

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Möt
Charles Sawyers
– gav råd till unga
**FORSKARE
I SVERIGE**

CDK4-6-HÄMMARE
NYTT GENOMBROT?

Världskonferens om lungcancer:
MOLEKYLÄRBIOLOGISK REVOLUTION

**Tänker helt nytt för att skapa
prostatacentrum i världsklass**

STRATEGIER FÖR HER2-BLOCKAD
i fokus på bröstcancersymposium

**Standardiserade vårdförlopp
gör cancervården mer jämlik**



CABOMETYX® (cabozantinib) tablets

60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX® är den första och enda behandling med signifikant bevisad effekt på PFS, OS samt ORR vid mRCC efter tidigare VEGF-riktad behandling¹

✓ PFS¹
✓ OS¹
✓ ORR¹

ORR = objektiv responsfrekvens, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, RCC = njurcelskancer, VEGF = vaskulär endotelial tillväxtfaktor

1. CABOMETYX® fass.se/produktresumé 2017

Cabometyx (cabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter är ett cytostatikum, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01XE26). **Indikation:** För behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. **Varningar:** Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med cabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörintfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med cabozantinib. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och fall av arteriell tromboembolism har observerats. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med cabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar innan behandlingen initieras måste utredas noggrant innan behandling med cabozantinib inleds. Sårkomplikationer har observerats med cabozantinib. Om möjligt ska behandling med cabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med cabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av cabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få vanlig blodtryckssänkande behandling. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med cabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med cabozantinib. Proteinuri har observerats med cabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med cabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med cabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib och medel som är starka CYP3A4-hämmare. Cabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med cabozantinib. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar cabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar cabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. EF.

▼ 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. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2017-11-09. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. www.cabometyx.se



"Välj forskningsfrågor som du är stolt över!"

Välkommen till 2018 års första utgåva av *Onkologi i Sverige*!

När Charles L. Sawyers på senhösten besökte Stockholm för att ta emot Apotekarsocietets Scheele-pris passade vi förstås på att få en intervju med toppforskaren som vikt sitt liv åt kunskapssökande grundforskning. Under sin vistelse här deltog han i ett seminarium med yngre forskare som fick diskutera sina projekt med sin seniora förebild. Charles Sawyers råd till yngre kollegor lyder: "Välj forskningsområden som du känner dig stolt över att arbeta med. Du ska kunna berätta för din mamma vad du forskar om och hon ska förstå vad du gör och tycka det är ett viktigt arbete". Möt mannen som två gånger tagit grundforskning hela vägen till utveckling av epokgörande cancerläkemedel på sidan 30.

Flera artiklar i det här numret handlar om det viktiga området lungcancer. På sidorna 20-29 kan du ta del av två referat från Världskonferensen om lungcancer i Tokyo. På sidan 14 redogör också forskaren och ST-läkaren Georg Holgersson för hur rutinblodprover kan ge prognostisk information vid icke-småcellig lungcancer.

Vi har även besökt Capio S:t Göran där professor Henrik Grönberg och hans medarbetare "vänder upp- och ned på allt" och bygger upp ett prostatacancercentrum med modern, effektiv vård och korta väntetider. Läs mer om detta pionjärarbete på sidorna 50-58.

Årets första utgåva bjuder på en högintressant artikel om CDK4-6-hämmare, en ny typ av mål-inriktade selektiva läkemedel. Flera studier visar nu att CDK4-6-hämmare som tillägg till endokrin behandling förlänger tiden till sjukdomsprogress för kvinnor med lokalt avancerad och metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer. *Onkologi i Sveriges* Anders Nystrand har intervjuat överläkare Niklas Loman i Skåne – läs mer på sidan 76!

Missa inte heller ett fylligt referat från bröstcancersymposiet "HER2 – state of the art" där fokus ligger på optimala strategier för HER2-blockad. Referatet återfinns på sidorna 64-75.

Nu har jag också glädjen att presentera en ny medlem av redaktionskommittén – docent Anna Dimberg, forskargrupsledare vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi i Uppsala. Hon är cell- och molekylärbiolog och arbetar både med cellodlingsmodeller, experimentella tumörmodeller och analyser av tumörer från patienter. Det långsiktiga målet för forskningen är att kunna modifiera kärlfunktionen i tumören för att öka svaret på cancerterapi och förbättra prognosen för cancerpatienter. Välkommen till *Onkologi i Sverige*!

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

Med hopp om intressant och lärorik läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd



Hans Hägglund
Överläkare, Professor,
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala



Anna Dimberg
Docent och
forskargrundsledare,
Institutionen för immunologi,
genetik och patologi,
Uppsala universitet



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

NY INDIKATION FÖR **ZYTIGA®** (abirateronacetat)
– behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad
hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män
i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT)*¹



ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES^{1,2}

Nu, med ZYTIGA®** för nydiagnostiserad mHSPC, kan du avsevärt förlänga
överlevnaden och fördröja sjukdomsprogression^{1,2}

ZYTIGA®** VID mHSPC GER^{1,2}:

38 % minskad risk för dödsfall jämfört med endast ADT
(HR 0,62; 95 % KI 0,51-0,76; P<0,001)*

18,2 månaders fördröjning till radiografisk progression (>2x) jämfört med endast ADT
(33 månader jämfört med 14,8 månader; HR 0,47; 95 % KI 0,39-0,55; P<0,001)

25,8 månaders fördröjning till PSA-progression (>4x) jämfört med endast ADT
(33,2 månader jämfört med 7,4 månader; HR 0,30; 95 % KI 0,26-0,35; P<0,001)

*Nydiagnostiserad metastaserad hormonkänslig prostatacancer ** plus prednison och androgen deprivationsterapi (ADT) *genomsnittlig total överlevnad uppnåddes inte för ABIRATERON + ADT + PREDNISON

ZYTIGA® (abirateronacetat)

Tablett: ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter, avsett för oralt bruk. Violetta, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "AA" på ena sidan och "500" på andra sidan. Varje tablett innehåller 500 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. **ATC-kod:** L02BX03. ZYTIGA är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och är under förmånsutredning för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter

svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim Vid mHSPC används ZYTIGA med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen. Vid mCRPC används ZYTIGA med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen. **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av produktresumé 2017-11. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

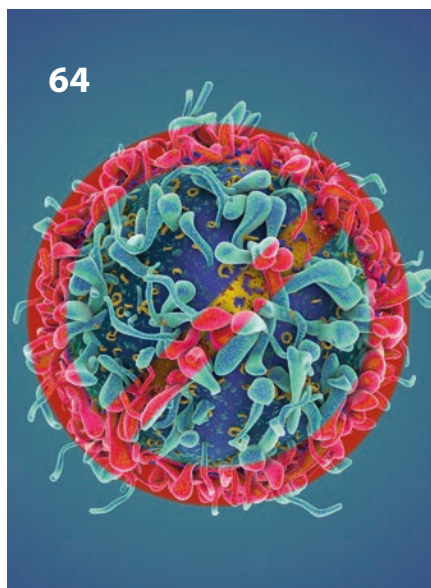
References:

1. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Nov 2017, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.

innehåll



20



64



50



76



48



30

Bröstcancer

Strategier för
HER2-blockad 64
Anders Nystrand

CDK4-6-hämmare
nytt genombrott? 76
Anders Nystrand

ESMO: Framtidens
standardbehandling 38
Elisabet Lidbrink

Forskarporträtt

Charles Sawyers ger
råd till unga kollegor 30
Helene Wallskär

Lungcancer

Prognostiskt värde
i rutinblodprover 14
Georg Holgersson

Tokymöte: Revolution
inom molekylärbiologi 20
Georg Holgersson

Den senaste kunskapen
för och emot screening 26
Jonas Nilsson

Biverkningar

Ny hjälp mot
nagelskador 60
Robert Thomas

RCC i samverkan

SVF leder till en
mer jämlik vård 44
Bo Alm

Kliniken i fokus

Skapar helt nytt
prostatacentrum 50
Helene Wallskär

Reflektion i tiden

Att tolka ett nej
från sin patient 48
Åke André-Sandberg

Utbildning

Liten Myelomskola 85

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

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	Sex Male	Ordering Physician Doctor
FAM Case # T87000000	Additional Recipient Not Given	Specimen Site Liver	Medical Record # 100001	Medical Facility ID # 000001
Specimen ID SID-00001	Pathologist Not Provided	Date of Collection 03 January 2016	Specimen Type Slide	

ABOUT THE TEST: FoundationOne™ is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic alterations within hundreds of cancer-related genes.	PATIENT RESULTS	TUMOR TYPE: LUNG ADENOCARCINOMA
5 genomic alterations 3 therapies associated with potential clinical benefit 0 therapies associated with lack of response 1.8 clinical trials	Genomic Alterations Identified¹ <i>ROS1</i> CD74- <i>ROS1</i> fusion <i>CDKN4</i> amplification <i>MDM2</i> amplification <i>RICTOR</i> amplification <i>APC</i> S688* <i>FGF10</i> amplification	Additional Disease-relevant Genes with No Reportable Alterations Identified¹ <i>EGFR</i> <i>KRAS</i> <i>ALK</i> <i>BRAF</i> <i>MET</i> <i>RET</i> <i>ERBB2</i>

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

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

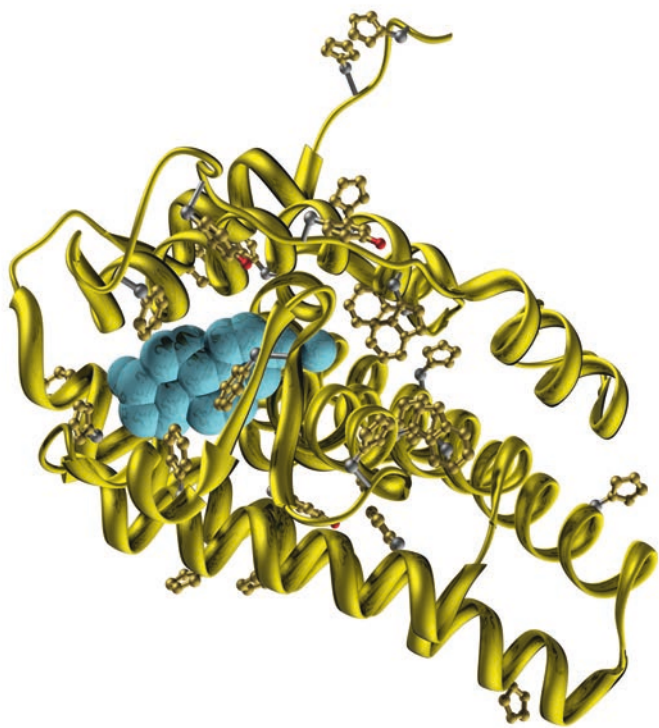
Electronically Signed by Doctor J. Smith, M.D., Medical Director | CLIA Number: 2200277531 | 28 January 2016 30 January 2016
FoundationOne Medicine, Inc. | 550 211 Street, 21st Floor, Cambridge, MA 02141 | 1.888.808.2670

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



Faktor som fördubblar risken för att dö i bröstcancer identifierad

Forskare vid Karolinska Institutet har upptäckt att risken att dö av bröstcancer är dubbelt så stor för patienter med hög heterogenitet av östrogenreceptorn inom en och samma tumör jämfört med patienter med låg heterogenitet. Studien, som publiceras i Journal of the National Cancer Institute, visar också att den ökade risken att dö på 25 års sikt är oberoende av andra kända tumörmarkörer och gäller även vid så kallad Luminal A bröstcancersubtyp med generellt god prognos.

Den vanligaste formen av bröstcancer är östrogenreceptorpositiv, så kallad hormonkänslig bröstcancer. Det innebär att tumören är beroende av det kvinnliga könshormonet östrogen för att kunna växa. Den som får den här sortens bröstcancer har en kvarstående långsiktig risk att dö i sin cancer. Det är även känt att östrogenreceptorn kan ändras när en bröstcancertumör sprider sig, vilket påverkar överlevnaden. Varför det är så vet inte forskarna, men en möjlig förklaring är att det inom en och samma tumör finns tumörceller med varierande grad av uttryck av östrogenreceptorn, vilket kallas för intra-tumör heterogenitet.

I den aktuella studien frågade sig svenska och amerikanska forskare om bröstcancerpatienter med hög heterogenitet av östrogenreceptorn inom sin bröstcancertumör har en ökad långsiktig risk att dö av bröstcancer. För att svara på det undersökte forskarna hur det hade gått för 593 patienter i en klinisk studie, som antingen hade fått tamoxifenbehandling alternativt ingen systemisk behandling alls efter operation. Samtliga hade fått diagnosen östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter klimakteriet och insjuknat någon gång mellan 1976 och 1990.

– Vår studie visar att patienter med hög intra-tumör heterogenitet av östrogenreceptorn hade dubbelt så stor risk att dö på 25 års sikt jämfört med de patienter som hade låg heterogenitet. Detta oavsett om de hade fått tamoxifenbehandling eller inte och oberoende av de andra kända tumörmarkörerna, säger Linda Lindström, forskare vid institutionen för biovetenskaper och näringslära på Karolinska Institutet.

Källa: Karolinska Institutet

Livmoderhalscancer förebyggs bättre med nytt vårdprogram

Fler och fler unga kvinnor drabbas av livmoderhalscancer i Dalarna. Den 17 januari började ett nytt nationellt vårdprogram för livmoderhalscancerprevention att gälla som ska förebygga sjukdomen. – Det största skälet till att vi så snabbt som möjligt vill införa det nya vårdprogrammet är att vi vill vända den här trenden, säger Hanna Sahlgren, specialistläkare inom gynekologi och medicinskt ansvarig för cellprovtagningsverksamheten på Kvinnokliniken i Dalarna.

Alla kvinnor i åldern 23 till 49 år kallas vart tredje år till gynekologisk cellprovtagning. Kvinnor i åldern 50–64 år kallas vart sjunde år, då risken att drabbas av livmoderhalscancer minskar med stigande ålder. Om man behandlats för cellförändringar kan man fortsätta att bli kallad även efter 64 års ålder.

Den 17 januari 2018 introducerade Landstinget Dalarna ett nytt nationellt vårdprogram för screening av livmoderhalscancer, framtaget på uppdrag av Socialstyrelsen. Den största förändringen består i att cellprover från kvinnor som är 30 år eller äldre primärt kommer att analyseras för HPV-virus. Cellprover från kvinnor mellan 23 och 30 kommer som tidigare främst att analyseras för cytologi (cellförändringar). Vid första provet efter 40 sker dock en dubbelanalys – då man söker både efter HPV-virus och cellförändringar. Provtagningen i sig är oförändrad, det rör sig fortfarande om ett vanligt cellprov som är ett enkelt och smärtfritt test. En annan förändring är att den övre screeningåldern höjs från 60 till 64 år.

Sedan årsskiftet är också den gynekologiska cellprovtagningen inom screeningprogrammet avgiftsfri.

Källa: Landstinget Dalarna



FDA godkänner Perjeta vid tidig HER2-positiv bröstcancer

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har med extra skyndsamhet beslutat att godkänna kombinationen av läkemedlen Perjeta, Herceptin och cytostatika som behandling efter kirurgi för tidig HER2-positiv bröstcancer med hög risk för återfall.

Till grund för beslutet ligger en studie (APHINITY) med 4 805 patienter varav 72 från sex svenska sjukhus. Huvudsyftet var att undersöka om behandling med Perjeta (pertuzumab) i kombination med dagens standardbehandling (Herceptin plus cytostatika) efter operation kan minska risken för återfall i sjukdom eller död (invasiv sjukdomsfri överlevnad). Resultaten efter tre års uppföljning visar en relativ minskning med 19 procent jämfört med standardbehandling.

Kombinationen är redan godkänd som neoadjuvant behandling (före kirurgi) vid tidig HER2-positiv bröstcancer i mer än 85 länder, däribland inom EU. Det FDA nu beslutat om är att indikationen ska utvidgas även till adjuvant behandling (efter kirurgi) i USA.

Källa: Roche



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;

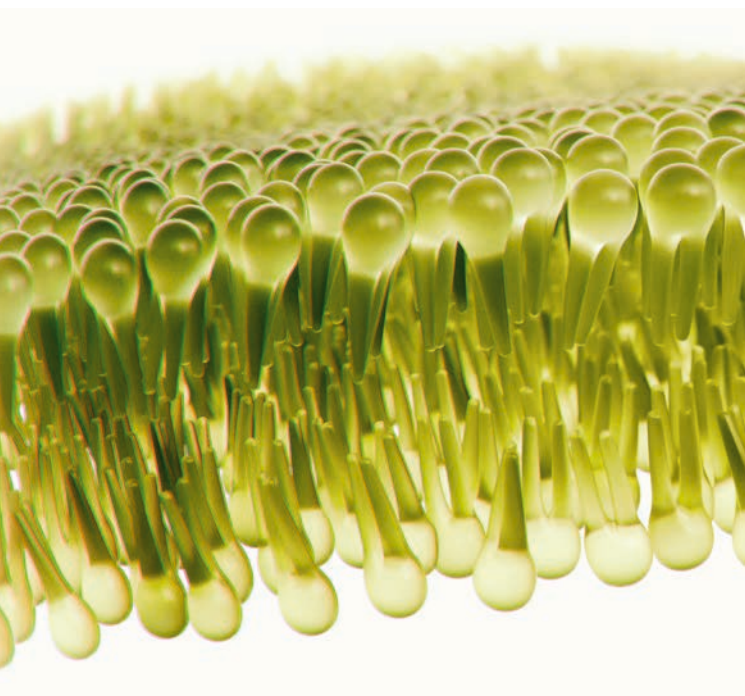
- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

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.



Flygande membranprotein hjälp i utveckling av cancerläkemedel

Forskare vid Karolinska Institutet har i samarbete med flera andra universitet hittat ett nytt sätt att stänga av specifika enzymer för att förhindra celledelning. Metoden, som publiceras i tidskriften *Cell Chemical Biology*, kan användas som en strategi för att bekämpa cancer.

Att stänga av enzymer som är viktiga för överlevnaden hos växande celler är en lovande strategi för att bekämpa cancer. Men för att kunna stänga av ett specifikt enzym bland tusentals i kroppen måste läkemedlet utformas så att det passar exakt där det ska verka. Detta är särskilt svårt för proteiner som sitter i cellmembranet eftersom de endast är funktionella när de är på plats och ofta är omöjliga att studera utan sin cellulära omgivning.

I en studie som publicerats i *Cell Chemical Biology* använder forskare vid Karolinska Institutet, KTH, Uppsala universitet och University of Oxford en ny strategi för att undersöka hur anticancerläkemedel binder till membranproteinet dehydroorotatdehydrogenas (DHODH), en ny mål molekyl för cancerbehandling.

Sir David Lanes och Sonia Láins forskargrupper vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi vid Karolinska Institutet har använt en form av masspektrometri, där ett protein tas från sin normala omgivning och accelereras i en vakuumkammare. Genom att mäta hur lång tid det tar för proteinet att flyga genom kammaren kan dess exakta vikt bestämmas. Vikten kan i sin tur skvallra om ifall proteinet bundit till en annan molekyl och i så fall vilken. Forskarna använde denna väldigt precisa "molekylvåg" för att se hur läkemedelsmolekyler och lipider, där de senare utgör byggstenarna till cellens membran, binder till DHODH.

– Vi såg att en av de läkemedelsmolekyler vi testade tycktes binda bättre till enzymet i närvaro av lipid-liknande molekyler, säger Michael Landreh vid Karolinska Institutet.

Forskarna fann också att DHODH binder en särskild lipid som finns i mitokondriernas så kallade respiratory chain complex, cellens "kraftverk".

– Det innebär att enzymet kan använda speciella lipider för att finna sin rätta plats på membranet, förklarar Michael Landreh.

Källa: Karolinska Institutet

HLF-genen skyddar blodstamceller

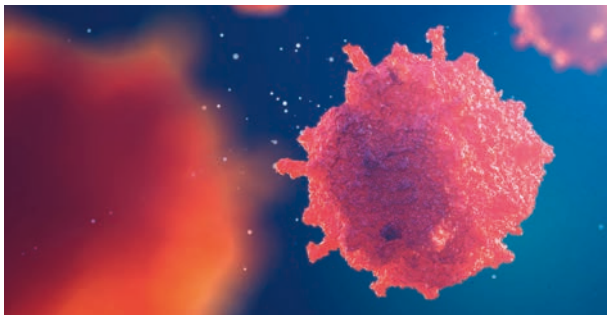
HLF-genen är nödvändig för att hålla våra blodstamceller i ett vilande stadium, något som är avgörande för att säkerställa normal blodproduktion. Det visar en ny forskningsstudie från Lunds universitet som publicerats i *Cell Reports*.

– Studien bekräftar flera tidigare studier som visar på HLF-genens betydelse vid blodbildning, säger Mattias Magnusson som lett den aktuella studien. Resultaten kan ha viktiga tillämpningar för benmärgstransplantationer, såväl som för att förstå hur leukemi utvecklas.

Att kunna upprätthålla blodproduktionen, särskilt vid skada, cellgiftsbehandling eller en transplantation, är beroende av ett begränsat antal stamceller som finns i benmärgen. Dessa blodstamceller har den unika kapaciteten att kopiera sig själva och kunna producera alla våra olika typer av blodceller. Men för att säkerställa livslångt underhåll av normal blodstamcellsfunktion, hålls de flesta blodstamceller i ett vilande tillstånd. Detta skyddar dem mot utmattning och yttre påverkan. Blodstamcellerna kan dock snabbt rekryteras för att rekonstruera blodsystemet vid trauma, varefter de återvänder till sitt viloläge.

– Att identifiera de faktorer som styr blodstamcellerna ger kunskap om processer som vi kan påverka för att kunna föröka stamcellerna utanför kroppen. Detta har länge varit ett av de stora målen inom blodstamcellsområdet då det skulle öka möjligheter till blodstamcellstransplantation vid till exempel brist på stamceller eller donatorer. Dessutom ökar vi vår förståelse över hur leukemi uppstår, förklarar forskaren Mattias Magnusson, som lett studien vid Lunds universitet.

Källa: Lunds Universitet



Nytt sätt att stoppa tillväxt av bröstcancerceller

Ett internationellt forskarlag lett från Karolinska Institutet och Science for Life Laboratory har hittat ett nytt sätt att förhindra tillväxt av bröstcancerceller. I studien, som publiceras i *Nature Communications*, visar forskarna hur man kan strypa cancercellernas energiproduktion. Forskarna hoppas att upptäckten kan leda till nya sätt att behandla bröstcancer och andra typer av cancer i framtiden.

I den aktuella studien bekräftade forskarna att hormondrivna bröstcancerceller får energi för att föröka sig från ett nyupptäckt protein, NUDT5. Proteinets finns i cellkärnan där det ger energi till att uttrycka generna som driver cancers tillväxt.

I nästa steg utvecklade de en småmolekyl som kunde blockera proteinet NUDT5, och på så vis strypa cancers energiproduktion. I experiment med bröstcancerceller i provrör lyckades de stoppa tillväxten genom att behandla dem med den nya hämmaren.

Syftet med projektet var från början att försöka förstå vilken biologisk funktion proteinet NUDT5 har i kroppens celler. Målet är nu att ta projektet till kliniska studier på patienter och förhoppningsvis hela vägen till en ny cancerbehandling.

Källa: Karolinska Institutet

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 brentuximab vedotin
- 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)



Utbildning och inkomst avgör om kvinnor lämnar cellprov

Bilden av att utlandsfödda kvinnor i Sverige oftare uteblir från gynekologisk cellprovskontroll behöver nyanseras. En studie från Sahlgrenska akademien, publicerad i tidskriften PLOS One, klargör att utlandsfödda kvinnor deltar i samma utsträckning som svenskfödda med motsvarande utbildningsnivå och inkomst.

– Här blev vi överraskade. Skillnaden i deltagande försvann för stora invandrargrupper, exempelvis från Mellanöstern och Latinamerika, när kvinnor med samma socioekonomiska ställning jämfördes med svenskfödda, säger Björn Strander, gynekolog och huvudansvarig forskare i studien.

– För övriga invandrargrupper, exempelvis från Europa, minskade skillnaden väsentligt. Det kan innebära att skillnaderna i deltagande inte beror så mycket på kultur och språkförståelse som man kanske har trott, utan att det är social ojämlikhet som är främsta orsaken, säger han.

I Sverige erbjuds kvinnor regelbundet gynekologisk cellprovskontroll i syfte att tidigt hitta och åtgärda cellförändringar som kan leda till livmoderhalscancer. Den organiserade screeningen har pågått sedan 60-talet och lett till en kraftig minskning av antalet cancerfall.

I den aktuella studien undersöks bakgrundsfaktorer hos kvinnor i Sverige som valt att delta i kontrollerna, respektive utebli. Studien är den största i sitt slag i världen, med samlade registerdata om totalt 581 008 kvinnor. Den har gjorts i samarbete med forskare vid Karolinska Institutet.

Källa: Sahlgrenska Akademien

BRO blir Bröstcancerförbundet

Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, BRO, heter från och med 1 januari 2018 Bröstcancerförbundet. Sveriges enda ideella patientorganisation som fokuserar enbart på bröstcancer har därmed bytt namn men behåller sitt unika uppdrag.

Visionen är att ingen ska drabbas av bröstcancer. Vi har, tillsammans med våra lokalföreningar, arbetat för bröstcancerberörda i 35 år. Men mycket finns kvar att göra. Behovet av Bröstcancerförbundet är fortfarande stort.

– Bröstcancer är den vanligaste formen av cancer hos kvinnor i Sverige – varje timme får en kvinna sin bröstcancerdiagnos. Bröstcancerförbundet arbetar därför fokuserat vidare med uppdraget att alla i Sverige ska ha rätt till bästa kända bröstcancervård, säger Bröstcancerförbundets nytilträdde ordförande Susanne Dieroff Hay.

Det nya namnet förtydligar och stärker Bröstcancerförbundets ställning som Sveriges enda patientorganisation med bröstcancer i fokus. Nystarten öppnar upp för många spännande möjligheter under 2018 och framåt.

Källa: Bröstcancerförbundet

120 miljoner till barncancerforskning

I Barncancerfondens höstutlysning 2017 delas totalt 120 miljoner kronor ut till 92 olika projekt runt om i landet. Flest anslag går till Karolinska Institutet i Stockholm där forskare i 41 olika projekt får dela på 46 miljoner kronor.

– Barncancerfondens vision är att utrota barncancer och för att lyckas måste forskningen fortsätta drivas framåt. Idag överlever 80 procent av de barn som insjuknar i cancer, men 80 procent räcker inte. Genom de anslag som våra forskningsnämnder nu har beviljat kan forskare över hela landet bedriva sitt viktiga arbete och förbättra chanserna för de barn som drabbas, säger Kerstin Sollerbrant, forskningschef på Barncancerfonden.

Några av de lärosäten som får störst del av forskningsmedlen är Lunds universitet med 20 miljoner, och Uppsala universitet med drygt 15 miljoner. Karolinska Institutet har dock flest forskare som beviljats anslag, totalt 46 miljoner kronor.

På KI får bland andra Hong Qian, senior forskare, anslag för sitt forskningsprojekt om benmärgsmiljöns delaktighet i utveckling och behandlingssvar av myeloisk leukemi.

Hennes forskargrupp letar efter nya sätt att komma åt cancerceller som kan finnas kvar efter cellgiftsbehandling och öka risken för återfall. Trots att dagens behandlingar mot leukemi har förbättrat prognosen för akut myeloisk leukemi (AML) hos barn avsevärt, kan de inte helt utrota cancercellerna. De så kallade leukemiska stamcellerna gömmer sig framförallt i benmärgen och skyddas från cellgiftsbehandlingen av den omkringliggande benmärgsstrukturen, vilken utgörs av olika blodstamceller som producerar ämnen som är viktiga för bildandet av olika blodceller.

Källa: Barncancerfonden



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

En ny studie visar att vanliga rutinblodprover som Hb, LPK och TPK kan ge prognostisk vägledning vid behandling av icke-småcellig lungcancer, NSCLC. Mot bakgrund av att behandling av avancerad NSCLC är associerat med många biverkningar är prognostiska faktorer i denna situation viktiga när beslut om behandlingsstrategin ska fattas. Att använda vanliga rutinblodprover som prognostiska faktorer har också den fördelen att de är lättillgängliga och inte kräver dyra eller tidskrävande analyser. Det skriver **Georg Holgersson** vid Uppsala universitet och Gävle sjukhus i en sammanfattning av de studieresultat som han nyligen disputerat på.

Vanliga rutinblodprover kan ge prognostisk information vid **icke-småcellig lungcancer**

Lungcancer är den cancersjukdom med högst mortalitet i såväl Sverige som resten av världen. I Sverige dör närmare 4 000 människor varje år av lungcancer¹. Lungcancer delas utifrån histologi in i två huvudtyper, småcellig lungcancer (SCLC) och icke-



småcellig lungcancer (NSCLC) där NSCLC är vanligast och står för ca 80 procent av alla lungcancerfall. Prognosen vid NSCLC är dålig med en femårsöverlevnad på ca 15–20 procent för alla sjukdomsstadier tillsammans². Detta beror till stor del på att över 75 procent av patienterna diagnostiseras i ett sent sjukdomsstadium där cancer inte är tillgänglig för kirurgi. Om sjukdomen är inoperabel men inte fjärrmetastaserad är strålbehandling, med eller utan tillägg av cytostatika, den enda möjligheten till kurativt syftande behandling. Dock är prognosen med denna behandling ändå relativt dålig med en femårsöverlevnad på ca 15 procent². Dessutom är behandlingen förenad med en risk för allvarliga biverkningar i form av strålningorsakad pneumonit och esofagit, som i vissa fall kan vara livshotande. Hos patienter som får återfall i NSCLC efter tidigare behandling är prognosen mycket dålig, även om det på senare år tillkommit många lovande nya preparat som kan användas i en recidivsituation. För att kunna anpassa behandlingsstrategin vid NSCLC finns ett behov av att hitta prognostiska faktorer som ger information angående patientens förväntade överlevnad. Förutom TNM-stadium, är patientens performance status den mest etablerade prognostiska faktorn vid NSCLC³. Dock finns det betydliga variationer i prognos även hos patienter inom samma stadium och performance status varför behovet av ytterligare prognostiska faktorer är stort. Studier av kliniska prognostiska faktorer vid NSCLC som ålder, kön, histologi, m.m. har påvisat vissa samband med överlevnad, men resultaten har inte varit helt

samstämmiga. På senare år har intresset för den prognostiska betydelsen hos vanliga rutinblodprover vid NSCLC ökat. Få studier har gjorts specifikt på prognostiska faktorer hos patienter som strålbehandlats för NSCLC eller hos patienter som fått återfall i sjukdomen.

TPK före behandling, erhållen behandling utöver strålbehandling samt tidpunkter för recidiv och dödsfall. Sammanlagt inhämtades data från 1 146 patienter. Eventuella samband mellan tumörhistologi samt blodprovsvärden för hemoglobin, leukocyter och trombocyter vid behandlingsstart och patienter-

”För att kunna anpassa behandlingsstrategin vid NSCLC finns ett behov av att hitta prognostiska faktorer som ger information angående patientens förväntade överlevnad.”

DOKTORSAVHANDLING OM PROGNOSTISKA FAKTORER

Avhandlingen ”Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)” försvarades vid en offentlig disputation den 27 oktober 2017 vid Medicinska fakulteten, Uppsala universitet. Syftet med avhandlingen var att undersöka den prognostiska betydelsen av tumörhistologi samt blodprovsvärden för hemoglobin (Hb), leukocyter (LPK) och trombocyter (TPK) vid NSCLC. Detta gjordes genom en manuell insamling av data från patientjournaler hos de patienter som genomgick kurativt syftande strålbehandling (definierat som minst 50 Gy) mot NSCLC under åren 1990–2000 i Sverige. Dessa journaldata innehöll bland annat information om patienternas kön och ålder, tumörhistologi, TNM-stadium, blodprovsvärden för Hb, LPK och

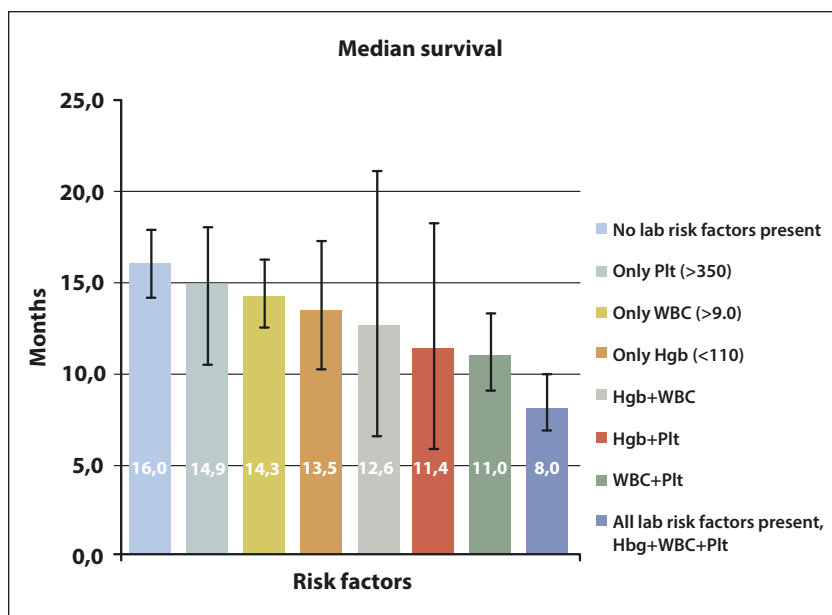
nas överlevnad undersökts med hjälp av univariata och multivariata statistiska analyser. Dessa resultat har sedan testats retrospektivt på ett patientmaterial (n=222) som genomgått kombinerad strål- och cytostatikabehandling mot NSCLC i botande syfte inom ramen för två fas 2-studier (RAKET och Satellite) som genomfördes i Sverige under åren 2002–2007^{4, 5}. Resultaten testades även retrospektivt på ett patientmaterial (n=99) som har genomgått palliativ behandling med docetaxel eller IGF 1R-moduleraren AXL1717 mot återfall av NSCLC inom ramen för en multicentrisk fas 2-studie (AXL003) som genomfördes i Östeuropa under åren 2011–2013⁶.

SÅ SER RESULTATEN UT

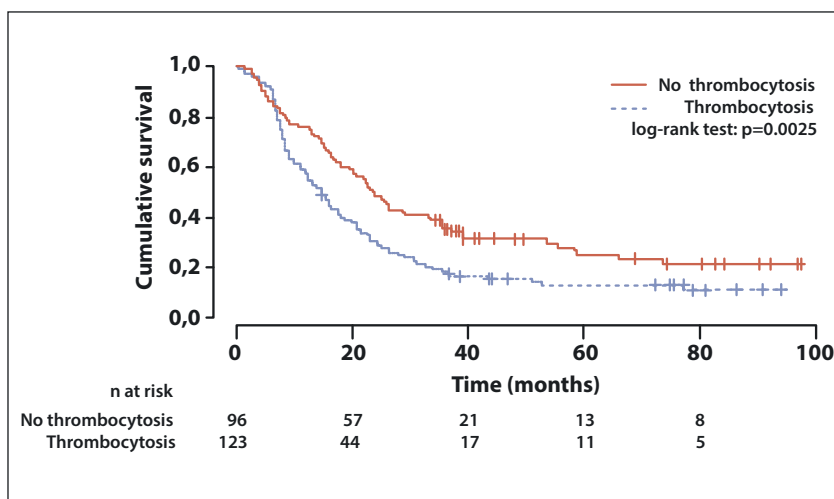
Resultaten som presenterades i avhandlingen visade att hos patienterna som

Blodprovsvärde	Medianöverlevnad i månader (95% kofdensintervall)	p-värde
Hb < 110 g/l	11.2 (9.6–13.1)	
Hb ≥ 110 g/l	14.5 (13.4–15.4)	0.0032
LPK > 9.0 x 10 ⁹ /l	11.6 (10.8–13.6)	
LPK ≤ 9.0 x 10 ⁹ /l	15.4 (14.0–17.0)	p < 0.0001
TPK > 350 x 10 ⁹ /l	11.2 (10.0–12.7)	
TPK ≤ 350 x 10 ⁹ /l	14.9 (13.9–16.4)	p < 0.0001

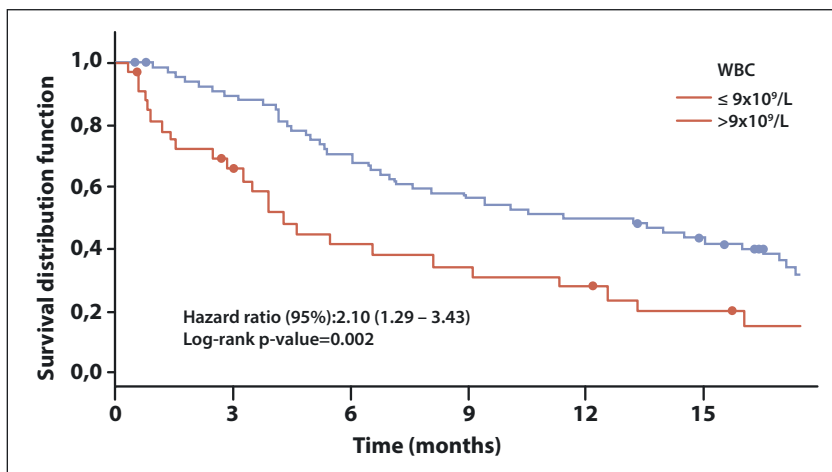
Tabell 1. Medianöverlevnad vid olika värden på Hb, LPK och TPK hos patienter som behandlats med kurativt syftande strålbehandling. mellan 1990–2000



Figur 1. Medianöverlevnad i månader vid normala och olika kombinationer av avvikande blodprovsvärden hos patienter som behandlats med kurativt syftande strålbehandling mellan 1990–2000.



Figur 2. Överlevnad med och utan trombocytos hos patienter som behandlades med kurativt syftande radiokemoterapi inom ramen för RAKET/Satellite.



Figur 3. Överlevnad med och utan leukocytos hos patienter som behandlades med kurativt syftande radiokemoterapi inom ramen för AXL003.

strålbehandlades mot NSCLC i kurativt syfte under åren 1990–2000 var anemi (definierat som Hb < 110 g/L), leukocytos (LPK >9.0 x10⁹/L) och trombocytos (TPK >350 x10⁹/L) associerat med signifikant kortare överlevnad (Tabell 1). Detta gällde både i univariat analys och i multivariat analys där faktorer som ålder, kön, stadium och övrig behandling i tillägg till strålbehandling togs med i beräkningarna. Patienter med normala värden på Hb, LPK och TPK hade en medianöverlevnad på 16,0 månader medan patienter med ett eller flera avvikande blodprovsvärden hade kortare överlevnad. Kortast överlevnad, 8,0 månader, hade patienter med samtidig anemi, leukocytos och trombocytos (Figur 1).

Vid analys av RAKET/Satellite-materialet visade det sig att trombocytos hade störst betydelse för prognosen hos dessa patienter (Figur 2). Trombocytos var den enda undersökta prognostiska faktorn utöver performance status som hade betydelse för överlevnaden i både univariat och multivariat analys. Vid analys av AXL003-materialet visade det sig att leukocytos hade störst betydelse för prognosen hos dessa patienter (Figur 3). Leukocytos var den enda undersökta prognostiska faktorn som hade betydelse för överlevnaden i både univariat och multivariat analys, där bland annat performance status ingick.

TOLKNING AV RESULTATEN

Anemi har tidigare associerats med dålig prognos vid strålbehandling av ett flertal tumorsorter, bland annat NSCLC⁷. Detta har tolkats som sekundärt till hypoxi som leder till minskat antal fria syreradikaler i tumören som behövs för att uppnå fullgod effekt av såväl cytostatika som strålbehandling. Leukocytos hos cancerpatienter orsakas vanligen av infektion, kortisonbehandling eller metastasering i benmärgen. Det kan dock även föreligga utan tydlig bakomliggande orsak som ett så kallat paraneoplastiskt fenomen som orsakas av cytokinproduktion hos tumören. Denna cytokinproduktion har associerats med en högre aggressivitet hos tumören och därmed sämre prognos⁸. I denna avhandling blev den prognostiska betydelsen av leukocytos tydligast för

"Att använda vanliga rutinblodprover som prognostiska faktorer har också den fördelen att de är lättillgängliga och inte kräver dyra eller tidskrävande analyser."

patienterna med återfall av NSCLC, det vill säga de med mest avancerad sjukdom, vilket kan tyda på att betydelsen av leukocytyt för prognosen ökar med ökad tumörbörda. Även trombocytyt kan orsakas av cytokinproduktion i tumören vilket kan vara ett tecken på en mer aggressiv sjukdom. Tidigare studier har även visat att trombocytyt kan påverka blodkärlsendotelet på ett sådant sätt att det kan leda till ökad hematogen spridning av cancer-celler⁹. Att den försämrade prognosen hos patienter med trombocytyt sågs tydligast hos patienter med lokalt avancerad sjukdom skulle därmed kunna bero på att det då förelåg metastasering som inte syntes radiologiskt.

Sammanfattningsvis visar resultaten från avhandlingen att vanliga rutinblodprover (Hb, LPK och TPK) kan ge prognostisk vägledning vid behandling av NSCLC. Med tanke på att behandling av avancerad NSCLC är associerat med många biverkningar är prognostiska faktorer i denna situation viktiga när beslut om behandlingsstrategin ska fattas. Att använda vanliga rutinblodprover som prognostiska faktorer har också den fördelen att de är lättillgängliga och inte kräver dyra eller tidskrävande analyser. Genom att utnyttja avvikande blodprovsvärden i kombination med etablerade prognostiska faktorer, som TNM-stadium och performance status kan välvägdade beslut fattas avseende om behandlingsstrategin ska vara aggressiv med sjukdomsbot som målsättning alternativt mer palliativt inriktad. Tidigare studier har visat en förbättrad överlevnad hos patienter med metastaserad NSCLC där tidig anslutning till palliativt vårdteam har kombinerats

med onkologisk behandling¹⁰. Genom att ha tillgång till en större arsenal av prognostiska faktorer kan det bli lättare för den behandlande läkaren att ta beslut om när patienten bör erbjudas denna typ av palliativa insatser.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer.,
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015.,
3. Cuyun Carter G, Barrett AM, Kaye JA, Liepa AM, Winfree KB, John WJ: A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer management and research* 6, 437-449 (2014).
4. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A et al.: How to improve loco-regional control in stages IIIa-b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 65(1), 62-67 (2009).
5. Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H et al.: Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite--a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 71(2), 166-172 (2011).
6. Bergqvist M, Holgersson G, Bondarenko I et al.: Phase II randomized study of the IGF-1R pathway modulator AXL1717 compared to docetaxel in patients with previously treated, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 1-7 (2016).

7. Wilhelm R, Kovacs G, Heinrichsohn D, Galalae R, Kimmig B: [Survival of exclusively irradiated patients with NSCLC. Significance of pretherapeutic hemoglobin level]. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 174(3), 128-132 (1998).

8. Maione P, Rossi A, Di Maio M, Gridelli C: Tumor-related leucocytosis and chemotherapy-induced neutropenia: linked or independent prognostic factors for advanced non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 66(1), 8-14 (2009).

9. Mehta P: Potential role of platelets in the pathogenesis of tumor metastasis. *Blood* 63(1), 55-63 (1984).

10. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 363(8), 733-742 (2010).



GEORG HOLGERSSON, PHD, ST-LÄKARE VID SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET
GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



OPDIVO är ett av NT-rådets rekommenderade förstahandsval vid 2L NSCLC¹

OPDIVO VID NSCLC AV SKIVEPITELTYP 2L

- Rekommenderat som ett av förstahandsvalen vid NSCLC av skivepiteltyp¹
- Nästan tre gånger bättre överlevnad jämfört med docetaxel (HR 0,62 (95% CI: 0,47–0,80))²
- Inget krav för test för PD-L1¹

OPDIVO VID NSCLC AV ICKE-SKIVEPITELTYP 2L

- Rekommenderat som ett av förstahandsvalen vid NSCLC av icke-skivepiteltyp vid PD-L1 $\geq 1\%$ ¹
- Ööverträffad medianöverlevnad med 17,7 månader³

HÖGSTA BETYG FÖR OPDIVO I ESMO-MCBS⁴

- Rekommenderat i ESMO Guidelines⁵ och högsta poäng i ESMO-MCBS

¹ <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/>

² Borghai *et al.*, ASCO 2016: Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses.

³ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39. Supplementary appendix.

⁴ N.I. Cherny *et al.* *Annals of Oncology* 26: 1547-1573, 2015.

⁵ Novello *et al.* Metastatic non-small-cell-lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5):v1-v27, 2016.

▼ 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. Den första dosen med enbart nivolumab ska ges 3 veckor efter den sista dosen med kombinationen nivolumab och ipilimumab. **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 och totalöverlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabelt 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 kont-

inuerligt (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 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. Baserad på produktresumé: 19 oktober 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE OKTOBER 2017 15065E17PR02933-01

OPDIVO®
(nivolumab)



Lungcancermötet i Tokyo visar på en **molekylärbiologisk**

Den molekylärbiologiska revolutionen för patienter med lungcancer fortsätter. De små men värdefulla steg som tas varje år börjar nu att få efterverkningar i den vardagliga behandlingen av dessa patienter. Det är mycket uppmuntrande, skriver ST-läkaren **Georg Holgersson** och hans medarbetare vid Gävle sjukhus.

Behandlingen av patienter med icke-småcellig lungcancer har under de senaste åren genomgått revolutionerande förändringar. Behandling för dessa patienter inkluderar nu både genetiska analyser och "targeted therapies" likväl som underhållsbehandling efter första linjens cytostatikabehandling för patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer. Immunmodulerande behandling har i studie efter studie visat på förlängd överlevnad och har etablerat sig som en av behandlingsmodaliteterna vid icke-småcellig lungcancer och data från second line-studier med nivolumab har nu påvisat en tre-årsöverlevnad på 16 procent vilket är ett stort steg framåt för denna drabbade patientgrupp.

The background of the page features a large, abstract, blue molecular or network structure. It consists of numerous small dots connected by thin lines, forming a complex, branching pattern that resembles a DNA helix or a protein structure. The color is a vibrant blue, and the overall effect is one of scientific complexity and innovation.

revolution

Behandling med immunmodulerande terapi kräver analyser av tumöruttrycket av PD-L1 innan behandling med någon av de dominerande preparaten Opdivo (nivolumab) alternativt Keytruda (pertruzumab) kan introduceras. Det föreligger dock frågetecken gällande vilka antikroppar som ska användas samt om det går att standardisera uttrycket. Med syfte att undersöka detta har ett flertal forskare gått samman och bildat blueprint phase II consortium där det även finns svenskt deltagande via Johan Botling i Uppsala. I detta samarbetsprojekt eftergranskar man uttrycket av PD-L1 baserat på tillgängliga kliniska studier. Vid konferensen i Tokyo redovisades resultatet från detta projekt och man fann en relativt god överensstämmelse med tumöruttrycket av PD-L1 och de olika immunhistokemiska markörerna. Däremot förefaller cytologiska preparat mer osäkert och där skiljde sig de olika granskarna åt gällande kvantifiering av uttrycket (PL 03.03 - Blueprint 2: PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life, Clinical Samples.) (ID 7836)).



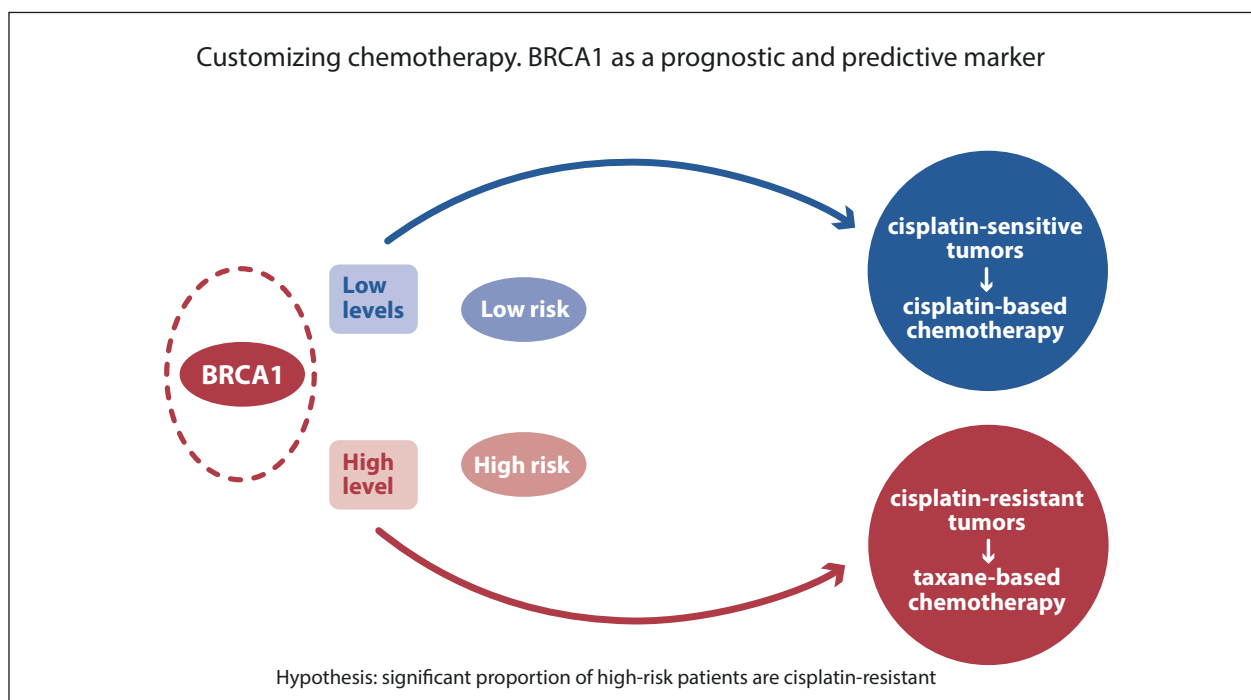
Standardbehandling vid lokalt avancerad icke-operabel NSCLC hos patienter med gott performance status är radio-kemoterapi. PACIFIC-studien är en randomiserad dubbel-blind fas III-studie som jämför PD-L1-hämmaren durvalumab med placebo som konsolideringsbehandling efter behandling av stadium III NSCLC med platinum-baserad radiokemoterapi, utan tecken till progress efter genomgången behandling. I den initiala studien som presenterades i New England Journal of Medicine 2017 inkluderades 713 patienter och randomiserades i 2:1 förhållande (det vill säga 473 erhöill aktiv behandling och 236 placebo). Behandlingen bestod av Durvalumab 10 mg/kg varannan vecka under 1 år alternativt placebo enligt studieprotokoll.

Studien har visat att patienter som har fått durvalumab har haft en median-PFS på 16,8 månader (95 % CI, 13,0 – 18,1) att jämföra med 5,6 månader (95 % CI 4,6 - 7,8) för placebo ($p < 0,001$). Biverkningarna har varit på ungefär samma nivå med grad 3-4 adverse events hos 29,9 % i durvalumab-armen och 26,1 % i placebo-armen.

Under konferensen (abstrakt PL 02.02 - Patient-Reported Outcomes with Durvalumab after Chemoradiation in Locally Advanced, Unresectable NSCLC: Data from PACIFIC) presenterades även data angående livskvalitet och fysisk funktionsförmåga som rapporterats av patienterna själva vid baseline samt regelbundet under en uppföljningstid på 48 veckor. Dessa data visade inga signifikanta skillnader mellan durvalumab-gruppen och placebo-gruppen vid baseline. Vidare sågs ingen försämring av livskvalitet eller fysisk funktionsförmåga för någon av grupperna under uppföljningstiden och de förändringar som sågs var minimala. Tillsammans med de data för effekt och toxicitet som redan presenterats förefaller denna behandlingskombination vara av intresse för den här patientgruppen.

BRCA1 och BRCA2 är två tumor suppressor-gener som kodar för proteiner som är inblandade i reparation av dubbelsträngade DNA-skador. Nedärvda mutationer i dessa gener är bland annat associerat med en kraftigt förhöjd risk för kvinnor att utveckla bröstcancer. Man har tidigare kunnat påvisa att tumörceller med höga nivåer av BRCA1 är mer resistent mot cisplatin och i teorin skulle patienter med högt BRCA1-uttryck därmed kunna ha större nytta av behandling med docetaxel.

SCAT-studien (Figur 1) är en randomiserad fas III-studie som har undersökt om det går att anpassa adjuvant cytostatikabehandling efter radikal kirurgi av Igll-positiv (pN1 eller pN2) NSCLC utifrån BRCA1-uttryck i tumören. Patienterna randomiserades till antingen en kontrollarm där de behandlades med docetaxel/cisplatin eller till en studiearm där patienter med lågt BRCA-uttryck behandlades med cisplatin/gemcitabin, patienter med intermediärt BRCA-uttryck behandlades med cisplatin/docetaxel och patienter med högt BRCA-uttryck behandlades med enbart docetaxel (Figur 2).



Figur 1: Rationalen bakom SCAT-studien.

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 RESPONSFREKVENNS
I DIREKT JÄMFÖRANDE
STUDIE (ENDEAVOR)¹**

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

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

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

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

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

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

Kyprolis®
(carfilzomib)

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

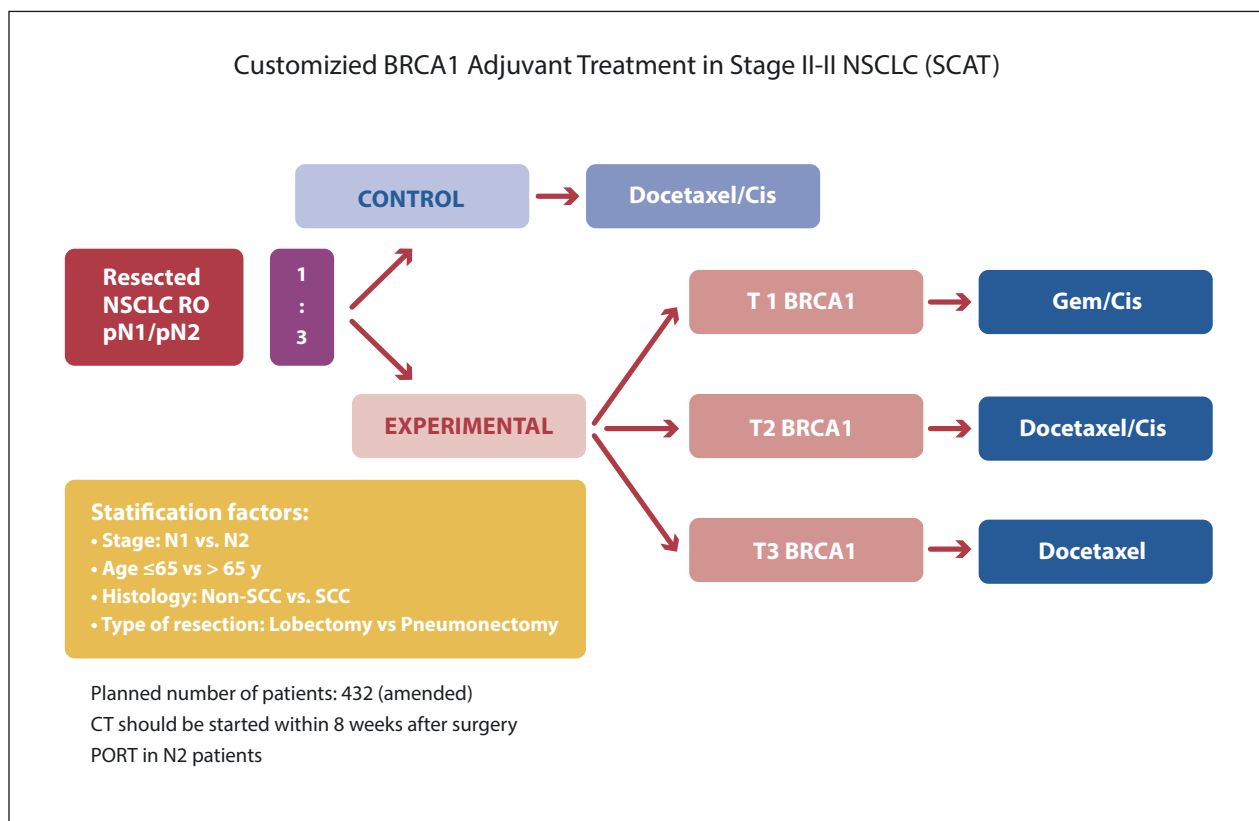
Referenser: **1)** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen december 2016, www.fass.se.

3) [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

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

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0417-047885



Figur 2: Flödesschema som visar SCAT-studiens upplägg.

Resultaten visade att det inte förelåg någon signifikant skillnad med avseende på OS mellan studiearmen och kontrollarmen (HR 0,95; 95 % CI 0,68–1,29). Patienterna med lågt BRCA1-uttryck hade längre medianöverlevnad (74 månader) än patienterna i kontrollarmen (40,1 månader). Dessa data talar för att högt BRCA1-uttryck är en ogynnsam prognostisk faktor och att det kan vara en värdefull stratifieringsvariabel i framtida kliniska studier (PL 02.04 - SCAT

Ph III Trial: Adjuvant CT Based on BRCA1 Levels in NS-CLC N+ Resected Patients. Final Survival Results a Spanish Lung Cancer Group Trial. (ID 9523))

Avslutningsvis fortsätter den molekylärbiologiska revolutionen för patienter med lungcancer och de sammantagna små men värdefulla steg som tas varje år börjar nu att få efterverkningar i den vardagliga behandlingen av dessa patienter, vilket är mycket uppmuntrande.

GEORG HOLGERSSON, PHD, ST-LÄKARE VID SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE Sjukhus och forskare vid Institutionen för Immunologi, Genetik och Patologi, Uppsala Universitet
 GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



JONAS NILSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION OCH DIAGNOSTIK, SEKTIONEN FÖR BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, CFUG GÄVLE Sjukhus, Doktorand vid Institutionen för Strålningsvetenskaper Umeå Universitet,
 JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE Sjukhus, Docent Institutionen för Immunologi, Patologi Genetik, Uppsala Universitet,
 STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE



MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE Sjukhus, Adjungerad professor Institutionen för Strålningsvetenskaper Umeå Universitet,
 MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



Varuby nu inom förmånen¹

rolapitant



**TLV-
beslut**

Varuby tabletter minskar risken för cytostatikautlöst illamående och kräkning i den fördröjda fasen vid högemetogen eller måttligt emetogen cytostatikabehandling hos vuxna.² Varuby är en NK₁-receptorantagonist och ges som del av en kombinationsbehandling.² En dos Varuby på dag 1, från cykel 1.²



▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Varuby (rolapitant), 90 mg filmdragerade tabletter, R, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, övriga antiemetika, ATC-kod: A04AD14 **Indikation:** Förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar i samband med starkt eller måttligt emetogen cytostatikabehandling hos vuxna. Varuby ges som del av en kombinationsbehandling. **Dosering:** Varuby administreras som del av en behandling tillsammans med dexametason och en 5-HT₃-receptorantagonist. 180 mg (två tabletter) administreras inom 2 timmar före varje cytostatikabehandling, men högst varannan vecka. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Kombination med johannesört. **Varning och försiktighet:** Rekommenderas ej till patienter som behöver kontinuerlig administrering av starka eller måttliga enzyminducerare. Kombination med annan NK₁-receptorantagonist rekommenderas ej. Varuby har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter användning av rolapitant. **MAH:** TESARO UK LIMITED, 55 Baker Street, London W1U 7EU, Storbritannien, contact-ukinor@tesarobio.com **Baserad på produktresumé från 2017-04.** För fullständig förskrivarinformation och pris se fass.se.

Referenser: 1. TLV beslut 1564/2017, 2017-10-26. 2. Varuby (rolapitant) produktresumé, www.fass.se.

Sweden job code: 2018C/ROL_0283SV | Date of preparation: January 2018



TESARO UK, Ireland and Nordics
+44 1753 910 322



För och emot screening

– rapport om senaste kunskapen från världskonferensen i Japan

När man vet att lungcancer globalt sett är den dödligaste cancerformen – bör det då inte vara en god idé att införa screeningprogram?

Frågan är långtifrån så enkel. Här redogör **Jonas Nilsson**, ST-läkare i Gävle och doktorand vid Umeå universitet, för det aktuella forskningsläget och vad som talar för och emot screening för lungcancer. Tillsammans med sina kollegor ger han också en översikt av lungnoduli-guidelines, något som avhandlades vid WCLC, World Conference on Lung cancer i Yokohama och Tokyo i oktober 2017.

Lungcancer är den dödligaste cancertypen globalt sett.¹ I Sverige utgör lungcancer den femte vanligaste cancertypen, men den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken.² I USA dör omkring 160 000 patienter varje år till följd av lungcancer, vilket utgör omkring en tredjedel av alla cancerrelaterade dödsfall.¹ Idag är endast omkring 20 procent av alla nydiagnostiserade lungcancerpatienter i begränsat stadium I/II, vilket bidrar till en låg femårsöverlevnad (cirka 15 procent). Därför torde tidig upptäckt vara prognostiskt gynnsamt hos dessa patienter.³ Det har dock under flera decennier varit tveksamma resultat kring huruvida lungcancerscreening bör implementeras eller ej. År 2011 presenterades data från en stor amerikansk prospektiv studie (The National Lung Screening Trial, NLST) som inkluderade över 53 000 högriskpatienter till årlig screening med lågdos-DT (datortomografi) eller konventionell lungröntgen (frontal- och sidoprojektion) under tre konsekutiva år. Uppföljande data om lungcancerdiagnos- och lungcancerrelaterad död samlades in fram till och med 2009. Antalet positiva fynd var 24,2 procent med lågdos-DT och 6,9 procent med konventionell lungröntgen. Antalet falskt positiva fynd var 96,4 procent samt 94,5 procent med lågdos-DT respektive konventionell lungröntgen. Det förelåg dock en relativ mortalitetsreduktion i lungcancer hos högriskpatienter på cirka 20 procent med lågdos-DT jämfört med konventionell lungröntgen.⁴

Utöver detta genomfördes en omfattande litteraturgenomgång inom lungcancerscreening av Moyer et al. på uppdrag av U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) där man konkluderade att det förelåg stöd för årlig lungcancerscreening med lågdos-DT hos patienter mellan 55 och 80 år som hade rökt minst 30 paket-år* och fortsatte röka, eller hade slutat för mindre än 15 år sedan, vilket är de nuvarande rekommendationerna i USA.^{1,5} Dessa rekommendationer är dock inte internationellt vedertagna, då man är osäker på för- och nackdelar med ett eventuellt screeningprogram. Exempelvis finns det belägg för att årlig screening med lågdos-DT under långa tidsperioder ger kumulativt höga stråldoser som i sig kan öka risken för utveckling av lungcancer.⁶ Dessutom är det inte helt fastlagt vilken population som är mest lämpad för screening, kostnadseffektiviteten för screening samt hur man bör handlägga eventuella fynd.⁷ Vidare forskning inom detta område anses vara av mycket stort värde och den största pågående studien inom lungcancerscreening är Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON-trial) som utförs i Nederländerna och Belgien. På världskongressen i lungcancer (IASLC World Conference on Lung Cancer) i Yokohama/Tokyo i oktober 2017 presenterades data från knappt 16 000 individer som randomiserades till screening eller inte (1:1), där individerna i screeningprogrammet genomgick DT vid baseline, efter 1, 2, samt 2,5 år. Den kumulativa upptäckten

för lungcancer





av lungcancer i screening-populationen var 3,2 procent. Falskt positiva svar efter positiv screening var dock 59,4 procent. Ett intervall på 2,5 år tycks vara för långt då dessa tumörer i större utsträckning uppvisade senare stadium och mindre fördelaktiga histologytyper. I genomsnitt var 69,4 procent av de screeningupptäckta tumörerna i stadium I och 9,8 procent i stadium IIb/IV. Analyser av kontrollgruppen pågår och resultat kommer att presenteras framgent.⁸

GUIDELINES FÖR LUNGNODULI

Vi har inom röntgendisciplinen flertalet aktuella instrument/protokoll för att rekommendera vidare handläggning av nyupptäckta lungenoduli, såsom International Early Lung Cancer Action Program (IELCAP) Protocol, American College of Chest Physicians (ACCP), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Fleischner Society, British Thoracic Society (BTS) och Lung CT screening Reporting and Data System (Lung-RADS). Eftersom det är en prognostisk skillnad om dessa noduli upptäcks incidentellt eller som screening i en högrisk-population så används olika instrument i olika situationer. Fleischner Society guidelines, ACCP och BTS är användbara instrument inom incidentellt upptäckta lungenoduli, där det förstnämnda är det mest ci-

terade och använda instrumentet.⁷ IELCAP Protocol och Lung-RADS hanterar screening-upptäckta lungenoduli. NCCN guidelines hanterar båda grupperna men med olika algoritmer. De flesta instrument baseras på liknande faktorer såsom noduli-storlek, konsistens (attenuering), tillväxthastighet, riskfaktorer hos patienten såsom ålder, rökning, ärftlighet, tidigare cancer etc. Små noduli behöver generellt rutinmässigt inte följas upp (Fleischner Society, IELCAP Protocol & Lung-RADS < 6 mm, NCCN < 4 mm samt ACCP och BTS < 5 mm). Större lungenoduli behöver dock oftast en vidare uppföljning eller utredning, där lungenoduli större än 8 respektive 15 mm i regel nämns som "tröskelvärden".

Nyare instrument som till exempel Brock University Tool använder sig av volumetrisk mätning av noduli samt av modeller för risk-prediktion, för att säkrare kunna bedöma hur dessa noduli ska hanteras. Detta instrument har nyligen implementerats i BTS guidelines.

Vissa instrument såsom Fleischner Society, IELCAP Program och Lung-RADS rekommenderar i huvudsak endast initial uppföljning, medan andra instrument som ACCP, NCCN och BTS även rekommenderar vidare uppföljningsprogram. Exempelvis rekommenderar ACCP uppföljning av delvis solida noduli ≤ 8 mm vid tre konsekutiva tillfällen i upp till 2 år samt årlig uppföljning i upp till ytterligare 3 år om det inte föreligger storleksprogress av förändringen, medan solida noduli < 4 mm inte kräver någon vidare uppföljning överhuvudtaget.

Det finns inget entydigt svar på vilket instrument som tycks vara mest användbart, men man tror sig kunna finslipa och evidens-basera instrumenten när stora mängder data har ackumulerats för analys. Datoriserade program kommer sannolikt kunna hjälpa oss hantera dessa noduli baserat på både radiologisk- och klinisk information framöver.⁹

*** Antal konsumerade paket per dag multiplicerat med antal år som rökare.**

JONAS NILSSON, DOKTORAND PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, ST-LÄKARE RADIOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



GEORG HOLGERSSON, PH D, ST-LÄKARE ONKOLOGISKA KLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS, GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT PÅ INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI & PALLIATIV MEDICIN, GÄVLE SJUKHUS, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE



MICHAEL BERGQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



Referenser

1. Mulshine JL, D'Amico TA. Issues with implementing a high-quality lung cancer screening program. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(5):352-63.
2. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken, Lungcancer. <http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html> 2016.
3. NELSON trial 2017 [Available from: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=636>.
4. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):395-409.
5. Summaries for patients. Screening for lung cancer: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):I-40.
6. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. *Chest*. 2014;145(3):618-24.
7. Uppsala-Örebro RC. Nationellt Vårdprogram Lungcancer 2015 [Available from: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/natvp_lungcancer_2015-03-10.pdf.
8. Koning Hd, editor [ES 02.01] The Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial (NELSON). *World Conference on Lung Cancer; 2017; Yokohama/Tokyo*.
9. Goo JM, editor [MTE 27.02] Pulmonary Nodule Guidelines: How Do We Decide Between the IELCAP, ACCP, NCCN, Fleischner Society, BTS, and Lung-RADS? *World Conference on Lungcancer; 2017; Yokohama/Tokyo*.



– Välj angelägna forskningsfrågor som du känner passion för. Du ska kunna berätta för din mamma vad du forskar om och hon ska förstå vad du gör och tycka det är ett viktigt arbete.

Det rådet ger den framstående cancerforskaren Charles Sawyers till unga forskare i början av karriären. Sitt eget forskarliv har han vigat åt grundforskning som räddar livet på cancerpatienter.

Världsstjärna ger råd till unga forskare:

VÄLJ VIKTIGA FRÅGOR SOM DU ARBETA MED!



Professor Charles L. Sawyers, Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, är världskänd för sitt arbete med att ta nyfikenhetsdriven grundforskning hela vägen fram till utveckling av nya effektiva cancerläkemedel. Han spelade en nyckelroll i

arbetet med tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec), som vid millenniets början kraftfullt förbättrade behandlingsmöjligheterna vid blodcancern kronisk myeloid leukemi. Och när akilleshälen för detta och andra moderna målstyrda cancerläkemedel – resis-

tensutvecklingen – blev tydlig, inrikade han sig på att förstå de molekylära mekanismerna bakom. Vid två tillfällen har Charles Sawyers grundforskning om resistensmekanismer sedan resulterat i nya betydelsefulla läkemedel. Den första gången handlade det



Charles Sawyers berättar att han drivs av viljan att förstå mer om cancersjukdomar. "Det är kunskapssökande för kunskaps-sökandets egen skull och jag är glad över att det är just den typen av forskning som Scheele-priset vill lyfta fram."

KÄNNER DIG STOLT ÖVER ATT

om kronisk myeloisk leukemi och läkemedlet dasatinib (Sprycel). Den andra gången gav sig forskarteamet i kast med prostatacancer och närmare bestämt med resistensproblematiken vid standardbehandlingen med antiandrogener. Resultatet blev läkemedlet en-

zalutamid (Xtandi) som påtagligt har förbättrat prognosen för många män med prostatacancer.

BÄTTRE HA RÄTT ÄN VARA FÖRST

En kulan eftermiddag i november ställer Charles Sawyers vänligt upp på en inter-

vju, trots att han måste vara rejält trött efter att ha flugit till Stockholm under natten och medverkat i ett symposium för unga forskare hela dagen. Han är inbjuden av Apotekarsocieteten som utnämnt honom till 2017 års mottagare av det prestigefyllda Scheelepriset.

Vi är i Apotekarsocietetens snart hundraåriga hus på Norrmalm i Stockholm. Från oljemålningarna och porträttbysten på de mörkpanelade väggarna i det lilla mötesrummet blickar framstående vetenskapsmän från svunna epoker allvarligt ned på oss. Charles Sawyers kommenterar dem inte, men talar desto mer engagerat om det 20-tal unga forskare som han träffat under dagen. Under Apotekarsocietetens Young Scientist Day får inbjudna unga lovande forskare från främst olika svenska universitet möta seniora forskare. De yngre får bland annat berätta om sin forskning i korta posterpresentationer med efterföljande diskussion. Dagen erbjuder också rikliga möjligheter till nätverkande och mer informella diskussioner.

– Det har varit härligt att möta de unga forskarna under så perfekt avspända former. Jag tycker mycket om att interagera med studenter och yngre kollegor och ser det som en viktig del av mitt jobb, säger Charles Sawyers.

Hans eget föredrag under dagens program hade rubriken ”How to succeed in science?” och jag frågar nyfiket vilka råd han tycker är viktigast att ge personer som är i början av sin forskarbana. Hans första svar kommer snabbt: den som vill bli framgångsrik bör välja sina forskningsfrågor noga.

– Det bör vara viktiga frågor som du känner dig stolt över att arbeta med!

Den som är osäker kan fundera över vad mamma skulle anse om valet, tillägger han halvt på skämt och halvt på allvar.

Ett annat råd är att inte låta karriärens och jakten på anslag fördunkla omdömet. Fast Charles Sawyers uttrycker det inte riktigt så. Han säger att man ska vara noggrann och ärlig med sina data.

– Det är bättre att ha rätt än att komma först!

Han rekommenderar också öppenhet mot forskarkollegor och att våga diskutera det egna arbetet med andra redan på ett tidigt stadium i forskningen. Han framhåller att särskilt tidigt i karriären så gör en del tvärtom. De undviker att tala om sitt pågående arbete med andra av rädsla för att ”get scooped”, det vill säga att någon ska stjäla deras idéer och komma före med att publicera resultat.

– Det kan naturligtvis hända, och det har även hänt mig vid något tillfälle, men det är inte vanligt och min erfarenhet är att fördelarna med att vara öppen

mer än väl överväger nackdelarna. Inte minst är det en stor fördel att kunna ta hjälp av kollegors tankar och kunskap i tidiga forskningsfaser, säger han.



”Jag tycker mycket om att interagera med studenter och yngre kollegor och ser det som en viktig del av mitt jobb.”



Ett team från Sveriges Television hinner med en intervju med Charles Sawyers i en paus under symposiet.

Ytterligare ett råd är att det är viktigt för en forskare att vara beredd att lämna sin komfortzon. Att tvinga sig själv att lära sig de nya saker som krävs för att lösa de vetenskapliga frågorna på bästa sätt. Det kan till exempel handla om nya tekniker eller nya medicinska områden.

– De stora viktiga vetenskapliga frågeställningarna kräver ett multidisciplinärt angreppssätt. Därför måste en

forskare som vill nå resultat ofta både lära sig nya metoder och områden och bygga samarbeten med forskare inom andra fält, säger han.

FORSKNINGSBAS I KLINISKA PROBLEM

Charles Sawyers är läkare, utbildad vid Johns Hopkins School of Medicine i Baltimore. Han var läkarstudent i mitten av 1980-talet då cancerforskningen gjorde stora genombrott med bland an-

nat upptäckten av olika cancertyper. Han fascinerades och lockades av de växande möjligheterna att förstå mekanismerna bakom cancer.

– Jag drivs av viljan att förstå mer och mer om sjukdomen. Det är kunskapssökande för kunskapssökandets egen skull. Och sådan grundforskning är nödvändig för att sedan kunna forskna fram och utveckla läkemedel. Jag är glad över Scheelepriset bland annat för

att jag ser det som ett erkännande av betydelsen av just den typen av forskning, säger han.

Men även om han betonar vikten av fri grundforskning utan krav på omedelbar nyttokoppling, utgår Charles Sawyers forskningsfrågor hela tiden från den kliniska verkligheten. Kontakten med patienter betyder mycket för honom. Ända till för cirka tio år sedan ägnade han fortfarande en del av sin arbetstid åt patientarbete. Numera är han beroende av erfarenheter från kliniskt aktiva kollegor för att hålla kontakt med cancervårdens vardag. Han förklarar att infrastrukturen på Memorial Sloan Kettering Cancer Center underlättar en nära samverkan mellan forskning och klinik.

– Vi är partners, säger han.

Hans kombinerade intresse för grundforskning och kliniskt relevanta problem har präglat många val han gjort under sin karriär.

– Jag fattade redan från början ett strategiskt beslut att arbeta i ett laboratorium med sjukdomsfokus eftersom jag var intresserad av forskning som i förlängningen kan hjälpa cancerpatienter, förklarar han.

Under närmare två decennier arbetade han som läkare och forskare vid University of California. Han var med och revolutionerade behandlingen vid Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myeloid leukemi med hjälp av tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec), som godkändes i USA 2001 och därefter i andra länder. Femårsöverlevnaden i den aktuella patientgruppen förbättrades dramatiskt. Som läkare glädde sig Charles Sawyers åt att tidigare svårt sjuka patienter, ofta jämnåriga med honom själv, plötsligt kunde må bättre igen och slippa tuffa benmärgrsplanter. Men tyvärr utvecklade leukemicellerna i många fall med tiden resistens mot imatinib och patienten försämrades åter.

– Vi upptäckte att hos de flesta patienter uppkom med tiden ytterligare en mutation i BCR-ABL-proteinet, den sjukdomsgen som imatinib blockerar. Mutationen får proteinet att ändra form och hindrar läkemedlet från att fungera, berättar han.

Charles Sawyers och hans team fick fram en ny tyrosinkinashämmare, dasa-

tinib (Sprycel), som blockerade BCR-ABL i denna nya form. Därmed hade läkemedlet effekt på Glivec-resistenta tumörer.

– Kliniska studier med dasatinib startade snabbt, denna gång gjorde vi dem på ett annorlunda sätt. Vi gjorde genetiska studier av varje patient vilket ökade vår kunskap om vilka mutationer varje patient hade. Den kunskapen har förbättrat behandlingen vid kronisk myeloid leukemi genom att vi fått bättre möjligheter att välja behandling och göra en prognos i varje enskilt fall.

”De stora viktiga vetenskapliga frågeställningarna kräver ett multidisciplinärt angreppssätt. Därför måste en forskare som vill nå resultat ofta både lära sig nya metoder och områden och bygga samarbeten med forskare inom andra fält.”

PROSTATACANCER GAV NY UTMANING

Efter denna framgång ville Charles Sawyers och hans medarbetare sätta tändarna i ett nytt viktigt problem.

– Vi sökte en ny utmaning och ville att det skulle vara ett annat resistensproblem, där vi kunde använda det grundläggande tankesätt som vi hade utvecklat i arbetet med kronisk myeloid leukemi, förklarar han.

– Vår nya utmaning blev ett mycket gammalt problem!

Hormonblockerande behandling har under närmare 50 år varit viktig för att hålla sjukdomen i schack hos män med spridd prostatacancer. Men nyttan begränsas av att tumören så småningom slutar svara på antihormonell behandling.

Charles Sawyers och hans medarbetare kartlade mekanismerna bakom även denna resistensutveckling. Ånyo ledde det fram till ett läkemedel som kraftigt förbättrade prognosen för patienter. Forskarteamet utvecklade det antihormonella läkemedlet enzalutamid (Xtandi). Effekten av enzalutamid var så bra att en studie, senare publice-

rad i New England Journal of Medicine, fick avbrytas i förtid. Patienterna som fått placebo erbjöds även de enzalutamid. Substansen godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten 2012 och senare av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Överlevnaden har förbättrats för många män med prostatacancer.

– Jag känner stor ödmjukhet och glädje inför det, säger han.

Forskarna vid Charles Sawyers laboratorium fortsätter nu att studera resistensmekanismerna vid prostatacancer,

bland annat kartlägger de resistensutveckling mot enzalutamid. Kanske leder det åter fram till nya läkemedel.

FRAMTIDEN LIGGER I KOMBINATIONER

Läkemedelsresistens är i fokus även för en stor satsning från Apotekarsocieteten. Under minst två år planerar Apotekarsocieteten att arbeta för att öka och sprida kunskap om läkemedelsresistens ur ett brett perspektiv. Det handlar inte bara om antibiotikaresistens utan även om bland annat resistensproblematiken inom cancerterapi. Charles Sawyers anser att detta är ett mycket klokt initiativ, både därför att resistensfrågor hör till de viktigaste globala hälsofrågorna och för att resistensforskare inom olika medicinska områden kan lära mycket av varandra.

Själv publicerade han, tillsammans med infektionsläkaren och -forskaren Michael S. Glickman, redan 2012 en analys i Cell som handlade om just detta. Författarna belyser likheter och skillnader mellan resistensproblemen på infektions- respektive cancerområdet. De diskuterar även hur lärdomarna

KEYTRUDA[®]

(pembrolizumab)

FRÅN FORSKNING TILL VERKLIGHET

BESLUT FRÅN NT-RÅDET: KEYTRUDA REKOMMENDERAS SOM FÖRSTAHANDSVAL VID FÖLJANDE INDIKATIONER^{2,3}:



KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som 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



KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för 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.

KEYTRUDA har i kliniska studier visat signifikant bättre 1-års överlevnad än standardbehandling* hos patienter vid ovanstående indikationer... med var tredje veckas dosering

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmannas 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, Rx, EF. SPC 08/2017

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom.
- metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC 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.
- 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.
- lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.
- lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte är lämpade för platinabaserad kemoterapi.

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 förekommer under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopater.
- Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent.

• Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid:

- immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer
- varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopater som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter.
- Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi och partiella krampanfall som uppstått hos patient med inflammatoriska foci i hjärnparenkymet.
- Fall av graft-versus-host disease (GVHD) och hepatisk venös ocklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter med cHL som genomgått allogent hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgängliga, 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 förskrivarformationen och behandlings-riktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

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

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

För fullständig information se www.fass.se

* Docetaxel eller platinabaserad kemoterapi.



MSD

INVENTING FOR LIFE

MSD Oncology

msd.se 08-5781 35 00

Reference: 1. KEYTRUDA SPC aug 2017 2. janusinfo.se, NT-rek april 2017 3. janusinfo.se, NT-rek april 2017
Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.
All rights reserved. 09-18-ONCO-1230891-0000 sep 2017



Charles Sawyers och Karin Meyer, VD på Apotekarsocieteten, lyssnar på föreläsningarna under symposiet som arrangerats till pristagarens ära.

från kampen mot infektioner kan komma till nytta för att utveckla bättre cancerbehandling.

– De grundläggande mekanismerna vid antibiotikaresistens och resistens mot målstyrda cancerterapi är desamma. Och eftersom forskningen om läkemedelsresistens har kommit längre på infektionsområdet så finns det kunskap därifrån som vi kan dra nytta av när det gäller cancerbehandling, säger Charles Sawyers.

Han pekar på att effektiviteten hos modern behandling av HIV-infektion bygger på en kombination av minst tre läkemedel och att även tuberkulos bekämpas med en kombination av flera läkemedel.

– Jag är övertygad om att det är i kombinationsbehandling som nästa stora framsteg ligger även på cancerområdet, säger han.

En hel del forskning pågår ju också om kombinationer av olika målstyrda

cancerbehandlingar. Charles Sawyers framhåller att den forskningen måste göras så strategiskt som möjligt:

– Eftersom det redan finns en bra bit över tio godkända målstyrda läkemedel så finns det alldeles för många möjliga kombinationer att testa. Vi måste låta den vetenskapliga kunskapen om resistensmekanismerna tala om för oss vilka kombinationer vi ska satsa på att pröva.

För att kombinationsbehandlingar ska få genomslag och uppnå sin potential behöver, anser Charles Sawyers, också vissa synsätt förändras. Det handlar främst om synen på biverkningar och, i förlängningen av det, viljan att sätta in kombinationsterapi tidigt i sjukdomsförloppet.

För om flera läkemedel kombineras så ökar normalt biverkningarna.

– Men biverkningar behöver inte betyda att behandlingen är dålig. När det gäller kemoterapi accepterar vi i

många fall biverkningar för att effektivt kunna behandla och till och med bota vissa cancersjukdomar genom en kombination av flera preparat.

– På liknande sätt behöver vi lära oss att kombinera målstyrda läkemedel och att hantera de biverkningar som uppstår, för att kunna nå en god handlingseffekt, säger han.

– Med den strategin kommer vi att kunna bekämpa en rad cancersjukdomar så att de inte längre blir dödliga utan i stället kroniska tillstånd som man kan leva ett bra liv med. Vi har goda möjligheter att nå dit – jag är optimistisk!

HELENE WALLSKÄR



FOTO: BOSSE JOHANSSON



Bra för patienten – bra för vården

Pamorelin (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad. Det 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 är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer.

Pamorelin är även indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox och symtomlindring vid endometrios. Pamorelin 22,5 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox (CPP) hos barn från 2 års ålder med en debut av CPP före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar.

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 oupptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enskilda fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullarkompression 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-intervall, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iaktas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia. 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 femurepify kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2017-07-10. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Intressant ny kunskap om vad som i bröstcancer vården

Årets ESMO-möte hölls i Madrid i september i härligt väder och lagom värme. Madrid har mycket att erbjuda både för den nöjeslystne och för den kulturhungerige i den mån man får någon tid över under en späckad konferens, konstaterar överläkare **Elisabet Lidbrink** som här refererar senaste nytt från flera intressanta symposier om bröstcancer.



kan bli framtidens standard

Ett stort plus i Madrid är den utmärkta tunnelbanan som med all sina linjer tar en snabbt till olika intressanta och vackra platser – även till konferensanläggningen. Lunchmaten i konferenscentret var dock inget att jubla över – lång kö och dyr och dålig mat.

EARLY BREAST CANCER-SYMPOSIUM

I symposiet om ”Early breast cancer” fanns mycket av intresse. Resultat av den neoadjuvanta studien UNICANCER NEOPAL presenterades av Paul H Cottu, Institute Curie, Paris. Kombinationen letrozole och palbociclib jämfördes mot EC gånger tre följt av docetaxel gånger tre vid neoadjuvant behandling av luminal A N+ och luminal B bröstcancer. Studiemedicineringen med palbociclib och letrozole (P+L) var mer tolerabel än kemoterapi (EC+Doc). Två av 53 med P+L avbröt behandlingen på grund av toxicitet, motsvarande siffra för de med kemoterapi var sju av 53. Primary endpoint var RCB 0-1 (residual cancer burden). Resultatet visade på nästan likvärd men dock ej särskilt bra

effekt av bägge regimerna. Komplet remission RCB 0 sågs bara hos 3,8 procent i L+P och 5,9 procent i kemoarmen. Motsvarande siffror för RBC 1 var 3,85 och 9,8 procent. Ki 67 uppvisade snabbt fall i bägge armarna. Klinisk respons för L+P var högt och likvärdigt med kemoarmen och frekvensen bröstkonserverande kirurgi var lika i bägge armarna.

Hope S. Rope, San Francisco Comprehensive Cancer Center, redogjorde för den neoadjuvanta fas II-studien LO-RELEI där jämförelse mellan letrozol och kombinationen letrozol plus taseslib (P13-k-hämmare) utfördes. När ORR utvärderades med magnetkamera fann man en signifikant bättre ORR för kombinationsarmen. Bäst var effekten hos de med PIK3CA MUT. Toxiciteten var låg i bägge armarna. Om taseslib skall få en plats i standardbehandling får kommande studier visa. Biomarkörstudier pågår i studien, ännu ej besvarade.

Den adjuvanta fas III-studien där fulvestrant adderades till anastrozol (GEICAM 2006–10) presenterades. Otillräcklig suppression av östrogenreceptorn (ER) kan vara orsak till resistens mot anastrozole och tillägget av fulvestrant som leder till komplett inhibition av ER förväntas förstärka effekten av anastrozol. Primary endpoint var sjukdomsfri överlevnad hos de som fick enbart anastrozol i fem år och de som fick anastrozol i fem år och tillägg av fulvestrant i tre år. 872 patienter ingår. Studien fick stängas i förväg 2010 på grund av avsaknad av sponsorfinansiering! Resultaten visade inte på någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad men om resultatet hade blivit annorlunda om man hade fullföljt studien och inkluderat de planerade 2 852 patienterna får vara osagt! Tråkigt när en viktig studie inte kan genomföras på grund av pengabrist!

Miguel Martín från Universidad Complutense Madrid uppdaterade oss om fas III-studien ExteNET. Bakgrunden till studien är önskan att förbättra prognosen för her2-positiv bröstcancer då 15–24 procent av patienterna som trots att de fått adjuvant trastuzumab reciderar efter 8–11 år. I studien undersöks vad tillägget av neratinib åstadkommer för denna patientgrupp. Det är en placebokontrollerad studie där hälften av patienterna fick neratinib i ett år efter avslutad trastuzumabbehandling och hälften fick placebo. Tillägget av neratinib förbättrade signifikant sjukdomsfri överlevnad efter fem år till 90,2 procent jämfört med 87,7 procent HR=0,73 (0,57–0,92) p= 0,008. Effekten var starkast hos patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer där man såg en absolut vinst på 4,4 procent (HR=0,60 P=0,002) Tyvärr kan neratinib ge svår diarré så patienterna måste noggrant övervakas och behandlas för denna komplikation.

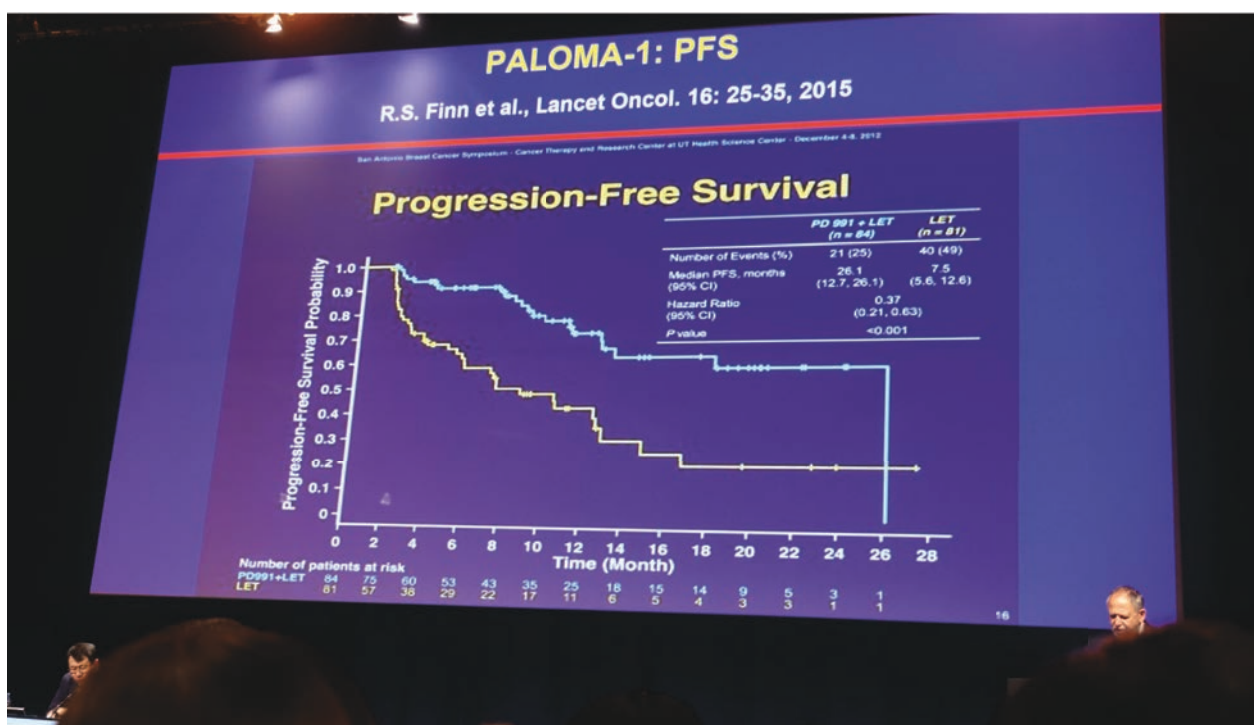
Förhoppning om att MINDACT (EORTC 10041/BIG 3-04)-studien ska hjälpa oss att bättre sortera ut de kvinnor med små körtelnegativa tumörer som verkligen har nytta av kemoterapi i samband med bröstcancer är stor. Studien har pågått länge och nu delgavs vi en del av resultaten presenterade av Konstantinis Tryfonidis från Bryssel. Gränsdragning för att ge kemoterapi till en körtelnegativ bröstcancer ligger vanligen vid 1 cm, det vill säga är tumören mindre så erbjuds inte kemoterapi. I och med den utbredda mamмоgrafiscreeningen i västvärlden diagnostiseras många små

tumörer utan körtelmetastaser. I MINDACT-studien ingår 6 693 kvinnor med bröstcancer där Mammaprint med 70 gensignaturer utförts. Man har sedan jämfört Mammaprint-låg/hög risk med sedvanlig immunohistokemisk riskbedömning. 2 745 av tumörerna bedömdes som lågrisk och 1 806 som högrisk med båda metoderna. Diskrepans där immunohistokemin sagt låg risk och mammaprint hög risk sågs i 592 tumörer och i 1 550 fall visade immunohistokemin hög risk och mammaprint låg risk. Resultaten av studien kan vara vägledande i viss mån. För de med låg risk enligt båda metoderna är risken för återfall oerhört liten och de behöver ingen kemoterapi. För gruppen immunohistokemisk låg och genetisk hög risk blev resultatet så här långt att de tycks ha nytta av kemoterapi (bättre DFS och bättre OS) oavsett om tumören var ER-positiv eller ej. Förhoppningsvis erhåller man säkrare resultat med längre uppföljning av OS.

”I ett så litet land som Sverige är chansen att få neoadjuvuvant behandling markant olika beroende på var du behandlas. Ett ökande intresse för detta sätt att behandla finns dock överallt.”

SYMPOSIUM OM MOLEKYLÄRA TARGETS

Ett symposium handlade om molekylära targets och bröstcancer. Christophe Zielinski från Wien försökte bringa klarhet om vi bättre kan undgå resistens med ökat utnyttjande av molekylära targets. I BELLE-2, en fas III-studie med pan P13k-hämmare buparlisib ingick 1 147 patienter med ER-positiv spridd bröstcancer och som uppvisat progress på en linje kemoterapi och på aromatashämmare. Tillägget av buparlisib ledde till signifikant längre DFS, 6,9 månader jämfört med fem månader med placebo. I den randomiserade placebokontrollerade fas II-studien LOTUS (trippelnegativ spridd bröstcancer) studerades tillägget av ALK-hämmaren ipatasertib till paclitaxel. PFS var 6,2 månader med ipatasertib och 4,9 månader med placebo, signifikant men knappast något att jubla över. För de med PTEN-låga tumörer blev resultatet något bättre. BOLERO-studierna har visat på signifikant värde av tillägg av mTOR-hämmare till aromatshämmare vid spridd hormonreceptorpositiv bröstcancer och är numera en standardbehandling. Störst intresse den senaste tiden har dock tillägget av CDK4/6-hämmare till hormonbehandling rönt. Den stora förlängning av progressionsfri överlevnad man fann vid PALOMA



Här ses den anmärkningsvärt lovande förlängningen av progressionsfri överlevnad som uppnåddes vid PALOMA 1-studien då palbociclib adderades till letrozole.

1-studien där man lade till palbociclib till letrozole var verkligen anmärkningsvärt lovande (se bild ovan). Den studien har följts av många andra både med palbociclib, abemaciclib (MONARCH-studierna) och ribociclib (MONALEESA-studierna). Det råder inte längre någon tvekan om dessa läkemedels värde vid metastatisk bröstcancer. Palbociclib studeras nu i den adjuvanta situationen men resultat från den studien (PALLAS) ligger många år framåt i tiden.

Seock-Ah Im från Seoul gjorde oss nyfikna på en ny lovande antikropp för her2-positiv metastatisk bröstcancer, margetuximab. Den testas nu i fas III-studien SOPHIA där tidigare tungt behandlade patienter randomiseras mellan kemoterapi plus trastuzumab versus kemoterapi plus margetuximab. För övrigt var Seock-Ahs rekommendation mycket bestämd. Her2-testning får aldrig försummas. Första linjens terapi vid denna cancer om den metastaserat är taxaner i kombination med trastuzumab och pertuzumab. För her2 och Er-positiv cancer rekommenderade han trastuzumab plus lapatinib plus aromatashämmare. Vid neoadjuvant behandling taxaner plus dubbelblockad. Efter svikt på trastuzumab ges TDM-1, lapatinib plus capecitabin, capecitabin plus dubbelblockad. Trastuzumab ska alltid behållas vid byte av kemoterapi.

Fabrice Andre, Villejuif, Frankrike, redogjorde för klassifikation av trippelnegativ bröstcancer. Det är viktigt att identifiera de som är BRCA-muterade, det spelar roll för behandlingen. Likaså bör man identifiera subtyperna LAR (klassificeras med gensekventiering) och de TIL-positiva. En del av dessa tumörer är och förblir ”kalla”, det vill säga icke immunogena. En del är immunogena (har TIL) från början) och en del blir immunogena (får TIL) efter behand-

ling. De tumörer som är TIL-positiva primärt och de som blir TIL-positiva efter behandling har mycket god prognos. En önskan finns att identifiera dessa tumörer från början i syfte att inte behandla dem med icke nödvändiga nya droger. Detta kan göras relativt enkelt med en 4 gensignatur och skulle alltså kunna vara av nytta för den enskilda patienten.

NEOADJUVANT BEHANDLING AV BC

Det råder fortfarande många kontroverser om när och hur och till vem neoadjuvant behandling av bröstcancer ska erbjudas. I ett så litet land som Sverige är chansen att få neoadjuvant behandling markant olika beroende på var du behandlas. Ett ökande intresse för detta sätt att behandla finns dock överallt. Kunskap om tumörens biologi ökar med kloka neoadjuvanta studier som ger snabbt besked hur en tumör responderar på en viss terapi. I Sverige har vi de pågående PREDIX-studierna.

I den här sessionen inledde Christoph Thomssen, Martin Luther Universitet Halle, Tyskland, med beskrivning av behandling av luminal bröstcancer. Att luminal A bröstcancer har god prognos är allom givet även om enstaka sena återfall finns. Luminal B betraktas som en ulv i fårakläder med betydligt sämre prognos och därför med utökande indikationer för kemoterapi. PCR (Patologisk komplett remission) vid neoadjuvant behandling enligt GEICAMs publikationer ligger på 8,9 procent (Luminal A) 15,4 procent (Luminal B her2-negativ) och 32,3 procent (Luminal B her2-positiv där trastuzumab givits). Tyskarna var först med det som vi kallar response guided neoadjuvant behandling (Gepar Trio-studien) där behandlingen eskaleras/byts om tu-



Stora torget i Madrid är verkligen stort.

mören inte responderat tillräckligt. I den studien påbörjade man behandling med antracyklin och taxan och efter två kurer bytte man till vinorelbin + capecitabin om ingen respons. Studien visade på en klar nytta med en sådan strategi. I den neoadjuvanta hormonstudien ACOSOGZ1031 har man studerat hur Ki67 sjunkit under den endokrina behandlingen och när den inte sjunkit har man bytt till kemoterapi – också en variant av response guided terapi. Andra möjligheter att öka antalet kompletta responser är att kombinera den endokrina behandlingen med nyare droger som everolimus och palbociclib. Thomssen betonade dock att pCR inte är en adekvat endpoint och att det saknas tillräckligt med data om överlevnad. Slutsatsen blev att fler studier behövs och att målinriktade behandlingar ska integreras i behandlingen.

Andrew Tutt, London, pratade om utmaningarna med neoadjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer (TNBC). Frågor som vi fortfarande inte vet säkert svar på är flera. Hur mycket betyder det för prognosen att uppnå komplett patologisk remission? Ska alla TNBC behandlas med platinium? Ska alla med kvarvarande tumör efter kirurgi fortsätta med kemoterapi? Hjälper PARP-hämmare och i så fall för vem? Från de tyska neoadjuvanta studierna får man delvis svar på frågorna. Gepar Sixto talar för att man bör inkludera carboplatin i behandlingen. Man får signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad (short term) med ökad pCR. I Gepar Octo fann man att veckovis carboplatin och högdos cyclofosamid gav likvärdig pCR. Från CALBG 40603 fann man att tillägg av carboplatin AUC6 till standardkemo ökade antalet pCR med en klar trend för bättre DFS. Frågan om kemoterapi ska ges efter operation om

pCR ej uppnåtts besvaras av en studie av N. Masuda där man fick signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad och survival med tillägg av sex cykler capecitabin. Om detta numera kan kallas standardbehandling i Sverige råder ännu inte konsensus om. En nackdel med fyra och en halv månads kemoterapi efter operation är framför allt att det är tungt för patienten men det finns också en viss oro med att skjuta upp strålbehandlingen med flera månader.

METASTATISK BRÖSTCANCER

Lite nytt om metastatisk bröstcancer bjöd konferensen på. Yeon Hee Park, Samsung Medical Center, Seoul, presenterade en fas II-studie med pan-her 2-inhibitorn pozitinib (NOV 120101-203). I studien ingick tungt behandlade patienter med her2-spridd bröstcancer. I median hade de ingående 102 patienterna erhållit fyra linjers kemoterapi. Progressionsfri överlevnad var 4,04 månader. Överlevnadsdata presenterades ej. Biverkningarna var måttliga framför allt diarré (grad III-IV 14,2 procent) och stomatit (grad III-IV 12,3 procent). Pozitinib testas nu vidare i fas III-studier, sedan får vi se om detta är något som ska ingå i arsenalen mot her2-positiv spridd cancer.

Carmen Criscitiello, Milano, har undersökt gensignaturer för att kunna prediktera behandlingseffekt av neoadjuvant antracyklinbaserad kemoterapi av trippelnegativ bröstcancer (TNBC). Efter kemoterapin estimeras förekomsten av tumörintfiltrerande lymfocyter (TIL) som är associerade till bättre prognos. Med hög förekomst av de fyra gensignaturerna var distanse relapse free survival i det presenterade materialet anmärkningsvärt bättre, HR=2,12 P= 0,016. Overall survival var också signifikant bättre, HR = 2,34 p=0,09. Carmens Criscitiellos slutsatser var bestämda: 4 gensignaturen är en ny prognostisk parameter som möjliggör de patienter med TNBC som har dålig prognos trots gängse standardbehandling och som därför bör testas för nya kommande läkemedel. Framtiden får visa om hon har rätt och om 4 gensignaturanalysen blir standard!

PD 1-hämmaren pembroluzimab har senaste året rönt ett otroligt stort intresse i bröstcancersammanhang och självklart fanns en presentation med här. Sherene Loi från Melbourne redogjorde för Keynote-086-studien. Studien rör TNBC som är spridd. TIL-förekomst är associerat till bättre prognos vid neoadjuvant behandling av TNBC men det finns inte så mycket data om TIL och spridd TNBC. En fråga som man försöker besvara i denna studie är om TIL kan vara en biomarkör för PD1-inhibering. Resultaten var lovande. TIL-nivåerna var signifikant associerade med respons på singelbehandling med pembroluzimab. En procents höjning av TIL gav två procents högre response. TIL-nivåer agerar som surrogat av en preexisterande antitumoral immunitet och kan identifiera patienter med spridd TNBC som har högre chans att respondera på singel pembroluzimab.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÅKARE, PO BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER, SARKOM TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ELISABET.LIDBRINK@SLL.SE



VENCLYXTO® (venetoklax) den första och enda godkända BCL-2-hämmaren för behandling av KLL

SIKTA HÖGT

med VENCLYXTO

- Venclyxto är en BCL-2-hämmare som verkar genom att återställa apoptosen¹⁻⁴
- Venclyxto visar på 79% ORR hos patienter med recidiverande/refraktär KLL och 17p-deletion⁵
- Venclyxto visar på 64% ORR hos patienter som sviktat på en B-cellsreceptorhämmare⁶

Venclyxto uppnådde ORR på 79% (95% CI: 70.5, 86.6, N=107, bedömd av IRC) eller 77% (95% CI: 69.9, 83.5, N=158, bedömd av prövaren) i en enarmad, oblandad fas-II-studie, som genomfördes på flera kliniker, med patienter med recidiverande/refraktär KLL och 17p-deletion. I en andra, pågående, oblandad fas-II-studie, som genomförs på flera kliniker, utvärderas patienter med KLL efter terapivikt på ibrutinib eller idelalisib. I denna studie har Venclyxto uppnått en kombinerad ORR på 64% (95% CI: 51.1, 75.7, N=64).

Referenser: 1. Cory S, et al. Oncogene 2003; 22:8590–8607. 2. Plati J, et al. Integr Biol (Camb) 2011; 3:279–296; 3. Deng J, et al. Cancer Cell 2007; 12:171–185. 4. Certo M, et al. Cancer Cell 2006; 9:351–365. 5. Stilgenbauer S, et al. Lancet Oncology. 2016;17:768-78. 6. Jones J, et al. Abstrakt 637. Presenterat på ASH 2016.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** Venclyxto som monoterapi är indicerat för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare. Venclyxto som monoterapi är indicerat för behandling av KLL hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunterapi. **Dosering:** Startdosen är 20 mg en gång dagligen i 7 dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på 5 veckor, upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg. Behandlingen ska pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar den. **Varningar och försiktighet:** Venclyxto kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dosititeringsfasen på 5 veckor. Venclyxto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 28 april 2017. För fullständig information, se www.fass.se. Det är ännu ej beslutat om Venclyxto kommer ingå i läkemedelsförmånen.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter



●●● RCC i samverkan

"I landstingens rapporter ser man att arbetet med att införa de nya vårdförloppen för året kommit igång snabbare i år än jämfört med tidigare."

CANCERVÅRDEN BLIR MER JÄMLIK MED STANDARDISERADE VÅRDFÖRLOPP

Införandet av standardiserade vårdförlopp (SVF) i cancervården går stadigt framåt. Nu finns vårdförlopp för 28 diagnoser och ytterligare tre ska införas nästa år. Över 100 000 patienter har utretts enligt SVF sedan starten och nära 90 procent av dem är överlag nöjda med sin vårdkontakt. Men hur går det, är alla landsting och regioner igång med alla SVF? Och lyckas vi korta väntetiderna och minska de regionala skillnaderna som det är tänkt? Här ger Regionala cancercentrum i samverkan en övergripande bild av var vi i Sverige står med införandet av den danska modellen med "pakkeforløb".

I mars lämnade alla landsting/regioner in en handlingsplan till socialdepartementet, där de beskrev hur de skulle ta sig an införandet av de tio nya vårdförlopp som ska införas i år. Därmed fick landstingen dela på hälften av de 407 miljoner som regeringen delar ut i år för att stödja införandet av det nya arbetssättet.

För att få ta del av den andra hälften av medlen har varje landsting också svarat upp mot kravet att senast den 1 november lämna in en redovisning av årets arbete. I redovisningen ska det bland annat framgå att de har haft patienter som har utretts enligt de vårdförlopp som införs i år. Baserat på departementets granskning av redovisningarna fattar regeringen beslut om tilldelning av de återstående utvecklingsmedlen.

SNABBARE IGÅNG I ÅR

I landstingens rapporter ser man att arbetet med att införa de nya vårdförlop-

pen för året kommit igång snabbare i år än jämfört med tidigare. Alla landsting och regioner kan därför redovisa SVF-utredda patienter i alla de vårdförlopp som omfattas av kravet på att minst en patient ska ha varit igenom vårdförloppet för att det ska betraktas som infört. Detta är en förutsättning för att landstinget ska få ta del av de statliga medlen. Fyra av årets SVF är undantagna från detta krav (akut lymfatisk leukemi, anal-, penis- och testikelcancer) därför att incidensen är så låg att det inte är sannolikt att alla landsting möter patienter med dessa diagnoser under ett år.

Redovisningarna speglar också att arbetssättet börjar fungera allt smidigare. Vad som fungerar bra och mindre bra varierar dock mycket mellan de olika landstingen.

Flera landsting och regioner nämner undanträngningseffekter i sina rapporter. De har dock svårt att hitta metoder för att kunna fånga detta på ett kvanti-

tativt sätt, så det är svårt att dra några slutsatser av de redogörelser som finns i rapporterna.

KOMPETENSBRIST KÄPPAR I SVF-HJULEN

Flera landsting vittnar om att kompetensförsörjningsbrister lägger hinder i vägen för att de ska lyckas korta de totala väntetiderna. Delar av vårdförloppsprocesserna går dock snabbare än tidigare i flera landsting. Leditiderna för patologin har till exempel minskat i Västra Götaland och Stockholm. Andra landsting lyfter däremot fram patologin som en flaskhals, bland annat på grund av att de saknar personal.

Ett gemensamt problemområde för alla landsting och regioner är enligt deras rapporter att få till en mer tillförlitlig uppföljning av väntetiderna. Det framgår också av den väntetidsredovisning som RCC i samverkan publicerade i början av november. Ett arbete med att kvalitetssäkra data har dock påbörjats i flera landsting, något som det san-

nolikt kommer att fokuseras på ännu mer i hela landet under nästa år.

DUBBELT SÅ MÅNGA SVF-PATIENTER I ÅR

I RCCs uppdrag med satsningen ingår att på nationell nivå följa upp och redovisa antalet patienter som genomgår ett SVF, ledtiderna i vårdförloppen (tiden från välgrundad misstanke om cancer till start av första behandling) samt patienternas upplevelser av sin kontakt med vården.

Under januari till och med september i år har 62 358 patienter utretts enligt SVF. Motsvarande siffra förra året var 27 405. Av dessa har såväl i år som förra året omkring 38 procent fått besked om en cancerdiagnos och startat en behandling (23 430 respektive 10 455 patienter).

– Allt fler cancerpatienter i Sverige får denna av professionen fastställda och likvärdiga utredningsgång. Det gör cancerutredningarna mer jämlika och skapar förutsättningar för att minska skillnaderna över landet både vad gäller väntetider och medicinska resultat. Det menar Helena Brändström, RCCs samordnare för nationella vårdprogram och standardiserade vårdförlopp.

DELVIS OSÄKRA SIFFROR

Precis som landsting och regioner påpekat i sina redovisningar till departementet behöver dock rutinerna och systemen för uppföljning stärkas, så att landstingens redovisningar av ledtiderna kan bli mer enhetliga och jämförbara.

– Än så länge är vi i ett uppbyggnadsskede, så de siffror vi nu publicerat måste tolkas med stor försiktighet, inte minst då man försöker göra jämförelser mellan landstingen, säger Helena Brändström. I Danmark tog det sju år innan de hade byggt upp en tillförlitlig uppföljning, så jämförelsevis går vi faktiskt ganska snabbt framåt.

Helena Brändström menar att landstingen hittills fokuserat på att bygga strukturer, införa det nya arbetssättet och skapa en sammanhållen utredningsprocess som möter patientens be-

hov och förväntningar, och att arbetet nu behöver gå vidare med att säkra kvaliteten i uppföljningssystemen på alla nivåer.

LANDSTINGEN KOMMIT OLIKA LÅNGT

Det ser till exempel olika ut i landstingen om de kan överföra uppföljningsdata automatiskt och i vilken mån de kan fånga data från privata vårdgivare och primärvården. Det innebär bland annat att redovisningen ofta omfattar endast en delmängd av landstingens totala antal genomförda SVF.

Man har även kommit olika långt med att inkludera patienter i SVF, vilket leder till att ledtiderna i statistiken inte återspeglar ledtiderna för alla cancerpatienter inom en viss diagnos.

Det finns också skillnader i landstingens/vårdgivarnas tolkningar av begreppet ”välgrundad misstanke” vilket påverkar vilken tidpunkt som anges som start av vårdförloppet.

”ORÄTTVIS” MEN VIKTIG REDOVISNING

De här förhållandena leder till exempel till att landsting och regioner, som har svårt att fånga mätpunkter i primärvården, startar SVF först en bit in i utredningen. De får då kortare ledtider än de landsting som fått upp bra rutiner och kan fånga mätpunkten redan i primärvården. I statistiken ser det alltså ut som att de som har svårt att rapportera är närmare ledtidsmålen än de som kommit längre med registrering och rapportering.

Efter samråd med landstingen och den nationella expertgruppen för väntetidssatsningen beslutade RCC att publicera statistiken ändå, trots att den är behäftad med en del svagheter.

– Skälet är att vi behöver öka takten i det kvalitetsförbättrande arbetet såväl nationellt som regionalt och lokalt. Med hjälp av statistiken blir det enklare att identifiera vilka insatser som krävs var, menar Helena Brändström. Dessutom finns det sedan länge och från flera håll – inte minst det politiska – en önskan om att vi ska vara så öppna som möjligt med ledtidsrapporteringen.

Hon menar också att den kvalitets-säkring som redan pågår på alla nivåer successivt kommer att förbättra kvaliteten i redovisningen och att det brukar se ut så här när man startar en ny omfattande process med inrapportering av data.

– Det måste få ta tid och det krävs ofta flera insatser parallellt för att kvalitetssäkra data och harmonisera kodning och inrapportering, säger Helena Brändström.

VÄNTETIDERNAS GENERELLT BEKYMME

I landstingens redovisningar framgår det att det ansträngda läge vården befinner sig i när det gäller till exempel tillgång till operationssalar och personal gör det svårt att få ned väntetiderna på ett avgörande sätt, trots att vårdprocesserna har blivit smidigare och mer effektiva.

Standardiserade vårdförlopp förutsätter att samtliga kompetenser som behövs i utredningen finns tillgängliga och att det finns tillgängliga vårdplatser och operationssalar då SVF-patienter ska få sin första behandling. Brister det på dessa punkter är det svårt för landstingen att klara de maximala ledtiderna i vårdförloppen.

– Väntetiderna i vården har blivit ett allt större problem i så gott som hela landet. Även om våra data inte är entydiga ser det ändå ut som att väntetiderna i cancervården inte har försämrats på motsvarande sätt. Nu måste vi intensifiera arbetet för att år 2020 nå målet med att 80 procent av patienterna utreds inom vårdförloppens maxtider, säger Helena Brändström.



BO ALM, KOMMUNIKATIONS-
STRATEG, SKL/RCC I SAMVERKAN,
BO.ALM@SKL.SE



FAKTAUPPGIFTER OCH BAKGRUND:
HELENA BRÄNDSTRÖM

BAKGRUND OCH STATISTIK

- Väntetidsdata för samtliga 28 standardiserade vårdförlopp som införts i cancervården under perioden 2015–2017 finns på cancercentrum.se. (direkt till sidan för väntetidsredovisningen)

- Redovisningen omfattar uppgifter om

- hur många patienter som utretts enligt standardiserat vårdförlopp för respektive diagnos under 2016 och 2017
- hur stor andel av de som utretts enligt SVF som fått en cancerdiagnos och startat en cancerbehandling
- i vilken mån SVF-utredningarna genomförts inom de maximala ledtider som anges i SVF

- Statistiken redovisas på såväl nationell nivå som per region och per landsting.

- Den nationella redovisningen bygger på landstingens inrapportering av data till en databas vid Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och uppdateras löpande i takt med landstingens och regionernas rapportering och korrigering.

- Landsting och regioner har för djupare analyser av ledtiderna i SVF tillgång till mer detaljerad data än vad som presenteras på cancercentrum.se.

- Uppföljning av hur patienterna upplever att utredas för cancermisstanke enligt SVF sker regelbundet via patientenkäter. I den senaste redovisningen av resultaten angav 87 procent av de svarande att de var överlag nöjda med sin kontakt med vården. Mer om patienternas upplevelser återfinns här ([till cancercentrum.se](http://cancercentrum.se))

- Standardiserade vårdförlopp (SVF), som infördes i cancervården under 2015, innebär ett nytt arbetssätt som går ut på att patienter med misstänkt cancer utreds så snabbt som möjligt. Ett standardiserat vårdförlopp startar vid tidpunkten för välgrundad misstanke om cancer och avslutas vid start av första behandling.

- Införandet av SVF ingår i en fyraårig nationell satsning på att korta väntetiderna i cancervården, som finansieras med 500 miljoner om året från staten enligt en överenskommelse mellan regeringen och Sveriges Kommuner och Landsting.



Patientlagen (2014:821) står i 4 kapitlet paragrafen 1 att patientens självbestämmande och integritet ska respekteras. Inom dagens medicinska etik är patientautonomi – självbestämmande – också en av grundpelarna. Därmed borde rubrikens fråga vara enkelt besvarad: den gången patienten säger nej, så menas att det är nej och då skall ett sådant nej respekteras av både juridiska och etiska skäl. Det bör då gälla även patienter med maligna sjukdomar.

Men ... detta är inte sällan ett ytligt sätt att se på en komplicerad fråga och ibland ett uttryck för den värsta sortens etiska lättja, vilket innebär att man döljer sig bakom en vällovlig etisk princip för att slippa egna besvär och att slippa ta obehaglig ställning. När det gäller cancerpatienter finns då många, många besvärliga beslut att ta och att slippa ta något av dessa kan kanske ibland vara en enkel genväg ur ett dilemma.

Den andra ytterligheten i frågan om när patientens nej skall respekteras är att vara patriarkalisk, vilket innebär att man med patientens bästa för ögonen bestämmer över vad denne bör göra. I detta läge anser sig patriarken (ett ord som i detta sammanhang lika väl kunde ersättas med matriarken) veta bäst och patienten behandlas som ett fåvitskt barn som inte riktigt kan ta vara på sig själv. För den starke cancerbehandlaren är detta alltid ett lockande alternativ, som är lätt att försvara för sig själv.

Patienten är alltid i ett förödande kunskapsmässigt underläge, och "nej" kan då egentligen betyda "jag vet inte."

DEN RÄDDA PATIENTEN

När patienten träffar en läkare finns det alltid en viss rädsla nära till hands. Det kan i de enklaste fallen liknas vid när ens bil blir stannad vid en poliskontroll: "Vad skall de kontrollera nu? Har jag gjort något fel?" Hos läkaren kan det dessutom vara betydligt värre; då patienten kliver in till onkologen eller kirurgen finns det oftast något uppenbart skäl: ett subjektivt symptom, en knöl, en kallelse efter en screeningundersökning eller dylikt. I de lägena är det svårt att tänka bort frågan om det rör sig om en cancer och om den i så fall är botbar. Även den vanligen mentalt starke och logiske kan drabbas av det inre mörkret som ger alla de tankefel som en stor rädsla kan ge.

Ibland kan ett "nej" vara ett tecken på försök att fly snarare än ett genomtänkt svar.

DEN TRÖTTA PATIENTEN

En frisk och stark patient är van att fatta beslut om sig och sitt, men även då kan det bli "för mycket" ibland. Livet är fullt av beslut som måste fattas, och de flesta fattas automatiskt och utan större bekymmer. Att fatta beslut om vilket

När är patientens nej

För att kunna hitta den rätta balansen är det viktigt att man söker förstå patientens situation och man skall då särskilt ta hänsyn till rädslan, okunnigheten och tröttheten hos sjuka som kanske är ovana att fatta svåra beslut.

DEN OKUNNIGE PATIENTEN

En specialist i kirurgi eller onkologi har vanligen minst 11 års medicinska studier bakom sig, ibland betydligt mer och alltid med kunskap parad med erfarenhet. Mot detta har patienten ofta inget att sätta emot mer än utsagor i massmedia, samtal med arbetskamrater och vänner och dylikt. Detta innebär att patienten alltid är i ett våldsamt kunskapsunderläge – och det vet och känner han eller hon alltid, alltid till.

Dessutom har inte patienterna kontakter inom sjukvårdsapparaten, kan inte alla våra fina ord, saknar personkännedom och har oftast endast den läkare eller sköterska vederbörande hänvisats till som den som kan frågas. Visserligen finns teoretiskt möjligheten att komma med egna förslag, söka second opinion etc, men risken att förarga sin läkare genom att fråga för mycket eller att ifrågasätta beslut och utsagor är något som de flesta patienter inte tar.

el-bolag och telefonoperatör vi ska använda känns emellertid ibland tröttsamt och vi skjuter gärna upp det till en dag vi har tid och ork. Ju fler beslut vi måste ta, ju större de ter sig och ju tröttare vi är – frisk som sjuk – desto svårare är det att besluta. För exempelvis den cancersjuka finns det nästan alltid både en mental och en fysisk trötthet och då kan "ett beslut till" bli ett för mycket.

Istället för att fatta ett stort och avgörande beslut kan det då bli ett "nej", som egentligen betyder "jag orkar inte just nu!"

PATIENTER OVANA ATT FATTA BESLUT

I läkarrollen ingår att fatta beslut hela tiden. Utan läkarbeslut om vad som skall göras diagnostiskt, vad diagnostiken leder till, vilken terapi som bör väljas och hur den ska utföras – exempelvis – går allt i stå, vilket i sin tur alltid går ut över patienten. Som läkare kan man kosta på sig att inte besluta någon gång, men då blir antingen inget gjort eller tvingar man genom sitt handlande någon annan att fatta besluten.

Så är det emellertid inte för en stor del av våra patienter. Många har haft en position i samhället – särskilt i arbetslivet

– där någon annan sagt vad de ska göra. Med tiden kan det bli en bekväm vana att låta andra bestämma, men det innebär också en ovana vid själva bestämmandet.

Den som inte är van att bestämma, kan i medicinska sammanhang tycka att det är helt omöjligt och svara med ett "nej."

INFORMERADE BESLUT

Mot ovanstående bakgrund vill jag hävda att man som läkare inte har rätt att ta en patients "nej" som ett "slutgiltigt nej" innan man har kunnat säkerställa att patienten vet vad han eller hon säger nej till (detsamma gäller naturligtvis den som säger "ja", eftersom det bara är en fråga om hur man formulerar frågeställningen). Det är en oförlåtlig etisk lättja att låta en patient ta ett dåligt beslut om det baserar sig på okunskap, rädsla eller trötthet. Ju mer avgörande ett beslut är – och sådana finns exempelvis i myckenhet vid varje cancerbehandling – desto viktigare är det att beslutet är "informerat." Detta borde ju vara varje patients ansvar, men i den speciella läkar-patientrelationen gäller inte den enkla logiken. Varje läkare måste se det som en av sina uppgifter att

få patienten att förstå. Således måste läkaren ge patienten – på dennes villkor, inte på läkarens villkor – den information som behövs för att förstå vad en diagnos innebär, vilka alternativ som finns, vilken prognos man kan förvänta och vilka osäkerhetsmarginaler som gäller avseende diagnos, terapi och prognos. Utöver den kunskapen ska patienten sedan lägga sin sociala situation, sin egen livsåskådning och de egna förhoppningarna och först sedan kan patienten möjligen bestämma. Detta är lika komplext som det är viktigt.

Balansgången mellan etisk lättja och patriarkalism är inte enkel, men se den som tecken på en läkares skicklighet och erfarenhet. Den som tänkt igenom situationen och tar sitt ansvar gör det bättre – för patienten! Det är en del av läkekonsten.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG



ett nej?





- Vi vänder upp-och-ned på allt! Så beskriver professor Henrik Grönberg hur han och hans medarbetare bygger upp Prostatacancercentrum vid Capio S:t Görans sjukhus i Stockholm.
- Vi tänker korta väntetiderna och skapa en modern, effektiv prostatacancersjukvård. Då måste man tänka nytt.

*Här pågår ett pionjär-
arbete för att förbättra*

prostata- cancersjukvården

Henrik Grönberg är professor i cancerrapidemiologi vid Karolinska Institutet och chef för onkologisektionen vid Capio S:t Görans sjukhus. Det höga, tegelröda sjukhuskomplexet på Kungsholmen i Stockholm är Sveriges enda privatägda akutsjukhus. Det drivs av vårdkoncernen Capio på uppdrag av Stockholms läns landsting och har trots privat regi inga privatpatienter. Här pågår nu

ett pionjärarbete för att förbättra prostatacancersjukvården. Sjukhusets Bröstcentrum är en förebild, Prostatacancercentrum ska samla all vård som har med prostatacancer att göra – från att undersöka män som är oroliga att ha prostatacancer till högspecialiserad behandling, uppföljning och god rehabilitering.



Välkommen till:

- Kirurgmottagning
- Urologmottagning
- Onkologmottagning
- Prostatacancercentrum



Caphio S:t Görans Sjukhus



Vid Prostatacancercentrum på S:t Görans växer nu en ny modell för prostatacancervård fram.

Liknande centrumbildningar för prostatacancer är på gång även på några andra håll i landet. Vid Caphio S:t Görans startade projektet i början av 2017 och under hösten har redan de första patienterna tagits emot. Uppbyggnaden drivs av en multiprofessionell projektgrupp.

– Vi hoppas kunna utveckla en modell som även andra kan inspireras av, säger Henrik Grönberg, som leder Prostatacancercentrum.

Den gråkalla tisdagsmorgon sent i november som Onkologi i Sverige besöker S:t Görans sjukhus, är det dags för

veckomöte i projektet. Femton kvinnor och män samlas i ett fönsterlöst mötesrum. Runt det avlånga bordet finns stor kompetens samlad. Här sitter onkologer, urologer, onkologisjuksköterskor, urologisjuksköterskor, enhetschefer, projektledare och IT-systemförvaltare.

Diskussionen är livlig. Det finns många frågor att bolla och stämma av nu när de första patienterna har börjat komma. I vems inkorg hamnar vilka mejl? Vem bör göra vad? Hur skriver man anteckningar i datorsystemet?



”Vid våra multiprofessionella veckomöten lyfter vi allt nytt som hänt och skruvar på det”, säger Henrik Grönberg (närmast kameran till vänster).

– Det finns ett fantastiskt driv i den här tvärprofessionella gruppen. Jag är imponerad av hur prestigelösa och engagerade alla är. Det är högt i tak och alla har verkligen patientens bästa för ögonen, säger projektledare Helena Edrén.

IT-integreringen hör till de utmaningar som gruppen behövt prioritera i inledningsskedet. Det är som bekant inte alltid enkelt att få flera olika IT-system och deras användare att fungera smidigt tillsammans. Men det kan vara avgörande för att kunna genomföra det som planerats. Så var det till exempel med frågan om hur Prostatacancercentrum skulle kunna få elektroniska remisser. Problemet var att S:t Görans använder IT-systemet Cosmic medan Stockholmsvården i övrigt använder systemet Take Care.

– Vi bestämde oss för att detta med elektroniska remisser bara måste fungera och satsade mycket tid och kraft på det under några veckor. Och till slut gick de tekniska hindren att ta sig över, berättar Henrik Grönberg.

INGA PSA-TEST I PRIMÄRVÅRDEN

Den vårdmodell som Prostatacancercentrum nu utvecklar bygger på nytänkande i flera led. För det första förändras primärvårdens roll. I dag sker merparten av all PSA-testning inom primär- och företagshälsovård. Två tredjedelar av de svenska männen över 50 års ålder har tagit ett eller flera

”Jag är imponerad av drivet i den här projektgruppen. Här är ingen rädd att tänka nytt”, säger projektledare Helena Edrén.

Professor Henrik Grönberg brinner för att bida till en bättre vård vid prostatacancer.



... kliniken i fokus

PSA-prov. Att PSA-provet är ett trubbigt diagnosverktyg och PSA-testningen samtidigt utbredd bidrar till ett hårt tryck på vården, långa väntetider och utdragen osäkerhet och oro för många patienter. Primärvården har ofta svårt att utvärdera provsvar med sådana mindre PSA-förhöjningar som är mycket vanliga.

– Många primärvårdsläkare beskriver att detta är ett jätteproblem. De har inte tid att informera patienterna om PSA-testerna på det sätt som de skulle vilja, säger Henrik Grönberg.

Effekten blir ofta att även patienter med små PSA-förhöjningar remitteras vidare – till en specialistvård som inte alltid har resurser att ta emot dem.

– I hälften av dessa fall studsar sådana remisser eftersom vi inte har tid. Det blir stopp i processen.

I projektet samarbetar Prostatacancercentrum med Capios 24 vårdcentraler i Stockholmsområdet (men även patienter från andra håll är välkomna, understryker Henrik Grönberg). Steg för steg kopplas dessa vårdcentraler in i projektet och får möjlighet att remittera till specialisterna på S:t Göran. I den nya modellen tar primärvården inga PSA-prover. I stället remitterar primärvården de män som vill testa sig till Prostatacancercentrum där specialister tar hand om även den inledande informationen och diagnostiken.

– Hittills har vi fått otroligt positiv feedback både från männen som kommer hit och från primärvårdsläkarna. ”Är det sant? Det är ju jättebra för våra patienter!”, säger doktörerna på vårdcentralerna, berättar Henrik Grönberg.

”Doktorn och patienten får ett svar med en tydlig rekommendation. Det skalar bort så mycket av den osäkerhet som hittills har funnits.”

FÖRÄNDRAD DIAGNOSTIK

Han har lång erfarenhet som kliniskt verksam onkolog och onkologichef samtidigt som han i 25 år har forskat om prostatacancer. Hans främsta forskningsfokus är genetiken bakom sjukdomen och hur den genetiska kunskapen kan användas för diagnostik. Henrik Grönberg var en av de drivande inom Stockholm3-studien som visade fördelarna med Stockholm3-testet som diagnosverktyg. Stockholm3-testet innehåller ett blodprov där fem proteinmarkörer (inklusive PSA) analyseras. Värdena vägs samman med ett 100-tal genetiska markörer samt kliniska variabler som känd ärftlighet.

Urolog Andreas Thorstenson visar hur en bildundersökning av prostata går till.









– Doktorn och patienten får ett svar med en tydlig rekommendation. Det skalar bort så mycket av den osäkerhet som hittills har funnits, framhåller han.

– Färre män behöver genomgå vävnadsprov i onödan samtidigt som fler män med behandlingskrävande prostatacancer kan hittas.

Vid Prostatacancercentrum används inte PSA-test utan de män som remitteras hit undersöks med hjälp av Stockholm3. Om resultatet (en procentsiffra) visar på låg risk för prostatacancer rekommenderas mannen en ny undersökning om 6–10 år. Vid negativt resultat och normal risk rekommenderas nytt test om 2 år. Och vid procentsiffror på 11 procent eller högre bedöms risken som hög och mannen rekommenderas fortsatta undersökningar.

En annan förändring som Prostatacancercentrum gjort av diagnostiken är att införa riktade biopsier i stället för den gamla rutinen att ta vävnadsprover från 12 olika lokalisationer i prostata. Det sker genom att prostata undersöks med magnetröntgen först så att läkarna kan avgöra från vilket eller vilka områden i körteln som prover ska tas.

– Genom denna ”prickskjutning” minskar vi påtagligt obehaget för patienten.

”Urologen och onkologen finns på samma mottagning, i samma korridor, och patienten får prata med båda.”

KRAFTIGT KORTADE VÄNTETIDER

Den patologiska analysen görs av ett externt laboratorieföretag som har garanterat svar inom två dagar. Svaret diskuteras vid en multidisciplinär konferens och samma dag är patienten inbokad och kommer för att få information om diagnos och eventuella fortsatta åtgärder.

– Urologen och onkologen finns på samma mottagning, i samma korridor, och patienten får prata med båda, säger Henrik Grönberg.

Om det är aktuellt planeras en operation (görs vid S:t Göran) eller strålbehandling (görs vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna) genast in.

Ett annat problem som projektgruppen vill göra något åt är bristen på uppföljning och rehabilitering för män som har behandlats för prostatacancer. Prostatacancercentrum kommer att erbjuda sina patienter sjuksköterskeledd rehabilitering och uppföljning.

– Det är en oerhört viktig del som vi ska satsa ordentligt på.

Bilddiagnostik före vävnadsprov ger en träffsäkrare diagnostik med mindre obehag för patienten.



Onkolog Maria Hjältn Eriksson ser stora fördelar med det nya arbetssättet. "Vi vet ju att mycket av det vi tidigare hållit på med inte är det bästa så det är hög tid för förändring", säger hon.

"Genom att tänka nytt, skruva på varje detalj i flödet och utgå från vad som är bäst för patienten i varje steg, kan vi skapa ett mycket mer effektivt och väloljat maskineri."

PROSTATACANCER I SIFFROR

Varje år diagnostiseras cirka 11 000 män i Sverige med prostatacancer, som är den vanligaste cancersjukdomen i vårt land. Omkring 93 000 män lever med diagnosen. Prostatacancer kan vara allt ifrån ett beskedligt, icke dödligt tillstånd till en aggressiv, svårbehandlad sjukdom som leder till döden. Sjukdomen är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige och orsakar varje år cirka 2 400 dödsfall.

Projektgruppen har satt som mål att det ska gå max 20 dagar från att patienten får veta att det finns befogad misstanke om prostatacancer tills behandlingen påbörjas. Det ska jämföras med att väntetiden i Stockholms läns landsting på senare år ofta legat över 200 dagar. Men Henrik Grönberg tvivlar inte på att det går att minska tiden till en tiondel av detta:

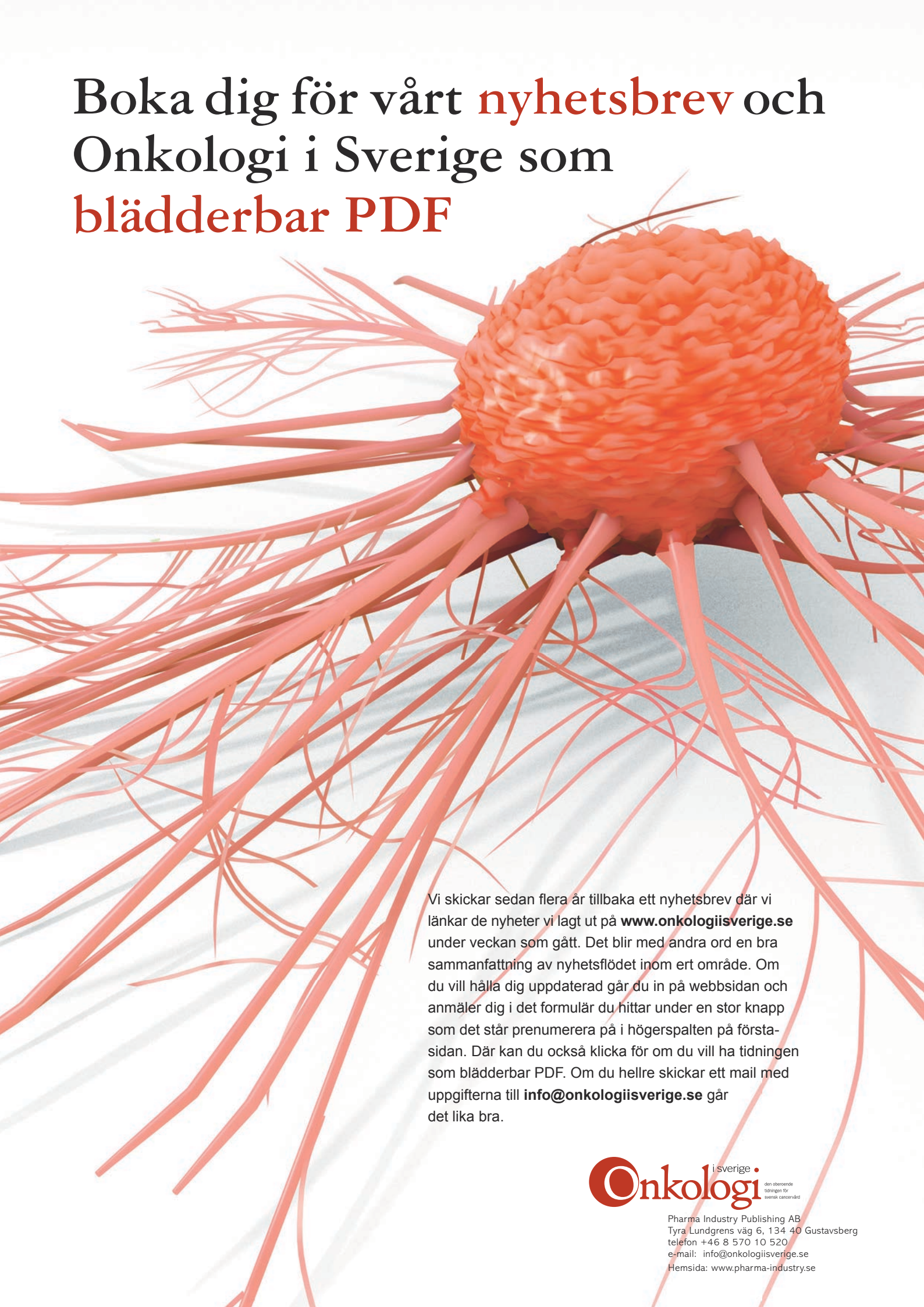
– Genom att tänka nytt, skruva på varje detalj i flödet och utgå från vad som är bäst för patienten i varje steg, kan vi skapa ett mycket mer effektivt och väloljat maskineri. Det finns ingen anledning att acceptera mycket längre väntetider för patienter med prostatacancer än för andra cancerpatienter!

HELENE WALLSKÄR



FOTO: SÖREN ANDERSSON

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

Ny studie visar på effektiv hjälp mot
cytostatikaframkallade
nagelskador

I en brittisk randomiserad studie har forskare utnyttjat egenskaperna i polyfenolrika afrikanska oljor för att kraftigt minska problemet med cytostatikaframkallade nagelskador. Resultaten från denna icke-kommersiella statligt stödda randomiserade dubbelblinda studie offentliggjordes på ASCO 2017.



Studiens utformning (IRAS ID 151716): Sextio män och kvinnor som fick cytostatika för bröst- eller prostatacancer randomiserades för att applicera antingen oljebaserad fuktande balsam på sina naglar tre gånger dagligen eller en balsam som utnyttjar de naturliga egenskaperna i växtbaserade vaxer och eteriska oljor^{1,2,3}.

Ingredienser i undersökningsbalsam: Inga konserveringsmedel, parabener, sulfater eller oljor användes och där så var möjligt oraffinerade, ekologiska, oljor och vaxer.

Bas: Kallpressad jungfruolja, ekologiskt bivax, oraffinerad kakao och sheasmör.

Eteriska oljor: Gaultheria procumbens, lavandula officinalis, eucalyptus globulus, tarchonanthus camphoratus.

Studiehypotes: Både baserna och de eteriska oljorna, som valts för denna blinda studie, är rika på fytokemiska och i synnerhet fenoliska polyfenoler. Utöver deras djupgående fuktande egenskaper är de kända för att ha antiinflammato-

riska, antimikrobiella och antioxiderande egenskaper^{4, 5, 6, 7, 8, 9}, antogs de kunna fungera som en lokal antidot mot cytostatika, förhindra klyvning och sekundär infektion och därför generellt bevara nageln frisk och oskadad.



••• biverkningar



Exempel på nagelskador som sågs i placebogruppen.



Resultatmätningar: Nagelhälsan mättes med fyra oberoende verktyg och ingen av patienterna, läkarna, statistikerna eller någon i forskningsteamet kände till vilken balsam som tilldelades vilken deltagare.

Patienterna registrerade sin nagelhälsa med det godkända DLQQ-frågeformuläret (Dermatology Life Quality questionnaire) samt en enkel linjär svårighetsskala (LSS) som fokuserade på hur nagelskadan påverkade deras dagliga aktiviteter och livskvaliteten.

Läkarna registrerade naglarnas fysiska tillstånd med hjälp av det godkända NPSI-indexet (Nail Psoriasis Index) samt en annan enkel linjär svårighetskala (LSS). Förutom poängsättning av nagelskadan skickades fotografier av naglarna till tre olika läkare från andra avdelningar och sjukhus för ytterligare oberoende kontroll.

Bedömnings- verktyg	Placebo (poäng)*	Polybalm (poäng)*	Skillnad (-faldig)	Statistisk signifikans
DLQQ*	-6,10	-0,034	-6,06 (180-faldig)	$p < 0,00001$
LSS*	-64,1	+2,63	66,72 (67,7-faldig)	$p < 0,00001$
NPSI	-5,71	0,00	5,71 (6,7-faldig)	$p < 0,00001$
LSS	-66,1	-5,79	60,3 (11,4-faldig)	$p < 0,00001$

* Förändring från baslinjen till studiens slut. +Patientrapporterade resultat

Kvalitetssäkring: Prövningen utformades med hjälp av det oberoende statligt finansierade organet National Cancer Research clinical trials development committee samt rådgivare från avdelningen för biologisk vetenskap vid Co-

ventry University och oberoende statistiker. Den genomgick även en oberoende granskning för att uppfylla riktlinjer för god klinisk sed och godkännande från Cambridge University Central Research Ethics Committee.

Resultat: Hos alla utom 2 av de 30 patienterna i polybalmgruppen fanns praktiskt taget ingen nagelskada jämfört med över hälften som hade betydande skada och problem i placebogruppen. De två patienterna i polybalmgruppen som fortfarande hade måttlig skada led också av andra allvarliga cytostatikakomplikationer inklu-

sive neutropen sepsis, diarré och perifer neuropati. Fullständiga data anges i tabell på sidan 58.

Slutsats: De polyfenolrika eteriska oljorna och växtbaserade vaxerna i denna nagelbäddsbalsam reducerade kraftigt cytostatikarelaterad nagelskada och förbättrade nagelrelaterad livskvalitet jämfört med enkel oljebaserad balsam. Den 180-faldiga förbättringen av nagelrelaterad livskvalitet kommer att välkomnas av patienter som lider av denna ovälkomna toxicitet som annars skulle påverka upp till hälften av personerna som får cytostatika signifikant. Eftersom en minoritet, som var allmänt känsliga för cytostatika, fortfarande hade en kvarstående skada, planeras en ytterligare analys av en kombination av denna balsam med kylning av nagelbädden.

Ytterligare information om polybalmprövningen: För bakgrund, protokoll, utformning, princip och ASCO-sammanfattning se:
www.cancernet.co.uk/polybalm.htm

Referenser:

1. Delaquis PJ et al: Antimicrobial activity of essential oils. *Int J Food Microbiol* 74(1-2):101-109, 2002
2. Smith-Palmer A et al: Antimicrobial plant essential oils. *Applied Microbiol* 26(2):118-22, 2002
3. Baratta et al: Antimicrobial & antioxidant of essential oils. *Flavour & Fragrance J* 13(4):235-44, 2001
4. Minisini AM et al: Taxane-induced nail changes. *Ann Oncol* 14:333-337, 2003

5. Battegay EJ: Angiogenesis: Mechanistic insights. *J Mol Med* 73:333-346, 1995

6. Wasner G et al: Docetaxel-induced nail changes. *J Neurooncol* 58:167-174, 2002

7. Ding P & Thomas R: Solution for docetaxel onycholysis. *Clin Focus Can Med* 2(1):18-19, 2010

8. Scottie F et al: frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis. *JCO* 23 (19): 4424-29, 2005

9. Ishiguro H et al: Freezing for docetaxel-induced nail toxicity. *Sup Care Can* 20:2017-2024, 2012

PROFESSOR ROBERT THOMAS,
BEDFORD AND ADDENBROOKE'S CAMBRIDGE
UNIVERSITY HOSPITALS
RT@CANCERNET.CO.UK



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

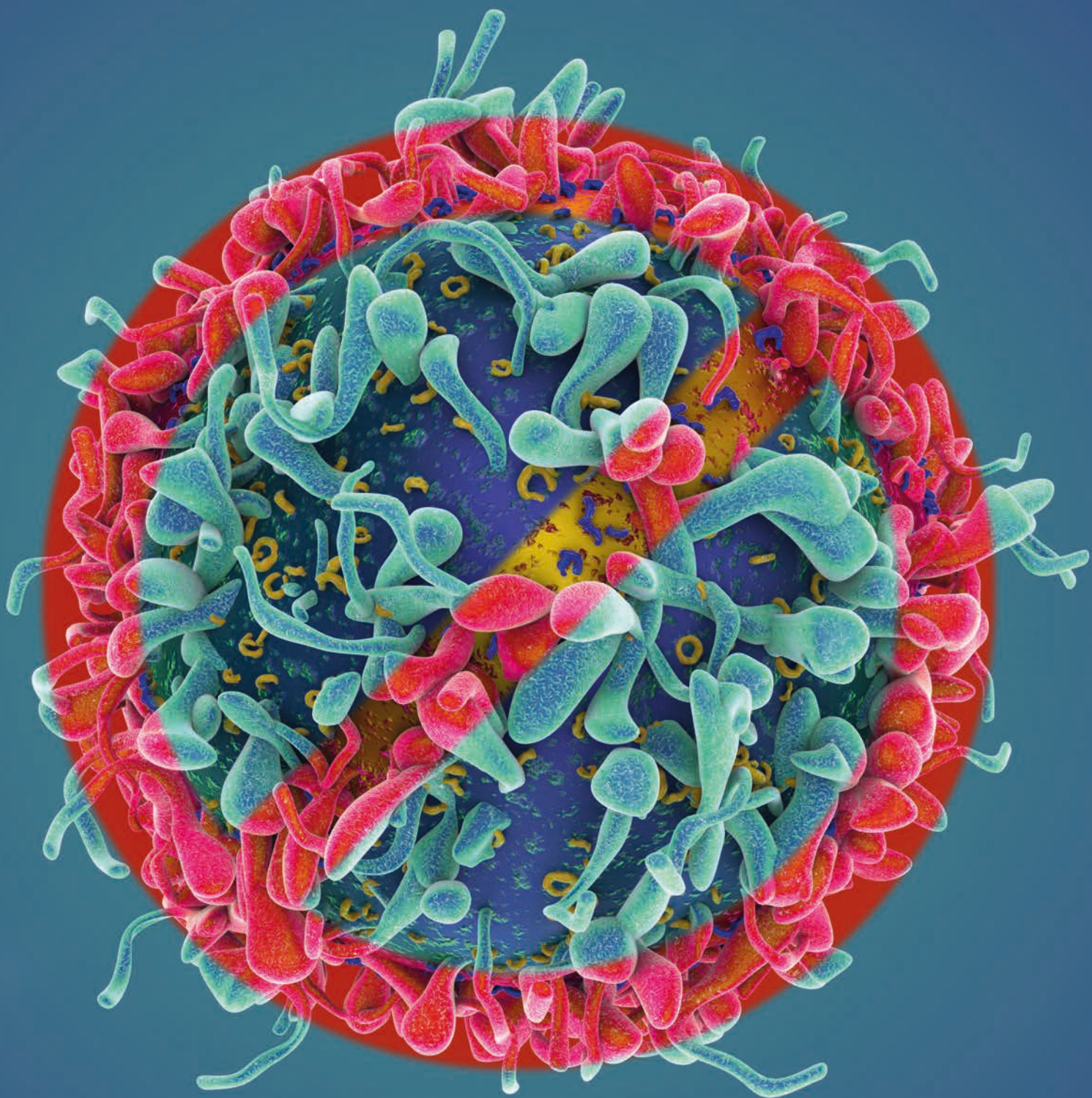


Beställ kostnadsfria påminnelsekort
via info@medicininstruktioner.se

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





Tionde nordiska symposiet om **HER2-positiv bröstcancer**:

Vilka strategier för HER2-blockad är mest optimala i olika behandlingsfaser av HER2-positiv bröstcancer? Är till exempel adjuvant HER2-blockad i bara nio veckor eller sex månader för vissa patientgrupper lika bra som nuvarande standardbehandling i tolv månader? Och kan en ny HER2-avbildningsteknik bli ett hjälpmedel för att upptäcka metastaser och styra behandlingen? Det var några frågor som diskuterades vid det tionde nordiska symposiet "HER2 – State of the art", som hölls i Stockholm den 6 oktober 2017. Flera internationella experter deltog i mötet, som leddes av Jonas Bergh, professor vid Karolinska Institutet och Mårten Fernö, professor vid Lunds universitet.

Sandra Swain, professor i medicin vid Georgetown University, Washington, USA, är en av världens ledande bröstcancerforskare och har lett flera stora kliniska internationella studier. Hon konstaterade att HER2-blockad vid HER2-positiv bröstcancer är ett av de hittills största genombrott som skett i behandlingen av bröstcancer. När den monoklonala antikroppen trastuzumab i slutet av 1990-talet började användas som tilläggsbehandling vid metastaserande HER2-positiv bröstcancer, och senare även som adjuvant¹ och neoadjuvant² behandling, förbättrades prognosen drastiskt för de kvinnor som drabbats av denna tidigare mycket svårbehandlade cancerform.

Nästa stora genombrott kom när den stora studien CLEOPATRA, som leddes av Sandra Swain, visade att överlevnaden för kvinnor med metastaserad HER2-positiv bröstcancer ytterligare kunde förbättras genom tillägg av den monoklonala antikroppen pertuzumab. Denna binder specifikt till den extracellulära subdomän II på receptorn HER2, medan trastuzumab binder till juxtamembranregionens subdomän IV.



En av världens ledande kliniska bröstcancerforskare, Sandra Swain från USA, delade med sig av sina nuvarande personliga rekommendationer för neoadjuvant och adjuvant terapi vid olika former och stadier av HER2-positiv bröstcancer.

OPTIMAL STRATEGI FÖR **HER2-BLOCKAD** OCH NY AVBILDNINGSTEKNIK I FOKUS

FRAMGÅNG OCH BESVIKELSE

Sandra Swain sade att CLEOPATRA-studien representerar den största höjdpunkten i hennes karriär. När de första resultaten kom blev hon nästan chockad över att tillägg med pertuzumab kunde ge sådana fördelar. Den slutliga analysen³ efter en medianuppföljningstid på 50 månader visade att den totala överlevnaden, OS (overall survival) var 15,7 månader längre för de kvinnor som fick tillägg med både pertuzumab och trastuzumab jämfört med de som bara fick tillägg med trastuzumab – median-OS 56,5 månader jämfört med 40,8 månader.

Detta var oväntat, få experter trodde att ytterligare HER2-blockad skulle kunna vara så effektiv eftersom resultaten redan var så pass goda med trastuzumab. På grund av positiva resultat även från studier med dubbelblockad som neoadjuvant terapi startade studien APHINITY för att utvärdera om kompletterande HER2-blockad med pertuzumab kunde innebära fördelar också som adjuvant behandling vid tidig, icke-metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I APHINITY-studien ingår över 4 800 kvinnor med bröstcancer, varav 2 400 fått tillägg med pertuzumab och 2 404 istället placebo.

Enligt Sandra Swain har dock resultaten hittills från APHINITY⁴ som helhet varit en besvikelse, även om utfallet formellt sett var statistiskt signifikant positivt för ”den primära endpointen” IDFS (invasive disease free survival), det vill säga återfallsfri överlevnad. Efter tre års uppföljning var IDFS 94,1 procent för de som fått dubbelblockad med både trastuzumab och pertuzumab jämfört med 93,2 procent för de som fått trastuzumab och placebo. En orsak till att differensen blev så liten är förstås att behandling med enbart trastuzumab är så effektiv (och att IDFS i trastuzumab-armen i denna studie blev ovanligt hög), men forskarna hade ändå förväntat sig större skillnader.

Analyserna av vissa subgrupper har påvisat lite större skillnader. Bland de lymfkörtelpositiva var IDFS efter tre år 92,0 procent hos de 1 503 kvinnor som fått pertuzumab jämfört med 90,2 procent hos de 1 502 som fått placebo. Bland de lymfkörtelnegativa sågs dock inga fördelar med pertuzumab.

Motsvarande siffror för kvinnorna med hormonreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer var 92,6 procent för de 864 som fick pertuzumab jämfört med 91,2 procent för de 858 som fick placebo. För kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom var skillnaden mindre, 94,8 procent respektive 94,4 procent.

Enligt Sandra Swain är det möjligt att längre tids uppföljning kommer att påvisa större skillnader för vissa subgrupper, särskilt för de som är hormonreceptorpositiva. Hittills tyder dock det mesta på att lågriskpatienter med tidig HER2-positiv bröstcancer som helhet inte har några förde-

lar av adjuvant tillägg med pertuzumab. Biverkningar av grad 3–4 var i stort sett likvärdiga mellan behandlingsgrupperna, förutom diarré som var betydligt vanligare hos de kvinnor som fick tillägg med pertuzumab (9,8 procent) jämfört med hos de som fick tillägg med placebo (3,7 procent).

ADJUVANTA OCH NEOADJUVANTA

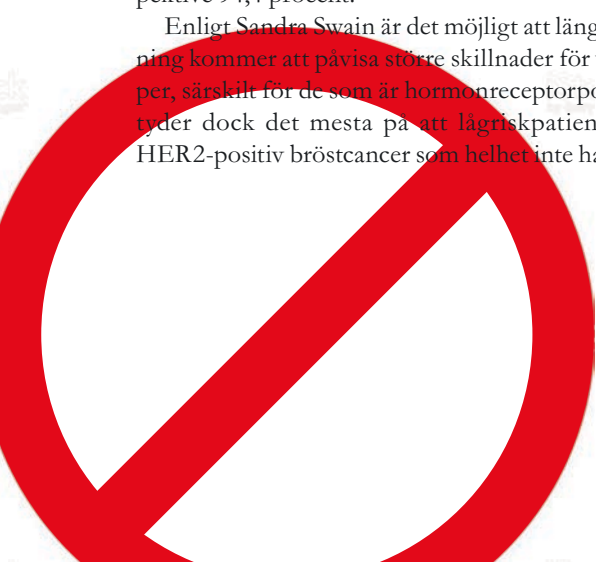
REKOMMENDATIONER

Sandra Swain refererade även data från studierna NEOSPHERE, TRYPHAENA, BERENICE, APT, ATEMPT, ADAPT och ExteNET. Så här sammanfattade hon sina nuvarande personliga rekommendationer för adjuvant och neoadjuvant behandling av tidig HER2-positiv bröstcancer:

- Vid lågrisk, tumörstorlek 3 cm eller mindre och lymfkörtelnegativitet, ges adjuvant behandling med docetaxel och trastuzumab (TH), en kombination som i studier genomgående visat sig ge mycket goda resultat – efter sju års uppföljning cirka 93 procents sjukdomsfri överlevnad (DFS, disease free survival) och 95 procents total överlevnad.
- Vid intermediär eller högrisk, lokalt avancerad bröstcancer större än 3 cm samt inflammatorisk sjukdom, rekommenderar Sandra Swain neoadjuvant behandling med docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab (TCHP). Beslut om adjuvant behandling baseras på om man med denna behandlingsregim uppnått patologisk komplett remission (pCR) eller inte.
- Vid högrisk, lymfkörtelpositiv sjukdom ges adjuvant behandling med en antracyklin plus en taxan plus trastuzumab och pertuzumab, eller, som Sandra Swain föredrar, TCHP (docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab). Särskilt om tumören är hormonreceptorpositiv bör man enligt Sandra Swain även överväga behandling med neratinib, som i juli 2017 godkändes av FDA för utvidgad adjuvant behandling av tidig HER2-positiv bröstcancer. Svår diarré är dock en mycket vanlig biverkan av neratinib (i studien ExteNET drabbades 40 procent av kvinnorna av grad 3-4-diarré), och därför rekommenderas att patienten tar lorapamid under de första 56 dagarna av behandlingen.

Sandra Swain nämnde även studien NSABP B-52⁵, som utvärderat om tillägg av anti-östrogenbehandling till neoadjuvant behandling (TCHP x 6) kan ge fördelar för kvinnor vars bröstcancer både är HER2-positiv och östrogen- och/eller progesteron-receptor-positiv. Inga signifikanta skillnader kunde dock påvisas med avseende på patologisk komplett remission.

Sandra Swain påpekade också att de nya substanser som hämmar CDK4/6 (cyklinberoende kinas 4 och 6) kan komma att innebära ett genombrott i behandlingen av bröstcancer. Nyligen har den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency) godkänt två sådana läkemedel, palbociclib och ribociclib, för behandling (i kombination med en aromatashämmare) av lokalt avancerad



eller metastaserande hormonreceptor-positiv men HER2-negativ bröstcancer. Läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) i USA har dessutom godkänt en tredje CDK4/6-hämmare, abemaciclib.

Enligt Sandra Swain tyder mycket på att CDK4/6-hämmare även kan bli ett värdefullt bidrag till behandlingsarsenalen mot HER2-positiv bröstcancer, till exempel för att övervinna resistens mot trastuzumab. Det pågår en rad studier av sådan tilläggsbehandling med CDK4/6-hämmare. I exempelvis fas III-studien PATINA (NCT02947685) jämförs palbociclib med placebo som tillägg till endokrin terapi plus trastuzumab vid avancerad hormonreceptorpositiv och HER2-positiv bröstcancer.

PATOLOGISK KOMPLETT REMISSION SOM SURROGATMARKÖR FÖR ÖVERLEVAD

Donald Berry, professor vid Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, talade om betydelsen av patologisk komplett respons, pCR, efter neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer. Kan pCR i vissa fall användas som en surrogatmarkör för långtidsprognos och överlevnad och till och med utgöra grund för läkemedelsgodkännande? Är det inte alltid nödvändigt att invänta resultaten från omfattande och tidskrävande randomiserade studier där primära endpoints är exempelvis EFS (event free survival), PFS (progression free survival) och DFS (disease free survival)?

Bakgrunden är att ett flertal studier har visat att de kvinnor med bröstcancer som efter neoadjuvant behandling uppnått patologisk komplett respons har en betydligt bättre prognos än de patienter som efter behandlingen har kvarvarande invasiv sjukdom i bröstet eller lymfkörtlarna. Fördelarna med att uppnå pCR tycks vara allra störst för de patienter som har de mest aggressiva cancerformerna, exempelvis trippelnegativ bröstcancer och HER2-positiv bröstcancer, speciellt de sistnämnda som dessutom är hormonreceptornegativa.

Resultaten från en metaanalys av 12 internationella studier med totalt 11 955 patienter, CTNeoBC⁶, visade att patienter som uppnådde patologisk komplett respons hade ungefär hälften så stor risk för metastatiskt återfall och drygt en tredjedel bättre total överlevnad (OS) jämfört med de som inte uppnådde pCR. För trippelnegativ och HER2-positiv men hormonreceptornegativ bröstcancer var fördelarna ännu större; de som uppnådde pCR hade bara en fjärdedels så hög risk för återfall som de som inte nått pCR.

Donald Berry är medförfattare till en senare metaanalys⁷ omfattande 36 studier med sammanlagt 5 768 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som fått neoadjuvant terapi. I samtliga studier hade pCR och EFS utvärderats. Resultaten påvisade stora överlevnadsfördelar för de som hade uppnått pCR jämfört med de som inte uppnått pCR, och allra störst nytta av pCR hade kvinnor med hormonreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer.

Forskarna summerade att uppnådd pCR vid HER2-positiv bröstcancer är förenad med betydligt längre överlevnad (EFS och OS) och att detta även överensstämmer med resultat från randomiserade kontrollerade studier. Förhål-



Donald Berry, USA, framhöll betydelsen av patologisk komplett remission efter neoadjuvant behandling som "surrogatmarkör" för prognosen på längre sikt, exempelvis återfallsfri överlevnad och total överlevnad.

landet mellan pCR och överlevnad kan dock skilja sig mellan olika läkemedel. Ökad kunskap om betydelsen av pCR kan bidra till att kliniska studier designas och anpassas till förhållandet mellan pCR och överlevnad för respektive terapi. Ett mål är att kunna använda pCR som en "surrogatmarkör" för olika endpoints, exempelvis EFS och OS. Donald Berry jämförde med hur minimal kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease), inom hematologin blivit en mycket viktig prognostisk markör, exempelvis vid akut lymfatisk leukemi⁸.

PATOLOGISK KOMPLETT RESPONS EFTER NEOADJUVANT TERAPI BAS FÖR GODKÄNNANDE?

Enligt Donald Berry skulle uppnådd pCR efter neoadjuvant terapi i vissa fall kunna vara en bas för snabbare godkännande av nya läkemedel⁹. Vissa forskare har dock ifrågasatt pCR som surrogatmarkör för EFS, och Donald Berry refererade delar av denna vetenskapliga polemik och debatt.

Pertuzumab är enligt Donald Berry det första exemplet på ett läkemedel mot bröstcancer som har godkänts för neoadjuvant behandling innan randomiserade studier kunnat visa på exempelvis EFS-fördelar. I FASS är pertuzumab (i kombination med trastuzumab och kemoterapi) bland an-

nat godkänt för ”neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall”. Detta godkännande baseras enligt FASS-texten på studier som visat att sådan behandling i högre utsträckning ger patologisk komplett respons ”...och tender till förbättring av sjukdomsfri överlevnad som dock inte fastställer eller exakt mäter en nytta när det gäller långsiktiga resultat, såsom överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad”.

Ett liknande ordval används i FASS-textens kommentar till en av de studier som ligger till grund för godkännandet, NEOSPHERE: ”Ett samstämmigt resultatmönster observerades oavsett pCR-definition. Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt översättas till en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i PFS”.

Donald Berrys föredrag innehöll i övrigt en hel del detaljerade och komplicerade statistiska resonemang, som flera av de övriga experterna på symposiet bekände att de inte riktigt förstod. Han kåserade bland annat kring vad p-värdet egentligen betyder, och de som vill fördjupa sig i Donald Berrys synpunkter om detta kan exempelvis ta del av hans artikel ”A p-value to die for”¹⁰.

OPTIMAL DURATION FÖR HER2-BLOCKAD?

Adjuvant behandling har kraftigt förbättrat överlevnaden vid olika former av bröstcancer. Det gäller inte minst adjuvant tillägg med trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer, som enligt nuvarande standardbehandling brukar pågå i ett år. Enligt en sammanslagen analys av två stora USA-studier (NSABP-B31 och NCCTG N9831)¹¹ förbättrar adjuvant terapi med trastuzumab i ett år den absoluta totala tioårsöverlevnaden (OS) med nästan 9 procent, från 75,2 procent till 84,0 procent.

En randomiserad studie¹² har också visat att två års adjuvant behandling med trastuzumab inte gav några fördelar utan bara ökade kostnader och biverkningar jämfört med ett års behandling. Men är ett års HER-2-blockad verkligen optimal duration? Johan Ahlgren, överläkare och verksamhetschef vid onkologikliniken, Universitetssjukhuset i Örebro, diskuterade i sitt föredrag om det går att förkorta den adjuvanta standardbehandlingen med HER2-blockad utan att öka riskerna för återfall. Förutom lägre kostnader skulle en kortare behandlingstid även ge mindre biverkningar och ökad bekvämlighet för patienterna.

Johan Ahlgren refererade bland annat den randomiserade fas III-studien PHARE¹³, som omfattade sammanlagt 3 384 kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer vid 156 franska behandlingscentra. Förutom fyra cykler med kemoterapi fick hälften adjuvant behandling med trastuzumab i 6 månader och den andra hälften trastuzumab i 12 månader.

Medianuppföljningstiden var ganska kort, 42,5 månader, och skillnaderna mellan de båda behandlingsarmarna relativt små. Exempelvis var den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) efter två år 91,1 procent för de kvinnor som fick trastuzumab i 6 månader och 93,8 procent för de som fick trastuzumab i 12 månader. Enligt Johan Ahlgren är resul-



Johan Ahlgren redogjorde för resultat från flera randomiserade studier där adjuvant HER2-blockad har använts under olika lång tid. Hans slutsats var att ett års adjuvant behandling med trastuzumab ännu bör vara standardbehandling, men han uteslöt inte att kortare terapiduration kan bli ett alternativ för vissa subgrupper av patienter.

taten från PHARE-studien lite svårtolkade, men slutsatsen blev att man misslyckades med att visa ”non-inferiority” för 6 månaders behandling med trastuzumab, det vill säga man kunde inte visa att 6 månaders behandling inte är sämre än 12 månaders.

”ETT ÅRS BEHANDLING BÄTTRE ÄN KORTARE TIDS TERAPI”

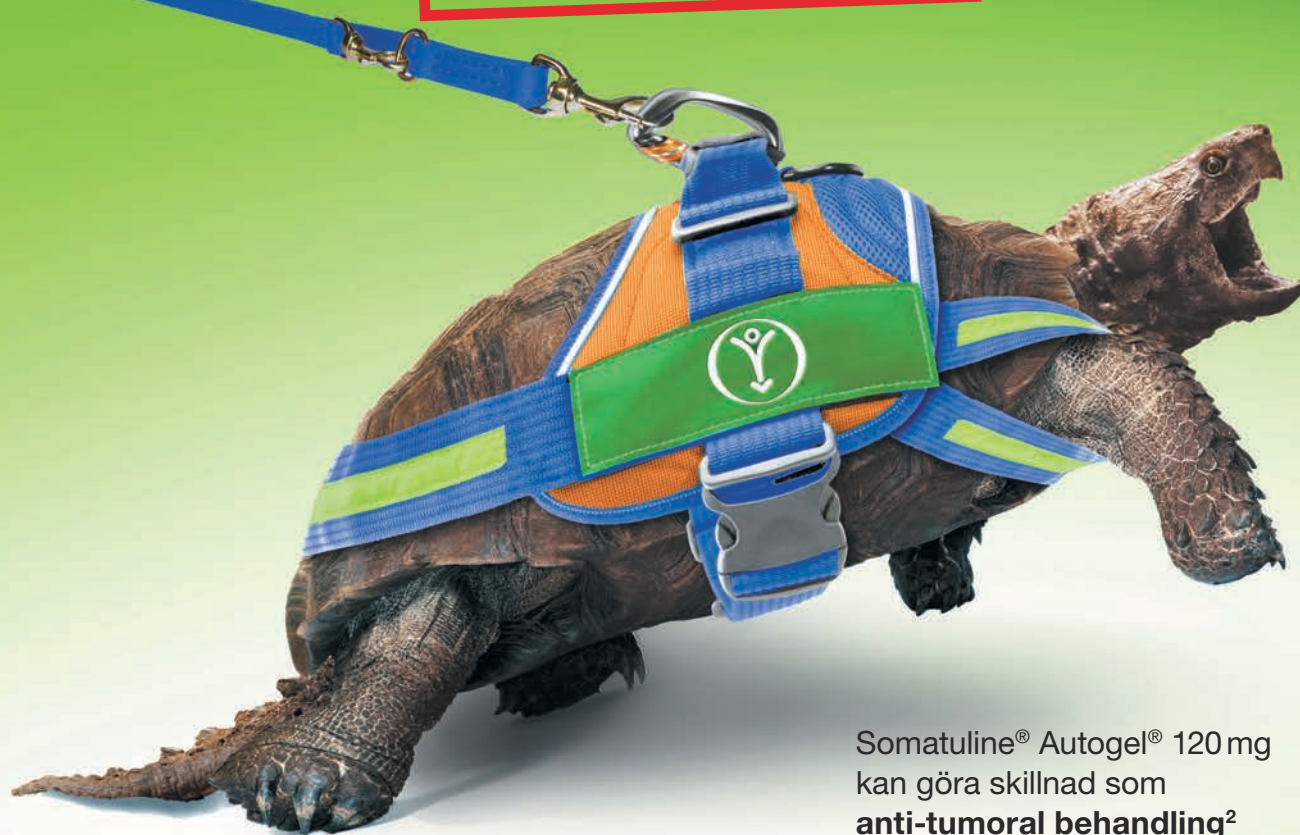
I en annan randomiserad fas III-studie, Short-HER¹⁴, jämfördes två olika adjuvanta behandlingsregimer med trastuzumab i kombination med kemoterapi till 1 254 kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer. Den ”långa” behandlingsarmen fick först doxorubicin och cyklofosfamid eller epirubicin och cyklofosfamid (AC/EC x 4), sedan docetaxel plus trastuzumab x 4, följt av monoterapi med trastuzumab x 14. Den ”korta” behandlingsarmen fick docetaxel x 3 plus trastuzumab en gång i veckan i nio veckor samt därefter fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid (FEC x 3).

Medianuppföljningstiden var 5,2 år. Den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) efter fem år blev 87,5 procent i den långa behandlingsarmen (där trastuzumab gavs i ett helt år), jämfört med 85,4 procent i den korta behandlingsarmen

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 ursprungslökalisering 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 ursprungslökalisering 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 iakttagas 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



Henrik Lindman berättade om Affibody-projektet, ett nytt sätt att med radioaktivt märkta molekyler upptäcka HER2-positiva metastaser.

(där trastuzumab bara gavs i nio veckor). Den totala överlevnaden (OS) efter fem år var nästan identisk för de båda behandlingsgrupperna, 95,1 procent respektive 95,0 procent.

Subanalyser visade dock på fördelar med 12 månaders trastuzumab-behandling (gentemot nio veckors terapi) för kvinnor med tumörer i stadium III (jämfört med stadium I och II) och för kvinnor med lymfkörtelstatus N2 och N3 (jämfört med N0 och N1). Hjärtbiverkningar av grad 2 var betydligt vanligare i den långa trastuzumab-armen, 11 procent jämfört med 3,5 procent i den korta armen. Motsvarande siffror för hjärtbiverkningar grad 3 var 1,9 respektive 0,8 procent och för grad 4-biverkningar 0,2 respektive 0,0 procent.

I HORG-studien¹⁵ randomiserades 481 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer till antingen upp till 12 måna-

ders eller upp till 6 månaders adjuvant behandling med trastuzumab var tredje vecka. Båda grupperna hade dessförinnan fått identisk behandling med FEC x 4 följt av docetaxel x 4 plus trastuzumab varannan vecka. Medianuppföljningstiden var 47 respektive 51 månader.

Antalet återfall var lägre i den grupp som fick 12 månaders trastuzumab-behandling, 17 (7,1 procent) jämfört med 28 (11,7 procent) bland de kvinnor som bara fick trastuzumab i 6 månader. DFS efter tre år var i 12-månadersgruppen 95,7 procent jämfört med 93,3 procent i 6-månadersgruppen. Inga skillnader i hjärttoxicitet kunde noteras mellan de båda grupperna. Slutsatsen blev att studien "failed to prove non-inferiority" för den kortare behandlingsarmen, det vill säga man kunde inte visa att 6 månaders trastuzumab-behandling inte var sämre än 12 månaders behandling.

Johan Ahlgren visade även resultat från en metaanalys¹⁶ av studier där adjuvant HER2-blockad använts under olika lång tid, och hans sammanfattande slutsats var att ett års behandling med trastuzumab är bättre än kortare tids terapi. Han uteslöt dock inte att kortare duration kan bli ett alternativ för patienter med hjärtsjukdomar och i vissa subgrupper med lågrisk HER2-positiv sjukdom. Sedan några år tillbaka pågår den nordiska studien SOLD, där man jämför 9 veckors behandling med trastuzumab med 12 månaders behandling, och de första resultaten väntas inom kort.

NY TEKNIK FÖR ATT DETEKTERA

HER2-POSITIVA METASTASER

Henrik Lindman, docent och överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, berättade om Affibody-projektet, ett nytt sätt att avbilda HER2-positiva tumörer och metastaser. Bakgrunden är att diagnosen HER2-positiv tumör idag baseras på histopatologiska analyser av primärtumören, som kan förändras under sjukdomsförloppet. Att ta biopsier från metastaser är besvärligt och tidskrävande, och enstaka biopsier återspeglar bara hur sjukdomen manifesterar sig på ett ställe i kroppen.

Enligt Henrik Lindman skulle det därför vara mycket värdefullt att få fram en kliniskt användbar molekyllär avbildningsteknik som visar eventuellt HER2-uttryck i den levande patientens tumörer och metastaser. Det skulle bland annat ge bättre underlag för mer differentierad, "skräddarsydd" behandling.

Forskargruppen i Uppsala använder i projektet en liten, målspecifik, radioaktivt märkt Affibody-molekyl, ABY-025, som har tagits fram från ett "molekylbibliotek" med flera miljarder unika varianter. ABY-025 binder starkt till HER2-proteinets extracellulära domän III och konkurrerar därmed varken med trastuzumab eller pertuzumab. Med hjälp av en speciell teknik (DOTA) kopplas molekylen till en radioaktiv isotop, exempelvis ¹¹¹Indium (¹¹¹In) eller ⁶⁸Gallium (⁶⁸Ga).

TVÅ GENOMFÖRDA STUDIER

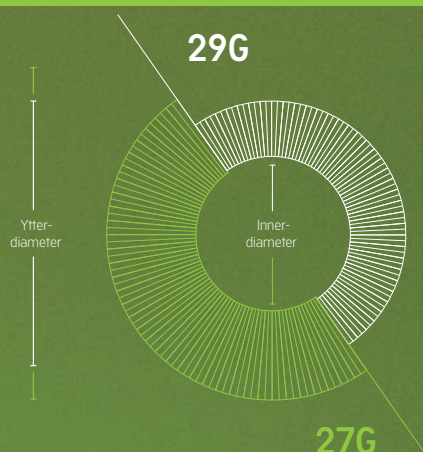
Affibody-projektet är ett kliniskt utvecklingsprogram för att med ABY-025 som målsökare visualisera HER2-positiva tumörer hos patienter med metastaserande bröstcancer.

Ge dina patienter den tunnaste nålen

bland lågmolekylära hepariner (LMH)¹

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

TUNN
TUNNARE
TUNNAST



Tunnare nål, samma funktionalitet

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

LEO[®]

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



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

Hittills har två studier inom Affibody-projektet genomförts och en tredje planeras.

Affibody 1 var en fas I-studie¹⁷ där man använde ABY-025 märkt med ¹¹¹Indium för att se om man med SPECT (single photon emission computed tomography) kunde påvisa metastaser hos sju patienter med HER2-positiv bröstcancer. Hos alla utom en patient kunde man med SPECT påvisa upptag av molekylen i metastaser, och biopsier visade att den metastas som inte kunde visualiseras var HER2-negativ.

I studien Affibody 2¹⁸ användes ABY-025 märkt med ⁶⁸Gallium för att studera upptaget med hjälp av PET/CT (positronemissionstomografi och datortomografi), som jämfört med SPECT/CT är en mer bekväm metod som dessutom har bättre upplösning. PET-tekniken gör det också möjligt att kvantifiera upptaget genom att kalkylera ”standard uptake values” (SUV).

I Affibody 2 ingick 16 kvinnor med metastaserande bröstcancer. I den första ”optimeringsdelen”, som omfattade sex kvinnor med HER2-positiva tumörer och fyra med HER2-negativa, genomfördes först undersökning med FDG (fluorodeoxyglukos) PET/CT. Under vecka två gjordes PET/CT-scanning efter ⁶⁸GaABY-025 och lågdos omärkt ABY-025 och under vecka tre en motsvarande undersökning efter högdos omärkt ABY-025. Det visade sig att den lägre dosen omärkt peptid gav sämre kontrast mot bakgrunden för att visualisera metastaser, medan den högre dosen av ⁶⁸GaABY-025 PET/CT gav bra bilder, såväl efter två som fyra timmar efter injektionen. Efter vecka fyra gjordes ultraljudsguidade biopsier.

I den andra delen av Affibody 2 (”test-retest repeatability”) undersöktes 6 kvinnor med metastaserande HER2-positiv bröstcancer dels med FDG PET/CT (vecka 1), dels med optimerad dos av ⁶⁸GaABY-025 PET/CT (vecka 2 och 3) och efter vecka 4 även med ultraljudsguidade biopsier. Enligt Henrik Lindman visade undersökningarna bland annat att heterogenitet vad gäller HER2-positivitet/negativitet är vanligt vid metastaserande bröstcancer och att metastaser från en HER2-positiv primärtumör kan förändras till att bli HER2-negativa. Han summerade att ⁶⁸GaABY-025 PET/CT verkar vara ett lämpligt spårämne för att kartlägga HER2-uttryck, att metoden är säker och mätningarna i hög grad reproducerbara.

MULTICENTERSTUDIE PLANERAS

Henrik Lindman berättade även om en kommande nordisk multicenterstudie, Affibody 3, där ⁶⁸GaABY-025 PET används för noninvasiv kvantifiering av HER2-uttryck vid avancerad bröstcancer (study-id ABY-025-MI301). Studien koordineras från Uppsala, och övriga deltagande orter är Stockholm, Lund, Umeå, Göteborg, Helsingfors, Åbo och Århus. Man avser att rekrytera 120 kvinnor med nydiagnostiserad och/eller progressiv bröstcancer i stadium II, III och IV, varav cirka 80 med fjärmetastaser.

I studiens fas II-del, där 40 kvinnor ingår, bestäms det optimala tröskelvärde för ABY-025 PET-upptaget, baserat på tidpunkt för scanning och vilket organ som drabbats av metastaser. I fas III-delen, bestående av cirka 80 patienter,



Theodoros Foukakis redogjorde för resultat från studien PANTHER, där traditionell kemoterapi har jämförts med skräddarsydd och tätare (tailored dose-dense, tdd) cytostatikabehandling.

används de valda tröskelvärdena för SUV (standard uptake values) och TBR (tumour-to-breast volume ratio) för att bestämma tumörernas HER2-uttryck.

Enligt Henrik Lindman är det primära målet med studien Affibody 3 att korrelera HER2-uttryck i tumörer, mätt med ⁶⁸GaABY-025 PET, med ”gold standard” histopatologi, baserad på immunhistokemi och in situ-hybridisering. Han räknade även upp en rad sekundära mål, exempelvis att studera den intra-individuella heterogeniteten i HER2-uttryck hos patienter som har fler än en metastas och variabiliteten i HER2-uttryck mellan primärtumör och metastaser.

Under frågestunden diskuterades det potentiella kliniska värdet av denna molekylära detektion av HER2-uttryck – kommer tekniken att innebära några fundamentala fördelar för patienterna? Henrik Lindman svarade att möjligheten att kvantifiera HER2-uttrycket i olika metastaser kan bli till stor nytta för kvinnor med metastaserande bröstcancer, bland annat som ett verktyg att styra och finjustera behandlingen. Han nämnde att preliminära data tyder på att de patienter som får extremt högt upptag av ⁶⁸GaABY-025 i HER2-positiv tumörvävnad svarar sämre på HER2-blockad och därför kan behöva högre dos av trastuzumab och pertuzumab.



EFFEKT OCH SÄKERHET VID INTENSIVARE KEMOTERAPI

Theodoros Foukakis, docent vid institutionen för onkologi, Karolinska universitetssjukhuset, redogjorde för data från PANTHER-studien¹⁹. I denna randomiserade fas III-studie, som är ett samarbete mellan nationella bröstcancergrupper i Sverige, Tyskland och Österrike, ingår sammanlagt 2 017 kvinnor med lymfkörtelpositiv eller högrisk lymfkörtelnegativ bröstcancer.

Den ena gruppen, 1 006 kvinnor, fick efter kirurgin en skraddarsydd och tätare ("tailored dose-dense", tdd) kemoterapi med fyra behandlingscykler med epirubicin och cyklofosfamid följt av fyra cykler med docetaxel (tddEC-D). Kontrollgruppen, 1 011 kvinnor, fick standard kemoterapi med tre cykler med 5-fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid, följt av tre cykler med docetaxel (FEC-D). Båda grupperna fick dessutom sedvanlig adjuvant radioterapi, de hormonreceptorpositiva dessutom endokrin behandling i minst fem år och de HER2-positiva trastuzumab i ett år.

Resultaten för samtliga patienter efter fem års uppföljning visade att den återfallsfria överlevnaden, BCRFS (breast cancer recurrence free survival), för de kvinnor som fick skraddarsydd och tätare kemoterapi (tdd-gruppen) var 88,7 procent, jämfört med 85,0 procent i kontrollgruppen. Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Det var däremot skillnaderna i EFS (event free survival) efter fem år, som i tdd-gruppen blev 86,7 procent och i kontrollgruppen 82,1 procent. Total femårsöverlevnad (OS) var 92,1 procent i tdd-gruppen och 90,2 procent i kontrollgruppen.

Säkerhetsmässigt bedömdes tdd-behandlingsregimen vara rimlig och genomförbar, men antalet icke-hematologiska toxiska grad 3–4-biverkningar var större i tdd-gruppen än i kontrollgruppen. Mätningar av "Health Related Quality of Life" visade också att livskvaliteten för de som fick tdd-regimen försämrades signifikant i slutet av behandlingen, jämfört med kontrollgruppen. Theodor Foukakis sade att fortsatta analyser får utvisa om det går att identifiera vissa subgrupper av bröstcancerpatienter som i första hand bör erbjudas tdd-terapi.

SUBSTUDIE OM HJÄRTBIVERKNINGAR

Theodor Foukakis redogjorde också för preliminära resultat från en mindre (ännu ej publicerad) substudie av svenska kvinnor som ingick i PANTHER, där man fokuserade

på hur behandlingen påverkade hjärtfunktionen. Sammanlagt 157 kvinnor inkluderades i studien, 78 HER2-positiva och 79 HER2-negativa matchade kontroller. Ungefär hälften av kvinnorna i de båda grupperna hade fått tddEC-D och hälften standardbehandling.

Fyra år efter den initiala behandlingen gjordes hjärtundersökningar med EKG och ekokardiografi/MUGA-scan (multigated acquisition-scan, ett test av de båda hjärtkammrarnas funktion). Man mätte även blodlipider och pro-BNP (probrain natriuretic peptide, ett test för att upptäcka minskad vänsterkammarfunktion). Inga signifikanta skillnader kunde konstateras mellan HER2-positiva och HER2-negativa kvinnor avseende LVEF (left ventricle ejection fraction), EKG, blodlipider och klassifikation av hjärtsjukdom enligt NYHA (New York Heart Association). Medelvärdet för serum pro-BNP var 85,8 pg/ml för de HER2-positiva kvinnorna respektive 103,1 pg/ml för de HER2-negativa.

I den efterföljande diskussionen betonade Jonas Bergh (som är "principal investigator" för PANTHER-studien), att det finns mycket stora individuella variationer när det gäller effekter och biverkningar av olika behandlingsregimer. En del kvinnor drabbas av toxicitet redan av förhållandevis låga cytostatikadoser, medan andra tål mycket högre doser och tätare behandlingsintervall utan att få svåra biverkningar. Det kan också vara så att kvinnor som tolererar hög dos ändå inte uppnår bättre effekt av behandlingen än de som bara fått halva dosen. Orsakerna är långt ifrån klarlagda, men enligt Jonas Bergh analyserar man nu bland annat genexpressionsdata för att försöka få ledtrådar till varför metabolism, toxicitet, effekter och subjektiva biverkningar för olika cytostatika uppvisar så stora variationer.

HER2-BLOCKAD TILL OLIKA SUBGRUPPER AV HER2-POSITIVA TUMÖRER

Symposiet avslutades med att Per-Eystein Lønning, professor vid klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen, diskuterade behovet av HER2-blockad för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer av olika typer och i olika stadier. Han hänvisade till den senaste elvaårsuppföljningen av HERA²⁰, som bland annat visar att patienter med hormonreceptor-negativ HER2-positiv bröstcancer har störst nytta av trastuzumab – relativt sett är fördelarna mindre vid hormonreceptorpositiv HER2-positiv sjukdom.

Per-Eystein Lønning refererade också studier av HER2-blockad till lymfkörtelnegativa lågriskpatienter, exempelvis en icke-randomiserad kohort från The National Comprehensive Cancer Network²¹ som visar att prognosen efter sådan behandling som helhet är mycket god oavsett typ av HER2-positiv bröstcancer. Enligt en annan studie, en multicenter retrospektiv serie²², var den sjukdomsfria överlevnaden efter 60 månader i stort sett densamma för kvinnor med lymfkörtelnegativ hormonreceptorpositiv HER2-positiv bröstcancer, oavsett om de hade fått adjuvant HER2-blockad eller inte. Däremot hade HER2-positiva kvinnor med lymfkörtelpositiv hormonreceptornegativ sjukdom stor fördel av adjuvant tillägg med trastuzumab.

Liksom Johan Ahlgren (se referat ovan) diskuterade Per-Eystein Lønning olika strategier för HER2-blockad och om



Enligt Per-Eystein Lønning kan det vara dags att för vissa subgrupper av kvinnor överväga kortare tids HER2-blockad än tolv månader, men han betonade dock att det är en utmaning att definiera kriterier för lågrisk HER2-positiv bröstcancer.

det är möjligt att korta behandlingstiden för vissa patientgrupper. Han refererade bland annat studien FinXX²³, som efter drygt sju års uppföljning inte visade någon statistiskt signifikant skillnad i återfallsfri överlevnad för de kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som fått 52 veckors adjuvant behandling med trastuzumab jämfört med de som fått nio veckors terapi (89,3 respektive 88,9 procent, jämfört med 75,9 procent för de som inte fått trastuzumab). Han betonade dock att antalet patienter med HER2-positiva tumörer i denna studie är relativt få och att nio- respektive 52-veckors-armarna inte är randomiserade.

Per-Eystein Lønning nämnde även en retrospektiv multicenteranalys²⁴ som tydde på att nio veckors adjuvant trastuzumab-behandling inte är underlägsen 52 veckors behandling. Resultaten från en mindre randomiserad studie med 115 respektive 112 kvinnor visade inte heller någon statistiskt signifikant skillnad mellan ett års och kortare tids adjuvant behandling med trastuzumab²⁵. Men för längre tids behandling talar exempelvis den större randomiserade studien Phare²⁶, där man inte kunde visa "non-inferiority" för 6 månaders terapi jämfört med 12 månaders.

ETT ÅRS HER2-BLOCKAD ÄR ÄNNU "GOLD STANDARD"

Studien CLEOPATRA³ har visat att dubbelblockad med både trastuzumab och pertuzumab till kvinnor med metastaserande HER2-positiv bröstcancer ger stora överlevnadsfördelar jämfört med enbart trastuzumab-behandling. Per-Eystein Lønning nämnde också en studie²⁶ som visat att behandling med trastuzumab emtansin (T-DM1) ledde till 3,2 månaders längre progressionsfri överlevnad (PFS) än behandling med lapatinib-kapecitabin – median-PFS 9,6 månader jämfört med 6,4 månader.

Hur fungerar HER2-blockad tillsammans med endokrin terapi? Per-Eystein Lønning refererade en tysk substudie²⁷ där man jämfört effekten av tre olika terapier för kvinnor med tidig bröstcancer som både är HER2-positiv och hormonreceptorpositiv. Den första behandlingsarmen bestod av enbart T-DM1 (trastuzumab emtansin), den andra av T-DM1 plus endokrin terapi och den tredje av trastuzumab plus endokrin terapi. Det visade sig att de två första behandlingsarmarna, det vill säga enbart T-DM1 samt T-DM1 plus endokrin terapi, i betydligt högre utsträckning ledde till patologisk komplett respons än behandling med trastuzumab plus endokrin terapi.

Per-Eystein Lønning summerade att alla kvinnor med HER2-positiv bröstcancer bör behandlas med HER2-blockad, men man kan diskutera vilka behandlingsregimer som är mest optimala. För de allra flesta patienter är fortfarande ett års behandling med trastuzumab "gold standard", men enligt Per-Eystein Lønning kan det vara dags att för vissa grupper av lågriskpatienter överväga kortare tids HER2-blockad, exempelvis nio veckor. Han betonade dock att det är en utmaning att definiera kriterier för lågrisk HER2-positiv bröstcancer.



Jonas Bergh

Mårten Fernö

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för det tionde nordiska "HER2-State of the art"-symposiet utformades av Jonas Bergh och Mårten Fernö, och mötet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.



I det tionde nordiska "HER2-State of the art"-symposiet, som hölls i Stockholm den 6 oktober 2017, deltog en rad svenska och internationella bröstcancerexperter.

REFERENSER:

1. Goldhirsch et al. Lancet 2013; 382: 1021-2
2. Gianni et al. Lancet Oncol 2014; 15: 640-47
3. Swain et al. N Engl J Med 2015; 372(8): 724-734
4. Minchwitz, G et al. N Engl J Med 2017; 377: 122-31
5. Rimawi et al. SABCs 2016
6. Cortazar P et al. Lancet 2014; 384(9938): 164-72
7. Broglio KR et al. JAMA Oncology 2016; 2(6): 751-60
8. Berry DA et al. JAMA Oncology 2017; 3(7): e170580
9. Berry DA et al. JAMA Oncology 2015; 1: 875-6
10. Berry DA. Journ of the American Statistical Association 2017; 112: 895-7
11. Perez et al. J Clin Oncol 2014; 32(33): 3744-52
12. Goldhirsch A et al. Lancet 2013; 382(9897): 1021-8
13. Pivot X et al. Lancet Oncol 2013; 14(8): 741-8
14. Conte P et al. J Clin Oncol 2017; 35 (no 15 suppl, ASCO 2017 abstr 501)
15. Mavroudis D et al. Annals of Oncology 2015; 26: 1333-40
16. Gyawali B et al. Cancer Treat Rev 2017; 60: 18-23
17. Sörensen J et al. J Nucl Med 2014; 55(5): 730-5
18. Sörensen J et al. Theranostics 2016; 6(2): 262-71
19. Foukakis T et al. JAMA 2016; 316(18): 1888-96
20. Cameron D et al. Lancet 2017; 389: 1195-1205
21. Vaz-Luis et al. J Clin Oncol 2014; 32: 2142-50
22. Rodrigues MJ et al. Ann Oncol 2012; 24(4): 916-24
23. Joensuu H et al. Acta Oncol 2014; 53: 186-94
24. Tonyali O et al. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 2145-51
25. Schneider BP et al. Brit J Cancer 2015; 113: 1651-7
26. Verma et al. NEJM 2012; 367: 1783-91
27. Harbeck N et al. JCO 2017; 35: 3046-54

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON



"Helt klart är att CDK4/6-hämmare förlänger tiden till sjukdomsprogress vid spridd hormonreceptorpositiv bröstcancer, men vi vet ännu inte vilka subgrupper av patienter som kommer att ha störst nytta av läkemedlen", säger Niklas Loman, överläkare vid onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund.

CDK4/6-hämmare är en ny typ av målinriktade, selektiva läkemedel som visat sig effektiva mot flera cancerformer, bland annat hormonreceptorpositiv bröstcancer. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har nyligen godkänt två sådana CDK4/6-hämmare, palbociklib och ribociklib, och i USA har även abemaciclib godkänts.

– Flera studier visar entydigt att CDK4/6-hämmare som tillägg till endokrin behandling förlänger tiden till sjukdomsprogress för kvinnor med lokalt avancerad och metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer, säger Niklas Loman, överläkare vid onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund. Men vi vet ännu inte vilka subgrupper av patienter som kommer att ha störst nytta av denna behandling.



CDK4/6-hämmare bromsar hormonpositiv bröstcancer



progress vid spridd

På senare år har det utvecklats en rad nya målinriktade läkemedel som specifikt hämmar vissa ”överaktiverade” signalvägar som har stor betydelse för att orsaka och/eller driva på sjukdomsprocessen vid olika cancerformer. Sedan de stora genombrotten med exempelvis HER2-blockeraren trastuzumab mot HER2-positiv bröst-

cancer, tyrosinkinashämmaren imatinib mot kronisk myeloid leukemi och CD20-antikroppen rituximab mot lymfom har utvecklingen gått i allt snabbare takt.

Några exempel på nyare selektiva onkologiska läkemedel är BTK-hämmare och PI3K-hämmare mot lymfom, mTOR-hämmare mot bröstcancer, anti-CD19-terapi med

CAR-T-celler och monoklonala antikroppar mot en rad hematologiska maligniteter, JAK-hämmare mot myelofibros samt immunologisk checkpointblockad med PD-1-receptorhämmare mot bland annat metastaserande lungcancer och malignt melanom. I vissa fall har sådan målinriktad terapi, som CAR-T-celler mot refraktär/recidiverande B-cells akut lymfatisk leukemi hos unga personer, visat sig vara direkt livräddande och helt kunnat bota patienter med tidigare mycket dålig prognos.

Som regel har dock de nya selektiva cancerläkemedel som specifikt hämmar olika signalvägar använts som tilläggsbehandling i kombination med mer traditionell terapi. Även om de inte kan bota respektive sjukdom har de visat sig ha bromsande effekt och kan framförallt förlänga tiden till dess att sjukdomen försämras, det vill säga förbättra den progressionsfria överlevnaden, PFS (progression free survival). En stor fördel är att dessa läkemedel oftast kan tas peroralt, och de brukar dessutom ha förhållandevis få allvarliga biverkningar.

”Även om de inte kan bota respektive sjukdom har de visat sig ha bromsande effekt och kan framförallt förlänga tiden till dess att sjukdomen försämras, det vill säga förbättra den progressionsfria överlevnaden, PFS.”

NYTT GENOMBROT MOT BRÖSTCANCER?

De senaste åren har den onkologiska behandlingsarsenalen utökats med ännu en grupp målinriktade selektiva läkemedel, så kallade CDK4/6-hämmare, som väntas få stor betydelse som tilläggsterapi vid en rad cancersjukdomar. Förhoppningarna om ett genombrott är kanske störst när det gäller den stora grupp kvinnor som har metastaserande hormonreceptorpositiv, HR-positiv (men HER2-negativ) bröstcancer. Redan nu finns två sådana CDK4/6-hämmare registrerade: palbociklib (som godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA den 9 november 2016) och ribociklib (som fick EMA-godkännande den 24 augusti 2017). Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har dessutom (den 27 september 2017) godkänt abemaciclib, som ännu (januari 2018) inte fått EMA-godkännande.

Bakgrunden är att cyklinberoende kinas, CDK (cyclin dependent kinase) 4 och 6 har stor betydelse för att kontrollera en viktig fas i cellcykeln, övergången mellan G1 (tillväxtfas 1) till S (syntesfas). Vid flera cancersjukdomar är

CDK4/6-signalvägen överaktiverad, vilket ökar förforyllingen av suppressorproteinet Rb (retinoblastom). Därmed inaktiveras Rb och suppressorproteinets anti-tillväxteffekter upphävs. Ett resultat blir att övergången från cellcykelns G1-fas till S-fas påskyndas och stimuleras, vilket i sin tur leder till ökad proliferation och celltillväxt.

CDK4/6-hämmare däremot ”stänger av” dessa kinaser, vilket leder till defosforylering/minskad fosforylering av Rb, som då kan verka som ett suppressorprotein som bromsar cellcykeln. Resultatet blir att cellcykeln stannar upp i mitten av G1-fasen, vilket motverkar proliferation och hämmar tillväxten av cancerceller.

För att CDK4/6-hämmare ska fungera krävs dock att suppressorproteinet Rb är intakt, vilket det som regel är vid de flesta cancerformer. Vid några tumörsjukdomar är förlust av Rb-proteinet orsak till den förhöjda aktiviteten i cellcykelns övergång mellan G1- till S-fas, men den bristande regleringen av CDK4/6-signalvägen anses vanligen bero på andra mekanismer, exempelvis genamplifiering, epigenetiska förändringar och punktmutationer i vissa andra ”nyckelmolekyler”.¹

Det har visat sig att det finns en nära koppling mellan signalvägen för CDK4/6 och signalvägen för östrogenreceptorn samt att tillväxten av östrogenreceptorpositiv (ER-positiv) bröstcancer är speciellt beroende av CDK4. Det anses vara en orsak till att just hormonreceptorpositiva bröstcancerceller är så känsliga för de anti-proliferativa effekterna av CDK4/6-hämmare, i synnerhet när de kombineras med anti-östrogen terapi. Hittills är också ER-positiv bröstcancer den malignitet där CDK4/6-hämmare, tillsammans med endokrin behandling, har gett de bästa kliniska resultaten.²

FÖRLÄNGD PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD

Flera randomiserade studier, som ligger till grund för godkännandet av läkemedlen, visar att tillägg med CDK4/6-hämmare till endokrin terapi vid metastaserad HR-positiv bröstcancer förlänger tiden till att sjukdomen progredierar. Det primära effektmåttet i dessa studier har som regel varit progressionsfri överlevnad, PFS. Eftersom studierna är relativt ”färska” saknas ännu tillförlitliga data för hur läkemedlen påverkar den totala överlevnaden, OS (overall survival).

PALOMA-1 var den första randomiserade placebokontrollerade fas II-studien där en CDK4/6-hämmare, palbociklib, kombinerades med en aromatashämmare (letrozol) som initial behandling till postmenopausala kvinnor med ER-positiv HER2-negativ avancerad bröstcancer. Median-PFS för de kvinnor som fick denna behandling blev 20,2 månader, jämfört med endast 10,2 månader för den grupp som fick enbart letrozol.³

I en uppföljande internationell dubbelblind och placebokontrollerad fas III-studie, PALOMA-2, randomiserades 666 postmenopausala kvinnor i förhållandet 2:1 till antingen palbociklib plus letrozol eller till placebo plus letrozol. Kvinnorna hade ER-positiv HER2-negativ bröstcancer, antingen lokalt avancerad tumör där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjlig eller metastaserad

sjukdom som inte tidigare hade behandlats systemiskt. Median-PFS för de kvinnor som fick palbociklib plus letrozol blev 24,8 månader, jämfört med 14,5 månader för de som fick placebo plus letrozol.⁴

I fas III-studien PALOMA-3 undersöktes effekterna av palbociklib i kombination med östrogenreceptorantagonisten fulvestrant till kvinnor med HR-positiv HER2-negativ bröstcancer, antingen metastaserad sjukdom eller lokalt avancerad tumör där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjlig. Hos samtliga kvinnor hade sjukdomen progredierat efter tidigare endokrin behandling, som getts antingen neoadjuvant, adjuvant eller efter metastasering.

Totalt 521 pre-, peri- och postmenopausala kvinnor randomiserades i förhållandet 2:1 till behandling med palbociklib plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant. Patienternas medianålder var 57 år (intervall 29 till 88 år), ungefär en femtedel var pre- eller perimenopausala, och de flesta hade tidigare behandlats med kemoterapi.

Även resultaten från denna studie visade att tillägg med CDK4/6-hämmaren förbättrade den progressionsfria överlevnaden. Median-PFS blev 11,2 månader för de kvinnor som fick palbociklib plus fulvestrant jämfört med endast 4,6 månader för de som fick placebo plus fulvestrant.⁵ Denna kombination gjorde också att det dröjde längre innan kvinnorna fick förvärrade smärtsymtom: för de som fick palbociklib plus fulvestrant ökade smärtsymtomen först efter 8,0 månader (median), jämfört med efter endast 2,8 månader för de som fick placebo plus fulvestrant.

I fas III-studien MONALEESA-2 undersöktes effekterna av behandling med ribociklib (den andra CDK4/6-hämmare som hittills har godkänts av EMA) till postmenopausala kvinnor med HR-positiv HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Kvinnorna hade inte tidigare fått behandling mot det avancerade sjukdomsstadiet, men 43,7 procent hade fått neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi och 52,4 procent hade fått antihormonell behandling (neoadjuvant eller adjuvant) innan de inkluderades i studien.

Totalt randomiserades 668 kvinnor, vars medianålder var 62 år (intervall 23–91 år). Hälften fick ribociklib plus aromatashämmaren letrozol och den andra hälften placebo plus letrozol. Resultaten visade att median-PFS blev 25,3 månader för de kvinnor som fick ribociklib plus letrozol, jämfört med 16,0 månader för de som fick placebo plus letrozol.⁶ Den minskade risken för sjukdomsprogression sågs i samtliga undergrupper, som var indelade efter ålder, etnicitet, tidigare adjuvant eller neoadjuvant kemoterapi eller hormonell behandling samt förekomst av lever- och/eller lungmetastaser och enbart skelettmetastaser.

POSITIVA RESULTAT ÄVEN MED ABEMACIKLIB

Den tredje CDK4/6-hämmaren, abemaciklib (som i september 2017 godkändes av FDA i USA) testades i den öppna, enarmade fas II-studien MONARCH 1 som monoterapi till patienter med refraktär HR-positiv HER2-negativ metastaserad bröstcancer. I studien ingick 132 kvinnor vars sjukdom hade progredierat under eller efter tidigare endokrin terapi, och de hade fått mellan en och åtta (median tre)

linjers behandling med kemoterapi under sin metastatiska sjukdomsfas.

Det primära effektmåttet i studien var objektiv responsfrekvens, ORR (objective response rate), som efter 12 månaders uppföljning blev 19,7 procent. Klinisk nytta av behandlingen (clinical benefit rate, det vill säga komplett respons plus partiell respons plus stabil sjukdom i mer än 6 månader) konstaterades hos 42,4 procent. Den progressionsfria överlevnaden, median-PFS, var 6,0 månader och den totala överlevnaden, median-OS, var 17,7 månader.⁷

”Förhoppningarna om ett genombrott är kanske störst när det gäller den stora grupp kvinnor som har metastaserande hormonreceptorpositiv, HR-positiv (men HER2-negativ) bröstcancer.”

Vanligaste biverkningar var diarré, ökad trötthet och ilamående, och det var bara 7,6 procent som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Forskarnas slutsats var att abemaciklib som singelterapi tolererades väl och visade lovande klinisk aktivitet bland denna grupp kvinnor med refraktär sjukdom och dålig prognos och som tidigare hade genomgått ett stort antal behandlingar.

I den globala, dubbelblinda fas III-studien MONARCH 2 gavs abemaciklib i kombination med östrogenreceptorantagonisten fulvestrant till kvinnor med HR-positiv HER2-negativ avancerad bröstcancer som hade progredierat trots endokrin terapi. Kvinnorna hade antingen försämrats under neoadjuvant eller adjuvant endokrin behandling, eller inom ett år efter avslutad adjuvant endokrin terapi, eller under det att de fick första linjens endokrina behandling mot metastaserad sjukdom.

Totalt 669 patienter randomiserades till antingen abemaciklib plus fulvestrant (446 kvinnor) eller placebo plus fulvestrant (223 kvinnor). Kombinationsterapien förlängde signifikant den progressionsfria överlevnaden; median-PFS var 16,4 månader för de kvinnor som fick både abemaciklib och fulvestrant jämfört med 9,3 månader för de som fick placebo plus fulvestrant. Motsvarande siffror för objektiv responsfrekvens var 48,1 procent respektive 21,3 procent.⁸

I den dubbelblinda randomiserade fas III-studien MONARCH 3 testades abemaciklib i kombination med en icke-steroid aromatashämmare till postmenopausala kvinnor med HR-positiv HER2-negativ avancerad bröstcancer. De

hade inte tidigare fått någon systemisk behandling mot sitt avancerade sjukdomsstadium. Sammanlagt randomiserades 493 kvinnor till behandling med antingen abemaciclib plus placebo eller abemaciclib plus en aromatashämmare (anastrozol eller letrozol).

Även i denna studie gav tillägget med abemaciclib signifikant förlängd progressionsfri överlevnad. Skillnaden var så stor att median-PFS inte uppnåddes i abemaciclib-armen under uppföljningstiden, medan den var 14,7 månader i placebo-armen, där kvinnorna fick enbart anastrozol eller letrozol.⁹ Den objektiva responsfrekvensen var 59 procent i abemaciclib-armen och 44 procent i placebo-armen.

På bröstcancerkonferensen i San Antonio i december 2017 presenterades en prognostisk subgruppsanalys¹⁰ baserad på data från studierna MONARCH 2 och MONARCH 3 och som omfattar mer än tusen kvinnor. Forskarna konstaterar bland annat att de patienter som hade levermetastaser, progesteronreceptor-negativ sjukdom och ”högggradig” tumör hade dålig prognos. Kvinnorna i alla prognostiska subgrupper hade nytta av tillägg med abemaciclib till endokrin terapi, men allra störst nytta hade de med sämst prognos. Såväl progressionsfri överlevnad som objektiv responsfrekvens förbättrades hos dessa kvinnor mer än 30 procent jämfört med de som enbart fick endokrin terapi.

Subgruppsdata från MONARCH 3 visar också att de patienter som endast hade haft ett kort behandlingsfritt intervall efter den adjuvanta endokrina terapin hade sämre prognos, men samtidigt hade de större nytta av tillägg med abemaciclib jämfört med de patienter som hade haft ett längre behandlingsfritt intervall.

NEUTROPENI OCH DIARRÉ VANLIGA BIVERKNINGAR

Flera randomiserade fas III-studier har alltså visat att endokrin terapi plus tillägg med någon av de nya CDK4/6-hämmarna palbociklib, ribociklib eller abemaciclib på ett statistiskt signifikant sätt förbättrar såväl objektiv responsfrekvens som progressionsfri överlevnad hos kvinnor med lokalt avancerad och metastaserad HR-positiv HER2-negativ bröstcancer. Studierna har haft lite olika upplägg och är inte direkt jämförbara med varandra, men den förlängning av median-PFS som tillägg med en CDK4/6-hämmare gett har varit anmärkningsvärt lång, mellan knappt 7 månader och mer än 10 månader. Detta alltså oavsett vilket av de tre läkemedlen som har använts.

I så gott som samtliga studier konkluderar forskarna att den CDK4/6-hämmare som studerats har visat sig ha förhållandevis låg toxicitet och en acceptabel säkerhetsprofil. Som regel har läkemedlen tolererats väl, och hittills har de tre olika substanserna gett upphov till likartade biverkningar i ungerfär samma frekvens. Några vanliga subjektiva biverkningar som rapporterats i högre grad än i placeboarmarna har varit ökad trötthet, illamående och diarré. Bland grad 3–4-biverkningar tillhör neutropeni och leukopeni de vanligaste.

De biverkningar som anges i FASS för palbociklib baseras på sammanslagna data från 872 patienter som ingått i randomiserade studier. Oavsett vilket läkemedel som palbociklib kombinerades med fick dosen av palbociklib sänkas hos 34,4 procent av patienterna på grund av biverk-

ningar, och permanent utsättning på grund av en biverkning krävdes hos 4,1 procent. För ribociklib baseras de biverkningar som anges i FASS på behandling av 898 patienter som ingått i kliniska studier. Dossänkning på grund av biverkningar gjordes hos 44,6 procent av patienterna och hos 7,5 procent sattes ribociklib ut permanent.

Enligt MONARCH 3-studien var neutropeni, leukopeni och diarré de grad 3–4-biverkningar som var betydligt vanligare bland kvinnor som fick tillägg med abemaciclib jämfört med de som fick placebo. Neutropeni drabbade 21,1 procent av kvinnorna i abemaciclib-armen jämfört med 1,2 procent i placebo-armen. Motsvarande siffror för leukopeni var 7,6 procent respektive 0,6 procent och för diarré 9,5 procent respektive 1,2 procent.

”I så gott som samtliga studier konkluderar forskarna att den CDK4/6-hämmare som studerats har visat sig ha förhållandevis låg toxicitet och en acceptabel säkerhetsprofil.”

”ÄNNU BEGRÄNSAD KLINISK ERFARENHET”

Hur kommer de positiva forskningsresultaten och godkännandet av CDK4/6-hämmarna att påverka behandlingsrutinerna för svenska kvinnor med hormonreceptorpositiv HER2-negativ bröstcancer?

– Det är svårt att svara på eftersom den kliniska erfarenheten av dessa nya läkemedel ännu är begränsad, säger Niklas Loman, överläkare vid den onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund. Vi befinner oss nu i ett initialt skede där vi håller på att lära oss att använda CDK4/6-hämmare på ett optimalt sätt. När vi har fått ökad kunskap och erfarenhet kommer det att utkristallisera sig i vilken omfattning som dessa läkemedel kommer att förändra nuvarande standardbehandling.

– En rad studier visar samstämmigt att CDK4/6-hämmare som tillägg till endokrin behandling förlänger tiden till sjukdomsprogress för kvinnor med lokalt avancerad eller metastaserad HR-positiv HER2-negativ bröstcancer. Men vi vet ännu inte vilka subgrupper av dessa patienter som kommer att ha störst nytta av läkemedlen, och hittills saknas entydiga prognostiska markörer som kan hjälpa oss att förutsäga effekten av läkemedlen.

– Eftersom avancerad HR-positiv bröstcancer är så pass vanlig är det väldigt många kvinnor som skulle kunna komma i fråga för behandling med CDK4/6-hämmare, fortsätter Niklas Loman. Det finns en stor grupp kvinnor som har mycket god effekt av enbart endokrin behandling, och för dessa är det kanske överflödigt att lägga till ett sådant läke-

Vectibix®

panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.



BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC*

med tumör av vildtyp RAS i kombination
med kemoterapi eller som monoterapi

Vectibix® (panitumumab) R_x EF (koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml, injektionsflaska).

Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS:

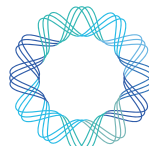
- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan

Kontraindikation: Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt. Patienter med interstitiell pneumoni eller lungfibros.

Datum för översyn av produktresumén: 03/2015. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08.

*metastaserande kolorektalcancer

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00, www.amgen.se



BIOTECHNOLOGY
BY **AMGEN®**

medel, åtminstone i den första behandlingslinjen. Det är därför viktigt att vi så snart som möjligt får indikationer på vilka subgrupper av patienter som i första hand bör erbjudas tillägg med en CDK4/6-hämmare.

– Själv har jag hittills bara erfarenhet av behandling med det läkemedel som först registrerades, palbociklib, men enligt studierna tycks effekterna och biverkningarna av de olika CDK4/6-hämmarna vara i stort sett likvärdiga, säger Niklas Loman. För patienterna och sjukvården är det en stor fördel att dessa läkemedel tas peroralt, och de subjektiva biverkningarna tycks vara förhållandevis lindriga och hanterbara. Flera av mina patienter har exempelvis upplevt ökad trötthet, men det är förstås svårt att veta hur stor del av sådana symtom som beror på läkemedlet respektive sjukdomen.

”BEHÖVS ÖKADE RESURSER FÖR TÄTARE UPPFÖLJNING”

Niklas Loman betonar att de glädjande forskningsframstegen och registreringen av de nya läkemedlen även kommer att innebära en utmaning för sjukvården.

– På grund av den förhöjda risken för neutropeni och leukopeni föreskriver läkemedelsfabrikanten för palbociklib att blodprov tas med vissa intervaller, och min erfarenhet är att det ofta behövs dosjusteringar i början av behandlingen. Jämfört med enbart endokrin terapi leder därför den tätare uppföljningen och de förändrade rutinerna till ökad belastning på bröstcancerklinikerna i form av exempelvis flera tider för besök hos kontaktsjuksköterska och läkare.

– Men detta är ett kärt besvär, eftersom det naturligtvis är glädjande om behandlingen leder till att tiden till progress förlängs, fortsätter Niklas Loman. Kvinnorna kan då få många månader extra med bättre livskvalitet, och det dröjer längre tills de behöver intravenös kemoterapi. För patienten kan de tätare kontroller som följer med insättning av CDK4/6-hämmare innebära ökad bundenhet, men det kan också vara en viss trygghet att oftare få kontakt med sjukvårdspersonal efter att nyligen ha fått besked om att man har en lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

– Om alla kvinnor som kan komma i fråga för tilläggsbehandling med en CDK4/6-hämmare i nuläget skulle påbörja en sådan terapi kommer det att krävas ett stort resurstillskott till bröstcancerklinikerna, inte bara på grund av ökade läkemedelskostnader utan också på grund av ökat personalbehov för tätare kontroller och provtagning. Med dagens befintliga resurser skulle det därför knappast vara praktiskt möjligt att erbjuda behandlingen till alla. Det är ett kliniskt dilemma, eftersom vi för närvarande som sagt har svårt att välja ut vilka kvinnor som är mest betjänta av tilläggsterapi med CDK4/6-hämmare.

GODKÄND INDIKATION ÄR ÄNNU EJ SUBVENTIONERAD

Niklas Loman påpekar också att det medicinska EMA-godkännandet är en sak, medan subventionering/rabattering av de registrerade läkemedlen är en annan. Enligt FASS är palbociklib indicerat för behandling av HR-positiv HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, antingen i kombination med en aromatashämmare eller i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

Men enligt ett beslut från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2017-06-15 (diarienummer 3686/2016), och som gäller från 1 juli 2017, subventioneras läkemedlet endast för behandling i kombination med en aromatashämmare. Palbociklib i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare fått endokrin terapi ingår alltså ännu inte i högkostnadsskyddet. På förfrågan uppger dock läkemedelsföretaget att man har lämnat in en separat ansökan om subvention även för den EMA-godkända indikationen, men hittills (januari 2018) har TLV inte fattat något beslut angående denna.

– Eftersom det här är fråga om mycket dyra läkemedel som de flesta patienter har svårt att själva bekosta innebär det i praktiken att vi ännu inte kan använda palbociklib som andra linjens behandling i kombination med fulvestrant, säger Niklas Loman. Vi hoppas därför att även denna indikation snart ska bli subventionerad så att det blir möjligt för fler kvinnor att få också den terapikombinationen. Det skulle dessutom bidra till att snabbare ge oss en bredare klinisk erfarenhet av vilka subgrupper av bröstcancerpatienter som har störst nytta av CDK4/6-hämmare.

I TLV:s beslut och underlag för beslut om subvention (dnr 3686/2016) av den första indikationen för palbociklib (i kombination med en aromatashämmare) betonas att det än så länge finns begränsade data gällande total överlevnadsvinst och behandlingens längd och att de hälsoekonomiska bedömningarna därför blir osäkra. Enligt TLV:s analys, med hänsyn till rådande osäkerheter, skulle kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, QALY (Quality-Adjusted Life Year) för tilläggsbehandling med palbociklib bli högre ”än vad TLV normalt accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad”.

Företaget och landstingen har dock tecknat en sidoöverenskommelse om riskdelning som gäller i tre år och som enligt TLV kommer att innebära minskad osäkerhet och lägre behandlingskostnader, och därmed reduceras kostnaden per QALY. TLV skriver i beslutet: ”Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario cirka 890 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.”

Den andra CDK4/6-hämmare som EMA-godkänts, ribociklib, är enligt FASS indicerad för behandling i kombination med en aromatashämmare, som initial endokrinbaserad terapi till postmenopausala kvinnor med HR-positiv HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Läkemedelsföretaget bekräftar att man för denna indikation har lämnat in en ansökan om subventionering till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, men ännu (januari 2018) har det inte kommit något beslut i ärendet från TLV.

CDK4/6-HÄMMARE ÄVEN MOT HER2-POSITIV BRÖSTCANCER?

Vilka framtida möjligheter kan förväntas när det gäller behandling med CDK4/6-hämmare mot bröstcancer? Vilka nya indikationer och kombinationer kan bli aktuella?

– Det är i nuläget svårt att spekulera om, och just nu har vi fullt upp med att försöka tillgodogöra oss och implemen-



"Vanliga biverkningar av behandling med CDK4/6-hämmare är neutropeni och leukopeni, och min erfarenhet är att det ofta behövs dosjusteringar i början av behandlingen", säger Niklas Loman.

tera de positiva forskningsresultat som redan finns, svarar Niklas Loman. Det tycks dock vara klarlagt att det inte fungerar bra att kombinera CDK4/6-hämmare med cytotatika.

Vid ett symposium om HER2-positiv bröstcancer i Stockholm den 6 oktober 2017 föreläste bland andra Sandra Swain, professor i medicin vid Georgetown University, Washington, USA. Hon är en av världens ledande bröstcancerforskare och har lett flera stora internationella kliniska studier. Enligt Sandra Swain tyder mycket på att CDK4/6-hämmare inte bara kan innebära ett genombrott vid HR-positiv HER2-negativ bröstcancer utan även kan bli ett värdefullt bidrag till behandlingsarsenalerna mot HER2-positiv bröstcancer. Hon hänvisade bland annat till en studie som visar att terapieresistens mot trastuzumab åtminstone delvis kan övervinnas med hjälp av tillägg med CDK4/6-hämmare¹¹.

Sandra Swain nämnde också ett halvduzin pågående studier där CDK4/6-hämmare används som tilläggsterapi vid HER2-positiv bröstcancer:

- PALTAN (NCT02907918) är en fas II-studie där kombinationen palbociklib plus letrozol plus trastuzumab används som neoadjuvant behandling vid HR-positiv HER2-positiv bröstcancer i stadium II och III.
- PATINA (NCT02947685) är en fas III-studie som utvärderar tillägg med palbociklib eller placebo i kombination med endokrin terapi och trastuzumab vid HR-positiv HER2-positiv bröstcancer.
- PATRICIA (NCT02424220) är en fas II-studie med två kohorter. Den ena består av kvinnor med östrogenreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer som får palbociklib i kombination med trastuzumab, och den andra av kvinnor med östrogenreceptorpositiv HER2-positiv sjukdom som får kombinationen palbociklib plus trastuzumab plus letrozol.
- NCT02675231 är en fas II-studie där kombinationen palbociklib plus trastuzumab provas till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som har hjärnmetastaser.
- MonarchHER (NCT02675231) är en fas II-studie av kvinnor med HR-positiv HER2-positiv bröstcancer. Tre behandlingsarmar jämförs: abemaciclib plus trastuzumab, abemaciclib plus trastuzumab plus fulvestrant samt trastuzumab plus standardkemoterapi.
- NCT02657343 är en fas I/II-studie där kombinationen ribociklib plus trastuzumab jämförs med ribociklib plus trastuzumab emtasin (T-DM1) till kvinnor med avancerad HER2-positiv bröstcancer.

Dessutom pågår kliniska studier av behandling med CDK4/6-hämmare vid en rad andra maligniteter än bröstcancer, exempelvis icke småcellig lungcancer (speciellt till den subgrupp av patienter som har KRAS-mutationer), mantelcellslymfom, liposarkom, malignt melanom, glioblastom samt cancer i bukspottkörtel, tjocktarm och ändtarm. Flera tidiga lovande resultat har rapporterats, men det kommer förstas att dröja innan det går att bedöma hur stora framsteg (eller till och med genombrott) som utvecklingen av CDK4/6-hämmarna kommer att innebära.

REFERENSER:

1. Hamilton E, Infante J. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 45: 129-38
2. CDK4/6 inhibitors: where they are now and where they are headed in the future. A conversation with Geoffrey I Shapiro, MD, PhD. *ASCO Post* May 10, 2017, CE supplement: CDK4/6 inhibitors
3. Finn RS et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncology* 2014; 16: 25-35
4. Finn RS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1925-36
5. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicenter, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17 (4): 425-39
6. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1738-48
7. Dickler MN et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2017; 23 (17): 5218-24
8. Sledge GW et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (25): 2875-84
9. Goetz MP et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (32): 3638-46
10. Goetz MP et al. The benefit of abemaciclib in prognostic subgroups: An exploratory analysis of combined data from the MONARCH 2 and 3 studies. Abstract and oral presentation at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8, 2017
11. Goel S et al. Overcoming therapeutic resistance in HER2-positive breast cancers with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Cell*. 2016; 29 (3): 255-69

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: ALINE LESSNER





Texter av och filmer
med ledande läkare
inom området.

LITEN MYELOMSKOLA

Myelomskolan består av en bok och sex filmer som fokuserar på att utbilda både patienter och sjukvården om myelom. Det är ett utbildningskoncept som tar ett helhetsgrepp om sjukdomen, från bakgrund och symtom till diagnostik och behandling samt hur myelom påverkar livet för de drabbade och deras anhöriga.

Boken och filmer finns att se på www.myelomskolan.se

Där kan du också beställa materialet.

För inloggning till www.myelomskolan.se kontakta Amgen på **08-695 000** eller medinfonb@amgen.com

AMGEN®

Box 706, 169 27 SOLNA, 08 695 11 00, www.amgen.se



Dags för
FORTBILDNING?

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

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

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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

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}

A phase III, international, multicentre, double-blind, randomised trial comparing Adcetris+ best supportive care (BSC) vs placebo + BSC (Adcetris N 165 vs Placebo 164= 329)^{5,6}

CD30 TARGETED

In R/R HL Post ASCT Consolidation^{5,6}:

3 years
61%
estimated PFS rate with Adcetris vs 43% placebo (Adcetris 95% CI 53-68; placebo 36-51)

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

75%
tORR

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^{1,4}:

86%
ORR

59%
CR

5 years
60%
estimated OS rate (95% CI: [47%, 73%])
(median observation time of 71.4 months from first dose (range 0.8-82.4))

• Ny indikation för CTCL

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling¹

• Konsolidering för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT^{1,5,6}

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.

2. Chen R et al. Blood 2016; 128(12): 1562-1566.

3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.

4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA

5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862

6. Sweetenham J et al. Poster no 3172, presented at ASH Dec 2015, Orlando, FL, USA

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (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)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

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 1,8mg/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.

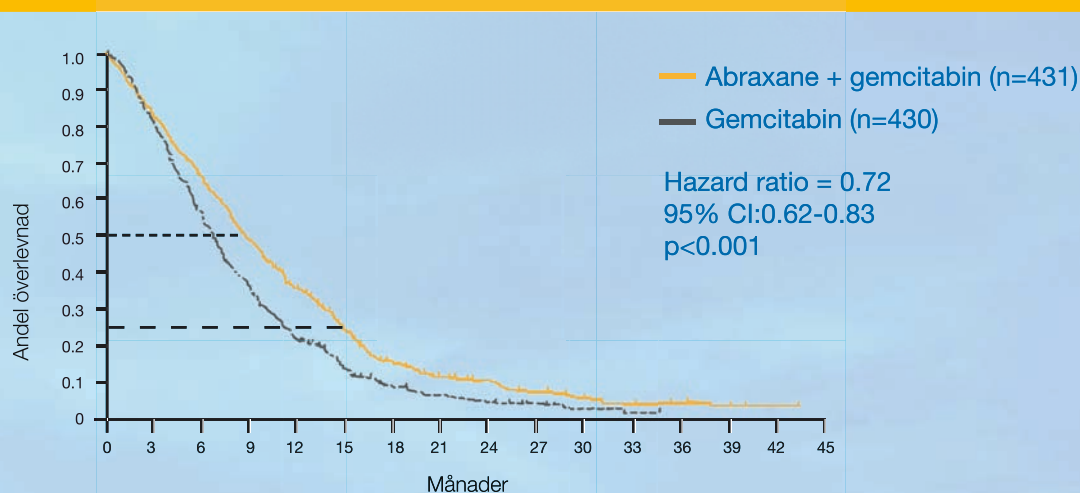
För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 15 december 2017

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