnad för olika diagnoser enligt Barncancerregistrets rapport 2013, "Childhood Cancer Incidence and Survival in Sweden 1984–2010", Gustafsson G, Kogner P, Heyman M). Den dramatiska utvecklingen med ökad överlevnad under åren 1950–1995 har avstannat för de flesta diagnoserna de senaste 10–20 åren.

"Marknaden för immunterapi växer otroligt snabbt och det finns för många alternativ och för få patienter inom barnonkologin för att kunna genomföra vettiga studier i god tid."

bland annat planerar att karakterisera alla nydiagnostiserade barntumörer redan vid diagnos. Sverige har med Science for Life Laboratory en unik infrastruktur av bioteknologi som sköter den tekniska aspekten och bioinformatik som kan hantera, analysera, bearbeta, systematisera och lagra de stora datamängderna. Samtidigt är registren så väl utvecklade att detta skulle kunna leda till en populationsbaserad analys av alla barn med cancer med unika möjligheter att lära oss mer om biologin och korrelationer med behandlingen.

Olli Kallioniemi, direktör för Science for Life Laboratory, visade att en fenotypisk screen med mer än 500 läkemedel på AML-celler från patienter ibland leder till oförväntade upptäckter. Ett exempel var en patient vars celler var känsliga för steroider *in vitro* som egentligen är reserverade för ALL – och patienten svarade sedan även kliniskt på steroider. Kjeld Schmiegelow, studieledare för NOPHO ALL-2008-protokollet, påminde deltagarna om att man inte enbart får fokusera på cancer, utan även på den friska kroppen. Vari-

anter i metaboliserande enzymer kan leda till både förändrad behandlingsframgång (till exempel aktiveras cyklofosfamid av CYP3A5, och polymorfismer med högre aktivitet leder till bättre överlevnad för högrisk T-ALL-patienter) och förändrade biverkningar (exempelvis avgiftas tiopuriner av NUDT15, och mindre aktiva varianter leder till ökat myelotoxicitet).

ALL TOGETHER

Akut lymfoblastisk leukemi är fortfarande barnonkologins framgångssaga där en sjukdom med 100 procents mortalitet förvandlades till en diagnos med mer än 90-procentig överlevnad. Mats Heyman, barnonkolog och docent vid Karolinska Institutet, berättade att fem–sex procent av patienterna fortfarande dör av sjukdomen, medan tre–fyra procent dör till följd av behandlingskomplikationer. De som dör på grund av komplikationer skulle kunna räddas genom sänkning av behandlingsintensiteten och minskning av de mest toxiska behandlingarna. Detta medför dock risken att fler patienter som botas idag får återfall och dör. Samtidigt behöver de fem–sex procent där även den tuffa behandlingen inte leder till bot kvalitativt annorlunda behandling med helt nya behandlingsprinciper. Hur löser man detta dilemma? För det första räcker det inte längre att genomföra studier inom NOPHO-länderna, det är helt enkelt för få patienter i Norden och Litauen tillsammans för att kunna genomföra vettiga studier inom rimliga tidsramar. Därför har NOPHO anslutit sig till ALLTogether, ett stort konsortium som förutom NOPHO innefattar den brittiska gruppen UKALL-UK, den holländska gruppen DCOG, den belgiska gruppen BSPHO, den tyska gruppen COALL och den portugisiska gruppen SHOP, och Mats Heyman har utsetts till koordinator och ansvarig prövare för ALLTogether. Ett stort mål för ett nytt behandlingsprotokoll är att bättre identifiera riskgrupper för att inte överbehandla patienter med god prognos, och att kunna inkludera patienter med dålig prognos i studier med nya experimentella läkemedel. ALLTogether kommer att använda ett helt nytt sätt att definiera relevanta gränser för minimal residual disease

(MRD) för de olika genetiska subtyperna av ALL. Indelningen är viktig för att just kunna särskilja patienter med god och dålig prognos, vilket kan få stor betydelse för risk-indelningen av patienterna.

VIKTIGT STUDERA LIVSKVALITET

God vård till barn med cancer innebär även att se till de faktorer som påverkar livskvaliteten hos barnen och deras familjer. Martha Grootenhuis, Emma Children's Hospital AMC i Amsterdam samt det nystartade nationella Princess Maxima Center i Utrecht, studerar omvårdnad och psykologiska behov för barn med cancer samt metoder att ge stöd till barn och deras familjer för att öka livskvaliteten. Hon belyste vikten av att identifiera psykosociala problem i ett tidigt skede för att kunna inleda en psykologisk intervention så tidigt som möjligt då detta förbättrar effekten. Hennes team utvecklar därför ett webbaserat verktyg för att systematiskt kunna följa utvecklingen av livskvaliteten under den tid man följer barnet.

Caron Strahlendorf, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, betonade de stora etiska utmaningarna vid tester av hittills ickebeprövade experimentella behandlingar där patienten och familjen inte kan förvänta sig bot (även om de hoppas) men bidrar till kunskap och utveckling av bättre terapier. Kenny Rodriguez, gynekolog och expert på reproduktiv medicin vid Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om möjligheter att konservera fertilitet vilket i prepubertala patienter fortfarande befinner sig på forskningsstadiet.

SÅ ÖKAR HLH-FORSKNING FÖRSTÅElsen AV IMMUNSYSTEMETS KONTROLLROLL

Jan-Inge Henter, chef för Karolinska Institutets Barncancerforskningsenhet och studieledare för två stora internationella studier på hemofagocyterande lymfocytos (HLH-1994 och HLH-2004), berättade om sin forskningsmetodologi vilken han kallar för bidirektionell translationell forskning. När han på 1980-talet först mötte pa-

tienter med det svåra hyperinflammatoriska syndromet var mortaliteten nästan 100 procent. Det fanns alltså ett behov att ta detta kliniska problem in till laboratoriet. Karakterisering av de immunologiska, molekylära och genetiska förändringarna i dessa patienter ledde dock inte bara till bättre diagnostik och diagnoskriterier, utan också till ett rationellt behandlingsprotokoll som kunde tas tillbaka till sjukhuset bestående av immunsuppression, cytostatika med effekt mot myeloida och lymfoida celler och benmärgstransplantation för att bota gendefekten. Familjär HLH (FLH) nedärvs autosomal recessivt och orsakas av olika defekter i cytotoxiciteten av T-celler och NK-celler. Cytotoxicitet är dock inte bara viktigt för att döda infekterade eller elakartade celler, utan även för att stänga av en inflammationsreaktion. Defekter i cytotoxicitet leder alltså till en hyperaktivering av immunförsvaret. Nyligen kunde Jan-Inge Henters grupp visa att kvinnliga heterocygota bärare av FLH-gener har en ökad risk för framförallt

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 för vårdpersonal som administrerar på klinik och för patienter som behandlar sig själva

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt



gynekologiska cancerformer och prekanceröser. Eftersom dessa cancerformer är associerade med virusinfektioner och inflammation får man hypotetisera att heterocygota kvinnor lyckas sämre med att bekämpa virusinfektionen som sedan kan förenkla carcinogenesen. Dessutom har de möjligen större problem att dämpa och stänga av den kroniska lokalinflammationen.

Vad är slutsatsen för barnonkologin?

1. Det här är ett viktigt exempel för vikten av cytotoxicitet är för tidig kontroll av cancer.
2. Samtidigt ger det ytterligare en bekräftelse på att immunterapi kan vara ett sätt att kontrollera tidiga stadier av cancer(återfall).

HEDERSFÖRELÄSARE GAV PERSPEKTIV

Jonas Abrahamsson, utvald till årets NOPHO-hedersföreläsare, gav ett övergripande historiskt perspektiv över hur AML-behandlingen framgångsrikt har utvecklats inom NOPHO. Successivt har kliniska studier utvecklats och utvärderats vilket lett till allt fler bota barn.

Solida tumörer ansvarar idag för en stor del av de barn som fortfarande dör av cancer. Eftersom det inte finns NOPHO-utvecklade behandlingsprotokoll för solida tumörer har en ny arbetsgrupp bildats, Solid Tumour Committee (STC), som leds av Gustaf Ljungman, professor i barnonkologi från Uppsala. Tanken är att förbättra koordination och utbyte inom de nordiska länderna och utveckla ett sätt att uppdatera varandra om hur man behandlar specifika diagnoser i olika barncancercentra. Ett projekt för STC är koordinering av en nordisk biobank för solida tumörer med målet att inkludera alla fall av barncancer inom Norden. Sedan skall STC också säkerställa

kunskapsutbyte mellan de olika discipliner som är relevanta för diagnos och terapi av solida tumörer: patologer, kirurger, strålterapeuter, genetiker, bioinformatiker – och prekliniker. Att vara en "think tank" inom Norden skall garantera förmågan att pröva huruvida ny preklinisk eller tidig klinisk evidens kan inkorporeras i förslag till kliniska pilotstudier.

För Young NOPHO – en arbetsgrupp för nästa generation av barnonkologer och forskare, var årets möte det största någonsin med 50 deltagare. Konsensus bland deltagarna var Young NOPHO:s ansvar att aktivt medverka till att utveckla nya behandlingsformer, att kräva större insatser vad gäller innovativa behandlingsformer och att betona vikten av translationell forskning – vilket innebär att det måste finnas resurser för unga läkare och forskare att ägna sig åt forskning vilket idag skiljer sig mellan de nordiska länderna.

Nikolas Herold blev, tillsammans med Stine Nygaard Nielsen och Stine Mogensen, NOPHO-pristagare i år. Nikolas visade data på att proteinet SAMHD1 avaktiverar cytarabin i AML-celler, vilket ledde till att patienter med högt uttryck av SAMHD1 svarade sämre på cytarabinbehandlingar. Stine Nygaard Nielsen kunde visa att risken för återfall av ALL i underhållsfas korrelerade med cellernas förmåga att inkorporera 6-tioguanin i DNA:t. Stine Mogensen presenterade ett arbete där hon vill karakterisera ALL-patienter som utvecklar osteonekroser under asparaginas- och steroidbehandling för att kartlägga möjliga mekanismer bakom detta.

SLUTSATSER OCH DISKUSSION

För läkare och forskare har NOPHO:s årsmöte 2017 varit en stor inspiration till att göra stora satsningar för att kunna nå målet från 80 % till 100 % av högkvalitativ överlevnad. Det är ett

viktigt tillfälle där 15 av de runt 40 arbetsgrupperna inom NOPHO möttes och diskuterade utmaningarna inom barnonkologin. Mest sannolikt kommer även morgondagens barncancerbehandling att bestå av olika komponenter där cytostatika, strålning och kirurgi fortfarande används. En genomtänkt kombination med målinriktade terapier och immunterapi vid rätt tidpunkt kan göra skillnad och möjligtvis även reducera mängden cytostatika, optimera tidpunkt för och omfattning av kirurgin samt förfinas strålbehandlingen och därigenom minimera biverkningarna. För att komma vidare krävs internationella samarbeten, prövningsenheter anpassade för barn där nya läkemedel och innovativa experimentella behandlingsstrategier kan testas. Vidare fordras ett gott samarbete med läkemedelsindustrin samt optimering av protokoll för att minska de sena komplikationer som analyser av vår systematiska registrering och uppföljning kunnat identifiera. Vi behöver etablera strukturer inom NOPHO för systematiska molekylära karakteriseringar av tumörer och immunologiska analyser av varje enskilt fall av barncancer. En satsning på detta kommer på sikt att förbättra vår förståelse för den individuella tumörbiologin och ge vägledning till en väl underbyggd kombination av cytostatika, strålning, målinriktade terapier och immunterapi. Innan vi nått målet bör en princip gälla: alla barn skall inkluderas i etiskt granskade och godkända studier. Om vi inte lyckas att bota alla barn, har vi åtminstone det moraliska uppdraget lära oss något för framtida patienter.

Författarnas tack riktas till professor Per Kogner, Karolinska Institutet, för klok rådgivning och faktakontroll.

LINDA LJUNGBLAD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LINDA.LJUNGBLAD@KI.SE



NIKOLAS HEROLD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE



10th Nordic

HER2 —STATE OF THE ART SYMPOSIUM

AT SCANDIC CONTINENTAL
STOCKHOLM
OCTOBER 6
2017

*Leading treatment of HER2-positive breast cancer
through innovation*

WELCOME

As chairmen of the coming 10th Nordic HER2 – State of the Art symposium, it is our pleasure to invite you to join us on October 6, 2017, at Scandic Continental, Stockholm.

Sincerely,

Professor Jonas Bergh
Stockholm

Professor Mårten Fernö
Lund

PROGRAM

09.30 Registration and coffee
10.00 Welcome and Introduction
10.15 Dual anti-HER2 blockade in the neoadjuvant and adjuvant setting
11.00 Discussion
11.15 pCR as surrogate marker for long term outcome in HER2 positive breast cancer
11.45 Discussion
12.00 Lunch
13.00 What is the optimal duration of HER2 blockade in the adjuvant setting?
13.30 Discussion
13.45 Modern imaging techniques for HER2 positive disease
14.15 Discussion
14.30 Coffee
15.00 PANTHER data in relation to safety of dose dense chemotherapy in combination with trastuzumab.

15.30 Discussion
15.45 The need for HER2 targeted therapy to all patients with HER2-positive tumours
16.15 Discussion
16.30 Summary and closure
17.00 Dinner and informal discussion

Registration

For registration, use the link <https://reg.akademikonferens.se/her2-2017> no later than September 22.

If the number of registrations for the symposium exceeds the number of places available, places will be allocated with a view to achieving a balanced regional spread.

The symposium is free of charge but if you fail to appear without reporting it, you will be charged a cost of SEK 500

This symposium is supported by Roche.

State Of The Art Immuno Oncology

HOTEL SKY CITY ARLANDA

16 NOVEMBER 2017

NU KAN DU ANMÄLA DIG till mötet State Of The Art Immuno Oncology. Under de senaste två åren har det hänt väldigt mycket inom det immunonkologiska området. Läkemedel har blivit godkända för fler och fler indikationsområden. Samtidigt har färre svenska läkare tid och möjlighet att åka och bevaka de internationella kongresserna. Vad gäller det kliniska arbetet finns även ett stort värde att lära av varandra. Mot denna bakgrund har vi satt ihop ett möte som summerar det senaste kring immunonkologi inom olika tumörområden. Data kommer varvas med interaktiva patientfall samt en möjlighet att fråga experterna dina frågor och funderingar. Ta tillfället i akt att lyssna på PD-1-hämningens fader.

AGENDA 16 NOVEMBER, HOTEL SKY CITY ARLANDA

- 09:00 Registration and coffee
 09:30 Introduction to the meeting
Moderators: Simon Ekman, Lars Ny, Ulrika Harmenberg
 09:45 Immuno oncology, from idea to reality, *Professor Gordon Freeman, Harvard medical school, USA*
 11:00 Learnings, challenges and highlights within IO-treatment
 • Melanoma *Professor Paulo Ascierto, Neapel, Italien*
 11:45 Patient cases melanoma
 12:15 Lunch
 13:00 Learnings, challenges and highlights within IO-treatment
 • Lung cancer *TBD*
 13:45 Patient cases lung cancer
 14:15 • Urogenital *Professor Petri Bono, Helsingfors, Finland*
 15:00 Patient cases RCC/Urothelial cancer
 15:30 "Meet the experts" Interactive session, *All*
 17:00 Wrap up/Close

ANMÄL DIG till erik.cardell@bms.com

Med vänliga hälsningar,
Bristol-Myers Squibb

MODERATORER:



Simon Ekman



Ulrika Harmenberg



Lars Ny

FÖRELÄSARE:



Paulo Ascierto



Petri Bono



Gordon Freeman



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE AUG 2017 1506SE17PR06883



Det handlar om tid.



Vargatef® (nintedanib) är en oral trippel angiokinashämmare som i kombination med docetaxel ger en överlevnad på 12,6 månader i andra linjens behandling av adenocarcinom*¹.

Indikation: I kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

*Jämfört med 10,3 månader för docetaxel i monoterapi.



Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

Vargatef® (nintedanib), 100 mg och 150 mg, mjuka kapslar. Cytotoxiskt medel, Proteinkinashämmare. Rx, F. **Indikation:** Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** Vargatef är kontraindicerat vid jordnötsallergi och sojaprodukter. Diarré, illamående och kräkning var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningen, varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Administrering av nintedanib var förenad med en stegring av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP, gamma-glutamyltransferas) eller bilirubin, med en potentiellt högre risk för kvinnliga patienter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2017-02-23. För ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-721 21 00.

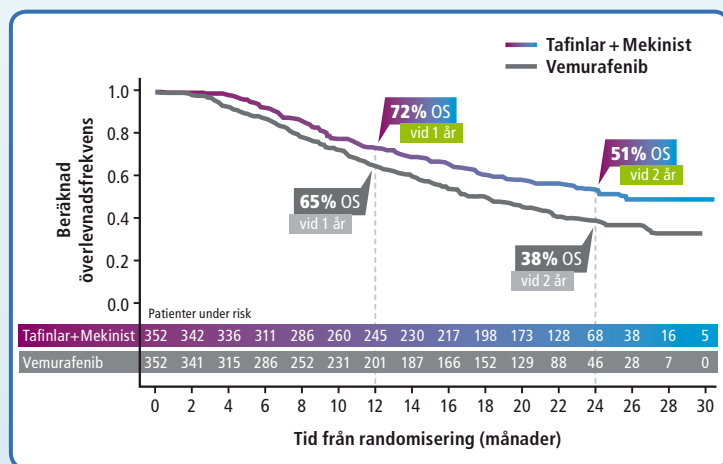
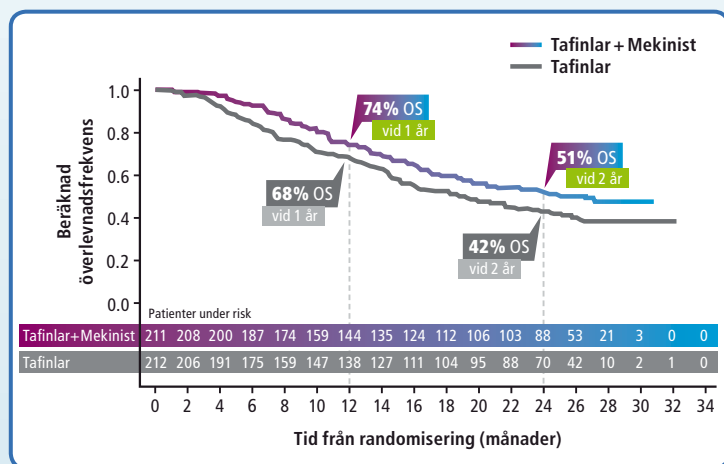
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



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