

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Fortbildnings-
dagarna i hematologi:
**KVALITETSSÄKRA
PATIENTSAMTALEN**

OVARIALCANCER – så ser
de efterlängtrade framstegen ut

Urologidagarna:
Här är Sverige
världsledande

NYA RÖN OM NJURSVIKT
ger hopp om möjlig behandling

Här får unga
CANCER-
överlevare råd
och stöd



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 Eng 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 Eng 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 njurcellscancer (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



Viktig hjälp för unga canceröverlevare

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

Med nummer sex i handen är det hög tid att planera utgivningen under 2018. Det arbetet är förstås redan påbörjat, men det finns alltid möjlighet att ha önskemål om ämnen, teman, kliniker som kan besökas eller personer som bör lyftas fram. Hör gärna av dig!

På omslaget den här gången möter du sjuksköterskan Wiviann Björklund och överläkare Ulla Martinsson som sedan februari 2017 driver seneffektmyndigheten vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Det är en av landets få mottagningar för uppföljning av personer som överlevt barn-cancer. Ulla Martinsson menar att det än så länge finns alldeles för lite kunskap, även i vården, om komplikationer efter barncancer. "Det kan vara svårt att överhuvudtaget hitta någon som vill och kan utreda personer med den här typen av problem", säger hon i reportaget på sidan 62.

Jag har under lång tid varit på jakt efter någon som kan beskriva det angelägna området ovarial-cancer. I det här numret blev det verklighet – tack vare en state of the art-översikt signerad Hanna Dahlstrand, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Läs mer om efterlängtade framgångar på detta svåra tumörområde på sidan 32.

Under 2015 kom en uppmärksam undersökning om hur många kvinnor med bröstcancer som avbryter adjuvant endokrin behandling. På sidan 14 kan du läsa om de uppföljande intervjuer som gjorts både med bröstcancersjuka kvinnor och med vårdpersonal.

I det här numret bjuds också på flera omfattande referat från centrala möten på olika ämnesområden. Det gäller Fortbildningsdagarna i hematologi på sidan 68, en ASCO-återblick på sidan 18, en bred sammanfattning av Karolinska Hematology Seminar på sidan 42 och ett nedslag i text och bild från Urologidagarna på sidan 76.

Och så en liten korrigerings. Ett fel hade smugit sig in i Åke Berglunds referat från ESMO i förra numret (sidan 75). I den första studien som refererades ska medianåldern vara 58 år och inget annat.

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

Med hopp om givande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Sören Andersson

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



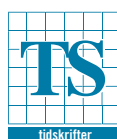
Michael Bergqvist
Adjungerad Professor,
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Docent, överläkare
Verksamhet urologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

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

Beslutsstöd baserat på genetiska avvikelser

– Ett alternativ för de svåraste patientfallen

FOUNDATIONONE®		Patient Name Smith, James	Report Date 30 January 2016	Tumor Type Lung adenocarcinoma
Date of Birth 01 January 1950	Medical Facility Cancer Center	Specimen Received 02 January 2016	Specimen Site Liver	Specimen Type Slide
Sex Male	Ordering Physician Doctor	Specimen Site Liver	Date of Collection 03 January 2016	Specimen Type Slide
PMI Case # T87000000	Additional Recipient Not Given	Medical Facility ID # 000001	Pathologist Not Provided	
Medical Record # 100001				
Specimen ID SID-00001				

ABOUT THE TEST: FoundationOne™ is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic alterations within hundreds of cancer-related genes.	PATIENT RESULTS 5 genomic alterations 3 therapies associated with potential clinical benefit 0 therapies associated with lack of response 1.8 clinical trials	TUMOR TYPE: LUNG ADENOCARCINOMA Genomic Alterations Identified¹ ROS1 CD74-ROS1 fusion CDKN4 amplification MDM2 amplification RICTOR amplification APC 5688* FGF10 amplification Additional Disease-relevant Genes with No Reportable Alterations Identified¹ EGFR KRAS ALK BRAF MET RET ERBB2
---	--	---

THERAPEUTIC IMPLICATIONS			
Genomic Alterations Detected	FDA-Approved Therapies (in patient's tumor type)	FDA-Approved Therapies (in another tumor type)	Potential Clinical Trials
ROS1 CD74-ROS1 fusion	Drug 1 Drug 1	None	Yes, see clinical trials section
CDKN4 amplification	None	Drug 2	Yes, see clinical trials section
MDM2 amplification	None	None	Yes, see clinical trials section
RICTOR amplification	None	None	Yes, see clinical trials section

For a complete list of the genes assayed and performance specifications, please refer to the Appendix.

Electronically Signed by Doctor J. Smith, M.D., Medical Director | CLIA Number: 2200277531 | 30 January 2016 30 January 2016
FoundationOne Medicine, Inc. | 3300 21st Street, 21st Floor, Cambridge, MA 02141 | 1.888.808.2670

Tjänsten är en genetisk profilering med hjälp av Next Generation Sequencing som identifierar patientens **samtliga fyra klasser av tumörrivande förändringar** för totalt 315 gener.

Resultatet presenteras i **en överskådlig rapport** med förslag på behandlingar och möjliga kliniska prövningar.

Nu också med **tumörmutationsbörda (TMB)** samt **mikrosatellitinstabilitet (MSI)**, som kan indikera respons för behandling med immunterapi.

Vill Du ha mer information eller en diskussion runt hur FoundationOne® kan användas på er klinik, vänligen kontakta Roche Customer Care: 08-726 11 00 eller stockholm.foundationmedicine@roche.com

innehåll

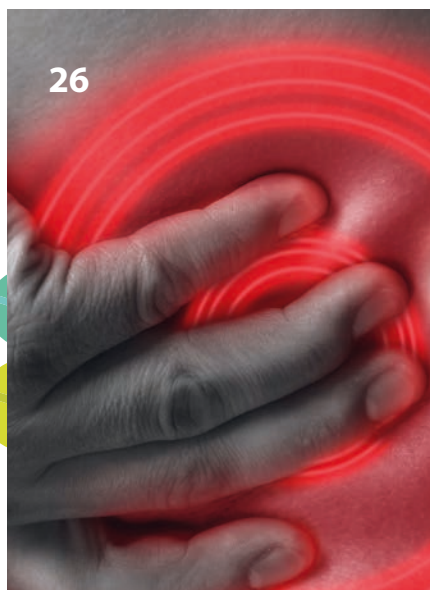


18

14



26



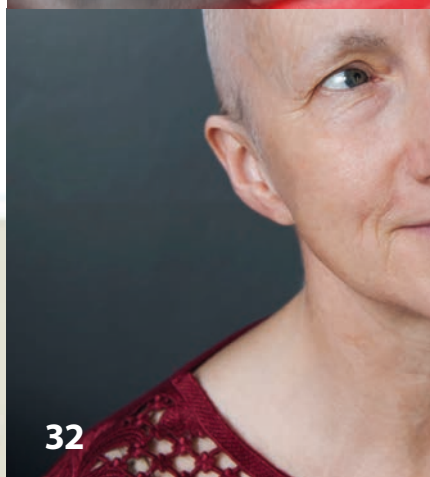
42



76



32



Bröstcancer

Röster om att fullfölja
endokrin behandling
Eva Langlet

14

Hematologi

Seminarium med fokus
på lymfom, APL & MPN
Anders Nystrand

42

Utbildning

Kurs Lymfatiska maligniteter
– molekylär patologi och nya
behandlingsprinciper

85

Ny kunskap

Kominationsterapier
hett ämne på ASCO
Arne Östman

18

Kliniken i fokus

Ny mottagning
för sen effekter
Helene Wallskär

62

Scientific meeting
Nordic Hematology Debate

86

Njursvikt

Hopp om nya
behandlingar
Anna-Karin Olsson

26

Hematologi

Fortbildningsdagarna
välkomnade fler
Josefin Hidman

68

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Ovarialcancer

Efterlängttade framsteg
på svårt tumörområde
Hanna Dahlstrand, Helene Wallskär

32

Urologidagarna

Allt närmare ett
screeningprogram
Ola Bratt

76



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

RAINBOW: MEDIANVÄRDE FÖR
TOTAL ÖVERLEVNAD (MÅNADER)²

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/Rekommendationer/1/>. 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 trängsel 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

Återfall i bröstcancer: Oväntat långvarig risk

Kvinnor med östrogenreceptor-positiv bröstcancer har en betydande risk för återfall så långt som 20 år efter diagnos. Det visar en ny omfattande analys av ett internationellt forskarlag som publiceras i prestigefyllda The New England Journal of Medicine. Forskarna anser därför att läkare och patient bör diskutera om fem års hormonbehandling, vilket är standard i dag, ska förlängas för att minska återfallsrisken.

Cirka 9 000 kvinnor får årligen en bröstcancerdiagnos i Sverige och globalt är bröstcancer den vanligaste cancerdiagnosen med 1,6–1,7 miljoner nyinsjuknade varje år. Var åttonde till var nionde kvinna i västvärlden och i Sverige riskerar att under sin livstid utveckla bröstcancer.

Ungefär 80 procent av alla bröstcancrar är hormonkänsliga vilket innebär att de är beroende av kvinnliga könshormoner, framför allt östrogen, för att växa. Vid så kallad östrogenreceptor-positiv (ER-positiv) bröstcancer ges vanligen fem års hormonbehandling med aromatashämmare eller tamoxifen. Det är den standard som etablerades av Svenska Bröstcancergruppen i mitten av nittioalet baserad på en svensk studie. Sedan några år tillbaka har patienter med extra hög återfallsrisk erbjudits tio års hormonbehandling.

Den aktuella analysen har genomförts av forskare från den globala forskningsorganisationen Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG, som består av drygt 600 forskare över hela världen, bland annat från Karolinska Institutet och andra svenska institutioner. Syftet var att undersöka hur stor återfallsrisken är hos kvinnor med ER-positiv bröstcancer upp till 20 år efter diagnos. Forskarna analyserade data från 88 tidigare genomförda randomiserade kliniska prövningar med närmare 63 000 patienter som alla fått hormonterapi i fem år och var fria från cancer när behandlingen avslutades.

– Återfallsrisken för dessa kvinnor visade sig vara betydligt mer ihållande än vad vi hade förväntat oss, även hos kvinnor med relativt god prognos från början. För ett stort antal kvinnor återkom cancer och spred sig till andra ställen i kroppen upp till 15 år efter avslutad behandling, det vill säga 20 år efter diagnos, säger Jonas Bergh, professor vid institutionen för onkologi-patologi på Karolinska Institutet, överläkare vid Radiumhemmet och vice ordförande för EBCTCG varifrån studien utgår.

Risken för återfall var direkt kopplad till den ursprungliga tumörens storlek och hur många lymfkörtlar som cancer spridit sig till. Högst risk för återfall med spridd cancer, cirka 40 procents risk över en 15-årsperiod, hade kvinnor med stora tumörer och fyra eller fler cancerdrabbade lymfkörtlar. För kvinnor med mycket små tumörer och friska lymfkörtlar var den 15-åriga risken runt tio procent.

– Våra resultat visar att hormonkänslig bröstcancer bör resultera i en diskussion där den behandlande läkaren och patienten tillsammans väger nyttan mot riskerna av att fortsätta den hormonella behandlingen, säger Jonas Bergh.

Källa: Karolinska Institutet



Bröstcancer-Sveriges finaste utmärkelse går till eldsjäl vid Centrallasarettet i Växjö

BRO:s Utmärkelse 2017 tilldelas Lena Myrskog, överläkare och bröstcancerkirurg vid Centrallasarettet i Växjö. Genom ett systematiskt arbete och stort personligt engagemang har hon gjort ovärderliga insatser och drastiskt kortat operationsköer för bröstcancerdrabbade kvinnor i Kronobergs län.

Nu uppmärksammas hon av Bröstcancerförningarnas Riksorganisation, BRO, för sitt outtröttliga arbete och sin stora yrkesskicklighet.

– Jag är glad, stolt och lite röd, säger Lena Myrskog. Det kan inte finnas något finare än att få ett erkännande från patienternas egen organisation.

Lena Myrskog får BRO:s Utmärkelse 2017, som delas ut i samarbete med AstraZeneca, för "sitt systematiska arbete med de bröstcancersjuka kvinnornas bästa för ögonen – och för att hon alltid finns tillgänglig för sina patienter". I motiveringen betonas också hennes skicklighet som bröstkirurg.

När Lena Myrskog, ursprungligen från norra Skåne, kom till Centrallasarettet i Växjö för tio år sedan möttes hon av långa operationsköer, framförallt för bröstrekonstruktioner och för bröstcancersjuka kvinnor som behövde ytterligare ingrepp.

– Jag tänkte att vi måste få fart på verksamheten och ordnade extra kapacitet från sjukhuset i Ljungby, berättar hon. Vi arbetade kvällar och helger och efter ett halvår hade vi fått ordning på köerna. Sedan dess har vi ett system där en kvinna med nylupptäckt bröstcancer direkt får en tid för operation som hon behöver vänta högst en vecka på.

Förändringen har betytt oerhört mycket för de bröstcancerdrabbade kvinnorna i Region Kronoberg och ökat både trygghet och kontinuitet. Lena Myrskog arbetar efter mottot: "Hur skulle jag själv vilja att det fungerade om det gällde mig, min syster eller min mamma?"

Elizabeth Bergsten Nordström, ordförande i Bröstcancerförningarnas Riksorganisation, tycker att det är viktigt att uppmärksamma eldsjälarna som under lång tid outtröttligt engagerat sig för bröstcancersjuka kvinnor, såväl medicinskt som psykologiskt.

– Det är en mycket värdig mottagare av BRO:s Utmärkelse 2017, säger hon. Lena Myrskog gör alltid det där lilla extra för sina patienter. Utöver att vara en skicklig och omtyckt bröstkirurg är hon också en uppskattad föreläsare och har en lång rad viktiga uppdrag i det strategiska arbetet med att ytterligare förbättra och effektivisera cancervården.

Källa: BRO – Bröstcancerförningarnas Riksorganisation



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.

Radondagen: 500 cancerfall för mycket

Detta upprop från Svensk Radonförening syftar till att främja medvetenheten om riskerna med radon. Dosen från dricksvatten från bergborrade brunnar eller från radon i inomhusluften utgör vid högre halter det dominerade dosbidraget till allmänheten idag. Rökning innebär dessutom att risken från radon ökar avsevärt. Utan att vi märker det kan radioaktivt radon finnas i lokaler och byggnader där vi vistas dagligen, som arbetsplatser, skolor, lägenheter och villor. Ju högre radonhalter kroppen utsätts för, desto större är risken för att drabbas av lungcancer. Radon orsakar årligen cirka 500 lungcancerfall i Sverige. Hela samhället kan bidra till att färre drabbas, allt ifrån den enskilde villaägaren som kan radonsäkra sitt hus till våra valda politiker som kan stifta lagar och anslå pengar till ett radonsäkert samhälle.

Initiativet kring en radondag den 7 november kommer ursprungligen ifrån ERA – European Radon Association. Datumet har valts därför att Marie Curies föddes den 7 november år 1867 i Polen. Hon är den genom vår historia mest berömda vetenskapspersonen inom radioaktivitet och även den första kvinnan att motta ett Nobelpris, i fysik år 1903. Då tillsammans med Henri Becquerel och Pierre Curie. 1911 fick hon ensam motta Nobelpriset i kemi.

Snabbfakta om radon:

- Radon är en radioaktiv gas som kommer från marken, byggnadsmaterial eller vatten från bergborrade brunnar.
- Radon har sitt ursprung i uran(U-238) som finns naturligt i vår berggrund.
- Höga koncentrationer av radon kan uppstå inomhus och leda till för människa farligt höga halter.
- Näst efter rökning är radon orsak till att människor får lungcancer.
- Det är lätt att mäta och radonsäkra hem och arbetsplatser.

Källa: Svensk Radonförening

Karolinska Universitetssjukhuset inför strategiskt patient- och närstående råd

För att uppnå sjukhusets vision "Patienten först – tillsammans skapar vi bästa vården" kommer Karolinska Universitetssjukhuset att bilda ett strategiskt råd bestående av patienter och närstående, vars syfte är att låta patienter få ett större inflytande i vården.

Rådet ska driva frågor som ska kunna leda till förbättringar för Karolinskas patienter. Frågor som rådet anser vara viktiga kommer att lyftas in på agendan hos Karolinskas sjukhusledning. Karolinskas sjukhusledning kommer också att be Strategiska patient- och närståenderådet om råd i olika frågor.

–Det är meningen att rådet själv ska prioritera vilka frågor de tycker är viktiga. Det kan till exempel handla om tillgänglighet, jämlik vård, information och delaktighet, säger Anna Schandl, chefsjuksköterska på staben för kvalitet och patientsäkerhet, som kommer att vara rådets ordförande tills någon ur rådet utsetts.

Medlemmarna i rådet ska ingå i kraft av personliga egenskaper, erfarenheter och kompetens. Tillsammans ska medlemmarna representera en bredd av kompetenser och spegla samhällets sammansättning. Alla som har erfarenhet av vården som patient eller närstående, gärna från Karolinska, kan söka. Ansökan är öppen från den 1 november 2017.

Läs mer på Karolinska.se/patient-och-narstaenderad

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

FDA godkänner acalabrutinib för patienter med tidigare behandlat mantelcellslymfom

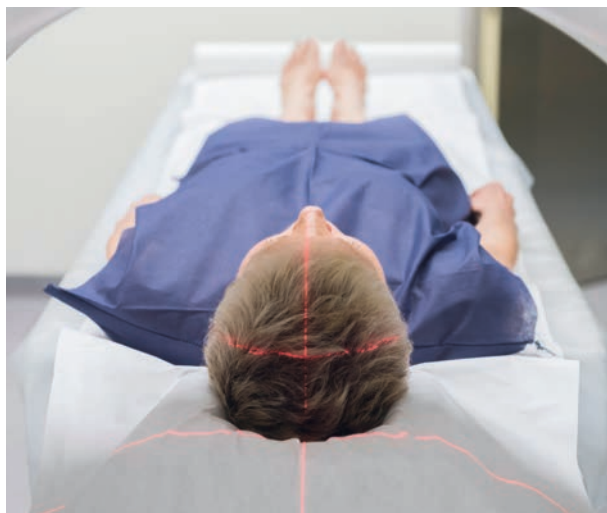
Den selektiva BTK-hämmaren vid mantelcellslymfom, AstraZenecas första behandling inom blodcancer, har beviljats påskyndat godkännande av FDA.

80 procent av patienterna som fick Calquence uppnådde övergripande respons (ORR), 40 procent uppnådde komplett respons (CR).

AstraZeneca och dess FoU-center för hematologi, Acerta Pharma, meddelar att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt Calquence (acalabrutinib) inom ramen för så kallat "påskyndat godkännande". Calquence är en tyrosinkinashämmare och indikationen gäller behandling av vuxna patienter med mantelcellslymfom (MCL) som har fått minst en tidigare behandling.

Calquence godkänns, baserat på övergripande responsdata, i linje med FDAs påskyndade godkännandeprocess som möjliggör tidigare godkännande av läkemedel som behandlar allvarliga tillstånd och där ett medicinskt behov föreligger baserat på ett surrogat-effektmått. Fortsatt godkännande för denna indikation kan vara knuten till verifiering och beskrivning av klinisk nytta i en bekräftande studie.

Källa: AstraZeneca



Ny utrustning kan upptäcka tumörer tidigare

Region Skåne satsar på en ny generation kameror (PET-CT) som ger avsevärt bättre diagnostiska bilder. Det betyder bland annat att tumörer och tecken på spridning kan upptäckas tidigare.

Den nya utrustningen ger helt nya möjligheter för diagnostik och att styra behandling av cancer. Även inom hjärt-kärlsjukdom, demenssjukdom och inflammatoriska sjukdomar har PET-CT en allt större betydelse.

Den nya tekniken är en del av satsningen på att förbättra tillgängligheten inom cancervården. Tillgänglighetssatsningen ställer krav på kortare väntetider och med detta behövs en ökad kapacitet av PET-CT.

– Det är viktigt att vi arbetar för en jämlik och effektiv cancervård. Varje dag är viktig, särskilt för de som undrar om de har drabbats av cancer. Satsningen på ny utrustning ger kortare undersökningstider och bättre diagnostiska bilder. Det är av stor betydelse för att korta köer och upptäcka cancer i ett tidigare skede, säger Anna-Lena Hogerud (S), ordförande i Hälso- och sjukvårdsnämnden.

Källa: Region Skåne

I Sverige har nu fler än 1300 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 brentuximab vedotin.

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 augusti 2017.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- 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 specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO

kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab 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: 18 september 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE OKT 2017 1506SE17PR07925-01

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

OPDIVO
(nivolumab)

Ny forskning om myelom

Cancerformen myelom är svårbehandlad och betraktas fortfarande som obotlig. I en studie som nyligen publicerats i tidskriften *Onco-target* visar forskare från Uppsala universitet hur blockering av proteinet BMI-1 skulle kunna användas som en ny strategi för att behandla sjukdomen.

Myelom är en form av blodcancer där immunceller växer på ett okontrollerat sätt i benmärgen. Nya behandlingsstrategier har förlängt överlevnaden för multipelt myelom-patienter men det är fortfarande mycket vanligt med återfall och att resistens uppkommer mot de läkemedel som används. För att förbättra behandlingen behövs mer kunskap om mekanismerna bakom sjukdomsutvecklingen.

I den aktuella studien har forskarna studerat proteinet BMI-1 som en möjlig mål molekyl för nya behandlingar av multipelt myelom. När de blockerade BMI-1 i odlade multipelt myelom-celler såg de att cellernas livsduglighet minskade och att en större andel celler avslutade sin celledelning och dog. Genom att behandla tumörcellerna med hämmare av BMI-1 i kombination med substanser som tidigare visats ha anti-myelom effekt kunde de minska tumörcellernas överlevnad ytterligare.

– Vi använde substansen PTC-209, som vi visste specifikt hämmar BMI-1, och behandlade odlade multipelt myelom-celler. Det var dels celler som alltid hålls i odling, dels celler som tagits från patienter som antingen nyligen diagnostiserats med multipelt myelom eller som återinsjuknat efter att sjukdomen tidigare kommit tillbaka. I alla fallen såg vi att cellernas överlevnad minskade vilket tyder på att PTC-209 har en anti-myelom effekt, säger Mohammad Alzrigat, forskare vid institutionen för immunologi, genetik och patologi (IGP) och försteförfattare till artikeln.

Forskargruppen vid IGP har tidigare publicerat resultat i en rad artiklar där det blivit allt mer klart att så kallade epigenetiska förändringar är inblandade i utvecklingen av multipelt myelom. Epigenetiska förändringar innebär kemiska modifieringar av arvsmassan som reglerar geners aktivitet, utan att ordningen av DNA-sekvensen påverkas. Att forskarna valt att studera BMI-1 beror på att BMI-1 ingår i ett proteinkomplex som medverkar i epigenetisk reglering och därmed skulle kunna vara en möjlig mål molekyl för att påverka utvecklingen av multipelt myelom.

Källa: Uppsala universitet

Bristande information ger onödigt ångest vid avvikande cellprovsvär

Alla kvinnor i Sverige i åldrarna 23–64 år erbjuds att delta i screening för livmoderhalscancer. Att utveckla livmoderhalscancer tar cirka 10–12 år, vilket medför att cellförändringar kan hittas och behandlas innan de utvecklats till cancer. Att få ett avvikande svar leder ofta till oro och nedstämdhet. I en ny avhandling gjord av Marie Rask, doktorand i vårdvetenskap, betonas vikten av att berörd personal är utbildad och att kommunikationen mellan sjukvårdspersonal och patient optimeras.

Främsta orsaken till livmoderhalscancer är ett sexuellt överförbart virus, humant papillomavirus (HPV). Kopplingen mellan HPV och livmoderhalscancer har lett till att screeningprogrammet övergår från cytologi, till HPV-test som primärt screeningtest. Varje år erhåller cirka 49 000 kvinnor ett avvikande gynekologiskt cellprovsvär. Idag belastas sjukvården med samtal från oroliga kvinnor som vill ha förklaringar på vad provsvaret innebär.

– Resultaten i avhandlingen visade att kvinnorna inte var förberedda på att provsvaret kunde visa cellförändringar och inte förstod vad provsvaret innebar, säger Marie Rask. Kvinnorna blev chockade och kände vemod och ångest.

Ångest rapporterades hos 48,4 procent av kvinnorna men i övrigt rapporterades god hälsorelaterad livskvalitet. Anledningar till att kvinnorna upplevde ångest var att provsvaret associerades med cancer och rädsla att fertiliteten påverkas. Ett muntligt provsvar menade kvinnorna skulle kunna minska ångesten.

Kvinnorna hanterade sin ångest främst genom att söka emotionellt stöd och information. Information söktes dels via internet, dels via hälso- och sjukvårdspersonal på kvinnokliniken. Kvinnorna angav att de inte erhöll efterfrågad information från hälso- och sjukvårdspersonalen. Vidare rapporterade kvinnorna en låg medvetenhet om HPV, inkluderat HPV:s samband med cellförändringar och livmoderhalscancer samt dess sexuella överförbarhet. Dock verkar inte en medvetenhet om HPV som sexuellt överförbar infektion leda till högre nivå av ångest, mera depressiva symtom eller sämre hälsorelaterad livskvalitet än vid en omedvetenhet.

Källa: Linnéuniversitetet



Första PD-L1 hämmaren för behandling av NSCLC och urotelialt carcinom

TECENTRIQ®▼ NY CANCERIMMUNTERAPI SOM KAN GES OAVSETT PD-L1 STATUS

Indikationer



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC) efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt.

▼ 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.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC. (Rx, EF)

Kontraindikationer: Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne i läkemedlet.

Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Dosering:** Fast dos 1200 mg i.v var tredje vecka. Initial infusion måste administreras under 60 minuter. Om första infusionen tolereras väl kan följande infusioner ges under 30 minuter. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2017-11-10. För fullständig information se www.fass.se

Följsamhet till adjuvant endokrin behandling

– *nu följs undersökning upp med intervjuer*



En uppmärksam undersökning från 2015 om hur många kvinnor med bröstcancer som avbryter adjuvant endokrin behandling har nu följts upp med intervjuer av både bröstcancersjuka kvinnor och företrädare för professionen. Patienter, till skillnad från vårdpersonal, har svårt att förstå hur vårdkedjan hänger ihop – men en slutsats från samtliga intervjuer är att den endokrina behandlingens betydelse måste framhållas i ett tidigt skede av behandlingen. Intervjuerna sammanfattas här av **Eva Langlet** som även gjorde den första undersökningen 2015.

Flera undersökningar har visat att upp till 50 procent av de kvinnor som drabbats av bröstcancer och som ordinerats en adjuvant endokrin behandling avbryter denna innan en fem-årig behandling avslutats. Den undersökning som genomfördes 2015 inom BCF Amazona i Stockholm visade att endast 11 procent avbröt i förtid, men att hälften av dem som avbrutit gjort detta inom ett år och tre fjärdedelar inom två år.

VIKTIGT HINDRA AVBROTT

Eftersom den antihormonella behandlingen visat sig ge ett mycket gott skydd mot återfall är det väsentligt att försöka hitta åtgärder som minskar antalet avbrott. I samarbete med Vårdprogramgruppen för bröstcancer inom Stockholms läns landsting genomförde patientföreningen därför en kompletterande undersökning under våren 2017. Tolv patienter från de olika behandlande enheterna intervjuades under en dryg timme, liksom elva personer från olika delar av professionen inom bröstcancervården.



Undersökningen utgick från några frågeställningar, bland annat beträffande informationen under behandlingen, något som i enkätundersökningen 2015 visade sig vara en väsentlig faktor för att hindra avbrott i förtid (se artikel i OiS 1/2017).

Intervjuerna redovisas sammantaget med fokus på upplevda problem och förslag till åtgärder. Inga värderingar har lagts på vad patienter och sjukvårdspersonal framfört, utan sammanställningen avser enbart synpunkter från den intervjuade gruppen.

Några axplock:

Synen på behandlingskedjan, där patienterna till skillnad mot sjukvårdspersonalen inte alltid upplever att vårdkedjan hänger ihop.

- För patienter inom Stockholms läns landsting upplevs steget mellan kirurgen och onkologen oftast som stort, obegripligt och utan sammanhang med tidigare faser. Detta förstärks av att onkologkliniker kallar det första besöket för ”nybesök”, medan patienten anser att denna läkarkontakt är en anhalt långt in i behandlingen.

För patienter som inte ordineras cytostatika eller herceptin är det svårt att förstå varför en ny läkare (onkologen) ska ta över.

- Strålningen upplevs som helt fristående från övrig vård. Det är oklart vem som har ansvaret för olika typer av problem som kan uppkomma under denna behandling.

- Uppföljningen upplevs som ett abrupt slut på kontakterna och att man som patient hamnar i ett vakuum.

En slutsats från samtliga intervjuer är att den endokrina behandlingens betydelse måste framhållas i ett tidigt skede av behandlingen. Som patient ska man förstå att den är en minst lika viktig del som cytostatikabehandlingen och inget som läggs till på slutet. Det kan också vara väsentligt att avvakta någon månad med att starta den endokrina behandlingen så att denna inte får skulden för biverkningar som finns kvar från tidigare behandlingsmoment.

En fyllig skriftlig information bör lämnas några veckor före besöket hos den förskrivande läkaren. Patienten har då en viss grundkunskap, vilket innebär en bättre mottaglighet för läkarens information och också en bättre möjlighet att själv kunna fråga.

Uppföljningen är ett mycket viktigt moment för att bibehålla patientens motivation – trots biverkningar – och här är kontaktsjuksköterskans roll viktig. Hon eller han bör efter någon månad kontakta patienten för att höra om hon startat och vilka problem som eventuellt finns – samt givetvis hjälpa till att lösa dessa. Att som ett av sjukhusen ordna en gruppinformation efter några månader är också uppskattat av patienterna, som då har hunnit samla sina funderingar och frågor. Att få höra att andra kan ha samma problem och att många av dessa problem går att hitta lösningar på kan kännas lugnande.

BIVERKNINGAR KAN LINDRAS

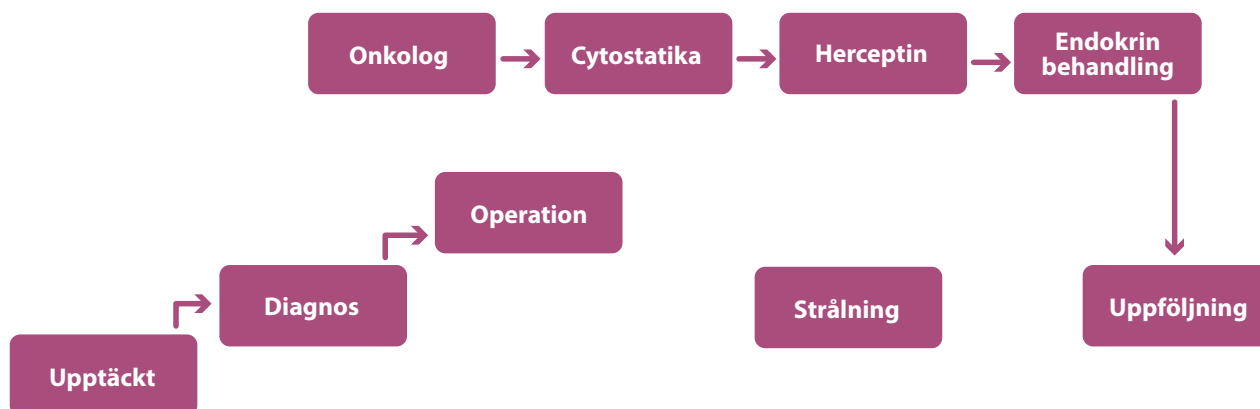
I enkätundersökningen från 2015 angavs biverkningar som främsta skälet att avbryta behandlingen. Många av biverkningarna är en följd av de antihormonella läkemedlens verkningsmekanism och är därmed svåra att undvika helt –

men de kan oftast lindras. Patienterna upplevde sällan att biverkningarna lindrats efter en tids behandling, vilket var en uppfattning hos vårdpersonalen. Att det råder skilda uppfattningar kan bero på att en patient som förstått nyttan med behandlingen också lärt sig att leva med sina biverkningar och därmed inte tar upp dem vid kontakter med sjukvårdspersonalen. Det kan också bero på att patienten upplever att rapporter om biverkningar inte tas på allvar, och att det därmed är lönlöst att ta upp problemen med personalen. Risken finns att man i stället avbryter sin behandling och i värsta fall utan att ha diskuterat med sin läkare eller kontaktsjuksköterska.

Många av de biverkningar som togs upp i denna intervjuserie och i enkätundersökningen 2015 kan åtgärdas eller åtminstone lindras. Minskas biverkningsbördan är mycket vunnet. Det är exempelvis helt onödigt att lida av diarré, förstoppning, torra ögon och torr hud. Värmevallningar kan i många fall lindras av akupunktur och värk i leder och muskler av rätt form av träning. Fysioterapeuter kan hjälpa till vilket inte alla patienter var medvetna om.

GYNSAMT MED FLEXIBEL START

När ska den endokrina behandlingen starta? Evidens finns endast för att starta direkt efter operationen eller en månad efter avslutad cytostatikabehandling. Några läkare har en mycket bestämd uppfattning om starttid, medan andra har en mer pragmatisk syn. Patienter vill givetvis ha bästa möjliga behandling, men en mer flexibel start torde gagna följsamheten. Som patient är det svårt att inse att biverkningar av en



”Det kan också vara väsentligt att avvakta någon månad med att starta den endokrina behandlingen så att denna inte får skulden för biverkningar som finns kvar från tidigare behandlingsmoment.”

cytostatikabehandling ligger kvar i åtskilliga veckor, ibland månader. Risken finns då att man skyller problemen på den antihormonella behandlingen. Om man fått saklig information, har möjlighet att starta när man själv känner sig mogen och dessutom får stöd av personalen, torde motivationen öka och avbrotten minska. Trots evidens kan man fundera på vad som är bäst: Att aldrig starta behandlingen, att avbryta efter kort tid eller att börja någon månad senare och klara en minst fem-årig behandling?

De intervjuade patienterna framhöll vikten av att redan inledningsvis ha en god uppfattning om hur behandlingen läggs upp och vilket syfte de olika delarna har. Vidare att få en uppfattning om vilka professioner som ingår och att dessa samarbetar bland annat genom olika vårdkonferenser. Ändrade behandlingsstrategier borde också motiveras, och Min Vårdplan var för flera ett okänt dokument.

SAMARBETET BÖR FÖRSTÄRKAS

Bröstcancer blir vanligare bland äldre kvinnor, och äldre patienter har ofta

även andra kroniska besvär. Samarbetet med övriga specialistläkare eller vårdcentral borde enligt patienterna förstärkas – en risk finns att man annars uppfattar sig som ett antal olika kroppsdelar som skickas till olika enheter.

Avslutningsvis: Den standardiserade vårdkedjan är bra eftersom den strävar efter en likvärdig behandling på alla behandlande enheter. Men den får inte bli så standardiserad att individuella lösningar inte kan ordnas, patienter är ju olika med olika behov av kontakt med vårdpersonal.

Hela rapporten på 10 sidor finns att hämta på BCF Amazonas hemsida www.amazona.se/wp-content/uploads/2016/05/Foljsamhet.pdf.

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

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



ASCO:

Kombinationsbehandlingar enligt olika biologiska principer

Årets ASCO-möte visar att terapeutiska genombrott baserade på nyupptäckt tumörbiologi och nya läkemedelsformer fortfarande är realistiska förhoppningar. Det skriver professor **Arne Östman** i en sammanfattning av några av de mest intressanta studierna som presenterades i Chicago.

Under ASCO-mötet 2017 presenterades en serie positiva fas III-studier med läkemedel med skilda verkningmekanismer, inklusive PARP-hämmare, nya tillämpningar av HER2-antikroppar och nya Alk-blockerande tyrosinkinas-hämmare.

De senaste åren har dominerats stort av immunterapi-studier med antikroppar riktade mot T-cells-aktiverande antikroppar. Inom detta område saknades stora fas III-studier på mötet, men flera sessioner diskuterade kombinationsbehandlingar enligt olika biologiska principer. Bland dessa dominerade i år tidiga studier med IDO1-hämmare.

Ett urval av studier från mötet diskuteras i följande avsnitt.

POSITIV FAS III-STUDIE MED PARP-HÄMMARE I BRÖSTCANCER

2005 publicerades i Nature två inflytelserika studier som lanserade idén att tumörer med förlust av BrCa-tumörsup-



HER2-negativ bröstcancer med nedärvd BrCa-mutation (abstrakt LBA4).

Huvudresultatet i denna studie, som jämförde olaparib med "treatment of physicians choice" (capecitabine, eribulin eller vinorelbine), var en PFS-fördel för olaparib (7,2 månader vs 4,0 månader; HR 0,58). Olaparib visade också bättre resultat än kontrollgruppen med avseende på biverkningar och livskvalitet. Explorativa sub-gruppsanalyser indikerade särskild fördel för olaparib i gruppen av platinum-naiv trippel-negativ bröstcancer. I diskussion av denna studie betraktades fynden som "practice-changing". Resultaten är nu också publicerade i NEJM⁸.

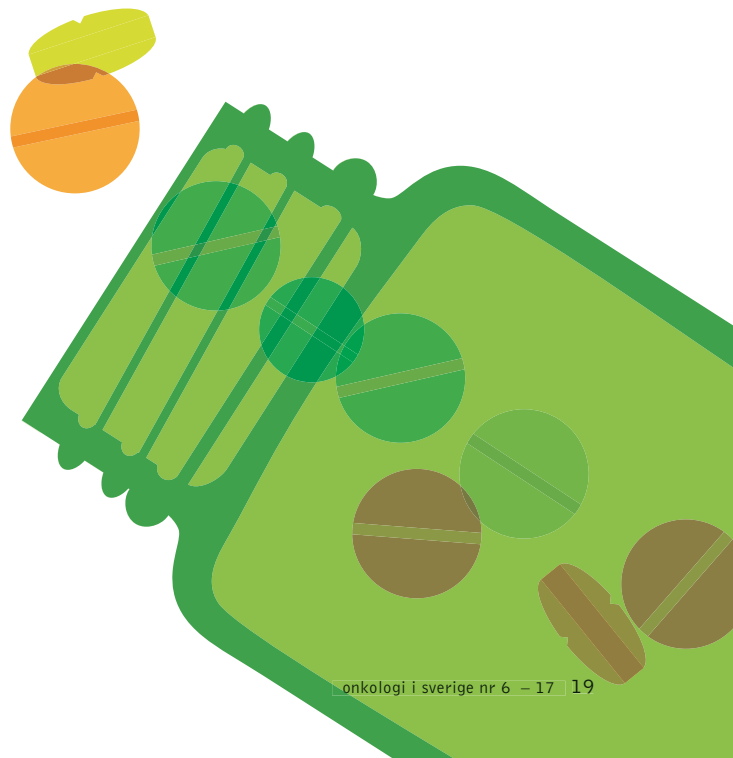
Flera ytterligare studier med PARP-hämmare pågår. Dessa innefattar kombinationsbehandlingar med immunterapi-antikroppar (MEDIOLA och TOPAICO) eller kemoterapi SWOG S1416) och adjuvant-studier (OlympiA).

Diskussionen om denna studie hänvisade också till lovande fynd i prostatacancer där PARP-hämmare prövats i en grupp med defekter i DNA-reparation och till NOVA-studien i ovarialcancer som också inkluderade fall utan nedärvda BrCa-mutationer.

pressorgener skulle vara särskilt känsliga för blockering av PARP, ett annat enzym inblandat i DNA-reparation^{1,2}. Från svenskt perspektiv kan noteras att Thomas Helleday, tidigare på Stockholms universitet och nu på Karolinska Institutet, var huvudförfattare på en av dessa studier.

Första indikationer på klinisk relevans av dessa modellstudier följde fem år senare i proof-of-concept-studier med en PARP-hämmare, olaparib, i bröst- och ovarialcancer med BrCa-mutationer^{3,4}. Nästa stora steg i utvecklingen av PARP-hämning som terapeutisk mekanism kom 2014 då Olaparib godkändes av FDA för behandling av BrCa-muterad ovarialcancer. Fortsatta studier har lett till FDA-godkännande för ovarialcancer av två andra PARP-hämmare, rucaparib och niraparib⁵⁻⁷.

Ett nytt stort steg för PARP-hämmare presenterades på plenarsessionen på årets ASCO genom redovisningen av resultat från fas III-studien OlympiAD som prövade olaparib som andra/tredje-linjes-behandling för metastaserad



DUBBELBLOCKAD AV HER2 I ADJUVANT HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Kombinationsbehandlingar med målriktade läkemedel är nu en etablerad behandlingsform. Framträdande exempel är bruk av raf- och erk-hämmare i melanom, eller kombination av två HER2-antikroppar (trastuzumab och pertuzumab) i HER2-positiv bröstcancer. Fram till nu har denna princip endast använts vid spridd sjukdom. En ny studie presenterad på plenarsession, och redan publicerad i NEJM (LBA500)⁹, redovisade resultat från en adjuvant-studie där kombinationsbehandling överträffade enkel-behandling.

APHINITY-studien jämförde kemoterapi tillsammans med enbart trastuzumab, eller trastuzumab och pertuzumab, i en stor studie med 4 805 deltagare (abstrakt LBA500). Dubbelblockad av HER2 ledde till en signifikant förbättring av ”3-year rate of invasive-disease-free-survival” (94,1 % vs 93,2 %, $p=0,045$). Förplanerade undergruppsanalyser visade större effekter i de nod-positiva och

hormon-receptor-negativa grupperna. Angående biverkningar noterades en högre frekvens av grad 3 diarré i kombinations-gruppen – 9,8 % vs 3,7 %.

Diskussioner av fynden under mötet, hänvisade till liknande resultat från den tidigare publicerade ALTTO-studien som undersökte effekten av tillägg av lapatinib till trastuzumab (88 % vs 86 % ”4-year DFS”). Betydelsen av biomarkörer som kan identifiera de patienter som har mest nytta av kombinationsbehandlingen framhävs också. Diskussionen av studien, noterade också att tillägg av pertuzumab innebär mer än en fördubbling av läkemedelskostnaden.

ALECTINIB ÖVERTRÄFFAR CRIZOTINIB I ALK-POSITIV LUNGCANCER

Endast fyra år efter upptäckten av en undergrupp av lungcancer med Alk-mutationer godkändes crizotinib 2001 av FDA som ny behandling. Sedan dess har flera andra Alk-hämmare godkänts inklusive ceritinib, alectinib och brigatinib. Vissa av dessa Alk-hämmare har visat aktivitet efter tidigare behandling med crizotinib. En tidigare etablerad utmärkande egenskap hos alectinib är effekt på hjärnmetastaser.

En av de största nyheterna angående lungcancer på årets ASCO var en randomiserad fas III-studie som jämförde crizotinib och alectinib som första-linje-behandling vid Alk-positiv icke-småcellig lungcancer (abstrakt LBA 9008)¹⁰.

Studien omfattade 303 patienter varav ungefär 40 procent hade hjärnmetastaser. Resultaten med alectinib var överlag bättre och visade bland annat signifikant skillnad i 12-månaders PFS (69 % vs 49 %) och ett signifikant HR av 0,47 för död eller progression. Särskilt anmärkningsvärda för siffrorna angående hjärnmetastaser; i alectinib-gruppen uppvisade 12 % CNS-progression medan motsvarande siffra för crizotinib var 45 %.

I diskussionen av studien föreslogs alectinib som ”optimal 1st line ALK TKI choice”, med särskild hänvisning till effekt på CNS-metastaser. Diskussionen noterade även att flera fas III-studier pågår där andra nya Alk-hämmare (brigatinib, lorlatinib och ensartinib) jämförs med crizotinib. Resultat från dess studier är att vänta 2019–2020.

IDO-1-HÄMMARE NY KOMBINATIONSPARTNER FÖR PD/PD-L1 HÄMMARE

En serie positiva fas III-studier och nya godkännanden från FDA och EMA har vidgat spektrumet av tumörtyper där nya T-cells-modulerande läkemedel nu är godkända. En lista på tumörtyper där antikroppar riktade mot CTLA4, PD1 eller PDL1 nu är godkända redovisas i Tabell 1.

En stor del av pågående klinisk immunterapi-forskning består av prövningar där godkända PD1/PDL-1/CTLA4-riktade antikroppar kombineras med andra immun-modulerande substanser. Flera av dessa nya substanser är antikroppar riktade med immun-kontrollerande cellyte-proteiner.

En relativt väletablerad mekanism för sänkt immunaktivitet är sänkta nivåer av tryptofan i tumörmikromiljön. Denna aminosyra är nödvändig för T-cellers aktivitet. Kombinationsbehandlingar prövas därför nu med substanser som kan höja tryptofannivåer i tumörmikromiljön.

FDA GODKÄNDA "CHECK-POINT-ANTIKROPPAR" (2017)

Melanom –	Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab + Nivolumab
Melanom (adjuvant) -	Ipilimumab
Icke-små-cellig lungcancer-	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab
Njurcancer–	Nivolumab
Hodgkin lymfom –	Nivolumab, Pembrolizumab
Blåscancer –	Atezolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab, Nivolumab, Pembrolizumab
"Head and neck cancer"	Nivolumab, Pembrolizumab
Merkel cell carcinom	Avelumab
MSI-H tarmcancer	Nivolumab
Pediatrisk melanom	Ipilimumab
Mag/magstrupe cancer	Pembrolizumab
Levercancer	Nivolumab
MSI-H eller "mis-match-repair deficient" (alla tumörtyper)	Pembrolizumab

Tabell 1.



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

...asco

Den nya IDO-1-hämmaren har även prövats i en fas II-studie för andra-linje-behandling av "head-neck"-cancer med pembroluzimab (abstrakt 6010). I en grupp på cirka 40 patienter noterades responsfrekvenser på mer än 30 % med liknande resultat i HPV-positiva och -negativa patienter.

En fas III-studie är redan inledd i melanom och baserat på fynd beskrivna ovan och från andra fas I/II-studier kommer sannolikt många andra att starta kommande år.

ADCS – NY LÄKEMEDELSKLASS UNDER UTVECKLING

"Antibody-drug-conjugates" är en ny typ av läkemedel som det knyts stora förhoppningar till. Ett särskilt "Clinical sci-

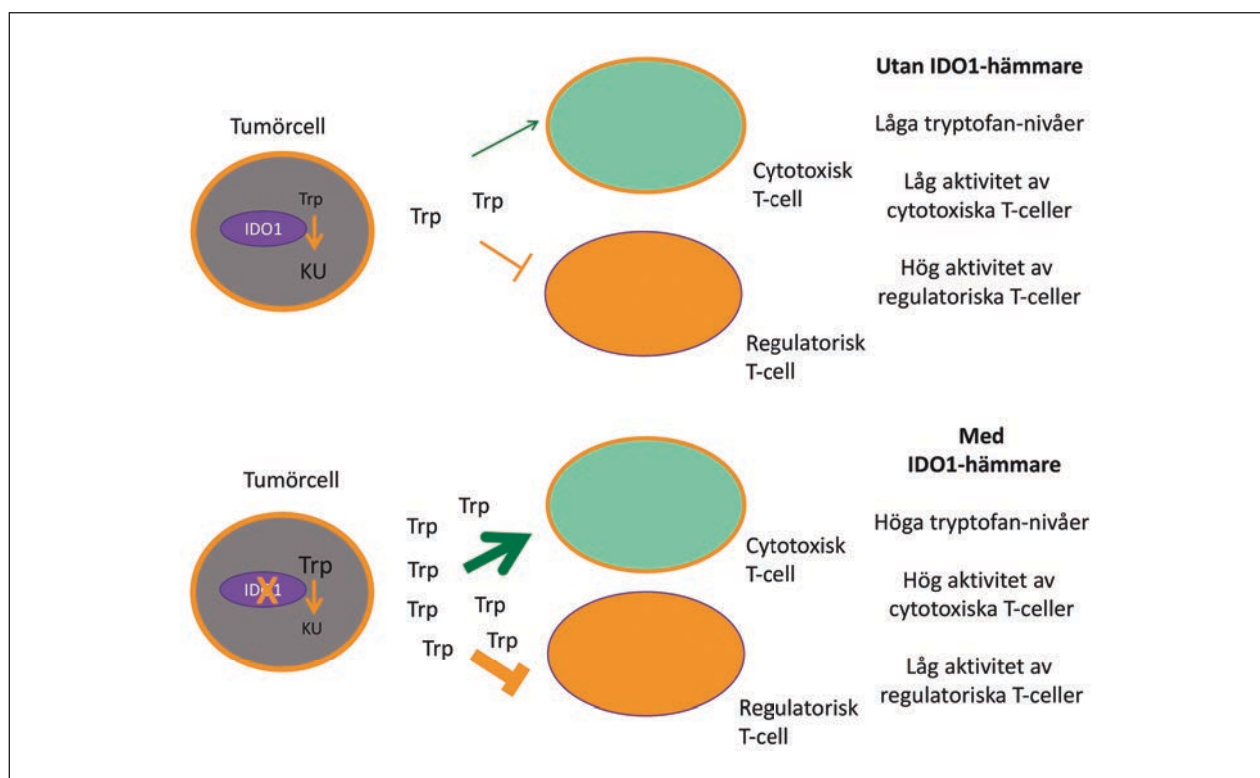


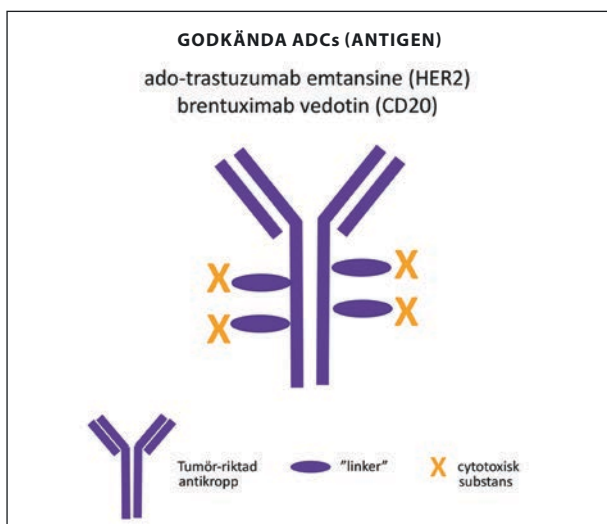
Fig. 1. Schematisk modell av verkningsmekanism för IDO1-hämmare. Enzymet IDO1 bryter ner aminosyran tryptofan (Trp) till metaboliter, inklusive kynurensyra. En hög kvot tryptofan/kynurensyra främjar immunsvaret genom att stimulera cytotoxiska T-celler och minska aktiviteten av regulatoriska T-celler. Blockering av IDO1 leder till en högre anti-tumoral immun-aktivitet.

Inom denna klass av läkemedelskandidater har epacadostat kommit längst i utvecklingen. Epacadostat verkar genom att blockera ett enzym, IDO1, som normalt bryter ner tryptofan (Figur 1).

En serie abstracts på ASCO rapporterade om fas I/II-studier där epacadostat kombinerats med nivolumab eller pembroluzimab (se t ex abstrakt 3003, 4503, 4515, 6010).

I melanom pågår en fas II-studie där epacadostat provas tillsammans med pembroluzimab. Data från ASCO rapporterade högre responsfrekvenser (56 %) än vad som tidigare noterats i mono-terapi-studier med pembroluzimab. En grupp på cirka 40 patienter som behandlats med högre dos epacadostat, tillsammans med pembroluzimab, redovisade 55 % PFS vid 12 månader.

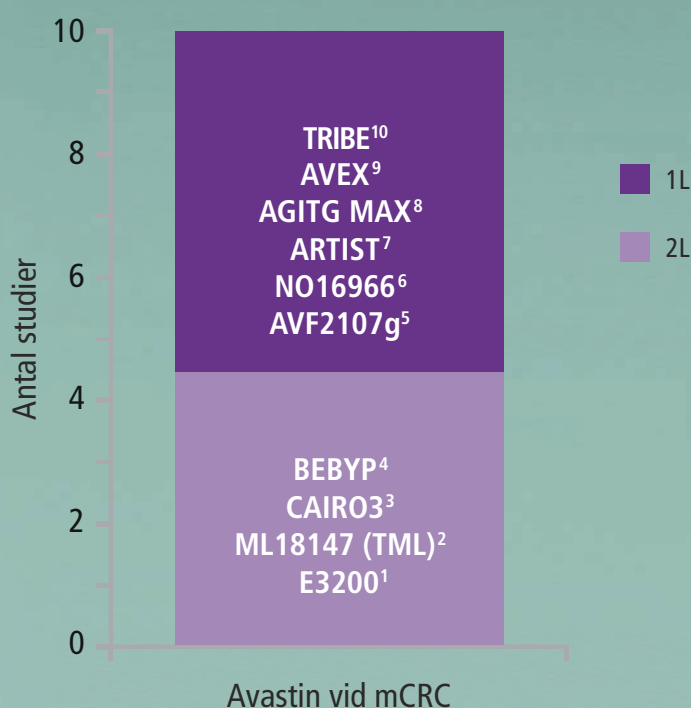
Fig. 2. Schematisk bild av "antibody drug conjugates (ADCs)".





Avastin har väldokumenterad effekt vid spridd kolorektalcancer, mCRC

10 positiva fas III studier påvisar den kliniska nyttan med Avastin vid mCRC.¹⁻¹⁰



Avastin i kombination med kemoterapi förlänger överlevnaden vid spridd kolorektalcancer.*^{2,5,10}

Referenser:

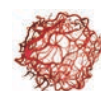
* Jämfört med enbart kemoterapi

1. Giantonio et al. JCO 2007; 2. Bennouna et al. Lancet Oncol 2013; 3. Simkens et al. The Lancet 2015; 4. Masi et al. Ann Oncol 2015; 5. Hurwitz et al. NEJM 2004; 6. Saltz et al. JCO 2008; 7. Guan et al. Chin J Cancer 2011; 8. Tebutt et al. JCO 2010; 9. Cunningham D. et al. AVEX Lancet Oncol. 2013; 11:1077-1085; 10. Loupakis F. et al. ASCO 2015. Abstract 3510, Poster presentation June 1st

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2017-06-02)

Indikationer: Metastaserad kolorektalcancer: i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Metastaserad bröstcancer: första linjens behandling i kombination med paklitaxel. Första linjens behandling i kombination med capecitabin till patienter där taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Inoperabel, metastaserad eller reciderad NSCLC: första linjens behandling i kombination med platinumbaserad kemoterapi. Avastin är också indicerat som första linjens behandling av patienter med NSCLC av icke skivepiteltyp med EGFR-aktiverande mutationer, i kombination med erlotinib. Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer: första linjens behandling i kombination med interferon alfa-2a. Avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer: primärbehandling i kombination med karboplatin och paklitaxel, eller som behandling efter första återfall av platinumbaserad sjukdom i kombination med karboplatin och gemcitabin alternativt i kombination med karboplatin och paklitaxel för patienter som inte tidigare fått behandling med VEGF-hämmare. Avastin är även godkänt för behandling vid platinumbaserad, reciderande, sjukdom i kombination med paklitaxel, topotecan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som fått högst två tidigare kemoterapiregimer, och ingen tidigare behandling med VEGF-hämmare. Kvarvarande, reciderande eller metastaserad cervixcancer: i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotecan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårbläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning
Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, 100 mg bevacizumab i 4 ml och 400 mg bevacizumab i 16 ml. För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 12 00



AVASTIN®
bevacizumab

ence symposium” ägnades åt denna klass av cancer-läkemedel. I anslutning till nya abstrakts inom detta område (abstrakt 106–109) gav HA Burris, Sarah Cannon Research Institute, en översikt av fältet.

ADCs har tre komponenter (Figur 2); en antikropp rikad mot ett tumör-selektivt antigen, en ”linker” och ett cytostatikum (pay-load/warhead) som frigörs från antikroppen och från ”linker” efter bindning av ADC till målcell.

Två medlemmar av denna klass är för närvarande godkända. Dessa är brentuximab vedotin, som binder till CD20, och är godkänd för Hodgkins lymfom och ALCL, samt ado-trastuzumab emtasine (Kadcyla), som binder till HER2 och är godkänd för HER2+ spridd bröstcancer.

Mer än 5 nya ADCs har för tillfället nått till fas III-studier. Målproteiner för dessa innefattar mesothelin (mesoteliom), folate-receptor alpha (ovarialcancer) och muterad EGFR (glioblastom). Resultat från dessa studier är att vänta kommande år.

Inom fältet sker en utveckling av mer och mer avancerade ADC-konstruktioner som ska öka effektivitet på målceller och minska oönskade effekter på andra celler. Ett exempel är en ny HER2-antikropp som modifierats så att varje antikroppsmolekyl bär på flera cytostatika-molekyler och därigenom förväntas öka i cytotoxisk effekt. Andra varianter är ADC-prodroger där ”payload” görs aktiva och tillgängliga genom särskild proteas-aktivitet som är förhöjd i tumörvävnad.

Diskussionen om de nya ADCs hänvisade också till pågående experimentella och kliniska kombinationsstudier. Bland dessa framhövdes särskilt lovande fynd där HER2-ADCs kombinerats med immunterapi-antikroppar i en modell för HER2-positiv bröstcancer och efterföljande kliniska studier enligt denna modell i bröstcancer, småcellig lungcancer och mesoteliom.

KONKLUSION

I allmänhet fortsätter ASCO-möten att visa hur nya insikter i tumörbiologi kan omsättas i förbättrade behandlingar.

Efter några år som nästan helt dominerats av immunterapi kan det noteras att inget av plenar-föredragen i år handlade om immunterapi. Stora förhoppningar knyts till nya kombinationer. Sannolikt kommer framtida ASCO-möten också att redovisa en serie nya typer av immunterapi-former.

I anslutning till detta kan noteras att sedan ASCO-mötet arrangerades har under hösten två nya cell-baserade immunitet-läkemedel godkänts av FDA¹¹⁻¹². Detta gäller genetiskt modifierade T-celler som godkänts för B-cells-lymfom och pediatrika former av AML.

Terapeutiska genombrott baserade på nyupptäckt tumörbiologi och nya läkemedelstyper är fortfarande realistiska förhoppningar.

REFERENSER

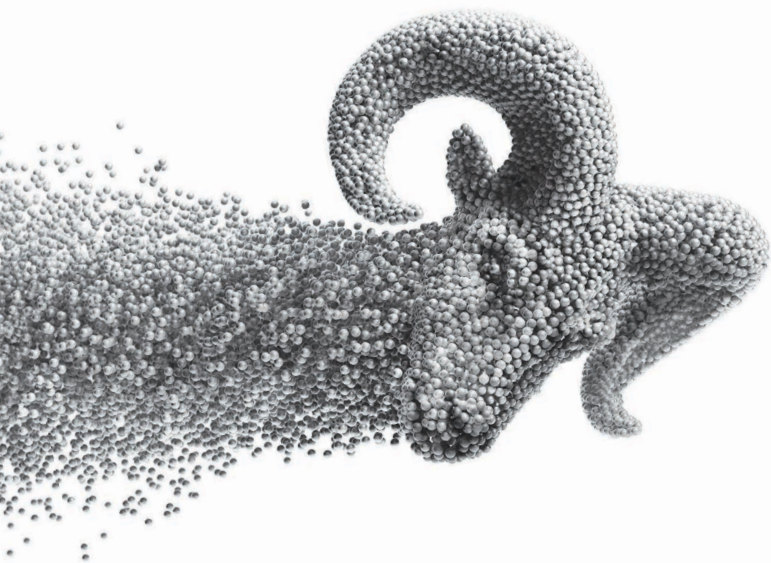
1. Bryant, H.E., et al., Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 2005. 434(7035): p. 913-7.
2. Farmer, H., et al., Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005. 434(7035): p. 917-21.
3. Audeh, M.W., et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010. 376(9737): p. 245-51.
4. Tutt, A., et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010. 376(9737): p. 235-44.
5. Coleman, R.L., et al., Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017.
6. Swisher, E.M., et al., Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(1): p. 75-87.
7. Mirza, M.R., et al., Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(22): p. 2154-2164.
8. Robson, M., et al., Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523-533.
9. von Minckwitz, G., et al., Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(2): p. 122-131.
10. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(9): p. 829-838.
11. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm>
12. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@KI.SE



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

Njursvikt hos cancerpatienter

– *ny upptäckt ger hopp om möjlig behandling*

Nedsatt njurfunktion drabbar mer än hälften av alla cancerpatienter och är direkt kopplad till försämrad överlevnad. Trots att det är en vanlig komplikation är det fortfarande inte helt klarlagt hur en tumör orsakar njurproblem och hur det kan förebyggas. En ny studie från forskare vid Uppsala universitet visar att njurproblemen kan orsakas av en del av patientens eget immunförsvar som luras av tumören att aktiveras. Dessa fynd kan leda till nya behandlingsmöjligheter för att motverka njurskador och därmed förbättra överlevnaden hos cancerpatienter, skriver docent **Anna-Karin Olsson** vid Uppsala universitet.

Cancer orsakar ofta en rad indirekta problem såsom blodproppar och sämre fungerande organ (även de utan växt av tumörceller) hos den drabbade individen. Nedsatt njurfunktion är ett vanligt och potentiellt livshotande tillstånd hos cancerpatienter. Två europeiska studier som utförts

under den senaste tioårsperioden visar att mer än 50 procent av vuxna patienter med solida tumörer har nedsatt njurfunktion redan vid diagnos av sin cancer (Janus et al., 2010; Launay-Vacher, 2010). Minskad glomerulär filtreringshastighet (GFR), ett signum vid nedsatt njurfunktion, har rapporte-

rats korrelera med mortaliteten hos cancerpatienter i flera oberoende studier (Iff et al., 2014).

Förutom att direkt bidra till dödligheten kan nedsatt njurfunktion störa själva cancerbehandlingen. En majoritet av läkemedel mot cancer som används i kliniken utsöndras huvudsakli-



gen via urinen och en suboptimal filtreringshastighet i njurarna utgör därför en risk för ackumulering av cytotoxiska föreningar i njuren och därmed nefrotoxiska effekter. Som en konsekvens av den nedsatta njurfunktionen kan det krävas dosreducering av cancerläkemedlet, vilket i sig kan resultera i suboptimal behandling och därmed indirekt bidra till progression av tumörsjukdomen. Det enda tillgängliga behandlingsalternativet för njursvikt i kliniken är dialys och därför behövs nya terapeutiska strategier.

De bakomliggande orsakerna till tumör-inducerad organsvikt är fortfarande inte klarlagda och förvånansvärt lite är känt om hur cancer påverkar övriga organ i kroppen. Vår forskargrupp har nyligen visat att en typ av blodceller, neutrofiler, kan spela en avgörande roll vid organsvikt orsakad av cancer (Cedervall et al., 2015). Neutrofilernas huvudsakliga uppgift är att skydda oss från infektioner, men närvaron av en tumör i kroppen kan lura dessa immunceller att bekämpa en infektion som inte finns. Detta sker genom att tumören frisätter ämnen som aktiverar neutrofilerna att bilda så kallade NETs (neutrophil extracellular traps). Dessa NETs bildas på ett spektakulärt sätt då neutrofilerna skickar ut sitt DNA med histoner, blandat med proteaser från neutrofilernas granula. Tillsammans med blodplättar bildar de ett nät som kan fånga in bakterier – en immunreaktion som kan vara livsavgörande vid blodförgiftning. Dock sker bildning av NETs till ett pris, nämligen kärlskada, och anses vara en sista utväg för kroppens immunsystem att bekämpa en infektion. Bildning av NETs beskrevs första gången 2004 (Brinkmann et al., 2004) som ytterligare en mekanism via vilken neutrofiler kan bekämpa infektioner, förutom de ”klassiska” tillvägagångssätten fagocytos och utsöndring av anti-bakteriella peptider.

ANSAMLAS I PERIFERA BLODKÄRL

Vi och andra forskargrupper har visat att NETs också kan bildas vid inflammatoriska tillstånd som inte orsakats av en infektion, exempelvis cancer, diabetes, och autoimmuna sjukdomar som SLE (systemisk lupus erythematosus) (Cedervall et al., 2016). I musmodeller

för olika typer av cancer har vi visat att NETs ansamlas i perifera blodkärl hos individer med cancer. Detta leder i sin tur till ett försämrat blodflöde samt inflammation även i organ som njure och hjärta som inte påverkas av vare sig huvudtumören eller spridda tumörceller (Cedervall et al., 2015).

Eftersom NETs byggs upp av extracellulärt DNA kan de brytas ned av enzymet DNase I. Behandling av möss med tumörer med DNase I återställde den försämrade kärlfunktionen i njure och hjärta till nivåer som ses hos helt friska djur och motverkade inflamma-

av parametrarna som används i denna bedömning är ökningen av kreatinin i serum. Tre kategorier har definierats baserat på kreatinin-ökning jämfört med det friska tillståndet: 1. Risk (1,5 gångers ökning), 2. Injury (2 gångers ökning) samt 3. Failure (3 gångers ökning). Tumörbärande möss med förhöjt serum kreatinin uppvisade ungefär en dubbling av värdet jämfört med friska möss, vilket motsvarar kreatinin-värdet i kategorin ”Injury”, det vill säga njurskada. Systemisk behandling med DNase I kunde revertera detta tillstånd och bland de individer som

”Som en konsekvens av den nedsatta njurfunktionen kan det krävas dosreducering av cancerläkemedlet, vilket i sig kan resultera i suboptimal behandling och därmed indirekt bidra till progression av tumörsjukdomen.”

tionen (Cedervall et al., 2015). Dessa fynd indikerar att bildning av intravasculära NETs kan vara en bidragande orsak till försämrad funktion av perifera organ hos en individ med cancer, eftersom försämrad perfusion samt inflammation båda är framträdande kännetecken för njursvikt hos människa.

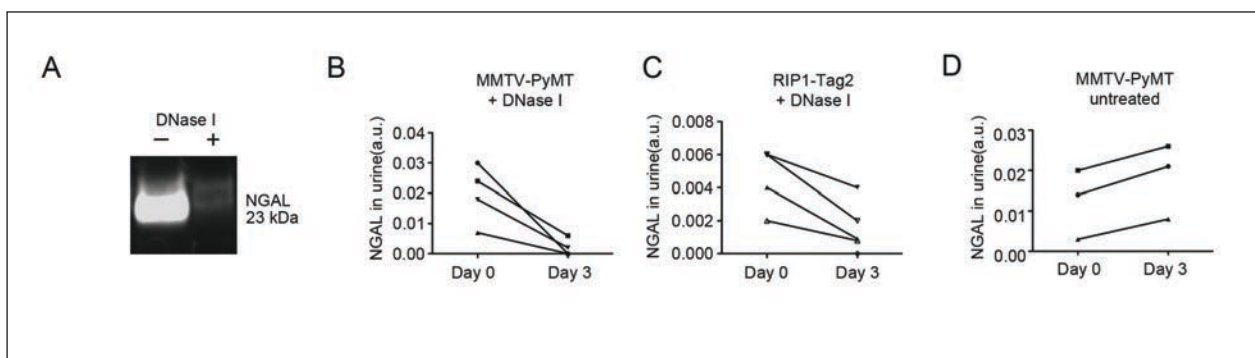
För att direkt adressera om tumör-inducerad bildning av NETs kan orsaka nedsatt njurfunktion studerade vi detta samband i två olika transgena tumörmodeller i mus; en för bröstcancer (MMTV-PyMT) och en för insulinom (RIP1-Tag2). Vi analyserade ett antal kliniska parametrar för njurfunktion såsom nivå av kreatinin i plasma och urin och uttryck av NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) i njurens tubuli samt utsöndring i urin. Alla dessa markörer indikerade en försämrad njurfunktion i en andel av individerna med cancer. RIFLE-kriterierna (Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage kidney disease) har utvecklats för att klassificera nedsatt njurfunktion och en

behandlats med DNase I fann vi inga med förhöjda serum-kreatinin-nivåer (Cedervall et al., 2017).

TIDIG BIOMARKÖR

Till skillnad från förändringar i kreatinin-nivåer, som är en relativt sen markör för försämrad njurfunktion, är uppreglering av NGAL i urin och njurtubuliceller en tidig biomarkör för skadliga effekter på njuren, som till exempel ischemi. Vi fann uppreglering av NGAL hos möss med cancer både i urin samt på RNA- och proteinnivå i njurtubuliceller. Efter behandling med DNase I sjönk NGAL-nivåerna istället för att öka, vilket var fallet hos obehandlade individer (Fig 1) (Cedervall et al., 2017).

Histologisk analys av njuren via ljusmikroskopi visade inga uppenbara förändringar i vävnaden. Analys med hjälp av elektronmikroskopi avslöjade däremot patologiska förändringar i njuren hos möss med cancer, såsom minskat antal podocyt-fotoprocesser



Figurtext 1: Behandling av möss med tumörer sänker mängden av njurskademarkören NGAL i urinen. A) Behandling av möss med DNase I sänker mängden NGAL i urin detekterat med Western blot. B) Kvantifiering av mängden NGAL i urin före samt efter tre dagars behandling med DNase I hos möss med bröstcancer (MMTV-PyMT). C) Kvantifiering av mängden NGAL i urin före samt efter tre dagars behandling med DNase I hos möss med insulinom (RIP1-Tag2). D) Kvantifiering av mängden NGAL i urin hos obehandlade möss med bröstcancer. Figur från Cedervall et al Oncoimmunology, 6, e1320009, 2017.

och mild segmentell mesangial hypercellularitet, ett tecken på inflammation. Även i detta fall kunde DNase I-behandlingen återställa antalet fotprocesser till antal jämförbart med friska möss (Cedervall et al., 2017).

Sammantaget tyder dessa fynd på att bildning av tumör-inducerad bildning av NETs i perifera blodkärl är en bidragande orsak till nedsatt funktion av njuren hos individer med cancer.

Är då DNase I ett behandlingalternativ för cancerpatienter? Faktum är att DNase I redan används i kliniken sedan 1993, men som en inhalations-spray (Pulmozyme) vid cystisk fibros. Dessutom har systemisk administrering av DNase I prövats utan rapporterade biverkningar (Davis et al., 1999). Dock är ju DNase I ett protein och som alla proteinläkemedel innebär det en relativt hög kostnad. Vidare kan ju

visserligen DNase I bryta ner och avlägsna NETs men inte förhindra deras uppkomst. Bildning av NETs är beroende av ett enzym i neutrofiler som kallas peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) och möss som saknar PAD4 kan ej bilda NETs. Just nu finns därför ett stort intresse kring att utveckla hämmare av PAD4-aktivitet, för att på så sätt kunna hämma oönskad bildning av NETs.

Sildenafil Orion
Sildenafil

Hårda erektioner. Hela julen lång.

Erbjud dina patienter ett generiskt alternativ med ett lågt pris.* Sildenafil Orion lagerhålls av majoriteten av apoteken.¹⁻² Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som original-läkemedlet.

* Jämfört med originalläkemedlet

Referenser: 1) AUP 2017-11-01 www.apoteket.se, www.apotekhartat.se, www.kronansapotek.se.

Fri prissättning råder för Sildenafil och respektive apotekskedja sätter sitt egna konsumentpris.

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

Sildenafil Orion (sildenafil) [Rx]. Ej Förmån. Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet. För att Sildenafil Orion ska vara effektivt krävs sexuell stimulering. Tabletter 25 mg, 50 mg, och 100 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2016-06-22. För ytterligare information se www.fass.se.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se

ORION
PHARMA

"De bakomliggande orsakerna till tumör-inducerad organsvikt är fortfarande inte klarlagda och förvånansvärt lite är känt om hur cancer påverkar övriga organ i kroppen."

En hämmare av PAD4 som nyligen blev kommersiellt tillgänglig är GSK484 (Lewis et al., 2015). När vi behandlade möss med cancer med denna hämmare och analyserade njurfunktion fann vi samma typ av förbättringar som vi såg efter behandling med DNase I (Cedervall et al., 2017). Detta stärker ytterligare att NETs bidrar till försämrad njurfunktion hos individer med cancer samt indikerar att PAD4-hämmare kan vara ett alternativ till DNase I-behandling för att förhindra bildning av NETs vid inflammation och cancer.

En annan fråga är om vi det är riskfritt att hämma bildning av NETs? Eller utsätter vi oss för en ökad infektionsrisk genom att förhindra denna funktion hos neutrofiler? De studier som hittills har adresserat frågan har kommit till olika slutsatser. Medan en studie rapporterar en ökad känslighet för bakterieinfektioner hos PAD4 knock-out möss (Li et al., 2010), drar en annan studie slutsatsen att PAD4 inte krävs för att effektivt bekämpa infektioner (Martinod et al., 2015). Helt klart krävs mer forskning på området för att dra en säker slutsats.

Sammantaget visar våra data att bildning av NETs är en bidragande orsak till den försämrade funktionen hos "friska" organ, som njure, hos individer med cancer. Positivt är dock att detta tillstånd kan motverkas när NETs avlägsnas. Vi tror att dessa fynd kan leda till nya behandlingsmöjligheter för att motverka njurskador och därmed förbättra överlevnaden hos cancerpatienter.

REFERENSER

- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., Weinrauch, Y., and Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303, 1532-1535.
- Cedervall, J., Dragomir, A., Saupe, F., Zhang, Y., Arnlov, J., Larsson, E., Dimberg, A., Larsson, A., and Olsson, A.K. (2017). Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice. *Oncoimmunology* 6, e1320009.
- Cedervall, J., Zhang, Y., Huang, H., Zhang, L., Femel, J., Dimberg, A., and Olsson, A.K. (2015). Neutrophil Extracellular Traps Accumulate in Peripheral Blood Vessels and Compromise Organ Function in Tumor-Bearing Animals. *Cancer Res* 75, 2653-2662.
- Cedervall, J., Zhang, Y., and Olsson, A.K. (2016). Tumor-Induced NETosis as a Risk Factor for Metastasis and Organ Failure. *Cancer Res* 76, 4311-4315.
- Davis, J.C., Jr., Manzi, S., Yarboro, C., Rairie, J., McInnes, I., Averthelyi, D., Sinicropi, D., Hale, V.G., Balow, J., Austin, H., et al. (1999). Recombinant human Dnase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus* 8, 68-76.

Iff, S., Craig, J.C., Turner, R., Chapman, J.R., Wang, J.J., Mitchell, P., and Wong, G. (2014). Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* 63, 23-30.

Janus, N., Launay-Vacher, V., Byloos, E., Machiels, J.P., Duck, L., Kerger, J., Wynendaele, W., Canon, J.L., Lybaert, W., Nortier, J., et al. (2010). Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 103, 1815-1821.

Launay-Vacher, V. (2010). Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 30, 548-556.

Lewis, H.D., Liddle, J., Coote, J.E., Atkinson, S.J., Barker, M.D., Bax, B.D., Bicker, K.L., Bingham, R.P., Campbell, M., Chen, Y.H., et al. (2015). Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. *Nat Chem Biol* 11, 189-191.

Li, P., Li, M., Lindberg, M.R., Kennett, M.J., Xiong, N., and Wang, Y. (2010). PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 207, 1853-1862.

Martinod, K., Fuchs, T.A., Zitomersky, N.L., Wong, S.L., Demers, M., Gallant, M., Wang, Y., and Wagner, D.D. (2015). PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood* 125, 1948-1956.

ANNA-KARIN OLSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH MIKROBIOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ANNA-KARIN.OLSSON@IMBIM.UU.SE



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



EFTERLÄNGTADE

FRAMSTEG I BEHANDLINGEN AV **OVARIALCANCER**

De senaste åtta åren har flera forskningsframsteg bidragit till att rita om kartan för behandling vid primärtumörer och recidiv av ovarialcancer, både med avseende på tumörkirurgi och den rent onkologiska behandlingen. Det är efterlängtade förbättringar på ett angeläget område, skriver överläkare **Hanna Dahlstrand** vid Akademiska sjukhuset i Uppsala i en state-of-the-art-genomgång av detta tumörområde.

I flera årtionden var behandlingen av epitelial ovarialcancer oförändrad trots många kliniska prövningar med försök till optimeringar. De senaste åtta åren har flera ”game-changers” haft genomslag i klinik och medfört förändringar vid primär- och recidivbehandling av ovarialcancer, både med avseende på tumörkirurgi och den rent onkologiska behandlingen. Förändringarna bygger på att det finns bakomliggande data med förlängd total överlevnad och förlängd progressionsfri överlevnad för kvinnor med ovarialcancer. Riktlinjerna för behandling återfinns i det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer som uppdateras regelbundet. Nedan följer en översikt av grunderna för behandling av epitelial ovarialcancer med fokus på de senaste årens nyheter.

VANLIGT MED SEN DIAGNOS

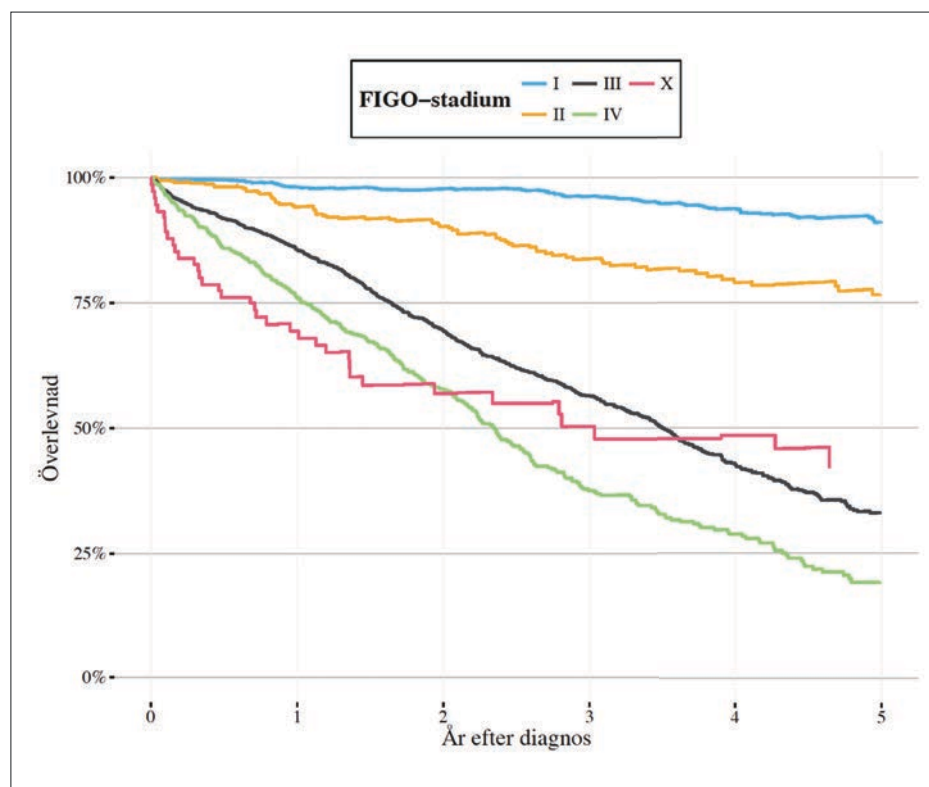
Epitelial ovarialcancer (EOC) är den mest dödliga gynekologiska cancersjukdomen och den femte vanligast cancerrelaterade dödsorsaken bland kvinnor i Sverige. Sannolikt beror det på att ovarialcancer i majoriteten av fallen diagnostiseras i sent stadium (FIGO-stadium III–IV). De första symtomen på ovarialcancer är ofta vaga, som diffusa magbesvär, tyngdkänsla, eller tät miktions. Utredning vid välgrundad misstanke av ovarialcancer omfattas av standardiserat vårdförlopp (SVF).

Enligt en rapport från svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer var den relativa femårsöverlevnaden för ovarialcancer 54 procent i Sverige under 2011–2015 (Figur 1).¹ Under perioden 2005–09 var den relativa femårsöverlevnaden för ovarialcancer 44 procent enligt Socialstyrelsen. Tumörstadium (enligt FIGO) har en stark påverkan på överlevanden.¹

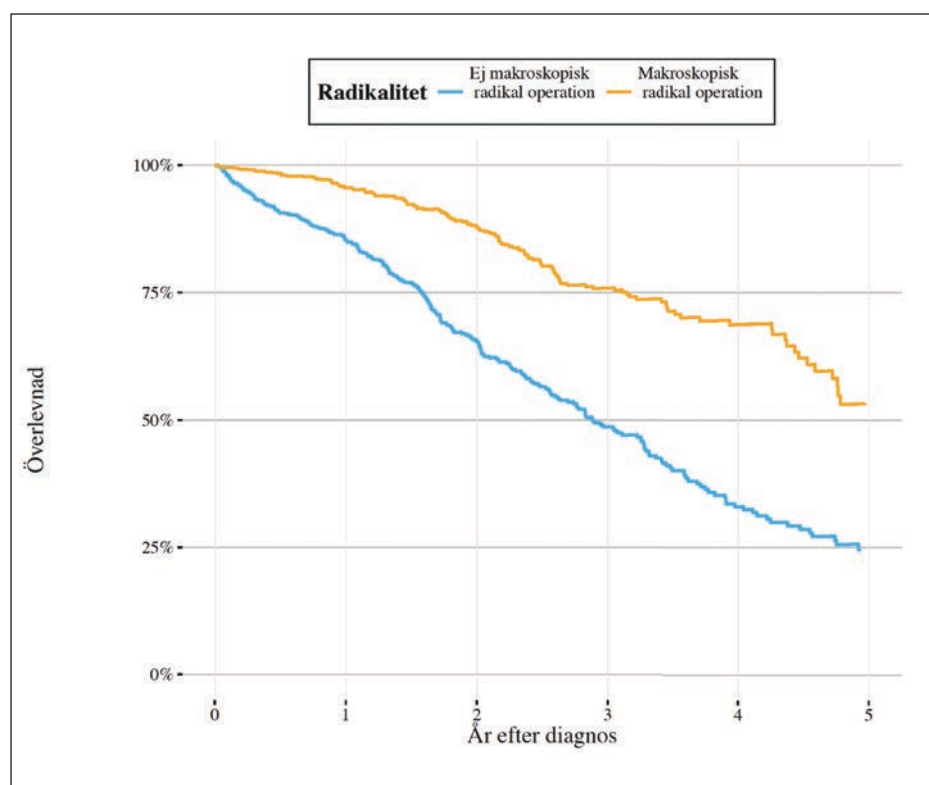
EOC är den postmenopausala kvinnans sjukdom med en medelålder på 65 år i Sverige. EOC består av fem histologiska huvudtyper med skild etiologi, molekylärbiologi, genetisk profil och kliniskt förlopp. Den vanligast förekommande (70 procent) typen är högggradig serös (HGS). Den enskilt största riskfaktorn för EOC är relaterad till ärftlighet (cirka 15 procent av alla fall av ovarialcancer) där BRCA-mutation med ärftligt bröst- och ovarialcancer dominerar, men även Lynchs syndrom förekommer. Epitelial primär peritonealcancer och tubarcancer handläggs och behandlas som ovarialcancer och nedanstående översikt innefattar även dessa cancertyper där ovarialcancer anges.

RADIKAL PRIMÄRKIRURGI AVGÖRANDE

Idag omfattar primärbehandling av ovarialcancer kirurgi med bortoperation av all synlig tumörvävnad även vid spridd peritonealcarcinom. Data från svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer visade, i enlighet med interna-



Figur 1: Den relativ överlevnaden i ovarialcancer (C56.9) per FIGO-stadium år 2010–2015 enligt rapport från det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.¹

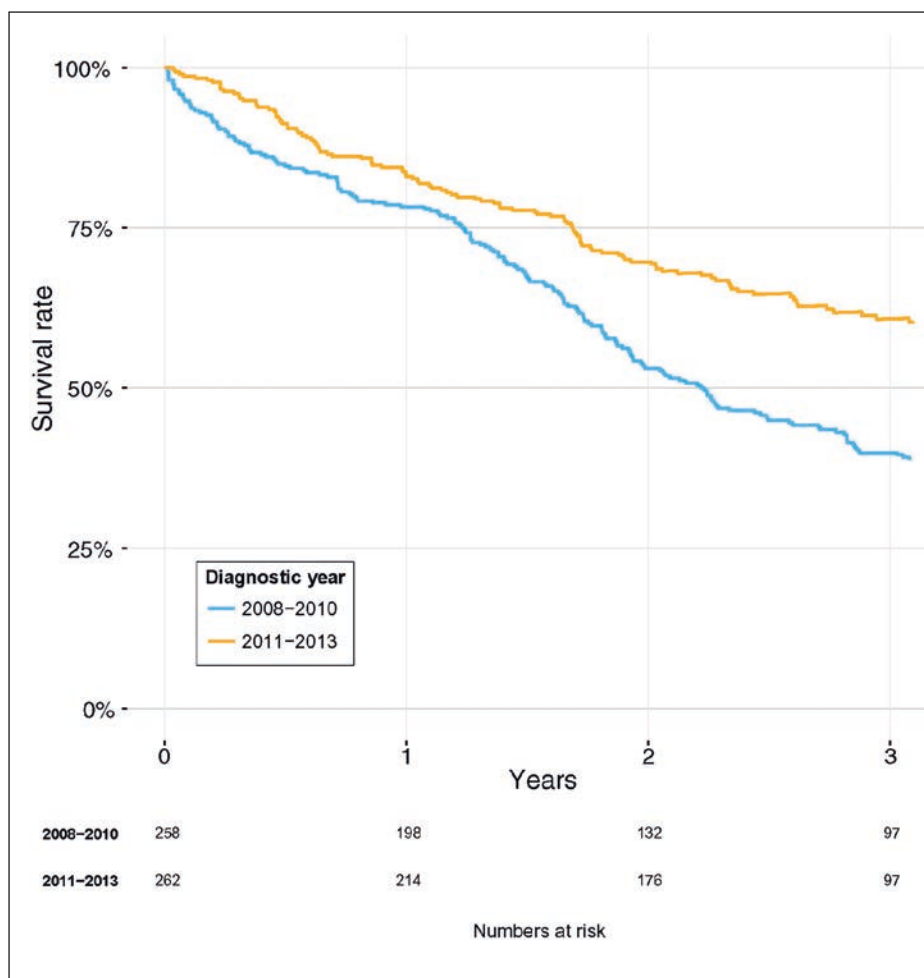


Figur 2: Data från det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer som visar förbättrad överlevnad för kvinnor med avancerad ovarialcancer (stadium III-IV) som har blivit makroskopiskt radikalopererade jämfört med icke-makroskopiskt radikalopererade.¹

tionella vetenskapliga data², en betydligt förbättrad överlevnad för kvinnor med avancerad ovarialcancer (stadium III-IV) som har blivit makroskopisk radikalopererade jämfört med icke-makroskopiskt radikalopererade.¹ Man noterade en medianöverlevnad på över fem år för kvinnor som var makroskopiskt radikalopererade jämfört med 2,9 år i

gruppen med synlig tumör kvar vid operation (Figur 2).¹ Författarna bakom rapporten påpekar dock att data inte var fullständiga.

För att kirurgiskt uppnå makroskopisk tumörfrihet även vid avancerad ovarialcancer krävs det en operation som ofta omfattar peritonealresektion, tarmresektion, splenektomi,



Figur 3: Relativ överlevnad av avancerad ovarial- och tubarcancer (stadium III-IV) i Västra sjukvårdsregionen före (2008–2010) och efter (2011–2013) centralisering av primärkirurgi av avancerad ovarialcancer-kirurgi i samma region.³

”För att kirurgiskt uppnå makroskopisk tumörfrihet även vid avancerad ovarialcancer krävs det en operation som ofta omfattar peritonealresektion, tarmresektion, splenektomi, extripation av förstörade lymfkörtlar samt all synlig tumör.”

extripation av förstörade lymfkörtlar samt all synlig tumör. Därför kräver dagens ovarialcancerkirurgi hög gynekologisk tumörkirurgisk kompetens, liksom kompetens i hela vårdkedjan, samt vana att hantera de komplikationer som den avancerade kirurgen kan medföra. Följaktligen har ovarialcancerkirurgin centraliserats på regional nivå i de flesta delarna av Sverige. Att denna centralisering kan påverka patientens överlevnad rapporterades i en publikation av Dahm-Kähler och medförfattare.³ I Västra sjukvårdsregionen beslutades 2011 om att skicka alla kvinnor med avan-

cerad ovarialcancer som var aktuella för primärkirurgi till Sahlgrenska Universitetssjukhuset. I regionen ökade treårsöverlevnaden för avancerad ovarialcancer från 44 procent före centraliseringen till 65 procent efter centraliseringen (Figur 3).³

Före operation presenteras relevanta patientdata på en multidisciplinär konferens. Ibland kan faktorer såsom lågt albumin, extensiv peritonealcarcinom eller färsk lungemboli göra att patienten rekommenderas att först behandlas med neoadjuvant kemoterapi (cirka tre cykler) innan hon genomgår fördröjd primärkirurgi (ibland även benämnd intervallkirurgi). I andra fall konkluderas det att komorbiditet, ålder eller tumörspridning medför att patienten inte kan klara primärkirurgi eller att tumörfrihet inte kan uppnås (ibland kräver det senare en bedömning via explorativ laparotomi), varför patienten inte gagnas av operation utan rekommenderas endast onkologisk medicinsk behandling.

KEMOTERAPI VID PRIMÄRBEHANDLING

Primär kemoterapi vid EOC, med ett fåtal undantag, är sedan länge sex cykler med karboplatin och paklitaxel som ges efter kirurgi, eller i enlighet med ovan resonemang, neoadjuvant samt post-operativt eller ensamt i de fall där ingen primärkirurgi är aktuell. Flera kliniska prövningar har utförts för att utröna om andra kombinationer, doseskalering

eller sekventiell behandling förbättrar prognosen, men de har inte visat på några förbättrade resultat jämfört med standardbehandling.

Angiogeneshämmaren bevacizumab (Avastin) används i dag vid primärbehandling enligt rekommendation i nationella vårdprogrammet vid kliniskt utvalda fall som har sämre prognos. Bevacizumab rekommenderas som tillägg till standardkemoterapi och därefter underhållsbehandling med endast bevacizumab till patienter med stadium III med resttumör efter kirurgi, stadium IV oavsett kirurgiskt utfall, samt till de kvinnor som inte genomgår primärkirurgi. Rekommendationen baseras på två randomiserade studier som båda visade en förbättrad progressionsfri överlevnad (PFS) till fördel för bevacizumab-armen, dock var PFS-vinsten störst i en högriskgrupp med sämst prognos.^{4,5} I högriskgruppen noterades även en förbättrad total överlevnad på 4,8 månader till förmån för de patienter som fick bevacizumab enligt ovan.⁵

"I Västra sjukvårdsregionen beslutades 2011 om att skicka alla kvinnor med avancerad ovarialcancer som var aktuella för primärkirurgi till Sahlgrenska Universitetssjukhuset. I regionen ökade treårsöverlevnaden för avancerad ovarialcancer från 44 procent före centraliseringen till 65 procent efter centraliseringen."

RECIDIVBEHANDLING

– ALLTID KEMOTERAPI

En stor andel av patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos kommer att få recidiv, även efter respons på primärbehandlingen, medan chansen till bot är betydligt större vid tidiga stadier (Figur 1). Recidivkirurgi förekommer huvudsakligen vid återfall som upptäckts senare än sex månader efter avslutad primärbehandling, vid så kallade platinum-känsliga recidiv, och där återfallet bedöms vara resektabelt utan kvarvarande synlig tumör. Vid årets ASCO kom en första rapport från en randomiserad prospektiv studie där kvinnor med platinum-känsliga recidiv randomiserades till endast kemoterapi eller recidivkirurgi följt av kemoterapi som visade en förlängd PFS på 5,6 månader i kirurgigruppen (abstrakt nr 5501).

Oavsett kirurgi eller inte behandlas platinum-känsliga recidiv med platinumbaserad kombinationsterapi (karboplatin tillsammans med paklitaxel,

pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) eller med gemcitabin). Vid platinumresistent återfall (återfall inom sex månader efter senaste platinumbehandling) rekommenderas istället monoterapi, exempelvis veckovis paklitaxel eller PDL.

BEVACIZUMAB SOM TILLÄGG

VID ÅTERFALLSBEHANDLING

Vid recidiv har tillägg av bevacizumab till kemoterapi utvärderats i tre fas-III studier. I indikationsgrundande OCEANS-studien prövades bevacizumab som tillägg till karboplatin och gemcitabin vid platinum-känsliga återfall och visade på en ökad PFS på fyra månader till fördel för bevacizumabgruppen.⁶ I år publicerades GOG-0213-studien där patienterna med platinum-känsliga återfall randomiserades till karboplatin och paklitaxel med eller utan tillägg av bevacizumab.⁷ Studien visade en PFS-vinst på 3,6 månader i bevacizumab-armen. I studien fanns ingen signifikant total överlevnad i den så kallade intention-to-treat-analysen men efter korrigering för felaktiga stratifieringsdata noterades, en total överlevnadsvinst på ca 5 månader i bevacizumab-gruppen.⁷

AURELIA-studien inkluderade platinumresistent återfall av ovarialcancer där man prövade kemoterapi enligt doktors val (veckovis paklitaxel, topotekan eller PLD) randomiserat till med eller utan tillägg av bevacizumab. Studien visade en ökad PFS på 3,3 månader vid tillägg av bevacizumab.⁸ I en explorativ analys noterades störst vinst i PFS (+ 6,5 månader) vid bevacizumab-tillägg till paklitaxel jämfört endast paklitaxel och det är denna kombination som är mest använd i klinik i dag vid recidivbehandling.

NT-rådet rekommenderade 2016 att bevacizumab-tillägg till kemoterapi används vid platinumresistent återfall av ovarialcancer men inte till platinum-känsliga recidiv (GOG-0213 var ej publicerat vid tiden för rapporten).

PARP-HÄMMARE SOM UNDERHÅLL

Ungefär 15 procent av alla kvinnor med höggradig serös ovarialcancer är bärare av en ärftlig BRCA-mutation och ytterligare 5–15 procent (mer osäkra data) har en somatisk (förvärvad) BRCA-mutation begränsad till tumören. Familjehistoria för ärftlighet saknas hos cirka 40 procent av kvinnor med ärftliga BRCA-mutationer.

Enkelsträngsbrott på DNA lagas av enzymet PARP. När PARP hämmas leder enkelsträngsbrotten till dubbelsträngsbrott som i sin tur lagas av homolog rekombination (HR) DNA-reparationssystemet. Mutationer i BRCA-generna och andra HR-gener resulterar i homolog rekombination-dysfunktion (HRD). PARP-hämmare har visat exceptionellt goda resultat vid platinum-känsliga återfall av patienter med BRCA-mutationer och med HRD. PARP-



Hon är fortfarande här.

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

Den progressionsfria överlevnaden (PFS) för patienter behandlade med Avastin och kemoterapi var i genomsnitt 18,2 månader jämfört med 12 månader för patienter som enbart fick kemoterapi¹.

Referenser:

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

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2017-06-02)

Indikationer: Metastaserad kolorektalcancer: i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Metastaserad bröstcancer: första linjens behandling i kombination med paklitaxel. Första linjens behandling i kombination med capecitabin till patienter där taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Inoperabel, metastaserad eller recidiverad NSCLC: första linjens behandling i kombination med platinumbaserad kemoterapi. Avastin är också indicerat som första linjens behandling av patienter med NSCLC av icke skivepiteltyp med EGFR-aktiverande mutationer, i kombination med erlotinib. Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer: första linjens behandling i kombination med interferon alfa-2a. Avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer: primärbehandling i kombination med karboplatin och paklitaxel, eller som behandling efter första återfall av platinumkänslig sjukdom i kombination med karboplatin och gemcitabin alternativt i kombination med karboplatin och paklitaxel för patienter som inte tidigare fått behandling med VEGF-hämmare. Avastin är även godkänt för behandling vid platinumresistent, recidiverande, sjukdom i kombination med paklitaxel, topotecan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som fått högst två tidigare kemoterapiregimer, och ingen tidigare behandling med VEGF-hämmare. Kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer: i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotecan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårsläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, 100 mg bevacizumab i 4 ml och 400 mg bevacizumab i 16 ml. För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 12 00



AVASTIN®
bevacizumab

hämmaren olaparib är godkänd som underhållsbehandling till patienter med återfall som svarat på platinumbaserad kemoterapi vid BRCA-muterad HGS-ovarialcancer. Indikationen med olaparib-behandling baseras på en fas II-studie som visade en signifikant förlängning av PFS på knappt sju månader hos patienter med BRCA-mutation (både ärftliga och somatiska mutationer).⁹ BRCA-mutation (testat i tumör eller i blod) är den första biokemiska prediktiva markören vid ovarialcancer.

Nyligen publicerades SOLO2 med tablett olaparib (för närvarande finns endast kapselformen i Sverige) där kvinnor med BRCA-muterad platinum-känsliga recidiv av HGS-ovarialcancer efter platinumbehandling (och respons) randomiserades till underhållsbehandling av olaparib eller med placebo. Patienter i olaparib-gruppen visade en ökning av PFS med 13,6 månader jämfört med placebo hos patienter med ärftlig BRCA-mutation.¹⁰

Andra PARP-hämmare som utvärderats i randomiserade studier vid behandling av EOC är exempelvis niraparib och rucaparib. Niraparib har i år godkänts av FDA för underhållsbehandling efter respons på platinumbehandling vid recidiv HGS-ovarialcancer oavsett BRCA-mutation och HRD-status baserat på NOVA-studien.¹¹ NOVA-studien visade en förlängd PFS på 15,5 månader för kvinnor med ärftlig BRCA-mutation; på 9,1 månader för gruppen med icke-ärftlig BRCA-mutation (HRD-positiva) och 3,1 månader i den HRD-negativa gruppen. I skrivande stund finns inget definitivt EMA-beslut för niraparib (även om det kom ett positivt utlåtande från en kommitté inom EMA).

Sedan 2015 rekommenderar det nationella vårdprogrammet för ovarialcancer att "alla kvinnor med ovarial- tubar- eller primär peritonealcancer bör, oavsett familjehistoria, erbjudas mutationsscreening-test". Samma år lyfte också NT-rådet upp behovet av att upprätta logistik för BRCA-testning på tumörvävnad.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis har det under de senaste åren skett en positiv utveckling för kvinnor med ovarialcancer både inom kirurgin och den medicinska onkologin.

REFERENSER

1. Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer. Gynekologisk cancer, Nationell kvalitetsrapport för diagnosåret 2011-Juni 2015: Regionalt cancercentrum väst 2016.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115(6): 1234-44.

3. Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johansson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. Gynecol Oncol 2016; 142(2): 211-6.

4. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365(26): 2473-83.

5. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365(26): 2484-96.

6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30(17): 2039-45.

7. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, Kim BG, Fujiwara K, Tewari KS, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(6): 779-91.

8. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32(13): 1302-8.

9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15(8): 852-61.

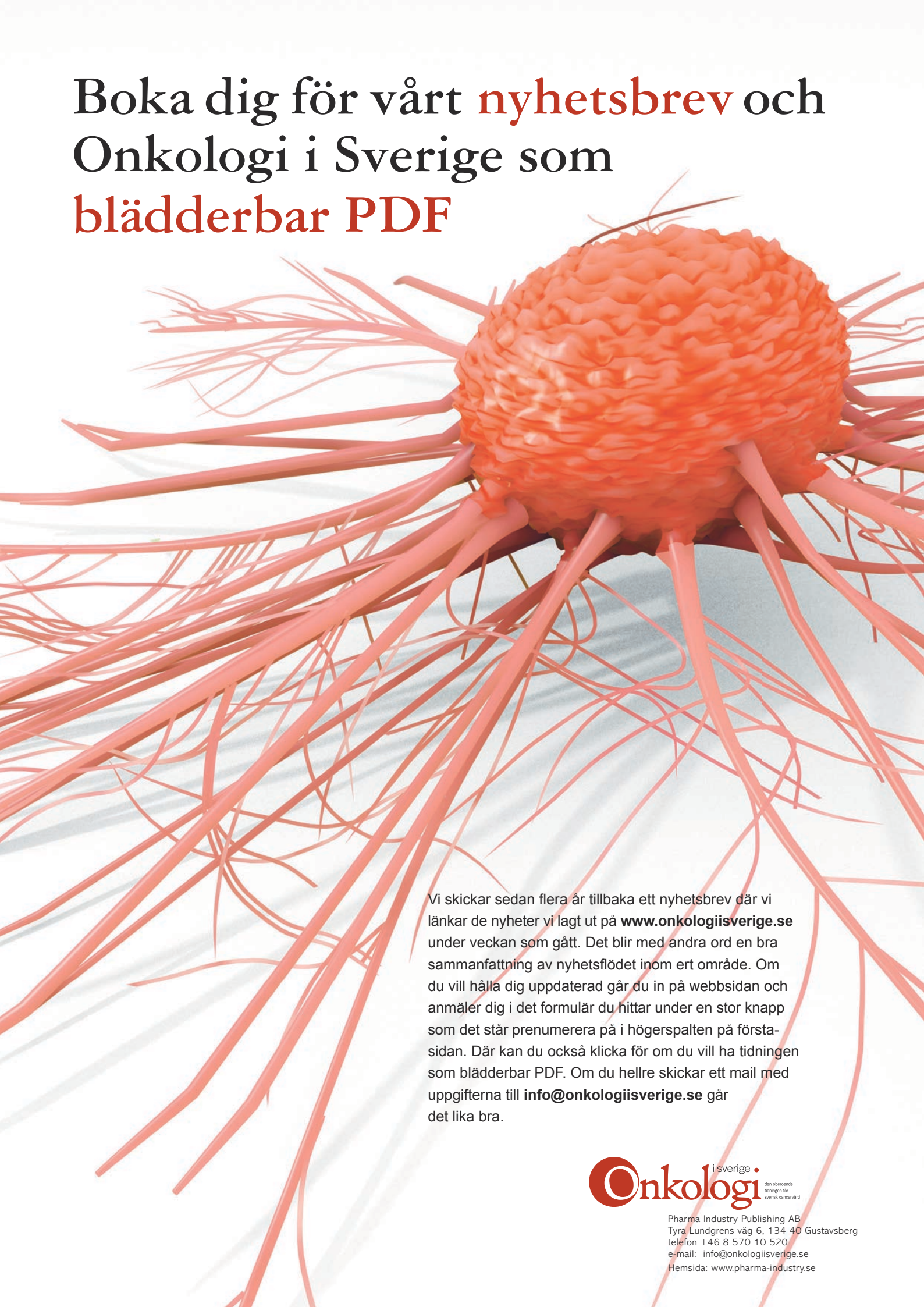
10. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(9): 1274-84.

11. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016; 375(22): 2154-64.

HANNA DAHLSTRAND, DOCENT ÖVERLÄKARE
VID AKADEMISKA SJUKHUSET I UPPSALA OCH
FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET,
HANNA.DAHLSTRAND@AKADEMISKA.SE



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



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

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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

Blodprover och CA125-analys var fjärde månad kan bidra till tidigare upptäckt av ärftlig äggstockscancer. Det visar en studie som publicerades tidigare i år i Journal of Clinical Oncology. Resultaten kan på sikt få betydelse för uppföljningen av kvinnor med ärftlig risk för äggstockscancer i vårt land.

Tidigare upptäckt av ärftlig ovarial- cancer med blodprov

– Studien är för liten för att bevisa att metoden ökar överlevnaden, men hos de kvinnor som inte vill genomgå förebyggande operation verkar en eventuell cancer på detta sätt kunna upptäckas tidigare.

Det säger överläkare Elisabet Hjerpe vid Radiumhemmet.

– Vi kommer att diskutera resultaten i bland annat nationella vårdprogramgruppen för att se om vi bör förändra vår uppföljning av kvinnor med ärftlig risk för äggstockscancer.

För kvinnor i vårt land är risken att drabbas av äggstocks- eller äggledarcancer någon gång i livet 1–2 procent. Men har man sjukdomen i familjen är risken mycket högre. Eftersom debutsymtomen vid äggstockscancer är så diffusa, är det svårt att upptäcka sjukdomen så tidigt att botande kirurgi är möjlig. För kvinnor med hög ärftlig risk att drabbas rekommenderas därför en förebyggande operation efter avslutat barnafödande. Då tas äggstockar och äggledare bort. Hormonsubstitution ges upp till en ålder då klimakteriet annars skulle ha inträtt.

Men alla kvinnor vill eller kan inte genomgå en förebyggande operation. För dem kan metoden i den aktuella studien vara en möjlighet. I studien följde brittiska forskare 4 348 kvinnor som hade en livstidsrisk för äggstockscancer på minst tio procent. Kvinnorna lämnade blodprov var fjärde månad och nivån av ämnet CA125 mättes. CA125 ökar vid bland annat äggstockscancer. Om värdet var förhöjt, undersöktes kvinnan med ultraljud (vilket annars skedde en gång per år).

19 fall av äggstockscancer hittades under fem år. Majoriteten av dem var då i de tidiga stadierna då botande operation är möjlig. När forskarna slutat följa kvinnorna med blodprov var fjärde månad inträffade ytterligare 18 fall av äggstockscancer i gruppen. Den stora majoriteten av dessa fall upptäcktes i stället i långt framskridna stadierna av sjukdomen.

REFERENS

Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study

Adam N. Rosenthal, Lindsay S.M. Fraser, Susan Philpott, Ranjit Manchanda, Matthew Burnell, Philip Badman, Richard Hadwin, Ivana Rizzuto, Elizabeth Benjamin, Naveena Singh, D. Gareth Evans, Diana M. Eccles, Andy Ryan, Robert Liston, Anne Dawney, Jeremy Ford, Richard Gunu, James Mackay, Steven J. Skates, Usha Menon, Ian J. Jacobs, and on behalf of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study collaborators

Journal of Clinical Oncology 2017 35:13, 1411–1420

HELENE WALLSKÄR



In relapsed or refractory (r/r) Hodgkin lymphoma (HL) and r/r systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL), as demonstrated in two phase 2, single-arm, open-label trials (N=102 for HL and N=58 for sALCL)^{1,2,3}

CD30 TARGETED

In r/r HL post-ASCT^{1,2}:

75%
ORR

33%
CR

5 years
41%
estimated OS rate
(95% CI: [31%, 51%])
40.5 months median OS (95% CI: [28.7, 61.9], median observation time of 35.1 months)²

In r/r sALCL^{1,3}:

86%
ORR

59%
CR

4 years
64%
estimated OS rate
(95% CI: [51%, 76%])
(median observation time of 46.3 months)³

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al. Poster and abstract no. 2736 presented at American Society of Hematology, December 2015; Orlando, FL, USA.
3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at American Society of Hematology, December 2014, San Francisco, CA, USA.

• Ny indikation för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.¹

• Nu 5 års överlevnadsdata

41% överlevnad (95% CI:31%-51%).^{1,2,3}

• Upprepad behandling

Studier visar att Adcetris kan användas vid upprepad behandling av patienter som tidigare svarat på Adcetris behandling (CR och PR).¹

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikroppskonjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 24 juni 2016



Den femtonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar hölls på Rånäs slott den 7–8 september 2017. Under ledning av moderator Magnus Björkholm, senior professor i medicin vid Karolinska Institutet, gav ett antal internationella experter "state of the art"-föreläsningar om bland annat indolenta lymfom, akut lymfatisk leukemi och myeloproliferativa neoplasier. Programmet innehöll även aktuella översikter om immun-checkpoint-blockad, infektioner hos immunsupprimerade patienter samt allogen stamcellstransplantation vid akut myeloisk leukemi. I en uppskattad "special topic"-föreläsning fick deltagarna dessutom inblick i rymdmedicin och hur tyngdlöshet påverkar människans fysiologi.

Professor Tim Illidge, chef för Division of Cancer Science, universitetet i Manchester, England, redogjorde för indolenta (lågmaligna) lymfom, som utgör ungefär 35 procent av alla non-Hodgkin-lymfom, NHL. Omkring 70 procent av indolenta NHL är follikulära lymfom (FL). Medianåldern vid diagnos är 62 år och medianöver-

levnaden 14 år, och FL är betydligt vanligare i Europa och hos den vita befolkningen i USA än i exempelvis Afrika och Asien.

Tim Illidge påpekade att dessa lymfom är heterogena och att benämningen "indolent" är lite missvisande eftersom vissa är mer aggressiva och leder till hög tumörbörda med

Lymfom, ALL och MPN i fokus på
**KAROLINSKA HEMATOLOGY
SEMINAR XV**



uttalade symtom. Beslut om vilken första linjens terapi som ska väljas måste baseras på såväl histologi, tumörbörda, symtom, ålder, komorbiditet som patientens egna önskemål och val.

KURATIV RADIOTERAPI I TIDIGA STADIER

Enligt Tim Illidge finns det övertygande belegg för att radioterapi har kurativ potential vid tidiga stadier av indolenta lymfom, men det saknas randomiserade studier där radioterapi jämförts med andra behandlingsstrategier. Flera stora databasanalyser har dock visat att radioterapi förbättrar överlevnaden för patienter med lågradiga follikulära lymfom i tidiga stadier¹.

Professor Tim Illidge, Manchester, redogjorde för de många behandlingsalternativ som finns vid olika former av indolenta (lågmaligna) lymfom, som utgör ungefär en tredjedel av alla non-Hodgkin-lymfom. Han ansåg bland annat att radioimmunterapi är mycket underanvänd vid follikulära lymfom.

Tim Illidge presenterade också studier som visade att dosen 24 Gy har lika god effekt som 40–45 Gy (BNLI Radiation Dose Study) och att 24 Gy i tolv fraktioner har klart bättre effekt än 4 Gy i två fraktioner. En sammanställning av 17 studier, där patienter med indolenta lymfom i stadium I–II behandlats med enbart radioterapi i doser mellan 4 och 24 Gy, visar att den återfallsfria överlevnaden (RFS) efter 10 år för denna patientgrupp ligger på mellan 38 och 64 procent².

Enligt en multicenterstudie leder radioterapi (36–40 Gy) med tillägg av CD20-antikroppen rituximab (veckovis x 4) till förlängd progressionsfri överlevnad jämfört med enbart radioterapi hos patienter med follikulära lymfom i stadium I–II³. Tim Illidge påpekade dock att denna studie inte är randomiserad utan man har jämfört fas II-data med historiska kontroller.

TERAPI VID AVANCERADE STADIER

Avancerade stadier av indolenta lymfom behandlas med en kombination av olika cytostatika plus rituximab, R. Det individuella behandlingsvalet blir enligt Tim Illidge ofta en kompromiss mellan önskad remissduration och toxicitet. Exempelvis R-CHOP och R-bendamustin inducerar mer långvarig remission än R-CVP men medför också ökad akut toxicitet och större risk för bland annat hjärtbiverkningar på lång sikt.

Tim Illidge påpekade att det än så länge saknas bevis för att någon av behandlingsregimerna är överlägsen de andra när det gäller total överlevnad (OS) och valet av terapi måste därför baseras på varje patients unika situation. Själv använder han dock sällan R-bendamustin, eftersom han anser att bendamustin ofta orsakar sena biverkningar som infektioner och hjärttoxicitet.

Enligt Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) kan FL delas in i tre riskgrupper. Ungefär 36 procent av patienterna tillhör lågriskgruppen, 37 procent medelriskgruppen och 27 procent högriskgruppen. Tioårsöverlevnaden i dessa respektive grupper är cirka 70 procent, 50 procent och 35 procent.

VAL AV INITIAL BEHANDLING

Tim Illidge redogjorde för nuvarande riktlinjer för val av behandling av nydiagnostiserade FL. Om patienten har tumörrelaterade symtom och hög tumörbörda rekommenderas R-kemo, där valet av cytostatikakombination bland annat beror på ålder och komorbiditet. Vid låg tumörbörda rekommenderas enbart rituximab eller R-kemo. Om patienten däremot är asymtomatisk men har hög tumörbörda är R-kemo förstahandsalternativ. Vid låg tumörbörda utan några symtom rekommenderas ”watch and wait” eller behandling med enbart rituximab.

Tim Illidge konstaterade att rituximab, som år 1997 godkändes av FDA i USA, totalt har förändrat behandlingslandskapet för indolenta lymfom. Han ifrågasatte om ”watch and wait”-principen för vissa patienter längre kan försvaras. Som det nu är får många patienter över 70 års ålder med asymtomatiska FL i avancerade stadier aldrig någon behandling.

Tim Illidge refererade till en randomiserad fas III-studie där induktionsbehandling med rituximab respektive rituximab som underhållsbehandling jämfördes med ”watch and wait” hos patienter med asymtomatiska FL i avancerade stadier⁴. Den progressionsfria överlevnaden efter sex år var klart bäst för de patienter som fick underhållsbehandling med rituximab, därefter för de som fick rituximab-induktion och sämst för ”watch and wait”-gruppen. För den totala dödligheten var dock skillnaderna betydligt mindre.

Enligt beräkningar från det engelska ”National Institute for Health and Care Excellence”, NICE, är induktionsbehandling med rituximab mest kostnadseffektivt, medan rituximab-induktion plus underhållsbehandling är dyrare men ungefär likvärdigt med ”watchful waiting”. NICE rekommenderar att induktionsbehandling med rituximab ska erbjudas asymtomatiska patienter med FL i avancerade stadier (III och IV).

VAD ÄR OPTIMAL R-KEMO?

Tim Illidge diskuterade vilka R-kemo-behandlingar som är mest optimala. Han refererade till en studie av 500 tidigare obehandlade FL-patienter, grad 1, 2 och 3a samt stadium II, III och IV som randomiserades till R-CVP, R-CHOP eller R-FM⁵. Total överlevnad efter tre års uppföljning var mycket hög och ungefär likvärdig mellan de olika behandlingsgrupperna. Men 23 sekundära maligniteter registrerades, fyra i R-CVP-gruppen, fem i R-CHOP-gruppen och fjorton bland de patienter som behandlades med R-FM, vilka också i högre utsträckning drabbades av hematologiska biverkningar.

I ”StiL Study” randomiserades 549 tidigare obehandlade patienter med flera olika former av lymfom till behandling med R-bendamustin eller R-CHOP. Den progressionsfria överlevnaden (PFS) var genomgående bättre för R-bendamustin men OS efter fem år var ungefär densamma, 80 procent respektive 78 procent.

Liknande resultat visades av ”Bright”-studien, där 447 patienter randomiserades till R-bendamustin eller R-CHOP eller R-CVP. Behandling med R-bendamustin ledde till något bättre PFS och OS men biverkningar som kräkningar, klåda och infektioner (grad 3 och högre) var också vanligare bland dessa patienter än i de grupper som fick R-CHOP eller R-CVP.

I ”PRIMA Study” testades underhållsbehandling med rituximab i två år jämfört med enbart observation efter det att patienterna uppnått partiell respons (PR) eller komplett respons (CR). Totalt 1 200 patienter med tidigare obehandlade FL, grad 1–3a och med hög tumörbörda, behandlades initialt med antingen R-CHOP, R-CVP eller R-FCM. Efter uppnådd PR eller CR randomiserades 505 patienter till underhållsbehandling med rituximab (varannan månad i två år) och 513 till observation. Den progressionsfria överlevnaden efter 50 månaders uppföljning var högre i rituximab-gruppen, cirka 60 procent jämfört med omkring 45 procent i observationsgruppen.

Tim Illidge nämnde även ”SABRINA”-studien, som bland annat visade att rituximab 1 400 mg subkutant är likvärdigt med rituximab 375 mg/m² intravenöst när det gäller effekt mot lymfom och biverkningsprofil.

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.

SÄMRE PROGNOIS VID TIDIGA ÅTERFALL

Tidiga återfall efter initial behandling med immunokemoterapi är enligt Tim Illidge ett stort problem som kommande studier bör fokusera mer på. Han refererade en studie av 588 patienter med follikulära lymfom i stadium II-IV som fick R-CHOP som första linjens terapi⁶.

Ungefär en femtedel, 19 procent, av dessa patienter drabbades av sjukdomsprogression inom två år efter behandlingen. Den totala femårsöverlevnaden i denna grupp var betydligt sämre än den för de som inte fick tidigare återfall, 50 procent respektive 90 procent.

Behandlingsmöjligheterna vid recidiverande/refraktära (relapsed/refractory, r/r) indolenta lymfom är för närvarande begränsade, och det finns ingen etablerad standardterapi. Tim Illidge nämnde studien GADOLIN, som visade att tillägg av antikroppen obinutuzumab till bendamustin förbättrade såväl den progressionsfria överlevnaden som OS hos patienter som var refraktära mot både alkylere och rituximab.

Enligt Tim Illidge kan även radioimmunoterapi (RIT) vara effektiv hos kemo- och rituximab-refraktära patienter, och han anser att RIT (exempelvis ¹³¹I-tositumomab och ⁹⁰Y-ibritumomab tuxetan) är mycket underanvänd vid FL. Han nämnde att monoterapi med zevalin RIT i en fas II-studie gett hög responsfrekvens och bestående remission hos obehandlade FL-patienter, och en randomiserad fas III-studie har visat fördelar med ⁹⁰Y-ibritumomab.

Nya former av radioimmunoterapi håller på att utvecklas men hämmas enligt Tim Illidge av att registreringsförfarandet och den rutinmässiga kliniska användningen är betydligt mer komplicerad än för vanliga läkemedel. Några antikropps-radionuklider som nu testas är betalutin (¹⁷⁷Lu-DOTA-HH1), ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan och ⁹⁰Y-epratuzumab.

NYA MÅLINRIKTADE TERAPIER

Den selektiva PI3K-hämmaren idelalisib har visat sig ge god tumörrespons vid flera former av lymfom. Tim Illidge påpekade att sex kliniska studier där idelalisib kombinerats med andra läkemedel visat ökad frekvens av allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall. Främst på grund av det ökade antalet infektioner beslutade FDA och EMA år 2016 om en "safety review" för idelalisib.

Duvelisib och copanalisib (BAY 80–6946) är andra PI3K-hämmare som i fas II-studier visat effekt mot recidiverande/refraktära lymfom. Det pågår också en studie där tillägg av BTK-hämmaren ibrutinib till rituximab jämförs med placebo plus rituximab. I andra fas II-studier kombineras lenalidomid med rituximab och lenalidomid med obinutizumab.

I sin sammanfattning betonade Tim Illidge att prognosen och överlevnaden för patienter med indolenta NHL har förbättrats markant under de senaste årtiondena. De traditionella R-kemoterapierna har varit extremt effektiva men har nu troligen nått en plåtå. Nya ickecytotoxiska läkemedel som monoterapi har visat sig ha effekt, och i nästa generations behandlingsregimer kommer biologiska och målinriktade behandlingar att kombineras. Tim Illidge konstate-



Enligt dr Nicola Göckbuget, Frankfurt, baseras modern terapi av akut lymfatisk leukemi hos vuxna på pediatrika behandlingsprotokoll. Hon betonade vikten av att efter den initiala behandlingen försöka eliminera eventuell minimal kvarvarande sjukdom, MRD.

rade dock att mer omfattande studier som kartlägger biomarkörer och verkningmekanismer är nödvändiga för att behandlingen ska kunna bli optimal.

MODERN BEHANDLING AV ALL

Dr Nicola Göckbuget, Goethe University Hospital, Department of Medicine II, Frankfurt, Tyskland, redogjorde för modern behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna. Hon är chef för det tyska forskningsnätverket GMALL, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Det består av enheter vid 147 sjukhus; 16 av dessa behandlar mer än fem patienter med ALL per år.

Den behandlingsstrategi som numera ofta används vid ALL, bland annat inom GMALL, är enligt Nicola Göckbuget baserad på pediatrika behandlingsprotokoll. Den innefattar intensiv induktions- och konsolideringsterapi samt stamcellstransplantation för högriskpatienter och konsoliderings- och underhållsbehandling för standardriskpatienter. Hon konstaterade att resultaten av första linjens terapi har förbättrats för alla åldersgrupper under senare år. Intensiv kemoterapi är nödvändig för att kunna uppnå bot, men behandlingen har klara begränsningar vid recidiverande/refraktär ALL (r/r ALL). Det finns därför stort behov av nya målinriktade terapier.

Hos knappt hälften av ALL-patienterna uttrycks CD20 i mer än 20 procent av tumörcellerna, och behandling med rituximab har prövats för vuxna patienter med ALL. En randomiserad studie med 209 patienter med CD20-positiv, Ph-negativ BCP-ALL visade att tillägg med rituximab förbättrade såväl EFS (65 procent respektive 52 procent) som OS (71 procent respektive 64 procent) efter två års uppföljning⁷.

Tyrosinkinashämmare, TKI, har som regel god effekt vid Ph-positiv ALL. Nicola Gökbuget visade en sammanställning av resultaten från ett tjugotal studier⁸. Bland unga vuxna med Ph+ ALL uppnådde mellan 90 och 100 procent komplett respons av TKI-behandling (huvudsakligen imatinib men i några studier istället dasatinib eller nilotinib). Transplantationsfrekvensen var mellan 18 och 85 procent, och den totala överlevnaden i de olika studierna varierade mellan 30 och 83 procent (uppföljningstider mellan 12 och 60 månader).

MRD-BASERAD BEHANDLINGSSTRATEGI

Nicola Gökbuget betonade att minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD) efter induktions- och konsolideringsbehandling är en mycket negativ prognostisk faktor vid ALL, såväl hos barn som hos vuxna. Terapeutiska ansträngningar för att försöka eliminera MRD är därför centralt för behandling av ALL i alla åldersgrupper.

Överlevnaden vid Ph-negativ högrisk ALL är betydligt bättre för de patienter som har MRD $\geq 10^{-3}$ vid de tidiga utvärderingarna och genomgår stamcellstransplantation i första kompletta respons än för de med MRD $\geq 10^{-3}$ som inte transplanteras, vilket bland annat har visats i GRAALL-studierna. Nicola Gökbuget presenterade en MRD-baserad behandlingsstrategi för att undvika molekyllära återfall. Med nya experimentella och målinriktade läkemedel försöker man nå djupare MRD-remission före stamcellstransplantation och även behålla remissionen hos de patienter som inte kan transplanteras.

I en studie av 110 CD19-positiva B-ALL-patienter testades behandling med den bispecifika CD19-CD3-antikroppen blinatumomab i syfte att eliminera kvarvarande MRD⁹. Patienternas medelålder var 45 år (18–76), och 65 procent befann sig i första kompletta respons och 35 procent i sin andra eller senare CR. Samtliga patienter var MRD-positiva, MRD $\geq 10^{-3}$, och ingen av dem hade genomgått stamcellstransplantation.

Molekyllär komplett respons efter en behandlingscykel med blinatumomab uppnåddes av 78 procent av patienterna. Medianöverlevnaden var 36 månader, och 40 månader för dem som uppnådde molekyllär CR jämfört med 12 månader för de som inte gjorde det. Den återfallsfria överlevnaden (RFS), var i median 19 månader för samtliga patienter, 35 månader för de som uppnådde molekyllär CR jämfört med endast 7 månader för de som inte gjorde det. RFS var också betydligt bättre för de som fick blinatumomab-behandling under sin första CR: 25 månader jämfört med 11 månader för dem som behandlades i en senare CR. De statistiska skillnaderna vad gäller OS förändrades inte när man tog hänsyn till om patienterna stamcellstransplanterades eller inte.

ÅLDERSANPASSAD BEHANDLING

För äldre ALL-patienter är prognosen ofta dyster, delvis på grund av att de tål intensiv behandling sämre än yngre. Nicola Gökbuget redogjorde för en fas II-studie där man med mer skonsam och målinriktad behandling försökt uppnå komplett respons och MRD-negativitet och samtidigt minimera risken för tidiga dödsfall. I studien användes den konjugerade anti-CD22-antikroppen inotuzumab ozogamicin, InO, i kombination med lågintensiv kemoterapi (mini-hyper-CVD) som första linjens terapi till 46 äldre patienter med ALL, medianålder 68 år (60–81)¹⁰.

InO gavs på dag tre i de första fyra cyklerna av mini-hyper-CVD (dosreducerad hyper-CVAD men utan antracykliner). De patienter som var CD20-positiva fick dessutom tillägg med rituximab i de fyra första behandlingscyklerna. Som underhållsbehandling gavs 6-MP samt veckodoser av metotrexat i tre år och under det första året även vinkristin plus fem dagars prednisolon varje månad.

Komplett respons uppnåddes av 83 procent av patienterna och CRp av 12 procent. Inget tidigt dödsfall inträffade. Hela 93 procent (41 av 44 som utvärderades med MRD) uppnådde negativ MRD, och efter tre års uppföljning var 76 procent av patienterna i fortsatt komplett remission. Den totala treårsöverlevnaden var 52 procent, jämfört med 36 procent hos 46 matchande historiska kontroller som fått behandling med hyper-CVAD (med eller utan rituximab).

NYA IMMUNTERAPIER MOT

RECIDIVERANDE/REFRAKTÄR ALL

Hur kan behandlingen förbättras vid de mest svårbehandlade formerna av akut lymfatisk leukemi, r/r ALL? Med historiskt jämförande analyser visade Nicola Gökbuget bland annat att de patienter som vid den primära behandlingen får den sämsta responsen tidigare drabbas av återfall, och att de som tidigt får sitt första återfall har den sämsta överlevnaden. För dessa blir också medianöverlevnaden kortare och kortare, räknat från starten av varje ny behandlingslinje (salvage therapy). Sannolikheten för långtidsöverlevnad är dock högre för de som genomgår allogen stamcellstransplantation än för de som inte kan transplanteras.

Nicola Gökbuget redogjorde för några randomiserade studier med nya immunterapier vid r/r ALL. De båda antikropparna blinatumomab och inotuzumab ozogamicin har i vissa studier gett lovande responsfrekvens vid r/r ALL, men däremot har man ännu inte lyckats visa att de ger förbättrad total överlevnad.

Behandling med Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T-celler) har blivit mycket uppmärksammas på senare år och har varit livräddande för i synnerhet vissa barn och unga vuxna med r/r ALL. Den form av CAR-T-celler som kallas tisagenlecleucel (tidigare CTL019) godkändes den 30 augusti 2017 av FDA i USA för behandling av barn och unga vuxna (upp till 25 år) som har refraktär B-cells-ALL eller har drabbats av två eller flera återfall i sjukdomen.

Nicola Gökbuget refererade en utvärdering av behandling med CTL019 till barn och unga vuxna med r/r ALL (3–23 år, median 12), omfattande 88 enrollerade patienter



Associate professor Philippe Armand, Boston, berättade att Hodgkins lymfom är den tumörtyp som har svarat allra bäst på immun-checkpoint-blockad med PD-1-hämmare. Hittills har dock framgångarna med checkpoint-blockad mot andra typer av lymfom varit begränsade.

från 25 centra i USA, EU, Kanada, Australien och Japan¹¹. Patienterna var primärt refraktära eller hade haft två eller flera återfall, och 59 procent hade genomgått stamcells-transplantation. Ingen av dem hade tidigare fått någon form av anti-CD19-terapi. Medianuppföljningstiden var sex månader.

Av 63 patienter som var möjliga att utvärdera uppnådde 82 procent komplett respons och MRD-negativitet. Efter sex månader var den återfallsfria överlevnaden (RFS) 75 procent och total överlevnad (OS) 89 procent. OS vid 12 månader var 79 procent. Cytokine Release Syndrome drabbade 78 procent av patienterna, och ungefär hälften behandlades med tocilizumab. Sammanlagt 11 dödsfall inträffade, varav sju på grund av sjukdomsprogression.

Nicola Gökbüget kommenterade att resultaten av CAR-T-cellsbehandling är imponerande, men att det av flera skäl kan vara svårt att jämföra dem med resultaten av andra terapier. Hon betonade också att CAR-T-celler än så länge är en mycket kostsam behandlingsform. Philippe Armand replikerade att, bortsett från de höga kostnaderna, så har man i denna behandlingsform verkligen hittat något som varaktigt tycks kunna bota vissa patienter med r/r ALL, vilket är oerhört värdefullt, inte minst för att det ofta är fråga om unga människor med lång förväntad återstående livslängd.

PD-1-HÄMMARE I BEHANDLING

AV HODGKINS LYMFOM

Philippe Armand, Associate Professor vid Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA, talade om immun-checkpoint-blockad vid framför allt lymfom. Så kallade checkpoint-receptorer fungerar som bromsar på immunologiska celler, och tumörceller kan utnyttja dessa för att smita undan världens immunförsvar. Med hjälp av blockerande monoklonala antikroppar kan dessa "bromsar" inaktiveras så att cancercellernas flykt förhindras. PD-1 och CTLA-4 är enligt Philippe Armand de hittills bäst karakteriserade checkpoint-receptorerna, och checkpoint-blockad har visat sig framgångsrik vid behandling av vissa solida tumörer, exempelvis metastaserande lungcancer och malignt melanom.

Checkpoint-blockad har också prövats vid recidiverande/refraktära Hodgkins lymfom (r/r HL). Vid HL sker en amplifiering av generna 9p24.1 och JAK2, vilket i kombination med EBV-infektion leder till ökat uttryck av PD-L1/2. Philippe Armand redogjorde för studier med PD-1-receptor-blockerarna nivolumab respektive pembrolizumab. I fas II-studien CHECKMATE-205 gavs nivolumab till tre olika kohorter, sammanlagt 253 patienter, med r/r HL. Medianåldern var 32 år, och patienterna hade tidigare fått tre eller fyra linjers behandling och dessutom genomgått stamcells-transplantation.

Responsfrekvensen (overall response rate, ORR), blev 65, 68 respektive 73 procent i de tre olika kohorterna, men andelen som uppnådde komplett respons var betydligt lägre, 29, 13 respektive 12 procent. Hos mer än 95 procent av de patienter som var möjliga att utvärdera minskade tumörbördan. Den progressionsfria överlevnaden (median PFS) var 15 månader.

I fas II-studien KEYNOTE-087, som också bestod av tre kohorter, gavs pembrolizumab till sammanlagt 210 r/r HL-patienter, som tidigare hade fått fyra linjers behandling (median) och vars medianålder var 35 år. Total responsfrekvens var mellan 64 och 74 procent, och mellan 20 och 25 procent uppnådde komplett respons. Enligt Philippe Armand var det anmärkningsvärt att responsen var så bra hos den kohort som inte kunde genomgå stamcellstransplantation, och pembrolizumab hade god effekt hos flera patienter som var refraktära mot kemoterapi.

Philippe Armand påpekade att säkerhetsstudier visat att biverkningsprofilen för PD-1-blockerarna nivolumab och pembrolizumab skiljer sig helt från kemoterapi. Han ansåg att läkemedlen som helhet har tolererats väl, och att toxiciteten vid r/r HL-studierna varit jämförbar med vad som konstaterats vid behandling av solida tumörer. Lunginflammation verkar exempelvis inte vara något större problem, och han betonade att man vid lungförändringar alltid måste misstänka immunrelaterad pneumonit, som kräver snabb steroidbehandling.

Philippe Armand sammanfattade att PD-1-blockad visat sig vara en verksamt terapi mot r/r HL, och sådan behandling har nyligen godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. I FASS har nivolumab och pembrolizumab bland annat indikationen monoterapi till vuxna med

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 irinoteknaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

Dosering och administreringssätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

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

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, anti diarröer 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 vid baslinjen.

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

Hjälpämne: innehåller lakto.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för humant tyridinkinas (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel. Fertilitet, 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 leverenzym, 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, ögonorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytm, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, 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, proktalg, buckal polyp, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kvälningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, ökning av kreatininhalt 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

Överdoser*

Egenskaper*

Trifluridin en antineoplastisk tyridinbaserad nukleosidanalogue och tipiracilhydroklorid är en tyridinfosforilys (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforilysas 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: Augusti 2017.

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

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



Immun-checkpoint-blockad har visat sig vara en framgångsrik terapi mot vissa metastaserande solida tumörer, och Philippe Armand redogjorde för erfarenheterna av behandling med PD1-blockerare mot Hodgkins lymfom och några andra typer av lymfom.

r/r Hodgkins lymfom som inte svarat på autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin, BV. Pembrolizumab är dessutom godkänt för behandling av patienter som inte är lämpade för stamcellstransplantation och som inte svarat på BV.

CHECKPOINT-BLOCKAD VID NHL

Vilken plats har immunologisk checkpoint-blockad vid non-Hodgkin-lymfom (NHL)? Philippe Armand berättade om tidiga studier med PD-1-hämmaren pidilizumab och CTLA-4-blockeraren ipilimumab, den sistnämnda EMA-godkänd för behandling av avancerat melanom hos vuxna. Han bedömde resultaten mot NHL som lovande, men betonade att det är viktigt att selektera vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen.

Enligt Philippe Armand är Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (PMBL) den närmaste "NHL-kusinen" till klassiskt Hodgkins lymfom. Han nämnde resultat från fas I-studien KEYNOTE-013, där behandling med pembrolizumab gavs till 17 patienter med r/r PMBL. Total responsfrekvens var 41 procent och komplett respons uppnåddes av 12 procent. Det pågår nu en fas II-studie med pembrolizumab vid r/r PMBL, KEYNOTE-170.

Det har också gjorts studier med behandling med nivolumab till patienter med Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), men enligt Philippe Armand har framgångarna

som helhet varit begränsade. I subgrupper av DLBCL har dock enstaka patienter svarat bra, exempelvis uppnådde fyra av fem patienter med svårbehandlade primära CNS-lymfom anmärkningsvärt nog CR efter fyra cykler med nivolumab. Det pågår nu fas II-studier med PD-1-blockad mot bland annat primär testikulär DLBCL, Richters syndrom och primärt CNS-lymfom.

Philippe Armand nämnde också att en del patienter med FL svarat på behandling med nivolumab men att resultaten från en avslutad fas II-studie som helhet blev en besvikelse. I fas I-studier har responsen hos en del patienter med T-cells NHL varit god, exempelvis hos sju patienter med extranodal NK/T Cell Lymphoma.

Philippe Armand summerade att Hodgkins lymfom är den tumörtyp som hittills svarat allra bäst på PD-1-blockad. Men variationen är stor, och han betonade vikten av att få fram bättre biomarkörer som kan förutsäga vilka patienter som har störst nytta av behandlingen. Mer kunskap om de mekanismer som ger så god effekt hos vissa patienter med HL kan förhoppningsvis förbättra checkpoint-blockad även mot NHL. Eller som Philippe Armand uttryckte det: kanske kan musen (HL) undervisa lejonet (NHL).

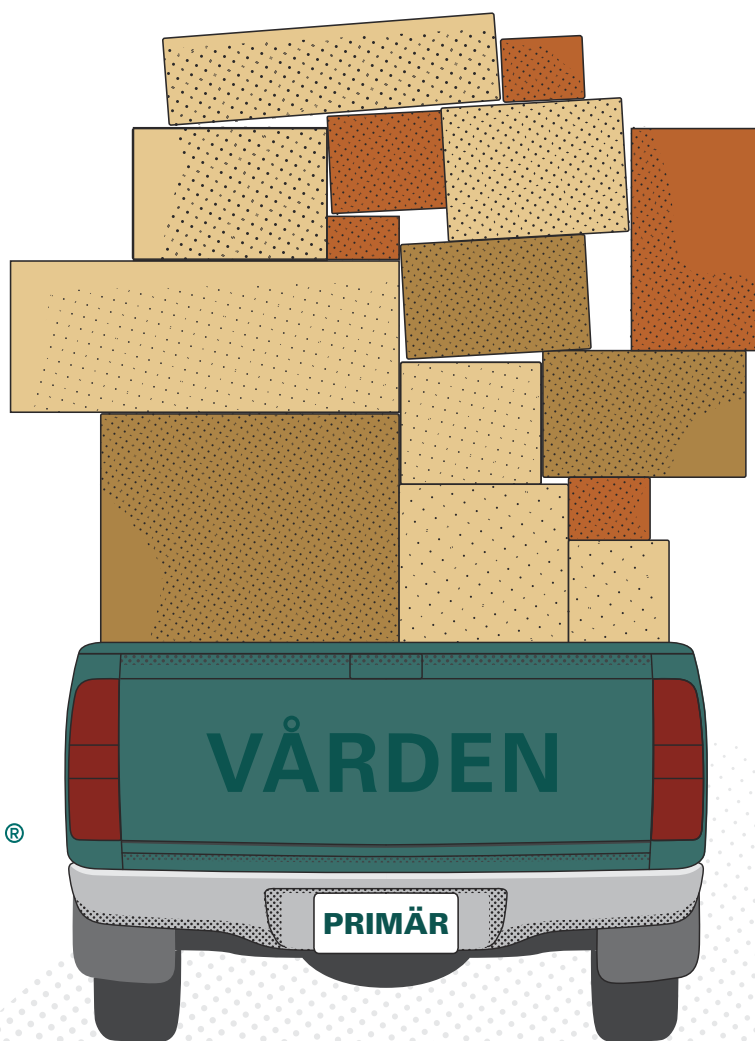
MYELOPROLIFERATIVA NEOPLASIER – PV, ET OCH PMF

Professor Jean-Jacques Kiladjian, Clinical Investigations Center, Saint-Louis Hospital, Paris, gav en uppdatering av

AV ~~B~~ELASTA

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

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



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

PAMORELIN™ (TRIPTORELIN) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Rekommenderade doser för 3,75 mg triptorelin: 1 injektionsflaska en gång i månaden, för 11,25 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var tolfte vecka, för 22,5 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare upptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan 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.

myeloproliferativa neoplasier (MPN); de tre ”klassiska” Philadelphia-negativa sjukdomarna polycytemia vera (PV) essentiell trombocytemi (ET) och primär myelofibros (PMF). Dessa sjukdomar är ovanliga, incidensen för dem tillsammans varierar mellan cirka ett och fem fall per 100 000 invånare och år.

Mutationer i JAK2, speciellt JAK2 V617F, är mycket vanliga vid såväl ET, PV som PMF, och ”allelbördan” är högst vid PMF. Bland JAK2-negativa patienter förekommer en rad andra mutationer, bland annat i calreticulin (CALR) som också aktiverar signalvägen JAK-STAT. Hos knappt hälften av MPN-patienter förekommer fler än en mutation, men enligt Jean-Jacques Kiladjian är det ovanligt att samma patient har flera sjukdomsdrivande mutationer. Studier har visat att prognosen vid PMF är sämst för de patienter som har två eller flera mutationer. Mutationsprofilen har också stor betydelse för överlevnaden och för risken att utveckla leukemi¹².

Enligt Jean-Jacques Kiladjian kommer i en nära framtid en ny molekyllär klassifikation av MPN-patienter, baserad på en kombination av mutationer. Detta kommer att ändra den kliniska handläggningen, men JAK2-mutation är fortfarande en pålitlig markör för att följa sjukdomsutvecklingen och svaret på behandlingen. Oberoende av underliggande drivande mutation är patologisk aktivering av signalvägen JAK-STAT central vid MPN, men mutationsmönstret påverkar sjukdomsmanifestationerna och prognosen. Molekyllära profiler kan ge värdefull information för att utveckla individualiserad behandling vid MPN.

INTERFERONER LOVAND E MOT PV

Jean-Jacques Kiladjian betonade att den kliniska handläggningen av PV går ut på att undvika kardiovaskulära händelser och minimera risken för leukemiutveckling. Förutom ålder över 60 år och tidigare trombos har leukocytyos visat sig öka risken för hjärt-kärlsjukdom och även för AML-utveckling. Låg dos acetylsalicylsyra minskar den kardiovaskulära risken.

Hematokriten bör hållas under 45 procent, och för att uppnå det kan flebotomi användas till lågrisk-patienter under 60 år. För patienter över 60 år och för dem som tidigare drabbats av någon hjärt-kärlskomplikation är hydroxyurea (HU) eller interferon-alfa (IFN-alfa) förstahandsbehandling. Vanligast är HU, som enligt Jean-Jacques Kiladjian håller hematokriten nere och minskar risken för en avsevärd del av patienterna. Men 15–20 procent utvecklar resistens eller intolerans mot HU, och långvarig behandling innebär även en potentiellt ökad leukemirisk, särskilt om patienten också fått andra cytostatika¹³.

Enligt Jean-Jacques Kiladjian har tre oberoende fas II-studier visat lovande resultat med IFN-alfa som behandling vid PV, och enligt en randomiserad fas III-studie¹⁴ var IFN-alfa (ropeginterferon alfa-2b) minst lika effektivt som HU och hade dessutom en mer fördelaktig säkerhetsprofil. Jean-Jacques Kiladjian påpekade också att det är möjligt att avbryta behandlingen med IFN-alfa utan att patienten inom kort tid får återfall.



Professor Jean-Jacques Kiladjian, Paris, redogjorde för aktuell behandling av myeloproliferativa neoplasier (MPN): polycytemia vera, essentiell trombocytemi och primär myelofibros. Han nämnde att det snart kommer en ny molekyllär klassifikation av denna sjukdomsgrupp som är baserad på en kombination av mutationer.

Interferoner har enligt Jean-Jacques Kiladjian en rad positiva effekter. De stimulerar den cytotoxiska aktiviteten hos T-celler, NK-celler, monocyter och dendritiska celler samt har antiviral och antiproliferativ effekt. Interferoner ökar också uttrycket av tumörassocierade antigener, ökar aktiviteten av pro-apoptos-molekyler och trycker ner anti-apoptos-gener. Dessutom har de anti-angiogen effekt. I MPN-djurmodeller som tillförts mutationen JAK2 V617F har man också visat att interferoner minskar antalet blodceller och den extramedullära hematopoesen samt minskar antalet muterade celler.

Som andra linjens behandling vid PV nämnde Jean-Jacques Kiladjian busulfan och ³²P (radioaktiv fosfor), men dessa terapier bör endast ges till patienter som har kort förväntad återstående livstid. Numera är också JAK-hämmaren ruxolitinib godkänd av FDA och EMA för behandling av vuxna patienter med PV som är resistent eller intolerant mot HU.

ESSENTIELL TROMBOCYTEMI

Jean-Jacques Kiladjian redogjorde för WHO:s diagnostiska kriterier från 2016 för essentiell trombocytemi (ET). Han betonade att det är viktigt att man med benmärgsbiopsi lyckas särskilja ET från prefibrotisk myelofibros, prodromal PV och tidig PMF.

NU SUBVENTIONERAD


TAGRISSETM
osimertinib



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) Rx F. 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 plasmaprov.

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 2017-07-06

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

ONSE-240910/17/SE

AstraZeneca 

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08 – 553 260 00, www.ConnectInHealth.se

Det är sedan länge känt att risken för trombotiska händelser är betydligt högre bland ET-patienter jämfört med matchande kontroller. Enligt en studie¹⁵ inträffade i åldersgruppen under 40 år tromboemboliska komplikationer hos 1,7 procent per patientår. Motsvarande siffra för ET-patienter över 60 år var 15,1 procent, och bland patienter som tidigare haft sådana komplikationer var risken 31,4 procent per patientår.

Patienter med lågrisk-ET (ålder under 60 år, ingen tidigare vaskulär händelse och lägre trombocyttal än $1\,000 \times 10^9/l$) med mikrovaskulära symtom kan enligt Jean-Jacques Kiladjian behandlas med enbart låg dos acetylsalicylsyra. Högrisk-ET (ålder över 60 år och/eller tidigare vaskulär händelse och eller trombocyttnivåer över $1\,000 \times 10^9/l$) behandlas i första hand med HU.

Som andra linjens behandling kan anagrelid ges. Jean-Jacques Kiladjian redogjorde för den randomiserade studien ANAHYDRET, som omfattade 253 nydiagnostiserade ET-patienter¹⁶. Resultaten visade att anagrelid inte var sämre än HU och hade jämförbar säkerhetsprofil som HU. Han sammanfattade även den europeiska observationsstudien EXELS, som omfattade 3 649 högrisk-patienter med ET. Det totala antalet trombotiska och hemorragiska händelser var jämförbart mellan de som fick anagrelid och de som fick cytostatikaterapi. Antalet ventromboser var dock lägre bland de som behandlades med anagrelid. Däremot var transformation till myelofibros samt blödningar mer frekvent i anagrelid-gruppen jämfört med HU-gruppen. Omvänt var utveckling av akut leukemi och icke-hematologiska maligniteter vanligare i HU-gruppen än bland de patienter som fick anagrelid.

Jean-Jacques Kiladjian kommenterade att HU fortfarande rekommenderas som första linjens behandling vid högrisk-ET, men att anagrelid kan vara att föredra till vissa subgrupper av patienter. Han nämnde också att IFN-alfa (som dock inte är godkänt på denna indikation) har visat sig vara effektivt vid ET och kan vara ett alternativ för framför allt unga patienter och under graviditet.

JAK-HÄMMARE MOT MYELOFIBROS

Många symtom är gemensamma för MPN som grupp men är som regel mest frekventa och uttalade vid PMF. Det gäller till exempel nattsvettningar och viktförlust samt mjältförstoring och buksmärtor. Omkring 60 procent av PMF-patienterna har mutationer i JAK2 V617F, 22 procent i CALR, 6 procent i MPL och cirka 12 procent är trippelnegativa. Jean-Jacques Kiladjian påpekade att man i WHO:s diagnoskriterier år 2016 införde den nya enheten prePMF. Det är bland annat benmärgens histopatologiska utseende hos dessa patienter som på vissa punkter skiljer sig från fynden vid PMF eller ET.

Medianöverlevnaden vid PMF är cirka 69 månader, och förutom allogen stamcellstransplantation för vissa medicinskt lämpliga patienter finns ännu ingen kurativ terapi. Behandlingen får därför inriktas på att lindra symtomen. Enligt ESMO:s riktlinjer ska lågrisk- och intermediär-1-PMF som ger symtom behandlas antingen med konventionell terapi (exempelvis HU) eller med JAK-hämmaren



Professor Georg Maschmeyer, Potsdam, gav ett antal personliga riktlinjer för hur infektioner hos immunsupprimerade patienter bör behandlas. Han betonade att en lång rad kemoterapeutiska läkemedel kan orsaka interstitiella lungsjukdomar (DILD) som kan likna infektiös pneumoni.

ruxolitinib. För intermediär-2- och högrisk-myelofibros där allogen stamcellstransplantation inte är möjlig rekommenderas ruxolitinib, eventuellt kompletterad med läkemedel mot anemi. Rekommendationerna gäller för såväl PMF som post-PV- och post-ET-myelofibros.

Jean-Jacques Kiladjian redogjorde för COMFORT-studierna, som bland annat visat att ruxolitinib kraftigt reducerar mjältförstoring och förbättrar en rad symtom. Fem-årsuppföljningar har också visat på förbättrad överlevnad hos patienter som fick ruxolitinib jämfört med best available therapy (BAT)¹⁷, trots att samtliga patienter efterhand korsades över från BAT till behandling med ruxolitinib.

Det pågår också fas II-studier med andra JAK-hämmare. Jean-Jacques Kiladjian listade även en rad nya typer av inhibitorer som skulle kunna få en plats i framtida behandling av MPN, exempelvis läkemedel som hämmar PI3K, HDAC, DNA-metyltransferas respektive telomeras. Hans förhoppning var att alltmer förfinad diagnostik och utveckling av flera selektiva läkemedel kommer att möjliggöra mer individualiserad behandling och därmed ytterligare förbättra prognosen för dessa patienter.

HUR BEHANDLA INFEKTIONER

VID IMMUNSUPPRESSION?

Professor Georg Maschmeyer, Department of Hematology, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Tyskland, berättade om nya diagnostiska och terapeutiska möjligheter vid infektioner hos immunsupprimerade patienter. Han började med att visa några tyska, amerikanska och europeiska guidelines inom dessa områden och uttryckte en hel del kritik mot dessa. En del råd tyckte han var bra eller till och med excellenta, medan han utdömde några rekommendationer som mycket dåliga och "rent nonsens".

Georg Maschmeyer gav några riktlinjer för när han anser det är befogat att påbörja "empirisk" anti-mikrobiell terapi hos cancerpatienter. En tumregel är ett granulocytvärde

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

lägre än $0,5 \times 10^9/l$ (eller lägre än $1,0 \times 10^9/l$ men som förväntas sjunka till $0,5 \times 10^9/l$) och en oral temperatur högre än $38,3^\circ\text{C}$ (eller $\geq 38,0^\circ\text{C}$ vid två tillfällen inom tolv timmar, eller $\geq 38,0^\circ\text{C}$ som håller i sig i en timme eller mer). Samtidigt ska det inte finnas några uppenbara icke-infektiva orsaker till granulocytopeni och febern, till exempel tumörfeber eller biverkningar mot blodprodukter, cytokiner eller andra läkemedel. Det är förstås också viktigt att uppmärksamma hur eventuellt pågående antipyretisk mediciner kan påverka febern.

Eftersom många patogener kan ge typiska kliniska symptom betonade Georg Maschmeyer att en grundlig klinisk undersökning av patienten är obligatorisk innan antimikrobiell behandling sätts in. Erytem och smärta vid venprovstagning är till exempel vanligt vid infektion med koagulasnegativa stafylokocker, slemhinnesår typiska för alfahemolytiska streptokocker och candida spp, nekrotiska hudlesioner tyder på pseudomonas aeruginosa eller aspergillus spp, diarré och meteorism bör ge misstanke om clostridium difficile, och så vidare.

REKOMMENDATIONER VID FEBRIL NEUTROPENI

Enligt en undersökning¹⁸ av 1 573 patienter med neutropeni ($<1,0 \times 10^9/l$) och feber ($38,5^\circ\text{C}$ eller högre) visade sig 51 procent (800 patienter) ha feber av okänd orsak (Fever of Unknown Origin, FUO). Endast 14 procent visade sig ha bakterier eller svamp i blodet, 17 procent hade någon annan typ av dokumenterad infektion och 17 procent hade lunginfiltrat. Första linjens behandling vid FUO bör enligt Georg Maschmeyer initialt vara antibiotika mot pseudomonas beta-laktamas-producerande bakterier, eftersom sådana infektioner kan ha hög mortalitet bland immunsupprimeerade patienter.

Georg Maschmeyer gav ytterligare några sammanfattande rekommendationer för handläggning och behandling av patienter med febril neutropeni. För lågrisk- till standardrisk-patienter bör oral behandling inledas i öppenvård. Även högrisk-patienter bör initialt behandlas med monoterapi, om inte lokala epidemiologiska förhållanden indikerar att resistenta patogener är vanliga i omgivningen. Men om kombinationsterapi har påbörjats ska den avslutas om odlingarna är negativa. Hos patienter som är kliniskt stabila trots ihållande feber bör man inte modifiera eller trappa upp den empiriska antimikrobiella terapi som påbörjats, och behandlingen av patienter med bestående neutropeni bör avslutas inom en vecka efter stabil normalisering av febern.

Vid lunginfiltrat som på CT-bilderna tyder på pneumocystis pneumoni och aspergillosis är det enligt Georg Maschmeyer viktigt att byta från ”empirisk” till förebyggande, ”pre-emptive”, antimikrobiell terapi. Detsamma gäller vid CT-misstänkt sinus- eller hjärn-engagemang som är förenligt med aspergillosis eller mucormycosis, liksom vid buk- eller perianala infektioner samt CVK-infektioner.

LÄKEMEDELSINDUCERADE LUNGSJUKDOMAR

Georg Maschmeyer ägnade en stor del av sitt föredrag åt läkemedelsinducerade interstitiella lungsjukdomar (Drug-Induced Interstitial Lung Disease, DILD). Några sådana

manifestationer är diffusa alveolära skador, eosinofil pneumoni, hypersensitiv pneumonit, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), icke-specifik interstitiell pneumoni och usual interstitial pneumoni. Han betonade att diagnostiken av DILD kan vara svår men att en noggrann beskrivning av infiltratens utseende kan ge ledtrådar, och han ansåg att uttrycket ”atypiska infiltrat” inte borde förekomma i radiologiska utlåtanden.

Det har länge varit känt att en lång rad kemoterapeutiska läkemedel potentiellt kan orsaka DILD, bland andra azatioprin, bleomycin, busulfan, klorambucil, cyklofosfamid, cytosin-arabinosid, fludarabin, hydroxykarbamid, melfalan, metotrexat, nitrosurea, paklitaxel, prokarbazin och tretinoin¹⁹. Imatinib, R-CHOP och bortezomib är andra exempel på terapier som kan ge upphov till DILD. Bland de nyare hematologiska läkemedlen nämnde Georg Maschmeyer att särskilt PI3K-hämmaren idelalisib samt BTK-hämmaren ibrutinib, CTLA 4-hämmaren ipilimumab och PD-1-hämmaren nivolumab kan orsaka DILD.

Han betonade också att denna biverkan inte alltid visar sig i början av terapin. Enligt en färsk studie²⁰ av 915 patienter som behandlades med PD-1-blockad drabbades 43 (4,7 procent) av pneumonit, och i fem fall hade denna dödlig utgång. Mediantid för debut av pneumoniten var cirka tre månader efter det att PD-1-blockaden påbörjades, men i några fall uppträdde inte denna biverkan förrän efter ett halvår, ett år eller till och med närmare två års behandling.

Georg Maschmeyer konstaterade att det ännu saknas tillräckligt pålitliga biomarkörer för att skilja immunrelaterad pneumonit/DILD från infektiös pneumoni och att det därför huvudsakligen är den kliniska bilden och CT-undersökningen som blir vägledande. Huvudbehandlingen av DILD är (metyl)prednisolon, 2 mg per kg kroppsvikt med eventuellt tillägg av cyklofosfamid, TNF-alfa-antikroppar (exempelvis infliximab) eller mykofenolatmofetil.

ALLO-HSCT VID AKUT MYELOISK LEUKEMI

Dr Jan Cornelissen, Department of Hematology, Erasmus Medical Center Cancer Institute, Rotterdam, Nederländerna, avslutade seminariedagarna med en uppdatering av betydelsen av allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT) vid framför allt akut myeloisk leukemi (AML). Beslutet om eventuell allo-HSCT i första kompletta remission (CR1) vid AML innebär alltid en balansgång, där skillnaden i risken för återfall med respektive utan transplantation måste vägas mot riskerna för morbiditet och mortalitet relaterad till allo-HSCT.

Jan Cornelissen betonade att den mänskliga HLA-variationen är enorm och att bristande HLA-överensstämmelse, generellt sett, har starkt samband med ökad transplantationsrelaterad dödlighet. Det visas bland annat av en färsk registerstudie från European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) som omfattade mer än 32 000 patienter som genomgått allo-HSCT och närmare 60 000 patienter som behandlats med autolog HSCT²¹.

I en studie omfattande drygt 800 patienter användes den integrerade bedömningsskalan Hematopoietic Cell Trans-



Dr Jan Cornelissen, Rotterdam, redogjorde för betydelsen av allogen stamcellstransplantation vid framför allt akut myeloisk leukemi. Han betonade att så god HLA-matchning som möjligt alltid är att föredra och att man i varje enskilt fall nog måste väga fördelarna med transplantation mot riskerna.

plantation-Comorbidity Index (EBMT & HCT-CI) för att beräkna risken för Non-Relapsed Mortality (NRM) för AML-patienter som genomgått Reduced-Intensity Conditioning (RIC)-allo-HSCT i CR1. För de med låg risk (0–3 poäng) var den kumulativa incidensen av NRM efter två år cirka 7 procent, medan den för medelriskgruppen (4–6 poäng) var cirka 15 procent och för högriskgruppen (7–9 poäng) nästan 40 procent²². Den totala överlevnaden, relaterad till samma integrerade poängskala, var två år efter transplantationen cirka 70 procent för lågriskgruppen, 60 procent för medelriskgruppen och 45 procent för högriskgruppen.

Jan Cornelissen anser det absolut nödvändigt att inför varje beslut om allo-HSCT göra en detaljerad analys av risken för NRM. Han påpekade också att den ökade risken för NRM som HLA-olikheterna innebär inte kompenseras av positiva effekter som ökad Graft Versus Leukemia (GVL). I själva verket ger alla typer av transplanterat upphov till GVL-effekter, även hos patienter som inte har några uppenbara symptom på Graft Versus Host Disease (GVHD).

PROGNOS EFTER ALLO-HSCT VID AML

Även om prognosen vid AML som helhet fortfarande är dystert konstaterade Jan Cornelissen att det skett successiva förbättringar under de senaste årtiondena vad gäller exempelvis total femårsöverlevnad. Han refererade en studie som visar att allo-HSCT som utförs på AML-patienter i CR1 kraftigt minskar risken för återfall och att denna riskminskning, proportionellt sett, är ungefär lika stor i samtliga cy-

togenetiska subgrupper, såväl högrisk som lågrisk²³.

Även Jan Cornelissen betonade betydelsen av minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD) före och efter allo-HSCT. För AML-patienter som transplanteras i CR1 eller CR2 är såväl sjukdomsfri överlevnad som total överlevnad betydligt bättre i den grupp som före transplantationen är MRD-negativa jämfört med de som har kvarvarande MRD. På motsvarande sätt är risken för återfall mycket större i den MRD-positiva gruppen²⁴.

Jämfört med konventionell behandling minskar allo-HSCT risken för återfall såväl hos MRD-negativa som MRD-positiva. Men transplantation förbättrar den återfallsfria överlevnaden (RFS) bara för MRD-positiva patienter, inte för de MRD-negativa där RFS efter fyra års uppföljning är lika hög hos de som får konventionell terapi. Den positiva GVL-effekten av transplantationen är enligt Jan Cornelissen proportionellt lika stark hos de MRD-positiva som de MRD-negativa patienterna.

Jan Cornelissen berättade även om en pågående fas III-studie (HOVON 145) med 350 patienter där man undersöker om allo-HSCT följt av underhållsbehandling med det "epigenetiska" läkemedlet panobinostat, som hämmar HDAC, kan förbättra överlevnaden vid högrisk-AML. Hälften av patienterna får efter transplantationen donor lymphocyte infusion (DLI) plus panobinostat, medan hälften får enbart DLI.

I sin summering konstaterade Jan Cornelissen att överlevnaden för AML-patienter har förbättrats under de senaste årtiondena och att det till stor del beror på den ökade användningen av allo-HSCT. Indikationerna för stamcellstransplantation vid AML måste baseras på integrerade riskprofiler, inklusive mätning och värdering av MRD. Ideala stamcells-donatorer är HLA-matchade syskon och 10/10-matchade obesläktade donatorer; alternativ till dessa är haploidentiska och 9/10-obesläktade donatorer. Ett viktigt och aktivt forskningsområde är försök att förhindra återfall efter transplantation vid högrisk-AML, inklusive MRD-positiva patienter.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON



REFERENSER:

1. Vargo JA et al. Cancer 2015; 121: 3325-34
2. Eich et al 2009
3. Ruella M et al. Int J Radiation Oncol Bio Phys 2016; 94: 783-91
4. Ardeshtna KM et al. Lancet Oncol 2014; 15: 424-35
5. Federico M et al. Journal of Clinical Oncology 2013; 31: 1506-13
6. Casulo C et al. J Clin Oncol 2015; 33(23): 2516-22
7. Maury et al. New England J Medicine 2016.
8. Ribera et al. Leukemia Lymphoma 2013

9. Gökbuget et al. Blood 2014 och 2015
10. Sasaki K et al. ASH 2016, abstract 288
11. Buechner et al. EHA 2017, S476
12. Vannucchi AM et al. Leukemia 2013; 27: 1861-9
13. Björkholm M et al. Journal of Clinical Oncology 2011; 29(17)
14. Gisslinger H et al. ASH 2016, abstract 475
15. Cortalazzo S et al. NEJM 1990
16. Gisslinger et al. Blood 2013
17. Harrison CN et al. Leukemia 2016; 30(8): 1701-7
18. Link H et al. Ann Hematol 1994; 69: 231-43
19. Vento S et al. Lancet Oncol 2008; 9: 982-92
20. Naidoo J et al. J Clin Oncol 2017; 35: 709-17
21. Gratwohl et al. Leukemia 2017
22. Versluis J et al. Leukemia 2015
23. Cornelissen et al. JCO 2012
24. Walter R B et al. Blood 2013; 122: 1813-21



Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XV utformades av professor Magnus Björkholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche. De synpunkter och behandlingsrekommendationer som refereras speglar naturligtvis föreläsarnas egna uppfattningar och värderingar.

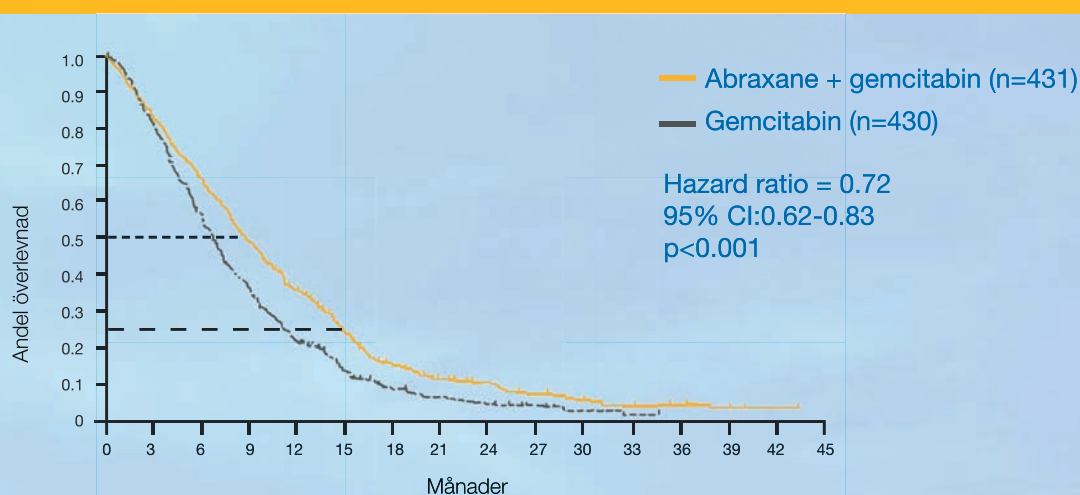


Abraxane® i kombination med gemcitabin är godkänt som första linjens behandling vid metastaserande pankreascancer¹

Abraxane rekommenderas nu av:

- ✓ NICE - The National Institute for Health and Care Excellence²
- ✓ NT-rådet³
- ✓ NCCN - National Comprehensive Cancer Network⁴
- ✓ ESMO - European Society for Medical Oncology⁵

Abraxane i kombination med gemcitabin gav signifikant förlängd överlevnad, progressionsfri överlevnad samt högre respons.⁶



Referenser:

1. Abraxane, Summary of Product Characteristics
2. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/chapter/1-Recommendations>
3. www.janusinfo.se
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network, USA.
5. Ducreux M et al. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v56-68
6. Von Hoff DD et al. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. ATC-kod: L01CD01. Rx. EF.

Indikation: Abraxane är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Indicerat i kombination med gemcitabin för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Indicerat i kombination med karboplatin för första linjens behandling av icke småcellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling. **Dosering:** Abraxane bör endast ges under överinseende av kvalificerad onkolog som är specialiserad på cytostatikabehandling. Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel. Se produktinformation för dosering. **Kontraindicerat** vid överkänslighet mot paklitaxel, amning och hos patienter som har ett neutrofilantal på <1,5 x 10⁹/L före behandlingsstart. **Fertilitet, graviditet och amning:** Risk för bestående infertilitet hos män, bör inte användas under graviditet, kontraindicerat under amning. **Biverkningar:** Vanligt förekommande neutropeni, leukopeni, anemi, perifer neuropati, illamående, diarré, alopeci, artralgi, myalgi, pneumonit, takykardi, arytm. Svåra överkänslighetsreaktioner, sepsis. Asteni/trötthet har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Förpackningar: 1 injektionsflaska å 100 mg eller 250 mg paklitaxel.

Datum för senaste översyn av produktresumé: 2016-11-11. För fullständig produktinformation, dosering och pris, se www.fass.se.
Celgene AB, 164 51 Kista, tel +46 8 7031600, www.celgene.se



Abraxane®
nanoparticle albumin bound paclitaxel

Hur fungerar vår kropp i rymden?

Årets "special topic"-föreläsning, som hade titeln "Fysiologi och medicin i rymden", hölls av Dag Linnarsson, professor emeritus i baromedicin vid institutionen för fysiologi och farmakologi vid Karolinska institutet.

På ett underhållande sätt redovisade han en mängd fakta som bland annat illustrerar hur anpassade vi människor är till gravitationen här på jorden och vilka fysiologiska förändringar och problem som tyngdlöshet leder till:

Dag Linnarsson har i många år varit medlem i flera rådgivande kommittéer vid European Space Agency för medicinsk forskning i rymden och har arbetat tillsammans med ett flertal astronauter. Han karakteriserade astronauter som högst rationella; de är inte spänningssökande äventyrare men har en stark längtan till rymden trots de faror som det innebär. Och att det är ett riskfyllt yrke bekräftas av officiell statistik: av cirka 500 astronauter har 18 omkommit i olyckor under sina uppdrag, 14 amerikanska och fyra ryska astronauter.

Den allra flesta astronauter har av tradition varit män, men Dag Linnarsson betonade att kvinnor, fysiskt och psykiskt, är minst lika lämpade för yrket. En fördel är att de i genomsnitt äter mindre och väger mindre, värdefullt när varje kilogram i en rymdkapsel räknas. På grund av den

högre radioaktiva strålningen i rymden får dock kvinnliga astronauter inte vara gravida under uppdraget; en rymdresa till Mars skulle till exempel utsätta en astronaut för cirka 100 gånger högre radioaktiv dos än vad som anses säkert för en gravid kvinna. Men denna restriktion gäller bara under yrkesutövningen; Dag Linnarsson berättade att år 2000 hade 6 av 40 kvinnliga astronauter fött sammanlagt sju friska barn efter sina rymdresor (medianålder vid förlossningarna var 40 år).

FÖRLUST AV VÄTSKA OCH MUSKELMASSA

Till vardags tänker vi sällan på hur väl anpassade vi är till gravitationen här på jorden. När astronauter under en rymdresa utsätts för tyngdlöshet sker en mängd fysiologiska förändringar. Blod och övriga kroppsvätskor omfördelas och förskjuts mot huvudet så att benvolymen minskar och ansiktet svullnar. Centraliseringen av blodet leder initialt till ökade urinvolymer och senare till 5–15 procents minskning av blodvolymen. Även efter en kort rymdresa är dessa effekter så markanta att många astronauter får stora ortostatiska besvär strax efter landningen.

Betydande muskelatrofi kan inte undvikas, även om astronauterna tränar en till två timmar om dagen, något som visar den stora betydelsen av den kontinuerliga muskeltonus



Professor emeritus Dag Linnarsson, Karolinska institutet, berättade om de fysiologiska förändringar och medicinska risker som astronauter utsätts för under kortare och längre rymdresor.

som gravitationen orsakar. Trots intensiv träning har muskelmassan efter omkring 90 dagars tyngdlöshet minskat med mer än 15 procent, och om astronauten inte tränar blir minskningen drygt 25 procent. Även träningsförmågan minskar efter någon veckas rymdresa med 15–25 procent, men med några månaders intensiv fysisk träning i tyngdlöshet kan denna kapacitet nästan helt återvinnas.

Från cirka 30 års ålder förlorar vi normalt omkring en procent av benmassan per år. Men i tyngdlöshet accelererar denna process kraftigt; efter 6–12 månader i rymden kan benförlusten uppgå till 11 procent. Efter återkomsten till jorden kan det ta mer än två år innan astronautens benmassa har normaliserats. Numera kan dock vissa läkemedel användas för att minska benförlusten.

Även vårt nervsystem och immunförsvar är beroende av gravitation. Tyngdlösheten leder till rubbningar i bland annat balanssinnet, muskelsinnet och proprioceptionen, vilket orsakar symtom som liknar rörelsesjuka. Besvären brukar försvinna efter ungefär en vecka men kommer ofta tillbaka vid



återkomsten till jorden, en bidragande orsak till att astronauternas första steg efter landningen brukar vara ostadiga.

Det finns också omfattande belägg för att rymdfärder orsakar förändringar i immunförsvaret, bland annat minskat lymfocytantal och ökning av granulocyter. Man vet inte hur mycket som orsakas av tyngdlösheten i sig och vad som eventuellt kan bero på radioaktiv strålning eller andra miljöfaktorer, som psykologisk stress till följd av isoleringen och andra påfrestande faktorer. Klart är dock att delar av immunförsvaret trycks ner, vilket bland annat kan orsaka reaktivering av Epstein-Barr-virus och varicella zoster. Däremot tycks inte koagulationssystemet rubbas, och enligt Dag Linnarsson har man inte noterat någon ökad risk för tromboser hos astronauter.

HUR FÄRLIG ÄR DEN RADIOAKTIVA STRÅLNINGEN?

Jordens magnetfält skyddar oss från en stor del av skadlig radioaktiv strålning från solen och rymden. NASA har identifierat fyra huvudsakliga biomedicinska risker som den radioaktiva strålningen i rymden kan utsätta astronauter för. Dessa är degenerativa förändringar i benmärgen, ögat och endotelvävnader, CNS-symtom som ångest och svår trötthet vars orsaker ännu är oklara, ökad risk för carcinogenes samt akut strålningssyndrom.

Av flera skäl är risknivåerna på grund av strålning i rymden svåra att beräkna. Enligt Dag Linnarsson innebär den stråldos som anses vara acceptabel för astronauter (och andra yrkesgrupper som exponeras för joniserande strålning) att risken att dö i cancer ökar med cirka 3 procent. För astronauter ger promenader på månens yta, "moonwalking", särskilt höga strålningsdoser. Dessutom finns på månen ett mycket obehagligt "måndamm", partiklar som är mindre än 20 mikrometer och som har stickiga, skarpa kanter med reaktiva radikaler på ytan. Om sådant kommer in i rymdkapseln kan det ställa till stora problem för astronauterna; immunförsvarets makrofager kan till exempel inte oskadliggöra dessa partiklar.

Till detta kommer förstås en rad andra faktorer som gör månen till en tämligen ogästvänlig plats. Temperaturen på dess yta varierar mellan minus 150 och plus 120 grader Cel-

sus, förutom i de områden som har permanent skugga, där temperaturen är minus 240 grader! Månen saknar atmosfär men har en mycket tunn exosfär, vars densitet är så liten som 10^{-14} jämfört med jordens exosfär. Månen har inte heller någon skyddande magnetisk "sköld" mot den radioaktiva strålningen, och månens gravitation är bara en sjättedel av jordens.

Trots dessa ofördelaktiga betingelser ansåg Dag Linnarsson att det i framtiden är tekniskt möjligt att bygga mänskliga kolonier på månen, dock inte med någon permanent besättning. Strålningsrisken är en kritisk okänd faktor, och man behöver utveckla betydligt bättre strålskydd. Det krävs också komplicerade åtgärder för att bemästra det toxiska måndamm. Man arbetar även på tekniska lösningar för att skapa artificiell gravitation. Ett långsiktigt mål för många rymdforskare är att människor ska kunna färdas till Mars, men Dag Linnarsson trodde att kolonisering av månen ligger närmare i tiden.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON





Ny mottagning för sena Här får unga



"Det behövs mycket mer kunskap om seneffekter hos personer som överlevt barncancer. Och kunskapen behöver också spridas mycket mer, både i vården och i övriga samhället", säger överläkare Ulla Martinsson.

Att hjälpa personer som har problem efter cancer i barndomen är en växande utmaning för vården.

– Alla som haft cancer som barn måste erbjudas uppföljning, säger överläkare Ulla Martinsson på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Där finns en av landets få mottagningar för uppföljning av personer som överlevt barncancer.

effekter av cancerbehandling canceröverlevare hjälp

Varje år får cirka 350 barn under 18 år i Sverige en cancerdiagnos. Hjärntumörer står för ungefär en tredjedel av fallen. Ytterligare en tredjedel utgörs av leukemier och lymfom och den sista tredjedelen av en rad olika tumörformer.

Tack vare medicinska framsteg överlever i dag omkring åtta av tio barn cancersjukdomen. Det innebär att de

vuxna som överlevt barncancer blir allt fler. Enligt uppskattningar finns det i dag ungefär 10 000 vuxna som överlevt barncancer i Sverige.

Minst 60 procent av barn som botas från cancer får kvarstående negativa effekter, eller komplikationer som visar sig först senare i livet. Dessa konsekvenser av sjukdom och behandling vid barncancer brukar kallas seneffek-

ter. Det kan bland annat handla om fysiska förändringar, trötthet, koncentrationssvårigheter och påverkan på hjärta, njurar eller andra organ (se faktaruta).

– Att få cancerbehandling som barn, när du växer och utvecklas, ger andra biverkningar än behandling av vuxna, förklarar Ulla Martinsson.



Tillsammans med sjuksköterskan Wiviann Björklund driver hon sedan februari 2017 en så kallad seneffekt-mottagning vid Akademiska sjukhuset. Sådana mottagningar för uppföljning av komplikationer efter barncancer finns sedan tidigare i Lund och Göteborg. Nu byggs seneffekt-mottagningar upp även i Uppsala, Stockholm och Umeå.

”Att vi fått ett nationellt vårdprogram är ett viktigt steg för att skapa mer uppmärksamhet och kunskap om de här frågorna, inte minst bland politiker och andra beslutsfattare.”

NATIONELLT VÅRDPROGRAM VIKTIGT STEG
Ulla Martinsson är glad över denna utveckling, även om hon önskar att den skulle gå mycket snabbare. Hon ingår i Svenska Arbetsgruppen för Uppföljning efter Barncancer, SALUB, som länge arbetat med forskning, utveckling och kunskapsspridning i dessa frågor. Ett resultat av SALUB:s mångåriga arbete är att det sedan våren 2016 finns ett nationellt vårdprogram för långtidsuppföljning av personer som haft cancer som barn. Vårdprogrammet har kommit till för att stärka sjukvårdens förmåga att följa upp och stödja överlevarna. Programmet gäller alla som fått cancerbehandling under barn- domen, fram till 18 års ålder, och gäller långtidsuppföljning både medan de är barn och när de blivit vuxna.

– Att vi fått ett nationellt vårdprogram är ett viktigt steg för att skapa mer uppmärksamhet och kunskap om de här frågorna, inte minst bland politiker och andra beslutsfattare, säger Ulla Martinsson.

Det nationella vårdprogrammet sätter upp målet att den som överlevt barncancer ska vara ”välinformerad och delaktig i sin uppföljning”. Vid 18

års ålder ska överlevare få en sammanfattning av den cancerbehandling de fått. De ska få veta vilka biverkningar och andra komplikationer som eventuellt kan dyka upp och få information om vart de kan vända sig om detta händer.

Sådana sammanfattande samtal med överlevare har Ulla Martinsson tillsam-

mans med barnläkare haft sedan 2006. De har hittills träffat drygt 190 personer som haft barncancer. Samtalen sker det år då personen fyller 18 år och vårdansvaret går över från barn- till vuxenonkologen.

– Jag har lärt mig enormt mycket av alla de ungdomar jag har träffat, säger Ulla Martinsson.

För en del av 18-åringarna ligger cancer långt tillbaka i tiden. De som var sjuka när de var riktigt små har kanske inte ens några tydliga egna minnen av sjukdomstiden. Andra gick igenom sin cancer och behandling mer nyligen.

Många har föräldrar, syskon, pojk-/ flickvänner eller andra närstående med sig till samtalet. Mötena ger överlevaren och anhöriga information som framför allt är viktig för framtiden, men även kan hjälpa dem att bearbeta det som hänt.

– Samtalen kan vara viktiga för de anhöriga också. Föräldrarna var till exempel ofta i kris när deras barn behandlades för cancer och kanske inte tog till sig all information eller förstod exakt vad som hände. I några familjer har vuxna och barn haft svårt att prata med varandra om cancer eftersom minnet är så skrämmande för de vuxna, berättar Ulla Martinsson.

Samtalet tar omkring en timme och utgår bland annat från ett formulär

som personen i förväg fyllt i. Överlevaren får vid samtalet en skriftlig dokumentation av cancerbehandlingen. Eventuella komplikationer av behandlingen diskuteras – och hur dessa bör följas upp och kanske kan åtgärdas. Det kan handla om allt ifrån att hjärtfunktionen bör kontrolleras regelbundet till att hantera konsekvenserna av minskad fertilitet.

SENEFFEKT-MOTTAGNING GER SYSTEMATISK UPPFÖLJNING

Tidigare har överlevarna efter detta samtal följts upp enbart genom att de vartefter fått remisser till olika kontroller. Men sedan början av 2017 finns nu seneffekt-mottagningen på onkologen på Akademiska sjukhuset. Seneffekt-mottagningar förstärker uppföljningen av dem som haft barncancer.

– De måste följas upp på rätt sätt för att biverkningarna ska upptäckas tidigt och bli omhändertagna på rätt sätt. Det är också viktigt att de själva får kunskap om den behandling de en gång fick och vilka konsekvenser det kan ha, säger Ulla Martinsson.

Till seneffekt-mottagningen på Akademiska kallas personen senast fem år efter 18-årssamtalet. En del, med många förväntade biverkningar, behöver komma betydligt tidigare än så och då görs en individuell plan för uppföljningen.

Sjuksköterskan Wiviann Björklund skickar en skriftlig kallelse till ett besök på seneffekt-mottagningen och lägger även sitt visittkort i kuvertet så att mottagaren har möjlighet att ringa eller höra av sig via internet. De flesta som får en kallelse tackar ja.

– Men även de som inte vill komma just då får ju informationen om vart de kan vända sig om de får problem, säger Wiviann Björklund.

Hon samordnar uppföljningen och är också en kontaktperson som de som haft barncancer kan vända sig till när funderingar dyker upp.

– Jag får frågor om allt möjligt. Ett område som många har frågor om är fertilitet. Unga kvinnor som på grund av cancerbehandlingen är i riskzonen för tidigt klimakterium kan exempelvis undra vad det konkret betyder när de uppmanas att inte vänta alltför länge med att skaffa barn.

”Jag är en spindel i nätet som överlevarna alltid kan kontakta”, säger sjuksköterskan Wiviann Björklund.



Sjuksköterskan Wiviann Björklund (t.v.) och överläkare Ulla Martinsson driver seneffektmyndigheten sedan februari 2017.



Seneffekt-mottagningen vid Akademiska sjukhuset är ännu i en uppbyggnadsfas. Ulla Martinsson har hittills (september 2017) haft ett 40-tal patientbesök på mottagningen. Efter det första besöket kallas patienterna till återbesök med varierande intervall. Vissa typer av problem hos överlevarna är enklare att hjälpa till med än andra.

– Vi ser till att de som behöver göra regelbundna undersökningar av hjärta, njurar, bröstkörtlar med mera får göra det. Detta sker förstås i samarbete med andra medicinska specialiteter och går normalt ganska enkelt att ordna. De patienter som är svårast att ta hand om är i stället de som har psykosociala och neurokognitiva biverkningar, säger Ulla Martinsson.

BETYDLIGT MER KUNSKAP BEHÖVS

Personer som under uppväxten behandlats för cancer i centrala nervsystemet kan ha problem med allt ifrån självuppfattning och identitet till koncentration och initiativförmåga.

– Än så länge finns det alldeles för lite kunskap, även i vården, om sådana komplikationer efter barncancer. Det kan vara svårt att överhuvudtaget hitta någon som vill och kan utreda personer med denna typ av problem. Även andra delar av samhället – som exempelvis

Arbetsförmedlingen och Försäkringskassan – behöver mycket mer kunskap på detta område, understryker hon.

För att öka mottagningens kompetens i dessa frågor vill Ulla Martinsson att seneffekt-mottagningen så småningom ska förstärkas med insatser från bland annat neuropsykolog och kurator.

Hon ser trots allt hoppfullt på den sakta ökande medvetenheten om seneffekter och framväxten av seneffekt-mottagningar.

– Genom att systematisera uppföljningen efter barncancer kan vi hjälpa dem som har problem både direkt och genom att sprida kunskap om seneffekter i samhället. En annan viktig aspekt är att uppföljningen ger oss ny kunskap som kan bidra till att förebygga seneffekter hos kommande generationer av barncancerpatienter. Vi kan lära oss att förändra behandlingen så att biverkningarna elimineras eller i varje fall minimeras.

HELENE WALLSKÄR
FOTO: SÖREN ANDERSSON



Fotnot: Det nationella vårdprogrammet heter Långtidsuppföljning efter barncancer 2016 och finns på www.cancercentrum.se

SÅ KAN SENA EFFEKTER SE UT

Exempel på komplikationer som kan uppstå efter cancerbehandling hos barn:

- Strålbehandling av hjärnan kan orsaka hormonbrist som får längdtillväxten att stanna av och ökar risken för benskörhet, fetma och hjärt-kärlsjukdom senare i livet.
- Försämrad kognition, hjärntrötthet och andra svårigheter följer ofta på en operation där en hjärntumör tagits bort helt eller delvis, samt då strålbehandling getts mot hjärnan.
- Fertilitetsproblem kan orsakas både av cytostatika och strålning liksom av operation vid hjärntumör. Kvinnor som behandlats med cytostatika som barn kan komma i klimakteriet i förtid, vilket innebär att perioden i livet då det är möjligt att få barn är begränsad.
- Risken för hjärt-kärlsjukdomar ökar som en följd av cytostatikabehandling och strålbehandling mot bröstkorgen.
- Det finns också en ökad risk för andra typer av tumörer senare i livet, framför allt som följd av strålbehandling.



**Fortbildningsdagarna
bjöd på ny kunskap och
välkomnade även hematologi-
sjuksköterskor**

De nationella fortbildningsdagarna i hematologi arrangerades i år i ett vackert Västerås i höstskrud. Mötet ägde rum på Aros Congress Center och lokalt ansvarig var Maria Eckerrot, överläkare och hematolog vid Västmanlands sjukhus i Västerås. Dagarna lockade cirka 300 deltagare och nytt för i år var att även hematologisjuksköterskor, som nu ingår i nätverket Sjuksköterskor i cancervård, var välkomna att delta. Omkring hälften av föreläsningarna var gemensamma för läkare och sjuksköterskor. Här sammanfattas det lyckade arrangemanget av Josefin Hidman, ST-läkare vid Västmanlands sjukhus.

Arets fortbildningsdagar bjöd på ett intressant och varierande program. Mötet inleddes traditionsenligt med en högtidsföreläsning av en internationell föreläsare. I år fick vi höra Veronique Leblond, från sjukhuset Pitié Salpêtrière i Paris, uppdatera oss om Morbus Waldenström. Leblond, som uttryckte glädje över att få föreläsa i Waldenströms födelseland, bjöd oss på en bra bakgrund om sjukdomen som endast utgör två procent av de maligna blodsjukdomarna. Den monoklonala IgM-ökningen ger ett flertal för Waldenström typiska symtom. Hyperviskositets-symtom ses hos 16 procent av patienterna. Hos 20–40 procent av patienter med Mb Waldenström ses en perifer, vanligen sensorisk, neuropati då IgM-antikroppar reagerar mot myelinantigener. Diagnos ställs genom ENG-undersökning. Behandling vid långsam progress av neuropati är rituximab. Vid snabb progress rekommenderas rituximab i kombination med kemoterapi. Kryoglobulinemi, då IgM precipiterar vid temperaturer under 37 grader, ger symtom som acrocyanos, sår, ledvärk och njurpåverkan. Behandling vid Mb Waldenström inleds först vid symtomgivande sjukdom, samt vid förekomst av cytopenier (Hb <100, TPK <100). De flesta patienter blir föremål för immunokemoterapi. Plasmaferes är effektivt vid hyperviskositetssymtom. Vid relaps kan behandling med Ibrutinib övervägas.

Maria Eckerrot, överläkare och hematolog vid Västmanlands sjukhus, var lokalt ansvarig för Fortbildningsdagarna och höll ihop trådarna i Västerås.





Ole Weis Bjerrum, Odense Universitetssjukhus, bjöd deltagarna på ny kunskap om eosinofili.



Linda Fogelstrand, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, föreläste om AML och vitsen med att undersöka genetiska förändringar. Hon uppmuntrade deltagarna att tänka på AML som flera olika sjukdomar där de genetiska förändringarna är avgörande för diagnostik, behandling, riskstratifiering och uppföljning.

En genetisk predisposition verkar finnas, då man har funnit familjära kluster med förekomst av Waldenström. Några genetiska avvikelser som förekommer vid sjukdomen berördes. Kromosomavvikelse del6q och trisomi 4 är vanligt förekommande, men påverkar ej prognosen. TP53-deletion och trisomi 12 förknippas däremot med minskad progressionsfri överlevnad. Mutation i genen MYD88 (myeloid differentiation factor 88) ses hos över 90 procent av patienter med Waldenström. Denna patientgrupp har i studier visat sig svara bra på behandling med Ibrutinib.

Torsdagsmorgonen inleddes med tre olika så kallade "meet the expert"-föreläsningar. Honar Cherif, Akademiska sjukhuset, föreläste om sickelcellanemi, Stig Lenhoff, Skånes universitetssjukhus Lund, informerade om aplastisk anemi och Maria Bruzelius, Karolinska Universitetssjukhuset, fördjupade våra kunskaper om förvärvad hemofili.

LMH – FORTSATT FÖRSTAHANDSVAL VID CYTOSTATIKAINDUCERAD TROMBOCYTOPENI

Torsdag förmiddag fortsatte med råd om antikoagulationsbehandling vid hematologiska maligniteter från Anders Sjä-

lander, Sundsvalls sjukhus. Cancer är en betydande riskfaktor för venös tromboembolism (VTE) och en femtedel av all venös tromboembolism har ett samband med cancer. Cancerpatienter har även en dubblerad risk för allvarlig blödning vid antikoagulationsbehandling.

Vid cytostatikainducerad trombocytopeni och behov av antikoagulationsbehandling, bör Waran och NOAK undvikas. Istället väljs LMH (låg molekylärt heparin) som dosreduceras enligt FASS. Vid akut VTE rekommenderar Själander LMH i 50 procent av full dos vid TPK 20–50. LMH bör ej ges vid TPK under 20. Vid cancerassocierad trombos rekommenderas LMH framför Waran på grund av minskad risk för återfall av VTE. Fas III-studier som utvärderar NOAK jämfört med LMH pågår.

Vid nyinsättning av antikoagulantia till följd av förmaksflimmer hos patienter med cancer rekommenderas Waran, enligt guidelines från ESC, på grund av lång erfarenhet av detta preparat. Pågående NOAK-behandling kan fortsätta om patienten endast erhåller behandling som är måttligt benmärgshämmande. Behandling med LMH har ingen indikation för strokeprofylax vid förmaksflimmer, men god

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

erfarenhet finns för LMH-användning under cytostatika-behandling.

AML – FLERA OLIKA SJUKDOMAR

Därefter föreläste Åsa Derolf, Karolinska Universitetssjukhuset och Linda Fogelstrand, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, om AML och vitsen med att undersöka genetiska förändringar. Vi uppmuntrades att tänka på AML som flera olika sjukdomar där de genetiska förändringarna är avgörande för diagnostik, behandling, riskstratifiering och uppföljning. Cytogenetik, som påvisar förluster eller fusioner av kromosomer, samt molekyलगenetik, som med PCR eller NGS (next generation sequencing) påvisar mutationer på DNA-nivå, är avgörande för klassificering av AML och gruppen AML NOS där inga specifika genetiska förändringar hittats blir allt mindre. Riktad behandling utifrån genetisk avvikelse används redan idag vid APL då t(15;17) påvisas. På intågande är flertalet FLT3-hämmare, en typ av proteinkinashämmare, så som midostaurin, som vid monoterapi har setts ge övergående hematologiskt svar men få CR. Kombinationsbehandling har bättre effekt. FLT3-mutation finns hos upp till 40 procent av AML-patienter. Studier pågår också med hämmare av IDH1 och IDH2. Muterad IDH1 och -2 leder till att differentiering av hemtopoetiska stamceller blockeras och är vanligt förekommande vid AML. Riskstratifiering i låg-, intermediär- och högrisk AML utifrån genetik är väl etablerat och denna justeras successivt. Analys av MRD (minimal residual disease), vilket är ett viktigt prediktivt värde vid AML, görs vanligen genom flödescytometri. Molekylära MRD-analyser (RT-qPCR och qPCR) är dock känsligare och kommer troligen i framtiden att vara avgörande för behandlingsbeslut.

EOSINOFILI SES VID ETT

FLERTAL SJUKDOMSTILLSTÅND

Torsdagen fortsatte sedan med att Ole Weis Bjerrum, Odense Universitetssjukhus, informerade om eosinofili. Eosinofilen vars primära funktion är att skydda mot parasitsjukdomar spelar en roll vid flertalet sjukdomar och påverkar flera organsystem, till exempel lungor, hjärta, hud, hjärna samt mag- och tarmkanalen. Vi särskiljer primär/klonal- samt sekundär eosinofili. Primär eosinofili som associeras med myeloiska sjukdomar ses vid bland annat AML, KML, MDS, polycytemia vera och kronisk eosinofil leukemi. Hypereosinofili med rearrangerad PDGFR-gen (platelet derived growth factor receptor) är en särskilt viktig grupp som svarar mycket bra på behandling med tyrosinkinashämmare. Sekundär eosinofili förekommer vid bland annat allergi, infektioner och autoimmuna sjukdomar men kan också orsakas av maligna sjukdomar som Hodgkins lymfom, T-cellslymfom och icke-hematologiska cancersjukdomar. Det är av största vikt att ställa korrekt diagnos, genom anamnes, status och riktade undersökningar. Vid misstänkt primär eosinofili görs benmärgsundersökning med flödescytometri, samt genetiska analyser för att påvisa klonalitet. Om ingen klonalitet påvisas och ingen misstanke om sekundär eosinofili föreligger, talar man om ett idiopatiskt hypereosinofilt syndrom vilket är en uteslutningsdiagnos. Behand-



”Det finns många utmaningar inom myelombehandling”, erinrade Cecilie Hveding Blimark, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, under sin föreläsning om nya läkemedel. Det handlar bland annat om nya kombinationer av redan dyra läkemedel och att fler av de nya läkemedlen vid myelom inte ingår i läkemedelsförmånen.

lingen riktas mot orsaken till eosinofilin (kemoterapi, interferon, antibiotika mm). Akuta symtom som klåda, utslag eller hjärt- och lungpåverkan behandlas med prednisolon.

NYA LÄKEMEDEL VID MYELOM

Torsdagen avslutades med att Cecilie Hveding Blimark, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, föreläste om nya läkemedel vid myelom. Flertalet utmaningar finns inom myelombehandling, till exempel nya kombinationer av redan dyra läkemedel, det finns få head-to-head studier om vilka kombinationer som är bäst, samt att flera nya läkemedel ligger utom läkemedelsförmånen. Proteasomhämmaren Carfilzomib (Kyprolis), ges i kombination med dexametason och eventuellt lenalidomid (Revlimid), hos patienter som tidigare fått minst en behandling. Till skillnad från vid behandling med Bortezomib (Velcade) ses inga neuropatibiverkningar. Ixazomib (Ninlaro) är den första orala proteasomhämmaren på marknaden. Flertalet monoklonala antikroppar verksamma vid myelom är på intågande. CD38-antikroppen Daratumumab (Darzalex) kan ges i monoterapi eller i kombination med Len/Dex eller Vel/Dex hos

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

patienter med recidiverande myelom. Elotuzumab (Emplcity) är en antikropp mot SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), ett glykoprotein som uttrycks på myelomcellens yta. Läkemedlet har ingen signifikant egen-effekt och måste kombineras med andra läkemedel, till exempel Bortezomid eller Lenalidomid. Carfilzomib i kombination med dexametason är det enda nya läkemedlet som i nuläget rekommenderas av NT-rådet.

I framtidens myelombehandling kommer underhållsbehandling att vara av vikt. Underhåll med Lenalidomid bör ges till alla standardriskpatienter medan högriskpatienter bör underhållsbehandlas med Bortezomib eller Ixazomib, eventuellt med tillägg av monoklonal antikropp. Vid relapsbehandling kommer troligen trippelbehandling rekommenderas. Monoklonala antikroppar bör inte ges som singeldrog till relapserande då 70 procent ej svarar.

INSTRESSANT UPPTÄCKT AV HORMONET ERYTROFERRON

Fredagen började med att Gunnar Birgegård, Akademiska sjukhuset, gav oss en intressant överblick av erytrocyten och dess livsviktiga funktioner. Bakgrunden till upptäckten av erythropoetin av Erslev år 1953 berördes. Hur kroppens syrgassensor fungerar och var den finns har länge varit ett ämne för diskussion. Flera teorier har presenterats så som glomuscaroticum-hypotesen och haem-protein-hypotesen. Ingen av dessa har dock visat sig stämma. Den enligt Birgegård viktigaste fysiologiska upptäckten på decennier gjordes 2001 i och med upptäckten av HIF1-proteinet (hypoxia inducible factor) som inducerar transkription av Epo. HIF1 bryts ned av HIF-hydroxylaser, som alltså fungerar som kroppens syrgassensorer. Denna nedbrytning hämmas vid hypoxi. Studier pågår med läkemedel som inhiberar HIF-hydroxylaserna och på så sätt ger en ökad bildning av Epo.

Proteinet hepcidin som bildas i levern vid inflammation nedreglerar järntransportören ferroportin. Järn ackumuleras då i makrofagerna och vi får en funktionell järnbrist med minskad transferrinmättnad. Ett nytt intressant hormon, erytroferron (ERFE) har nyligen upptäckts. Erytroferron nedreglerar hepcidin och gör att mer järn blir tillgängligt för benmärgen.

SKRÄDDARSYDD BEHANDLING VID HODGKINS LYMFOM

Vi fortsatte därefter med en spännande posterwalk, innan Johan Linderöth, Skånes universitetssjukhus Lund, tog vid med sin föreläsning om Hodgkins lymfom. Sjukdomen delas in i klassiskt Hodgkins lymfom (CHL) och nodulärt lymfocytomdominerat Hodgkins lymfom (NLPHL), där den senare endast utgör fem procent av alla Hodgkins lymfom. I utredningen ingår kirurgisk biopsi samt FDG-PET/DT för stadiindelning, som görs enligt Ann Arbor.

Målet vid behandling av Hodgkins är att skräddarsy terapin efter stadium och att inte ge för mycket (risk för toxicitet och senkomplikationer) eller för lite (sämre behandlingssvar) behandling. Linderöth rekommenderade den nationella telekonferensen för Hodgkins lymfom som hålls varannan vecka, där man kan dra patientfall och få råd om behandling.

I nya vårdprogrammet behandlas låga stadier av Hodgkins på samma sätt som tidigare, det vill säga med ABVD samt strålbehandling. För patienter i 60–70 års ålder ges aldrig mer än två cykler Bleomycin då toxiciteten för detta preparat ökar med åldern. Bleomycin ska inte ges till patienter över 70 år. Vid avancerade stadier styr IPS samt PET-bild efter två kurer behandlingen. BEACOPP används till yngre patienter vid IPS >2 och avancerad sjukdom samt till yngre vid IPS 0–2, om dåligt svar efter två ABVD-kurer. NLPHL liknar indolenta B-cellslymfom och recidiverar ofta efter långa remissioner. De svarar bra på rituximab samt strålbehandling. Internationellt ges ofta klassisk Hodgkinsbehandling men i nya vårdprogrammet har man övergått till att behandla mer som ett indolent lymfom. CD30-antikroppen brentuximabvedotin (Adcetris) är indicerad vid återall, vid refraktär sjukdom eller som underhåll efter ASCT vid högrisksjukdom. Kombinationsbehandling med BV + Bendamustin har visat mycket höga ORR hos refraktära patienter.

”KVALITETSSÄKRA PATIENTSAMTALEN”

Fredagseftermiddagen inleddes med att Emmanuel Ezra, kirurg vid Akademiska sjukhuset, höll en entusiasmerande föreläsning om det svåra samtalet. Budskapet i Ezras föreläsning var att vi som läkare inte ska underskatta betydelsen av patientmötet. Han menar att de svåra samtalen ofta blir svåra för att de inte är samtal mellan två jämbördiga parter



Det var ett vackert Västerås i högsskrud som tog emot deltagarna vid årets Fortbildningsdagar. Här en stämningsfull soluppgång från Asköviken, inte långt från kongresshallen.

utan en informationsleverans från läkare till patient och betonar vikten av att möta patienten där han/hon mentalt befinner sig vid tidpunkten för samtalet. Detta konkretiserades genom berättelser om patientmöten ur Ezras yrkesliv. Att stärka patientens känsla av meningsfullhet genom att vara inlyssnande, samt att tillåta patienten att vara delaktig i sin vård, är av stor vikt. Vi kvalitetssäkrar inte våra patient-samtal och Ezra uppmuntrade till så kallade sit-ins med kollegor för att få återkoppling på våra patientmöten. Övning ger färdighet! För de som vill läsa mer om detta ämne har Ezra skrivit en bok ”Det goda mötet”.

APL – ”THE SUCCESS STORY”

Sist ut var Anna Eriksson, Akademiska sjukhuset, med sin föreläsning om APL. Tillståndet är ovanligt och utgör endast tre procent av AML-fallen i Sverige. Den tidiga dödligheten (inom 30 dagar) är närmare 30 procent. Därefter är prognosen sedan dock mycket god med CR på hela 97 procent och man talar enligt Eriksson om APL – ”the success story” sedan införandet av behandling med arseniktrioxid. Den initiala dödligheten orsakas av koagulopati med kraftig fibrinolys och blödningskomplikationer är vanliga. Koagulopatin förbättras prompt på ATRA (Vesanoid)-behandling och tidigt insättande av behandling är av stor vikt. Behandling med ATRA bör inledas vid misstanke om APL och fortgå tills detta har uteslutits. Primärbehandling med arseniktrioxid (ATO) i kombination med ATRA har i stu-

dier gett mycket goda resultat och rekommenderas till alla patienter i låg- och intermediärriskgruppen. För högriskpatienter rekommenderas behandling enligt AIDA-protokollet (ATRA, idarubicin, Ara-C). Högriskpatienter kan också inkluderas i den europeiska APOLLO-studien, som undersöker behandling med ATO vid högrisk APL. Differentieringssyndrom med symtom som feber, lunginfiltrat, perikardvätska, njursvikt, dyspné, pleuravätska och viktuppgång ses hos 6–26 procent av patienterna. Profylax mot detta ges med prednisolon om LPK >5, samt till alla högriskpatienter.

Nya läkemedel på gång inom APL-behandlingen är den syntetiska retinoiden Tambibarotene som är tio gånger mer potent än ATRA och även har effekt vid ATRA-resistens. Oral arsenikbehandling har börjat användas bland annat i Kina. Studier med kombinationen ATO samt Bortezomib pågår.

Fortbildningsdagarna 2018 kommer att anordnas i Umeå och vi hälsades välkomna till Umeå nästa år av den lokala samordnaren Cecilia Isaksson.

Vi i Västerås tackar alla inblandade för trevliga och lärorika dagar! För intresserade finns föreläsarnas presentationer upplagda på sfhem.se.

JOSEFIN HIDMAN, ST-LÄKARE,
VÄSTMANLANDS SJUKHUS VÄSTERÅS, JOSEFIN.HID-
MAN@REGIONVASTMANLAND.SE



FOTO: NICLAS AHLBERG



Urologidagarna visar att vi närmar oss ett nationellt screeningprogram:
SVERIGE ÄR VÄRLDSLEDANDE I FORSKNINGEN MOT
ÖVERDIAGNOSTIK AV PROSTATACANCER



Urologidagarna arrangerades i år i Göteborg och samlade som vanligt en stor skara medarbetare inom svensk urologi. Cancer är en stor del av urologin och årets program speglade förstås detta. Störst utrymme fick prostatacancer, i synnerhet diagnostiken – ett område som är på väg framåt med stora steg. Kanske är stegen stora nog för ett nationellt screening-program? Det frågar sig docent Ola Bratt, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som här ger en översikt av intressanta delar av de späckade symposiedagarna.

Arets Urologidagar bjöd på ett varierat och intressant program, inte minst om prostatacancerdiagnostik. Vi fick bland annat höra preliminära resultat från den stora randomiserade screeningstudien i Göteborg, som nu utvärderar magnetresonanstomografi (MRT) som komplement till PSA, och om fortsatt forskning från gruppen bakom Stockholm-3-modellen (en algoritim baserad på en blodprovspanel och kliniska uppgifter). Båda dessa forskningsprojekt håller högsta internationella klass. Tillsammans med den från Uppsala styrda randomiserade multinationella SPCG-17, som utvärderar MRT-baserad aktiv monitorering med mer tillåtande kriterier för behandling, gör de att vi i Sverige är världsledande i den mycket angelägna forskning som syftar till att

minska överdiagnostik och överbehandling av prostatacancer.

SCREENINGSTUDIER I GÖTEBORG

Från Göteborg redovisade Jonas Hugosson resultaten från de första 10 000 män som erbjudits screening (ytterligare 30 000 ska bjudas in, 20 000 ingår i kontrollgruppen). Av 4 515 män som lämnat PSA hade 460 genomgått en MRT på grund av ett PSA-värde över åtgärdsgränsen (3 respektive 1,8 µg/l i olika grupper). Av dessa hade över två tredjedelar antingen en normal MRT eller oklara fynd (PI-RADS 1–3). Bland de män som genomgått prostatabiopsier (riktade och/eller systematiska) och hade PI-RADS 1–3 enligt MRT, var det mycket få som hade en cancer som bedömdes som kliniskt betydelsefull. Slutsatsen var att med un-



"Ett problem med den idag oorganiserade testningen är att många män bara testar sig en enda gång, vilket gör att testningen kanske ställer till mer skada än nytta på befolkningsnivå – ytterligare ett argument för att få ordning på dagens PSA-röra."



Professor Henrik Grönberg, Karolinska Institutet, redogjorde för arbetet bakom Stockholm-3-testet som ökar upptäckten av farlig, behandlingskrävande, prostatacancer med omkring 20 procent samtidigt som antalet onödiga biopsier minskar med 50 procent jämfört med dagens diagnostik med PSA.

dantag av de få män som har hög PSA-densitet, kan män med MRT-fynd som klassificeras som PI-RADS 1–3 slippa biopsier. Om resultaten står sig, kan MRT därmed leda till minskad överdiagnostik, men det är naturligtvis också en fråga om resurser innan man kan rekommendera rutinmässig användning av MRT för denna mycket stora grupp av män. Från samma forskargrupp i Göteborg presenterade Johan Stranne en studie som visar att PSA-

kvoten inte tillför något för att riskstratifiera män som vid start av screening har ett första PSA under 3 µg/l.

Rebecka Arnsrud Godtman, också från Sahlgrenska Akademien i Göteborg, berättade om en studie som visar att män med kort utbildning är de som har mest uttalad minskning av prostatacancerdödlighet vid screening, jämfört med dagens oorganiserade PSA-testning. Den senare studien är utan tvekan ett argument för att organisera

PSA-testningen för att uppnå en mer jämlik vård. Socialstyrelsen rekommenderade landstingen redan år 2014 att utvärdera systematisk information om PSA-testningens möjliga för- och nackdelar till män mellan 50 och 70 års ålder och att erbjuda organiserad testning för dem som därefter så önskar. Tyvärr har någon sådan verksamhet ännu inte påbörjats i Sverige, men i Skåne och Västra Götaland pågår utredningar om hur detta skulle kunna genomföras.

FORTSATTA STUDIER OM STOCKHOLM-3

Tobias Nordström presenterade rykande färskta resultat från en svensk-norsk studie som utvärderade hur mycket Stockholm-3-modellen i kombination med MRT och riktade biopsier mot cancermisstänkta områden kan förbättra diagnostiken hos män som remitterats till urolog för prostatabiopsier, jämfört med om alla genomgår systematiska transrektala biopsier enligt dagens standard. Studien, som omfattade 500 män, visade att MRT med biopsier enbart riktade mot cancermisstänkta fynd både ökar detektionen av potentiellt kliniskt signifikant cancer (Gleasonsumma ≥ 7) och minskar detektionen av kliniskt insignifikant cancer (Gleasonsumma 6). Om man dessutom lägger till Stockholm-3-modellens blodprov och kliniska variabler förbättras resultaten ytterligare. Gruppen kommer nu att utvärdera en kombination av MRT och Stockholm-3-modellen i en stor randomiserad multicenterstudie.

Tobias Nordström redovisade också en studie av PSA-densitet som baserades på drygt 5 000 män i den tidigare genomförda Stockholm-3-studien. Detta är utan jämförelse den största och bästa studien någonsin av PSA-densitet. PSA-densitet var starkt associerad till sannolikheten att påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 vid systematiska prostatabiopsier. För män med PSA-densitet under 0,10 var risken strax under tio procent. Slutsatsen är att PSA-densitet är av värde för att värdera behovet av biopsier hos män med förhöjt PSA, men att man bäst utnyttjar detta test genom att inkludera det i en datoriserad multivariabelanalys.

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



Mark Emberton från University College London redogjorde för den framgångsrika forskningen om MRT-baserad diagnostik av prostatacancer. Han var huvudprövare för den stora PROMIS-studien som publicerats i Lancet och rankas som en av de mest kunniga prostatacancerforskarna i världen.

Per-Olof Lundgren från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge redovisade 20 års uppföljning av den randomiserade screeningstudie som utfördes i Stockholm i slutet av 1980-talet. Dödligheten i prostatacancer var densamma hos de screenade som hos de icke screenade männen. Detta är inte förvånande, med tanke på att männen som bjöds in bara testades en gång och att såväl gränsvärde för PSA som de diagnostiska metoderna är nu utdaterade.

Det intressanta med redovisningen var att den högre incidensen av prostatacancer bland de screenade männen kvarstod i princip oförändrad efter 20 år. Detta betyder att den ökade detektionen av små cancrar i början av screeningprogrammet inte enbart berodde på att man ”i förtid” hittade cancer som senare skulle ha utvecklats till kliniskt diagnostiserad cancer, utan att den till en betydande del var äkta ”överdiagnostik”, det vill säga att man

diagnostiserade cancer som aldrig skulle ha upptäckts utan screening.

Jonas Hugosson berättade att erfarenheterna från Göteborgs screeningstudie talar i samma riktning. Den kunskap som nu växer fram om screening med PSA-prov leder till slutsatsen att engångstestning huvudsakligen leder till att man diagnostiserar cancer som är för avancerad för att bota och cancer som är kliniskt betydelselös. För att PSA-testning ska leda till minskad



Dags för
FORTBILDNING?

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

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

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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





Intensiva diskussioner på läktarplats. Forskningsjuksköterskan Maria Nyberg, till vänster, och uroterapeuten Ann Martinsson, båda på Sahlgrenska, fick med sig ny kunskap från de välbesökta urologidagarna.

Till vänster: Lunchpauser på konferenser är ett utmärkt tillfälle att utbyta erfarenheter och kunskap med kollegor från norr till söder.

dödlighet i prostatacancer behöver männen testa sig upprepade gånger med jämna intervall – det är nämligen först från den andra testomgången som på sikt dödlig cancer kan diagnostiseras i ett botbart skede. Ett problem med den idag oorganiserade testningen är att många män bara testar sig en enda gång, vilket gör att testningen kanske ställer till mer skada än nytta på befolkningsnivå – ytterligare ett argument för att få ordning på dagens PSA-röra! En annan anledning är förstås att PSA-testningen är så utbredd bland män över 75 år, som ju har en mycket hög risk för överdiagnostik och en minimal chans att förlänga sitt liv med testningen.

SYMPOSIUM MED TRE VÄRLDSNAMN

Mötesdeltagarna bjöds på en riktig delikatess när tre av de absolut mest kunniga och framgångsrika forskarna på området samlades till ett symposium med titeln: "Diagnosis and Prognosis in Prostate Cancer – Imaging, Biomarkers

or Both?". Professor Henrik Grönberg från Karolinska Institutet, som är huvudprövare för det stora och väl genomförda Stockholm-3-projektet, gav en översikt av de resultat som hans forskargrupp kommit fram till och hur de nu fortsätter utvecklingen av tidig diagnostik med en kombination av serumprover, genetiska markörer, kliniska variabler och MRT med riktade biopsier. En central del av modellen är att låta en dator räkna ut de enskilda männens risk genom multivariat-analys av alla de ingående delkomponenterna; människans hjärna (inte ens en urologs!) räcker inte till när så många variabler ska jämkas samman. Man förlorar väldigt mycket av precisionen om man använder sig av gränsvärden, som vi gör i dagens kliniska rutin.

Näste talare var professor Mark Emberton vid University College London, där man sedan många år bedriver framgångsrik forskning om MRT-baserad diagnostik av prostatacancer.

Emberton var huvudprövare för den stora multicenterstudien PROMIS som publicerades i Lancet i vintras. De 576 män som ingick i PROMIS hade PSA upp till 15 ng/ml och genomgick samtliga först en multiparametrisk MRT och sedan såväl traditionella transrektala prostatabiopsier som en transperineal "mappingbiopsi" i narkos, där man biopsierade igenom hela prostatan med fem millimeters mellanrum – mycket närmare det definitiva facit i form av ett helt prostatektomipreparat kan man inte komma! Studiens två huvudresultat var 1) Transrektala standardbiopsier missar hälften av potentiellt kliniskt signifikant cancer, definierat som cancer med Gleasonsumma ≥ 7 , och 2) En MRT utan cancermisstanke innebär en så låg risk för allvarlig cancer att man kan undvika att biopsiera (med undantag för vid hög PSA-densitet), något som skulle bespara en fjärdedel av männen med förhöjt PSA såväl obehaget och riskerna med biopsier som risken för att bli cancerpatient



Urologidagarna, som i år arrangerades i Göteborg, lockade ett stort antal specialister – mycket tack vare det gedigna programmet med internationella toppforskare på plats.

i onödan vid fynd av cancer med Gleasonsumma 6. Den väldigt extensiva biopsimallen är inget för kliniskt rutinbruk, men Emberton berättade att man numera nästan enbart gör transperineala biopsier vid UCL, eftersom

risken för infektion är betydligt lägre och möjligheten att täcka in apex och de anteriora delarna av körteln betydligt större, än vid transrektala biopsier. Det går utmärkt att ta ett dussin biopsier via perineum i lokalbedövning

(vanligen riktade med bildfusion MRT-ultraljud), men i många situationer söker man på UCL (liksom vid de flesta sjukhus i England) patienten för att ta fler biopsier med en matris.

Sessionen avslutades med att moderatorn, professor Jonas Hugosson, huvudprövare för den genomförda och den pågående screeningstudien i Göteborg – numera även huvudprövare för den europeiska multinationella screeningstudien – drog två patientfall, som de båda andra fick kommentera och diskutera. Inte oväntat valde Henrik Grönberg i första hand att komplettera utredningen med biomarkörer i blodprov, medan Mark Emberton föredrog bilddiagnostik. Kontentan blev till slut att den fortsatta forskningen kommer att ge svar på hur biomarkörer och MRT bäst ska kombineras i klinisk rutin och för screening.

Vi lever utan tvekan i en spännande tid när det gäller utvecklingen av prostatacancerdiagnostiken. Frågan är om dagens kunskapsläge motiverar att vi i Sverige ska införa allmän screening? Socialstyrelsen är i slutfasen av nära två års utredning och räknar med att publicera en remissversion av sina slutsatser strax efter nyår. Kanske de redan då säger ”ja” till ett nationellt screeningprogram för prostatacancer, kanske inte. Själv är jag övertygad om att forskningsframstegen, inte minst de svenska, kommer att förbättra diagnostiken betydligt inom bara några få år. Så även om Socialstyrelsen inte rekommenderar screening redan under 2018, kommer det inte att dröja allt för länge innan vi har ett nationellt screeningprogram för prostatacancer i Sverige.

Jävsdeklaration: Inga jäv för den aktuella artikeln.

OLA BRATT, DOCENT, ÖVERLÄKARE, VO UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, OLA.BRATT@VGREGION.SE



FOTO: MAGNUS GOTANDER



”Själv är jag övertygad om att forskningsframstegen, inte minst de svenska, kommer att förbättra diagnostiken betydligt inom bara några få år.”



Kurs

Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Denna kurs arrangeras av Roche (Roche AB och Roche Diagnostics Scandinavia AB)



Ulfunda slott 15 – 16 mars 2018

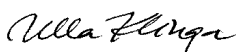
Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor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

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2 000 kronor. Kostnaden för hotellrum inklusive frukost är 1 500 kronor och faktureras av Roche AB samtidigt med deltagaravgiften. Deltagaren bokar och betalar sin resa själv. Roche AB står för alla måltider under utbildningen. Inbjudan med anmälningsblankett är utskickad till berörda kliniker.

Med vänlig hälsning Roche AB



Daniel Tesfa
Medicinsk terapiområdeschef



Ulla Klinga
Medicinsk projektledare

Kursansvariga och föreläsare

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

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

Program torsdag 15 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.30	Molekylär patologi - sekvensering
12.30 – 13.30	Lunch
13.30 – 15.00	B-cellsreceptorn och dess hämmare
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 16.00	BCL2 inhibition
16.00 – 17.00	Nya antikroppar

Program fredag 16 mars

08.30 – 10.00	Proteasomhämmare, imider
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Epigenetik, mTOR-hämmare
12.00 – 13.00	Lunch
13.00 – 14.30	Checkpoint - blockad och nya immunterapier
14.30	Samling och avslut med kaffe

Scientific meeting

Nordic Hematology Debate

Advances in the treatment of Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia and Follicular Lymphoma

8–9 March 2018, Arlanda, Stockholm

A Nordic interactive experience exchange with international experts

This 1.5 day meeting will cover the latest advances in the treatment of Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia and Follicular Lymphoma.

The meeting will consist of state of the art lectures on the latest therapeutic options and experience exchange through an interactively built program with workshops and mingle sessions. After each lecture there will be therapeutic area specific workshops to discuss current treatment practices, complex patient cases and recent clinical study results.

The meeting is targeted towards physicians within hematology and oncology with interest to learn more about Mantle Cell Lymphoma, Indolent Lymphomas and Multiple Myeloma.

After this meeting you will be updated on the current treatment practices of today and also be aware of the latest scientific and clinical advances made in each therapeutic area.

Register online, no later than 14 February 2018

<https://starcite.smarteventcloud.com/hemdeb18>

Janssen contact Caroline Ekholm: phone 08-626 52 52 or e-mail cekhholm@its.jnj.com

We hope that you will find the program interesting and valuable for your daily clinical practice.

Welcome!

Kind regards,

Faculty

Eva Kimby

Ulf-Henrik Mellqvist

Magnus Björkholm

Mats Jerkeman

Agenda

THURSDAY 8 MAR

- 10.30–10.40 **Welcome**
- 10.40–11.30 **Plenary session Multiple Myeloma**
– P Moreau
- 11.30–12.30 **Workshop 1 MM:** – P Moreau
- 12.30–13.30 **Lunch**
- 13.30–14.30 **Workshop 2 MM:** – P Moreau
- 14.30–14.45 **Coffee**
- 14.45–15.45 **Plenary session Mantle Cell Lymphoma**
– S Rule
- 15.45–16.45 **Workshop MCL** – S Rule
- 16.45–17.30 **Meet the experts/networking session**
- 18.30 **Dinner**

FRIDAY 9 MAR

- 08.15–08.30 **Welcome to Day 2**
- 08.30–10.15 **Plenary session Follicular Lymphoma and Waldenström** – A Davies and C Buske
- 10.15–10.45 **Coffee**
- 10.45–11.45 **Workshop Follicular Lymphoma** – A Davies
- 11.45–12.05 **Coffee**
- 12.05–13.05 **Workshop Waldenström** – C Buske
- 13.05–13.15 **Closing remarks**
- 13.15 **Lunch**

An invitation has been sent to all relevant clinics in November, in accordance to LIF rules.

Please remember: it's the delegate's responsibility to inform the employer about participation in the meeting. Travels and accommodation is booked and paid by the participant. Janssen will cover all the meeting costs, including modest meals during the meeting.

Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden
Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden

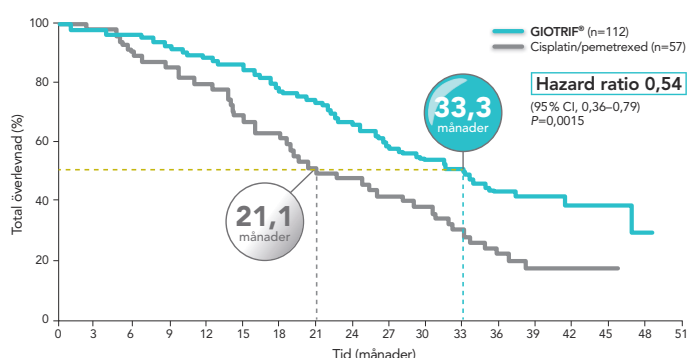
janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

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

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



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



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

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

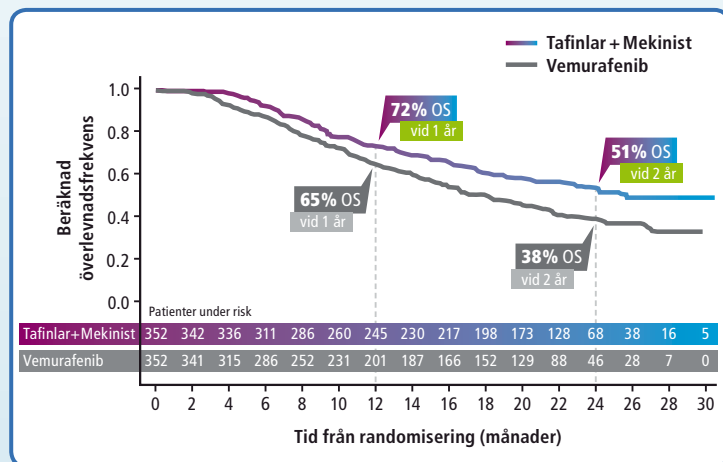
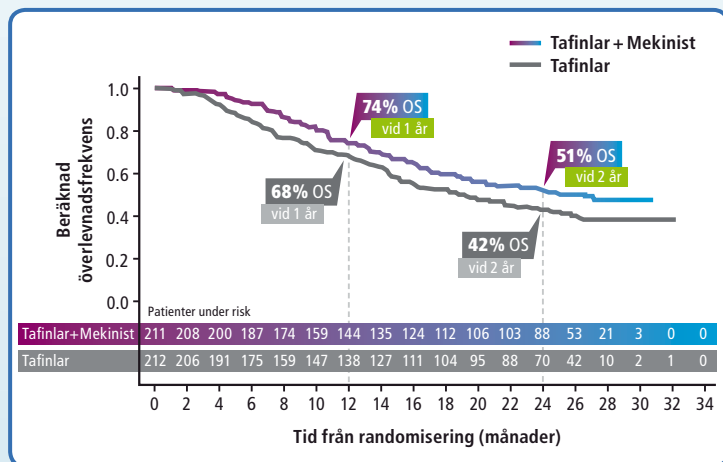
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI samt lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 2017-07-13. För pris och ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 2100.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.

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

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge 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.