i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

"Tycker om KÄNSLAN av att kunna BIDRA"

NY STRATEGI MOT aggressiv barncancer

TARMCANCERSCREENING – nu startar införandet

Så förändras behandlingen av metastaserad njurcancer

Rekonstruktion med bukvävnad Ingen ökad återfallsrisk

Möjligt att hitta cancer tidigare i primärvården

nr 4-18

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 pneumonit 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

NBP-954021 6-125257

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

BIOTECHNOLOGY BY AMGEN®

redaktörens rader

Tidig diagnostik och småskalighet i norr

Välkommen till tidskriftshösten 2018!

Det är lätt att känna sympati för Jonas Holm, överläkare i Skellefteå, som pryder omslaget på årets fjärde utgåva. Han hyllar småskaligheten på ett mindre sjukhus, en miljö som gör att personalen kommer närmare patienterna. Det som skulle bli en kort sejour i Norrland har nu blivit 30 år, och Jonas Holm summerar sitt val av arbetsplats med att han känner att han gör något konkret, att han bidrar. Följ med till Skellefteå lasarett i ett klinikreportage på sidan 14.

Flera artiklar i det här numret av Onkologi i Sverige tar i olika perspektiv upp det viktiga ämnet tidig diagnostik. På sidan 54 beskriver Marcela Ewing, specialist i allmänmedicin och onkologi, hur fler cancerfall i ett tidigare skede bör kunna upptäckas i primärvården. Hon konstaterar bland annat att allmänläkare bör se upprepat sökande för symtom, även sådana som ter sig godartade, som ett varningstecken. Professor emeritus Åke Andrén-Sandberg ställer på sidan 76 frågan om pankreascancer faktiskt skulle kunna upptäckas tidigt, och Bo Alm, nationell kommunikationssamordnare på RCC i Samverkan, redogör på sidan 38 för det svenska införandet av screening för tarmcancer – en satsning som beräknas kunna spara 300 liv per år.

Det uppskattade uro-onkologiska mötet i Arild genererar alltid intensiva diskussioner och en givande dialog mellan svenska specialister i fältet. Så också i år, rapporterar docent Magnus Fovaeus i en kunskapsspäckad sammanfattning på sidan 20. En av nyheterna handlar om hur ny kunskap radikalt kommer att förändra behandlingen av metastaserad njurcancer.

Ytterligare ett viktigt årligt möte är Kicki-Waller-symposiet i Åre. Överläkare Elisabet Lidbrink och bröstkirurg Hanna Fredholm beskriver bland annat högintressanta föreläsningar om svåra avväganden när det gäller profylaktisk mastektomi och den aktuella frågan om vilka bröstcanceropererade kvinnor som ska erbjudas förlängd endokrin behandling. Läs mer på sidorna 62–75.

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

Med hopp om givande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Patrick Degerman

redaktionsråd

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

Anna Dimberg
Docent och
forskargruppsledare,
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
Adjungerad professor, 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

Zytiga®
abiraterone acetate

ZYTIGA® (abirateronacetat)

nu subventionerat också i nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i Sverige!

ZYTIGA® är subventionerat tillsammans med prednison för behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med ADT, när docetaxel inte är lämpligt.

ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES[1,2]

Nu, med ZYTIGA®†† för nydiagnostiserad högrisk mHSPC, kan du avsevärt förlänga överlevnaden och fördröja sjukdomsprogression samtidigt som du förbättrar livskvaliteten[1-3]

ZYTIGA®†† FÖR 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)

†† 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 samt för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt. **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

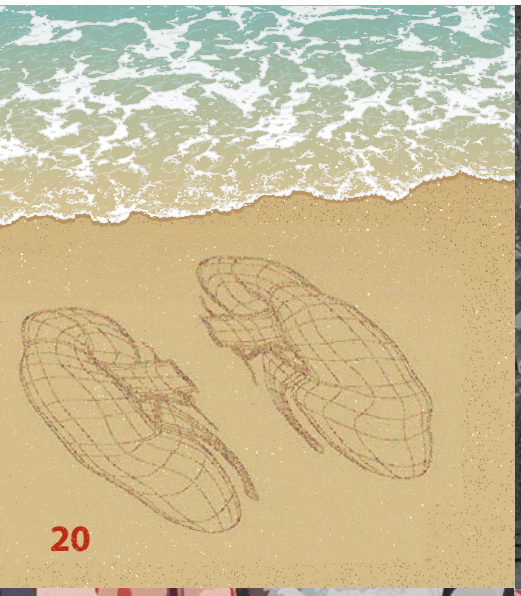
References:
1. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Nov 2017, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.
3. Chi KN, et al. 2017. Benefits of abiraterone acetate plus prednisone when added to androgen deprivation therapy in LATITUDE on patient-reported outcomes. Presented at ESMO Congress, Madrid 2017. Abstract 7830.

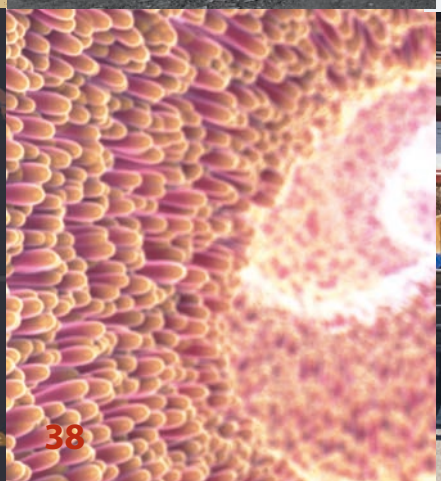
PHSWE/ZYT/1217/0002(1) JC-170482-1

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

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

innehåll





Kliniken i fokus

Småskalighet ger närhet i Skellefteå 14
Ingela Hofsten

Barncancer

Nytt sätt attackera svårt neuroblastom 50
Anna Kock, Karin Larsson

Tidig diagnostik

Så kan primärvården hitta cancer tidigare 54
Marcela Ewing

Kan pankreascancer diagnostiseras tidigt? 76
Åke Andrén-Sandberg

Njurcancer

Ny kunskap förändrar behandlingen radikalt 20
Magnus Fovaeus

Uro-onkologi

Kunskapsspäckat referat från EAU 82
Johan Stranne

RCC i samverkan

Tarmcancerscreening – nu startar införandet 38
Bo Alm

Lungcancer

Nya kombinationer en framtida realitet 42
Michael Bergqvist, Stefan Bergström

Bröstcancer

Rekonstruktion med bukvävnad 30
Hannah Adam

Svåra avväganden diskuterades i Åre 62
Elisabet Lidbrink, Hanna Fredholm

Utbildning

Kurs i tumörimmunologi 89
SoTA Immunterapi 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

När metastaser från cancer drabbar och försvagar skelettet

NU ÄVEN GODKÄNT FÖR **MULTIPELT MYELOM**

GENOM FÖREBYGGANDE BEHANDLING MED XGEVA® KAN DU MINSKA RISKEN FÖR SKELETTKOMPLIKATIONER

Bekvämt med **subkutan administration** var fjärde vecka

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion

Ref: XGEVA® (denosumab) produktresumé, Amgen juni 2018

XGEVA® (denosumab) Rx F. 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04
INDIKATION: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med avancerade maligniteter som involverar skelettet. Behandling av vuxna och skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet som är inoperabel eller där en kirurgisk resektion troligen leder till en kraftig hälsoförsämring.
KONTRAINDIKATION: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, uttalad hypokalcemi som är obehandlad, samt sår som inte läkt efter tand- eller munkirurgi. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumé: juni 2018

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

XGEVA® produktresumé, Amgen juni 2018, se www.fass.se

SWE-P-162x-0718-066066

▼XGEVA®
(denosumab)

Pegfilgrastim har fått grönt ljus från CHMP

Pelgraz – en pegylerad G-CSF-biosimilar – är det senaste tillskottet i Accord Healthcares portfölj med drygt 30 cancerbehandlingar i Europa.

Efter godkännande för försäljning kan Accord Healthcare bli först med att lansera pegfilgrastim i Europa.

Accords biosimilar Pelgraz (pegfilgrastim) har fått positivt utlåtande från EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel (CHMP). Pelgraz är en pegylerad granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) indicerad för att minska varaktigheten av neutropeni och incidensen febril neutropeni i vuxna patienter som genomgår cytostatikabehandling och kan bli den första pegfilgrastimbiosimilaren på marknaden i Europa.

Neutropeni är fortfarande en av de vanligaste anledningarna till minskad eller senarelagd dosering av cytostatika, vilket försämrar överlevnadsutfall och livskvalitet för patienterna. G-CSFS administreras felaktigt i 42 procent av cytostatikacyklerna vid daglig behandling. Långverkande pegfilgrastim har visats kunna minska siffran väsentligt, till bara 8 procent.

Intas/Accord tillverkar Pelgraz i sin egen toppmoderna produktionsanläggning. Företaget har omfattande erfarenhet av biosimilara läkemedel och hade under 2017 det näst högsta antalet biosimilarer under utveckling i fas III i världen.

CHMPs positiva utlåtande baserades på Pelgraz solida kliniska utvecklingsprogram, som underbyggde dess biosimilaritet med Neulasta. Pelgraz är studerad i en randomiserad, dubbelblindad PK/PD-fas-I-studie på friska frivilliga och i en fas III-studie på patienter med bröstcancer (stadium IIa, IIb eller IIIa) som behandlades med TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclofosfamid).

Källa: Accord Healthcare

Regeringen ger Katarina Johansson medalj

Regeringen har beslutat att tilldela Katarina Johansson medaljen Illis quorum meruere labores i guld av åttonde storleken för sitt betydelsefulla arbete för cancervården i Sverige.

– Katarina Johansson har gjort stora och viktiga insatser under lång tid för en bättre svensk cancervård. Från regeringens sida känns det därför glädjande att kunna uppmärksamma hennes gärning, säger socialminister Annika Strandhäll.

Katarina Johansson har under 27 års tid arbetat ideellt för cancerberörda och för cancervården, inte minst som långvarig ordförande för Nätverket mot cancer. Den 17 mars 2018 lämnade hon ordförandeposten.

Som en uppskattad patientföreträdare har Katarina Johansson även haft en rad engagemang och uppdrag inom ramen för regeringens strävan att förbättra cancervården. Bland annat har hon deltagit i arbetet med den nationella cancerstrategin, suttit med i regeringens expertgrupp för kortare väntetider, samt ingått i utredningen av kirurgen Paolo Macchiarinis luftstrupsoperationer på Karolinska Universitetssjukhuset.

Källa: Regeringen

Adjuvant behandling: Nivolumab EU-godkänt vid malignt melanom

Europeiska kommissionen har godkänt Opdivo som adjuvant behandling för patienter med malignt melanom som involverar lymfkörtlar eller som spridit sig till andra organ och fullständigt avlägsnats genom operation.

Opdivo är den första och enda PD1-immuncheckpointhämmare med en godkänd indikation för adjuvant behandling i Europeiska unionen (EU).

Europeiska kommissionen har godkänt Opdivo (nivolumab) som adjuvant behandling av patienter med malignt melanom som involverat lymfkörtlar eller som har spridit sig (metastaserat) och som först fullständigt avlägsnats genom operation (total resektion). Denna indikation gäller både patienter med BRAF-mutation och utan BRAF-mutation (så kallad vildtyp). Det innebär att Opdivo är den första och enda PD1-immuncheckpointhämmare med en godkänd indikation för adjuvant behandling i Europeiska unionen (EU), och som här är godkänt för åtta olika indikationer och som inkluderar sex olika tumörtyper.

EU-godkännandet baseras på resultat från den pågående, randomiserade, dubbelblinda fas III-studien CheckMate-238, som jämfört Opdivo (nivolumab) 3 mg/kg med Yervoy (ipilimumab) 10 mg/kg vid behandling av patienter med malignt melanom efter att de genomgått fullständig resektion (operation). Patienterna som deltar i studien har klassificerats som stadium IIIB/C eller stadium IV, så kallad högriskmelanom, enligt sjunde utgåvan av AJCCs (American Joint Committee on Cancer) ”Cancer Staging Manual”. Vid 18 månader hade 66,4 procent av patienterna i Opdivo-gruppen inte fått återfall (RFS, återfallsfri överlevnad) (95% KI: 61,8 till 70,6) jämfört med 52,7 procent av patienterna i Yervoy-gruppen (95% KI: 47,8 till 57,4). Opdivo visade sig samtidigt minska risken för återfall med 35 procent jämfört med Yervoy (HR 0,65; 97,56% KI: 0,51 till 0,83; p<0,0001). Adjuvant behandling med Opdivo tolererades väl. Hos 14 procent av patienterna rapporterades behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3–4 och 9,7 procent fick avbryta behandlingen på grund av toxicitet.

Källa: Bristol-Myers Squibb

IBRANCE®
palbociklib

Behandling vid avancerad HR+/HER2- bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.[2]

TLV-beslut: IBRANCE® (palbociklib) ingår nu i förmånssystemet utan begränsning.[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. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer 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 2018-02.** www.pfizer.se

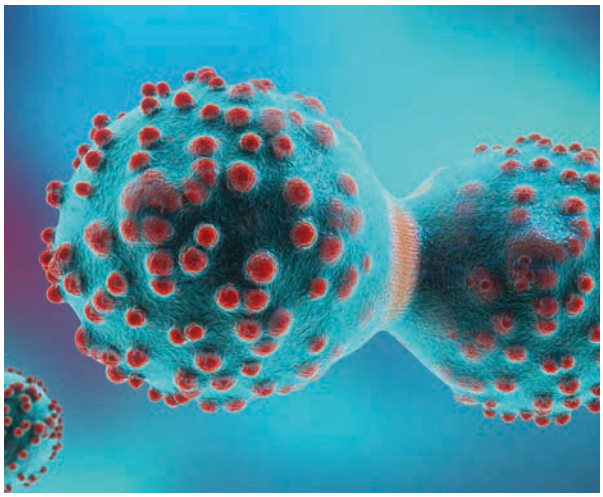
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

PP-IBR-SWE-0143, Feb-2018

1. TLV beslut www.tlv.se **2.** IBRANCE SmPC

Pfizer 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

Pfizer



Nyupptäckt cellskelett gynnar cancerutveckling

Forskare vid Lunds universitet har upptäckt ett cellskelett som ger struktur åt mitokondrierna, cellens energifabriker. Skelettet är nödvändigt för mitokondriernas funktion, men forskarna fann även att cancerceller utnyttjar skelettet för att kunna bibehålla sin cellandningsförmåga – och därigenom överleva.

– Det cellskelett vi upptäckte i mitokondrierna fungerar ungefär som ett armeringsnät och hjälper till att bibehålla cellens uppbyggnad och bidrar till stabiliteten i cellens olika rum. Det gör att olika molekyler lättare kan ta sig runt i cellen, säger Maria Alvarado Kristensson, docent och forskare i molekylär patologi vid Lunds universitet.

Det var när forskarna i mikroskop studerade proteinet gamma-tubulin, som är viktigt för cellens livscykel, som de reagerade på att proteinet fanns på så många olika ställen i de tumörceller de studerade.

– Gamma-tubulin är ett "klistrigt" protein och en del trodde först därför att det vi såg i mikroskopet var en kontaminering, en slags förorening, av proverna. Men det stämde inte för när vi tog bort det här proteinet från cellen, så dog den. Det kunde alltså inte enbart vara en kontaminering, utan något som har en viktig funktion för cellens överlevnad.

Det forskarna såg var i själva verket det hitintills okända cellskelettet.

Forskarna visade också att gamma-tubulinet är involverat i mer än att etablera cellskelettet åt mitokondrierna. Mitokondrierna använder även proteinet för att bygga vägar inuti cellen som kopplar samman cellkärnan och cellinnehållet med insidan av mitokondrierna. Vägarna används bland annat för att transportera molekyler in och ut ur mitokondrierna.

Forskarna tror att en av gamma-tubulinets funktioner är att underlätta för andra proteiner och molekyler att röra sig i membranet, en rörelse som är nödvändig för tillverkning av energi och som i slutändan påverkar cellens andningsförmåga.

– Det är sedan tidigare känt att gamma-tubulin spelar en betydande roll vid tumörutveckling och många tumörer har förhöjda värden av gamma-tubulin, vilken gynnar deras överlevnad. Att vi nu sett att proteinet även är involverat i att bygga upp mitokondriernas skelett och att cellen utan detta skelett dör, kan ha betydelse när man utvecklar nya strategier mot cancer, menar Maria Alvarado Kristensson, som tillsammans med sin forskargrupp försöker utveckla nya läkemedel mot cancer som riktas just mot gamma-tubulin.

Källa: Lunds universitet

Keytruda: Ytterligare ett positivt CHMP-utlåtande

Keytruda (pembrolizumab) i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi som första linjens behandling vid spridd icke småcellig lungcancer ökade totalöverlevnaden jämfört med behandling med enbart pemetrexed och platinabaserad kemoterapi i fas 3-studien Keynote-189.

MSD, känt som Merck & Co. inc. i USA och Kanada, meddelar att europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, har gett positivt CHMP-utlåtande för PD-1-hämmaren pembrolizumab i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi som första linjens behandling vid spridd icke småcellig lungcancer hos vuxna oavsett PDL-1-uttryck. Detta bygger på kliniska data för totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad från fas 3-studien Keynote-189. Det finns i dagsläget ingen PD1-hämmare som är godkänd för användning i kombination med kemoterapi i Europa.

– Det känns positivt att kombinationsbehandling med Keytruda har påvisat signifikant överlevnadsvinst jämfört med gängse standardbehandling för patienter med generaliserad icke småcellig lungcancer. Vi ser med tillförsikt fram mot att denna behandling inom kort ska kunna bli tillgänglig även för patienter i Sverige, säger Thomas Walz, onkolog och medicinsk direktör inom onkologi för MSD Norden och Baltikum.

CHMP gav även ett positivt utlåtande för pembrolizumab som monoterapi vid behandling av återkommande eller spridd huvud- och halscancer hos vuxna med PDL-1-uttryck över 50 procent som tidigare fått platinabaserad kemoterapi. Beslutet baseras på fas-3 studien Keynote-040.

De två rekommendationerna från CHMP ska nu ses över av EU-kommissionen för beslut om marknadstillstånd inom EU. Slutgiltigt beslut väntas under början av hösten 2018.

Källa: MSD

Patientsäkerheten ska stärkas genom nationell handlingsplan

Socialstyrelsen får i uppdrag att samordna och stödja patientsäkerhetsarbetet på nationell nivå. Myndigheten ska tillsammans med berörda aktörer utarbeta en nationell handlingsplan för hälso- och sjukvårdens arbete med ökad patientsäkerhet.

– Som patient ska du kunna känna dig trygg och säker när du vårdas i Sverige. Regeringen har under mandatperioden genomfört en rad insatser för att stärka patientsäkerheten och det är ett arbete som vi nu växlar upp ytterligare, säger socialminister Annika Strandhäll.

Varje år får cirka 110 000 patienter vårdskador av varierande allvarlighetsgrad. 50 000 patienter drabbas av en vårdskada som medför förlängd sjukhusvistelse. De vanligaste skadetyperna är vårdrelaterade infektioner, läkemedelsrelaterade skador, trycksår och fallskador och merparten av dessa skador bedöms vara undvikbara.

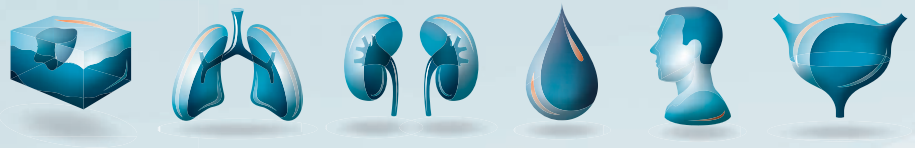
Socialstyrelsen får med anledning av detta i uppdrag att ta fram en nationell handlingsplan på patientsäkerhetsområdet och att stödja insatser och implementeringen i hälso- och sjukvården. Syftet med handlingsplanen ska vara att utveckla och samordna arbetet med patientsäkerheten inom hälso- och sjukvården.

Socialstyrelsen får för uppdragets genomförande använda två miljoner kronor under 2018. Uppdraget ska slutredovisas senast den 31 december 2019.

Källa: Regeringen

NU I FAST DOS*

OCH MÖJLIGHET TILL BEHANDLING VAR **FJÄRDE VECKA** VID MALIGNT MELANOM (1L) OCH NJURCELLSCANCER (2L)[1]



* Vid adjuvant malignt melanom gäller fortfarande viktbaserad dosering varannan vecka

1 OPDIVO SmPC.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** Intravenös infusion. ***OPDIVO som monoterapi:*** 3 mg/kg eller 240 mg nivolumab varannan **eller** 480 mg var fjärde vecka beroende på indikation. ***OPDIVO i kombination med ipilimumab:*** 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab ges var tredje vecka de första 4 doserna. Därefter ges nivolumab 240 mg varannan **eller** 480 mg var fjärde 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 och totalöverlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation 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 specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. ***Melanom:*** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. ***Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer***: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. ***Klassiskt Hodgkins lymfom:*** Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av nivolumab före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 30 jul 2018. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.COM/SE AUG 2018 1506SE18PR04755-01

OPDIVO® (nivolumab)

Regeringen stöder prostatacancertester

Prostatacancer är den vanligaste formen av cancer i Sverige. För att PSA-provtagningen (prostataspecifikt antigen) ska bli mer strukturerad och jämlik ger Regeringen 8,4 miljoner kronor till de regionala cancercentrumen. PSA-prover görs för att upptäcka prostatacancer och för att följa behandlingen. Detta beslut är ett steg på vägen mot screening.

– Arbetet med prostatacancertestning, PSA-prover, ser idag allt för olika ut i olika landsting. Vi vill se en mer jämlik prostatacancervård. Denna satsning handlar om en bättre organisation och information kring PSA-testning, säger socialminister Annika Strandhäll.

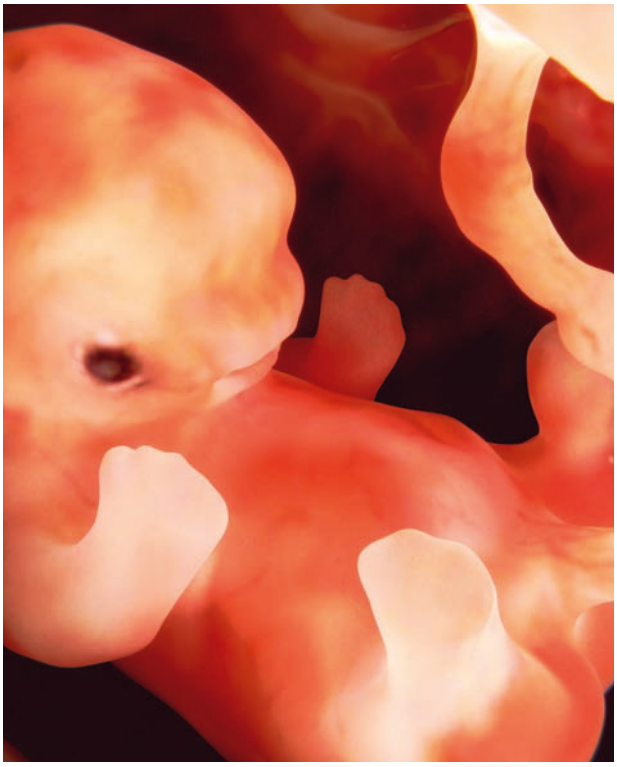
– Jag hoppas att satsningen ger erfarenheter som lägger en bra grund för ett framtida screeningprogram för prostatacancer, som kan införas så fort metoderna är tillräckligt bra, säger socialminister Annika Strandhäll.

I dagsläget är det oklart hur män i Sverige informerats om för- och nackdelar med PSA-test inför provtagning. Informationen som ges om PSA-testning är också ofta bristfällig. Regeringen beslutar därför att stödja de regionala cancercentrumen (RCC) med 8,4 miljoner kronor för bättre information och struktur kring arbetet med PSA-tester.

RCC ska betala ut medlen till de landsting som vill delta i arbetet genom att bland annat se över hur sjukvården kan ge information till fler män om provtagningen, dess fördelar och nackdelar, samt skapa en mer organiserad form av testning.

Mycket talar för att den pågående forskningen om prostatacancerdiagnostik inom några år kommer att ge förutsättningar för ett nationellt screeningprogram för prostatacancer. Det är även regeringens förhoppning. Det finns dock många kunskapsluckor om organisatoriska frågor kring införandet av allmän screening. Projekt med organiserad PSA-testning skulle enligt regeringen kunna bidra med värdefulla erfarenheter inför ett senare nationellt screeningprogram för prostatacancer.

Källa: Regeringskansliet



Ny metod avslöjar cellers utveckling

Forskare vid Karolinska Institutet och Harvard Medical School rapporterar i tidskriften Nature att de har utvecklat en teknik för att fånga dynamiska processer i enskilda celler. Förutom att studera sjukdomsprocesser kan metoden användas för att i detalj observera hur specialiserade celltyper bildas under embryonalutvecklingen.

Det som avgör varje cells unika funktion är vilka gener som är aktiva i just den cellen. I nervceller aktiveras till exempel gener som styr elektriska impulser, medan muskelceller använder gener för motorproteiner. Svenska och internationella forskare har på senare år utvecklat metoder för att studera genaktivitet i enskilda celler och på så vis kartlägga sammansättningen av celler i komplexa vävnader. Nackdelen med metoderna är att de är destruktiva. För att mäta genaktivitet i enskilda celler måste cellen förstöras och dess innehåll analyseras, vilket gör det svårt att studera dynamiska förlopp.

– Man kan likna det vid en stillbild där all rörelse är frusen. Nu har vi utvecklat en ny metod som mäter inte bara geners aktivitet, utan även förändringar i genaktiviteten, i enskilda celler. Det blir i stället som en stillbild tagen med lång exponering; i en sådan bild kommer stillastående föremål att vara skarpa, medan de som är i rörelse blir suddiga. Föremål som rör sig snabbt blir suddigare, och rörelsens riktning avslöjas av suddighetens riktning, förklarar Sten Linnarsson, professor vid institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet, och en av studiens huvudförfattare.

Metoden utnyttjar det faktum att när gener aktiveras, så bildas en serie av RNA-molekyler i en viss ordning. Genom att särskilja dessa molekyler kan forskarna avgöra om en gen just har aktiverats, eller om den till exempel är på väg att stängas av.

– Denna nya metod gör det möjligt att observera i detalj hur specialiserade celltyper bildas under embryonalutvecklingen, även i mänskliga embryon. Den kan också användas för att studera dynamiska sjukdomsprocesser, som tumörbildning, sårläkning och immunsvar, säger Sten Linnarsson.

Källa: Karolinska Institutet

Roche

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[1]

TECENTRIQ®▼ FÖRSTA PD-L1 HÄMMAREN FÖR BEHANDLING AV NSCLC OCH UROTELIAL CANCER

SE/TCN/0518/0100(1)

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 och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

▼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 2018-07-02. För fullständig information se www.fass.se

1. www.janusinfo.se

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

TECENTRIQ®
atezolizumab

Planen var att stanna något år eller två, för att sedan vända söderut igen. Drygt trettio år senare är kirurgen Jonas Holm fortfarande kvar på Skellefteå lasarett och tänker fortsätta så. Han trivs med småskaligheten. – Även ett mindre sjukhus kan hänga med i utvecklingen av cancerbehandlingar, säger han. Och här känner jag att jag gör något konkret, att jag bidrar.

EFTER 30 ÅR ÄR FLYTTPLANERNA NEDLAGDA

”Småskaligheten på Skellefteå lasarett gör att vi kommer närmare patienterna”

Hej Lena, hur har du det? Jag läser dina prover hela tiden. De står ju still, men du svarar väldigt bra.

När Jonas Holm kommer fram till Lena Sjöström ser hon glad ut, där hon sitter med utsikt över en skogsbacke och får sin cellgiftsbehandling. Det var Jonas Holm som opererade henne när hon fick sin första bröstcancerdiagnos 1999. Sedan dess har hon varit här till och från genom åren för behandling av metastaser, och mest varje gång har hon träffat Jonas Holm.

– Ja, en del patienter följer man under lång tid.

”PATIENTERNA SOM EN FAMILJ”

Jonas Holm är överläkare och allmänkirurg, med bröstcancer som subspecialitet och med ansvar för cytostatikabehandlingen på kliniken. Bortsett från några år vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå har han arbetat här i Skellefteå under hela sin tid i yrket. Och en av fördelarna med att ha jobbat länge på ett och samma ställe är just detta att man får följa patienterna, tycker han. De tre sjuksköterskor som sitter bakom en glasvägg i det ljusa rummet och övervakar behandlingarna via sina datorer håller med. De har

"En av fördelarna med att ha jobbat länge på ett och samma ställe är att man får följa patienterna", tycker Jonas Holm. Här är han tillsammans med en av dem, Lena Sjöström.

arbetat här i en lång rad år och hunnit känna många av patienterna väl.

– De blir som en familj, säger Ulrika Bergqvist, ansvarig sjuksköterska som varit här sedan 2010 och uppskattar att arbeta i en verksamhet där behandlingsmetoderna utvecklas i hög hastighet.

– När jag kom hit använde vi väl tre, max fem preparat, nu har vi tjugofem.

Vilket givetvis inte är unikt för Skellefteå lasarett, men visar att även ett mindre sjukhus självklart hänger med i den ständiga utveckling som sker inom cancerbehandling, påpekar Jonas Holm.

– Vi måste ju hålla samma kvalitet och klass som de större sjukhusen, säger han.

Vilket i sin tur förstås innebär att vårdpersonalen måste förkovra sig kontinuerligt.

– Det är en av de svårare sakerna på ett mindre sjukhus, säger Jonas Holm, som i många år var verksamhetschef och alltså hade det övergripande ansvaret för att personalen fick den fortbildning de behövde.

En dag i veckan viker Jonas Holm åt administrativa rutiner.

– Av ekonomiska skäl är det svårt att skicka iväg folk på kurser och utbildningar så ofta som man skulle vilja.

Men när det finns möjlighet åker både han själv och övrig personal iväg för olika typer av fortbildning och konferenser. Själv deltar han varje år i det populära Kicki Wallermötet i Åre, som samlar bröstcancerspecialister från hela Sverige.

– En av höjdpunkterna i år var en föreläsning med den israeliska läkaren Bella Kaufman, som pratade om ärftlig bröstcancer.

NY TEKNIK UNDERLÄTTAR

Samtidigt gör ju dagens teknik det allt lättare att hänga med i utvecklingen genom webbaserade utbildningar. Teknologi är också en viktig del i behandlingarna som görs här. Varje tisdag och torsdag klockan ett kopplar vårdteamen upp sig på videolänk till universitetssjukhuset i Umeå, där patolog, onkolog, röntgenläkare och kirurg finns på plats. Tillsammans går de igenom behandlingen av aktuella patienter – vilka som ska behandlas med cytostatika, strålning eller genom andra insatser.

– Det är roligt att jobba på det sättet, inte minst för att man blir en del av ett större team, säger Jonas Holm.

Modern teknik är dessutom en av förutsättningarna för att kunna utföra många av operationerna här. Genom teleradiologi kan Jonas Holm och hans kirurgkollegor skicka bilder på alla delar de avlägsnat under pågående operation.

”Modern teknik är en av förutsättningarna för att kunna utföra många av operationerna här. Genom teleradiologi kan Jonas Holm och hans kirurgkollegor skicka bilder på alla delar de avlägsnat under pågående operation.”

– Och så ringer röntgenläkaren i Umeå och ger besked om vi fått tumören mitt i preparatet eller om vi måste ta bort mer. Det blir ju som en kvalitetskontroll.

Själv har han två operationsdagar per vecka, och hinner då med tre–fyra operationer. Utöver det har han två mottagningsdagar och en dag vikt för administration. Samt, förstås, nätter och helger med bakjour emellanåt.

Ulrika Bergqvist är ansvarig sjuksköterska på cytostatikamottagningen.

När det gäller apparatur är kliniken välutrustad.

– Det riktigt högteknologiska, som robotkirurgi, finns det förstås inte resurser till här, men när det gäller standardutrustning har vi bra grejor. Men för den som är chef gäller det att ligga på en del för att få göra de inköp som behövs.

Han har egen erfarenhet. Mellan 2007 och 2015 var han själv chef för verksamheten här. Att han valde att gå tillbaka till ”golvet” berodde på de omstruktureringar som Västerbottens landsting gjorde, då det bestämdes att ingen chef skulle arbeta kliniskt.

– Jag ville fortsätta vara aktiv doktor.

Fram till för ett drygt år sedan var kirurgi och ortopedi en gemensam enhet på Skellefteå lasarett. I dag delar de fortfarande mottagning, men är uppdelade på två mottagningar. Kirurgkliniken har två avdelningar, varav en är en veckovårdsavdelning där cytostatikamottagningen ingår. De sjuksköterskor som arbetar med cytostatikabehandling varvar det med vanligt avdelningsarbete.

– Och vi har fler sjuksköterskor än vi egentligen skulle behöva. Det gör oss mer flexibla, till exempel behöver vi aldrig vara oroliga att inte ha folk under semestrarna.

På lasarettet finns också sedan många år ett team för bröstcancerrehabilitering. I det ingår, utöver Jonas Holm, bröstsköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator.

– Det skulle vi behöva utveckla, så att alla cancerpatienter kan få ta del av de resurserna.

”Och vi har fler sjuksköterskor än vi egentligen skulle behöva. Det gör oss mer flexibla, till exempel behöver vi aldrig vara oroliga att inte ha folk under semestrarna.”

VILLE SE EN ANNAN DEL AV LANDET

Jonas Holms dialekt avslöjar att han inte kommer härifrån Västerbottenskusten. Han växte upp cirka hundra mil sydvästerut, i Göteborg och Åmål. Men då han började plugga till läkare valde han medvetet lärosätet i Umeå, eftersom han ville se en annan del av landet.

– Men jag hade klara tankar om att jag skulle flytta söderut igen sedan.

Tankar som han ganska snart övergav. Under sin AT-tjänst på Skellefteå lasarett i mitten av 80-talet mötte han sin blivande hustru, som kom från orten, och så blev han kvar.

– Jag har väl haft idéer om att flytta ibland, men familjen har velat bo här. Nu är barnen i och för sig utflugna, men Skellefteå har blivit min fasta plats i tillvaron, det är här jag och min hustru har vänner och bekanta, så jag blir kvar här till pensionen.

Om han nu kan släppa jobbet när den dagen kommer, även om den ligger ganska många år framåt i tiden.

– Mina barn tror mig inte när jag säger att jag ska gå samma dag som jag fyller pension.

Han ler och berättar att flera av de läkare som pensionerats härifrån de senaste åren fortfarande rycker in ibland. Det behövs än så länge, medan Jonas Holm och en kollega lär upp två nya specialister på bröstcancerbehandling.

– Man vill ju lämna efter sig en väl fungerande verksamhet. Vi i läkarkåren har varit lite dåliga på det där med att tänka framåt, kan jag tycka, men nu försöker vi ändra på det.

I dag arbetar fyra överläkare, sex specialister och några ST-läkare på kliniken.

– Vi behöver vara så många. Minst. Vi är fortfarande lite sårbara.

Han konstaterar att det är en annan tid nu än när han var ung läkare. Då arbetade överläkarna jämt.

FÖRÄLDRALEDIG PIONJÄR

– Men livet är ju inte bara jobb, säger han och berättar att han själv var en av de första läkarna här att vara föräldraledig med sina barn, födda 1989 och 1992.

En annan skillnad mot då han kom hit är, att arbetet gått allt mer mot subspecialisering.

– Under min första tid här gjorde alla lite allt möjligt, men i slutet av 90-talet började vi dela upp verksamheten. Jag fick ansvar för bröstcancerbehandlingen.

Detta var precis i den veva då bröstcancervården började förändras, i och med att portvaktskörteltekniken kom. Jonas Holm och hans kolleger började genast använda den. Sedan dess har som bekant utvecklingen gått framåt med stormsteg och numera görs ett stort antal canceroperationer – framför allt när det gäller bröst- och koloncancer – på Skellefteå lasarett. Teamet här utreder också prostatacancer, malignt melanom, och tyreoidea-sjukdomar. Och även om patienter som ska strålbehandlas måste göra det i Umeå, kan de göra sina återbesök här. Inte minst får många palliativ vård på Skellefteå lasarett.

– Många går hos oss i åratal. Det är förstås väldigt värdefullt för dem att inte behöva åka 14 mil eller mer för det.

Med ”eller mer” syftar Jonas Holm på att många patienter kommer från landsbygden utanför Skellefteå.

En gång i veckan kommer en onkolog från Umeå hit.

– Vi fick kämpa en del för det, men de såg vinsterna med det. Vi har ett väldigt gott samarbete med onkologen i Umeå. Det är en trygghet både för oss och patienterna.

SVÅRARE MED SUBSPECIALISERING

Att jobba på en mindre ort som Skellefteå innebär förstås att man som läkare ofta möter sina patienter och de anhöriga i andra sammanhang, till exempel ute på stan. Det har Jonas Holm aldrig upplevt som något problem.

– Man hejar och så är det inte mer med det.

Men det passar inte alla. På den tiden han var chef och gjorde anställningsintervjuer brukade han titta på om personerna verkade passa att jobba på ett litet sjukhus i en mindre stad.

VERKSAMHETEN I SIFFROR
Totalt antal anställda vid Skellefteå lasarett: cirka 1 300 personer
Upptagningsområde: 80 000 invånare
Anställda på kirurgkliniken: cirka 120 personer
Antal vårdplatser: 33, varav 13 veckovårdsplatser
Cytostatikaenheten: 9 vårdplatser, 3 000 behandlingar/år
Läkarbemanning: 6 överläkare, 4 specialister, 3 ST-läkare
Kirurgkliniken vid Skellefteå lasarett ingår sedan 2017 i länskliniken Kirurgcentrum Västerbotten

– Sedan är det förstås viktigt att de passar i teamet, eftersom vi inte är så många. Men vi har haft tur: Vi brukar få behålla tre av fyra specialister vi utbildar.

Visst finns det nackdelar med att jobba på ett mindre sjukhus, säger Jonas Holm.

– Det är svårare att subspecialisera sig här – och utvecklingen går ju allt mer mot det. Och när det gäller mer ovanliga operationer är det svårare att få den nödvändiga kontinuerliga träning som behövs. Tidigare har jag till exempel opererat många laparoskopiska gallor, men numera är det sällan jag får tillfälle att göra titthålsoperationer.

Men fördelarna är fler än nackdelarna, tycker han.

– Allt är närmare! Hela personalen, oavsett om vi jobbar på avdelningen, med operation eller röntgen är vi ett team som är beroende av varandra – alla måste hjälpas åt. Och inte minst är vi närmare patienterna. Jag trivs fantastiskt bra och känner att jag gör något konkret. Att jag bidrar med något.

INGELA HOFSTEN
FOTO: PATRICK DEGERMAN

MÖTET I ARILD 2018:

Ny kunskap kommer att radikalt

förändra behandlingen av **metastaserad njurcancer**

Vid årets uro-onkologiska möte i Arild konstaterade professor Christian Beisland, urolog vid Haukeland Universitetssykehus i Bergen, att det inte finns konsensus för hur man följer upp patienter efter kurativt syftande behandling av njurcancer. Det är oklart vilken typ och frekvens av undersökningar man har nytta av. Det finns heller inte evidens för att uppföljning lönar sig. Annika Håkansson, docent och överläkare vid den onkologiska kliniken på Skånes Universitetssjukhus och ansvarig för njurcancerverksamheten vid kliniken i Lund och Malmö, hade en genomgång av nyligen publicerade studier som helt kommer att förändra behandlingen av metastaserad njurcancer.

”Det är angeläget att utveckla kliniska rekommendationer som bygger på analys av hur sjukdomen progredierar och vad som är fördelaktigt för det medicinska utfallet.”

Med det ursprungliga syftet att utöka samarbetet mellan urologer och onkologer i Sverige som arbetar med omhändertagande och behandling av patienter med urologiska tumörer hölls den 21:a uro-onkologiska uppdateringen om urologisk cancer år 2018 med fokus på njurcancer och peniscancer. Som tidigare år presenterades översikter inom aktuella och kontroversiella områden vilket med automatik utmynnade i intensiva diskussioner och givande dialog mellan svenska specialister. Nedan följer ett referat av två viktiga föredrag under mötet.

UPPFÖLJNING AV LOKALISERAD NJURCANCER – VARFÖR, HUR OCH FÖR VILKA PATIENTER?

Nyligen visade en genomgång av alla internationella riktlinjer för njurcancer

att det inte föreligger konsensus för uppföljning av opererade patienter (Williamson et al, BJU 2016). Man kan konstatera att riktlinjer och uppföljningsstrategier varierar väsentligt, speciellt vad gäller frekvens och tidpunkt för bilddiagnostik. I många länder har olika uppföljningsprotokoll utvecklats som tar hänsyn till både patient- och tumöregenskaper. Det saknas generellt evidens för huruvida fördelarna med olika protokoll överväger potentiell risk/börda. Istället har de flesta rekommendationer godkända av nationella styrgrupper utvecklats genom paneldiskussion och inte bara tagit hänsyn till aktuell litteratur utan även beprövad erfarenhet och subjektiv bedömning av panelmedlemmar. Inte överraskande resulterar detta i stora skillnader mellan publicerade riktlinjer. Ovan gäller även våra egna och EAU:s riktlinjer och Christian Beisland ”var overbevist om at noen utsagn var skrevet av noen senior professorer over en øl i baren”. Variationen mellan, och låg evidens för, riktlinjer gör att i slutändan kommer intensitet och längd av uppföljning ske efter den enskilde urologens gottfinnande efter riskstratifiering av individuella patienter. Det är angeläget att utveckla kliniska rekommendationer som bygger på analys av hur sjukdomen progredierar och vad som är fördelaktigt för det medicinska utfallet. Beisland visade att i ett modernt patientmaterial är det ungefär 60 procent som genomför uppföljning enligt protokoll. 10 procent faller ifrån med recidiv, 10 procent går ur med annan sjukdom eller död och återstående 20 procent går på kontroller, men ”slarvigt”, och utanför riktlinjerna.

Christian Beisland är medförfattare till en helt nyligen utkommen artikel (Dabestani et al, Eur Urol. In press 2018). ”Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis”. Man har retropektivt samlat data från 1 889 konsekutivt opererade patienter utan metastaser från 12 centra i åtta europeiska länder. Man valde att starta från 2006, det vill säga i början av tyrosinkinaseran och avslutade 2011, vilket möjliggjorde ett minimum av fyra års uppföljning. RECUR är en något krystad akronym av den längre titeln “the euRopEan association of urology renal cell carcinoma guidelines panel Collaborative multicenter consortium for the studies of follow-Up and recurrence patterns in Radically treated renal cell carcinoma patients”.

De äldre prognostiska modellerna som UISS (UCLA integrated staging system for renal cell carcinoma) eller Leibovich-score stämmer ganska väl även i ett modernt patientmaterial, men är förmodligen dåligt kalibrerade då de är baserade på vanlig lungröntgen vid diagnos vilket missar en del fall som är metastaserade redan vid upptäckt.

FOKUS PÅ UPPTÄCKT RECIDIV

Till skillnad från tidigare publicerade uppföljningsstudier, fokuserade analysen av RECUR på den vidare behandlingen efter att cancerrecidivet upptäckts. Hypotesen som antogs var att det medicinska utfallet av behandling av recidiv kan vara beroende av riskstratifiering, symptom vid återfall, ålder och omfattning av recidivet. För detta ändamål definierades cancerrecidivet som antingen potentiellt botbart (PC) eller sannolikt obotligt (PI) baserat på dess omfattning. Målet med aktuell studie var att analysera samband mellan njurcancerrecidiv, riskgruppsstratifieringar, behandlingar och efterföljande resultat. 46 procent av cancerrecidiven bedömdes som potentiellt botbara (PC). Hälften av dessa fick behandling i botande syfte. Vid uppföljning konstaterades att 20 procent av alla PC var fria från sjukdom. Tiden till återfall skilde inte mellan PC och PI-patienter i lågrisk-kategori. Detta, tillsammans med en låg femårig återfallsfrekvens, kan tolkas som att mindre

	Postoperative months									
	3	6	12	18	24	30	36	48	60	72
AUA (TIN0NX)										
Hx, PE and blood tests			X		X		X*			
CXR			X		X		X*			
Abdominal CT/MRI/US† (only CT/MRI for NSS)	B		X†		X†		X†*			
NCCN (T1a/T1b)										
Hx, PE and blood tests		X	X	X	X		X	X	X*	
CXR or Chest CT			X		X		X*			
Abdominal CT/MRI/US										
Radical	B*									
Partial	B		X		X		X*			
EAU (low risk)										
Chest CT			X				X		XD	
Abdominal CT			X				X		XD	
Abdominal US		X			X			X		
CUA (T1)										
Hx, PE and blood tests			X		X		X	X	X	X*
CXR			X		X		X	X	X	X*
Abdominal CT / US										
Radical					X				X*	
Partial (optional)	CT*		US		US		US	US	US	US

** Ongoing Follow-up under the clinicians discretion; †optional after baseline; B, baseline; D, patients to be discharged; CXR, chest X-ray; AUA American Urological Association; CUA, Canadian Urological Association; EAU European Association of Urology; Hx history; NCCN, National ComprehensiveCancer Network; NSS, nephron-sparing surgery; PE, physical examination; US ultrasonography.*

Figur 1. Jämförelse mellan internationella riktlinjer för uppföljning av lågrisk/T1 tumör. (Williamson et al, 2016)

XTD170635E 10.2017

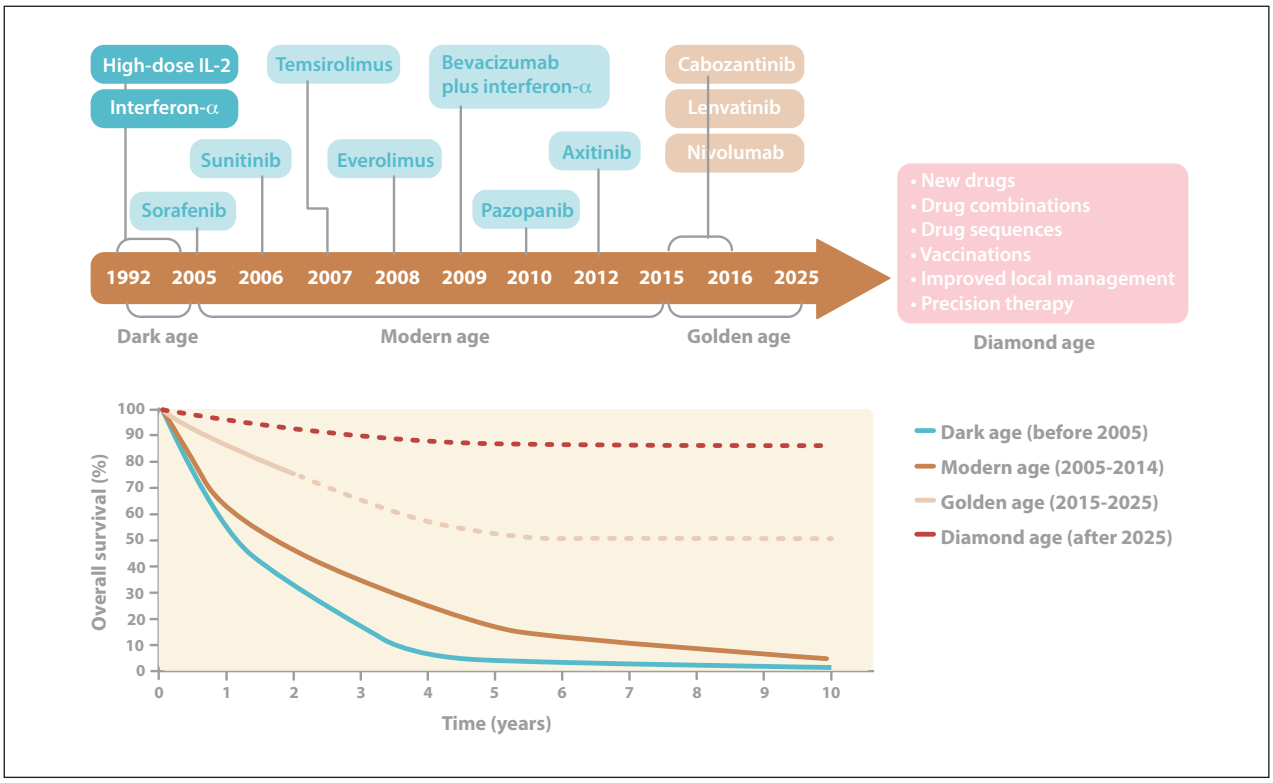
Långtidsdata bekräftar att Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdomsprogression och signifikant minskar risken för död jämfört med placebo hos patienter med mCRPC.[1,2]

Xtandi®
enzalutamid

A targeted approach in mCRPC[2]

Referenser: 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017:71(2):151–54. **2.** Xtandi® SPC 2017.

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



Figur 2. Entering the golden age of RCC treatment (från Hsieh et al, Renal Cell Carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 9;3:17009)

frekvent uppföljning är möjlig utan att öka risken att missa recidiv.

Det är angeläget att undersöka om uppföljande njurcancerkontroller har effekt på patienternas överlevnad. Man behöver då omfattande uppgifter om återfall, behandling av dessa och resultat av behandling. RECUR-databasen tillhandahåller sådana data för klarcellig njurcancer. I lågriskgruppen var återfall sällsynta men övervägande symptomatiska, vilka var en indikator på sämre överlevnadsresultat. Detta dåliga resultat i lågriskgruppen kan vara en följd av för lågfrekvent bilddiagnostik. Kurativt syftande behandling av njurcanceråterfall ger sammantaget dålig effekt på sjukdomsfri överlevnad på lång sikt. Detta är mest framträdande i Leibovich högriskgrupp, i vilken de flesta patienter med potentiellt botbart återfall hamnar.

"Fortsätter denna utveckling kommer metastaserande njurcancer inte längre att vara en dödsdom utan för en stor andel i stället en kronisk sjukdom eller för en del till och med en botbar sådan."

YTTERLIGARE RÖNTGEN LÖNAR SIG INTE

En slutsats man drar är att det inte lönar sig att öka antalet röntgenundersökningar. Man kan från RECUR-databasen räkna ut att det fordras 200 bilddiagnostiska undersökningar (CT/ultraljud) för att generera ett behandlingsförsök i botande syfte. För att få en patient att överleva lång tid utan tecken till sjukdom efter botande behandling mot återfall behövs 550 bilddiagnostiska undersökningar.

I dagens era med hög andel incidentellt upptäckt njurcancer kan man konstatera att det föreligger stor samsjuklighet hos njurcancerpatienter. Inte så konstigt då det oftast är andra sjukdomar som triggar bilddiagnostiken. Det är uppenbart att ålder och samsjuklighet påverkar utfallet av behandling och nyttan av uppföljning minskar i högre åldersgrupper. Analysen av patienter i databasen för samsjuklighet och konkurrerande dödsorsaker leder tanken vidare till framtagande av uppföljningsprotokoll baserade på ålder- och riskpoäng. Detaljerna vid ett sådant förfarande återstår att undersöka närmare. Huruvida njurcanceruppföljning förebygger symptomatiska återfall är inte känt. Detta och olika varianter av uppföljningsstrategier måste studeras i prospektiva studier.

IMMUNTERAPI – NU I FÖRSTA LINJEN

Under en stor del av den tid jag som urolog behandlat patienter med njurcancer har det inte funnits någon effektiv behandling mot metastaserande sjukdom, förutom enstaka fall som kunde bli föremål för metastaskirurgi. Annika Håkansson, onkolog i Malmö, kallar tiden fram till 2005 ”the dark age”, medan tiden 2005–2015 kan benämnas ”the modern age (figur 2). Under denna tid började de moderna målstyrda tyrosinkinashämmarna användas. Fler och fler läkemedel registrera-

▼ **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.**

Subventioneras endast för:

1) **behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.**

2) **behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.**

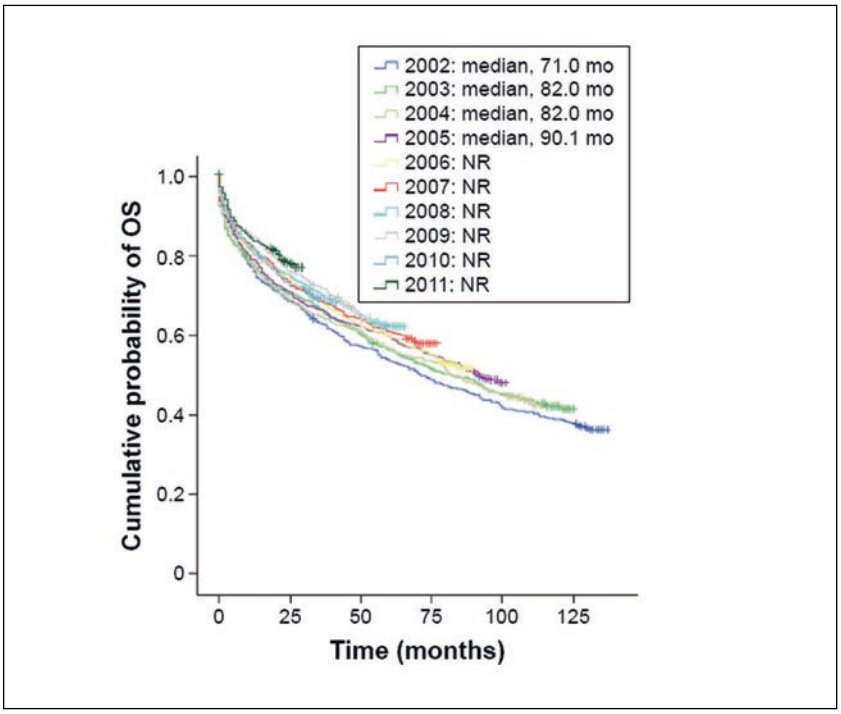
Xtandi 40 mg kapslar (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *Risk för krampanfall:* Försiktighet bör iakttas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Dessutom kan risken för krampanfall öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:* Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi. PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnavbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. *Samtidig behandling med andra läkemedel:* Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras. *Nedsatt njurfunktion:* Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. *Kraftigt nedsatt leverfunktion:* En ökad halveringstid för läkemedlet har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion kan öka. *Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:* Fas 3 studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association Class) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertension. Detta bör beaktas om Xtandi förskrivs till dessa patienter. *Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:* För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. *Användning med kemoterapi:* Säkerheten och effekten vid samtidig användning av Xtandi och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel; en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. *Hjälpämnen:* Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. *Överkänslighetsreaktioner:* Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, tungödem, läppödem och faryngealt ödem har observerats med enzalutamid. **Biverkningar:** *Sammanfattning av säkerhetsprofilen:* De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, huvudvärk och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, icke patologiska frakturer, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,5 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter. *Tabellsammanfattning av biverkningar:* Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

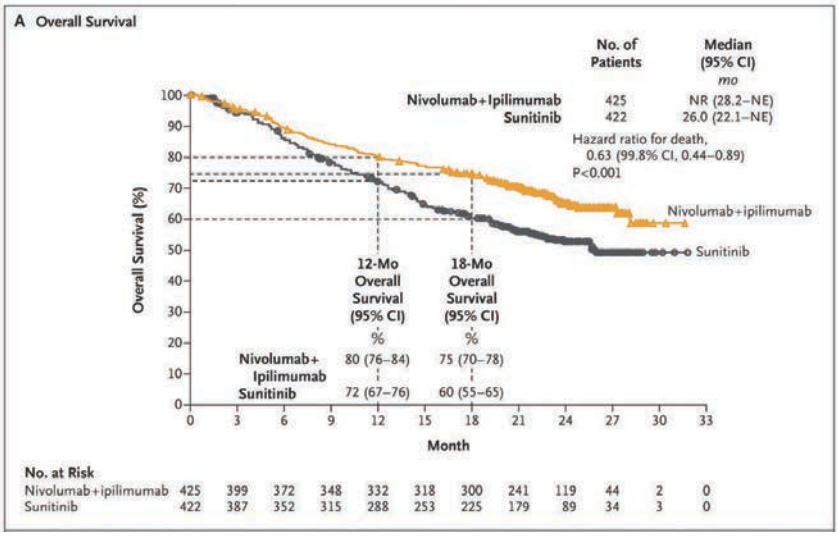
MedDRA klassificering enligt organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: tungödem, läppödem, faryngelat ödem
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuella hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga: huvudvärk vanliga: nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	ingen känd frekvens*: QT-förlängning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanliga: frakturer** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

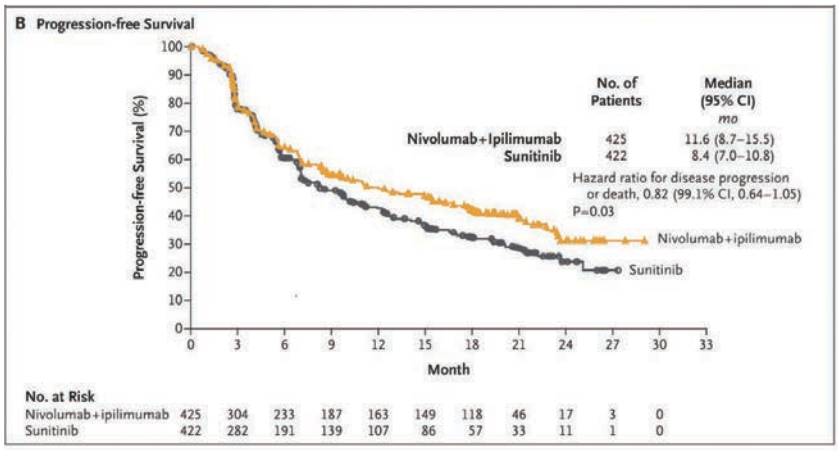
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion
** Inkluderar alla frakturer med undantag för patologiska frakturer

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampanfall: I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 10 av 2051 patienter (0,5 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (< 0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I AFFIRM-studien upplevde 7 av 800 behandlade patienter (0,9 %) som fått kemoterapi ett krampanfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid, medan inga krampanfall inträffade hos patienter som fick placebo. Flera av dessa patienter hade andra möjliga bidragande faktorer som oberoende ökade risken för krampanfall. I PREVAIL studien upplevde en patient (0,1 %) av 871kemoterapinaiva patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, och en patient (0,1 %) som fick placebo, ett krampanfall. I bikalutamid-kontrollerade studier upplevde 3 av 380 (0,8 %) kemoterapinaiva patienter behandlade med enzalutamid och 1 bikalutamidbehandlad patient av 387 (0,3 %), ett krampanfall. I en enarmad studie avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingslängd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från in vitro-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Rapportering av misstänkta biverkningar:* Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2017-09. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.



Figur 3. Kaplan-Meier estimat av total överlevnad hos norska patienter med spridd njurcancer stratifierade i diagnosår (från Beisland et al,OncoTargets and Therapy 2017, 10:5945-5946).





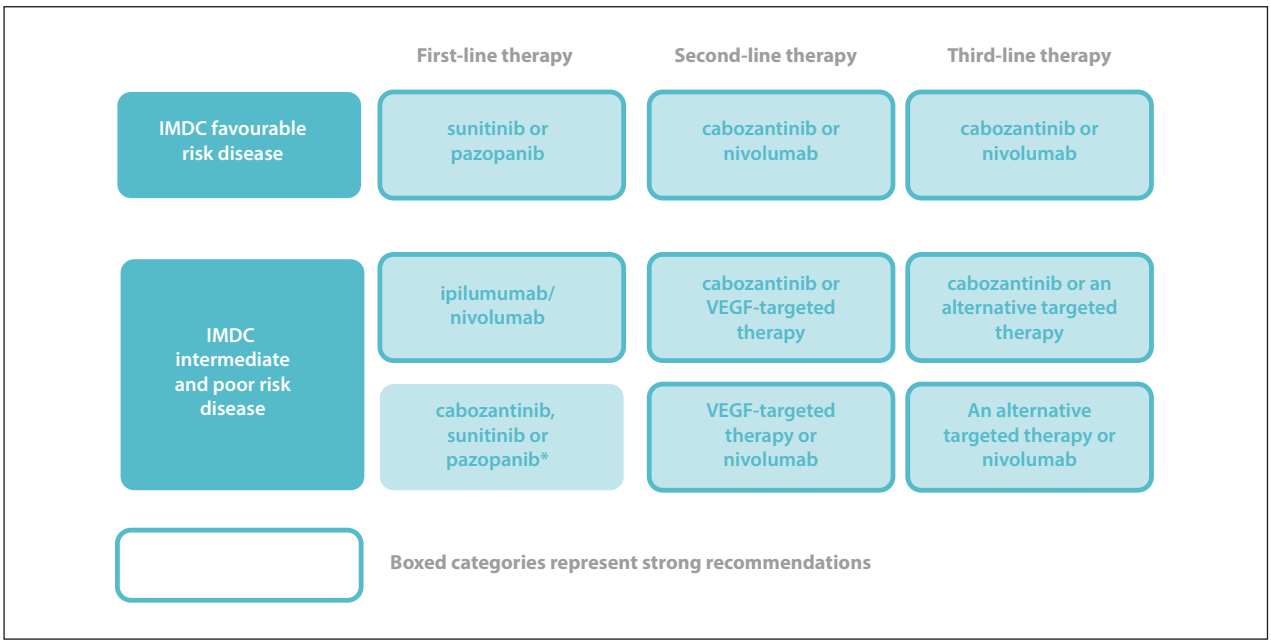
Figur 4. Total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad hos intermediär- och högrisk-patienter. (från Motzer et al, 2018)

des och mer kunskap om dosering, sekventiell behandling och biverkningshantering inhämtades av världens onkologer. Vi kan i efterhand summera att dessa upptäckter också har lett till längre och längre överlevnad hos patienter med spridd njurcancersjukdom. Fortsätter denna utveckling kommer metastaserande njurcancer inte längre att vara en dödsdom utan för en stor andel i stället en kronisk sjukdom eller för en del till och med en botbar sådan (figur 2 & 3).

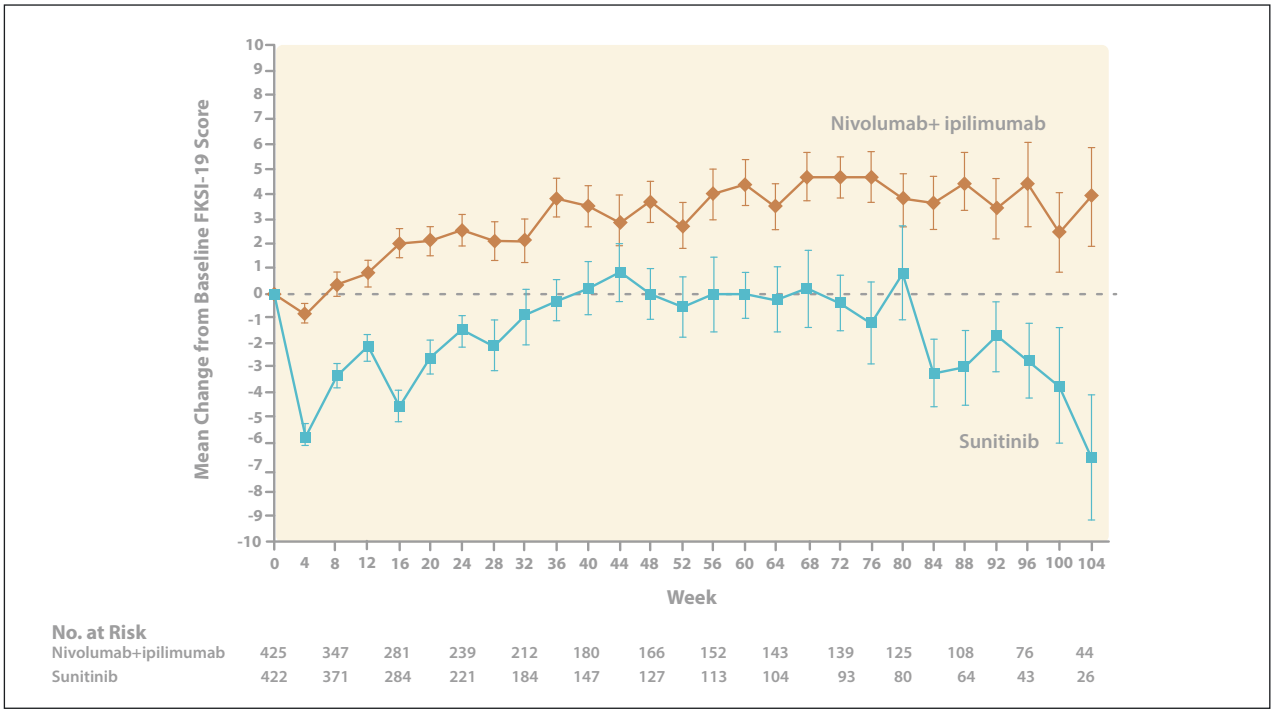
För fem år sedan utsåg tidskriften Science immunterapi vid cancer till ”Breakthrough of the Year” i konkurrens med nio andra vetenskapsområden. Redaktörerna på tidskriften hade ett fuktigt finger i luften och kallade år 2013 en vändpunkt då flera studier påvisade potentialen för denna princip att behandla även avancerade stadier av tidigare svårbehandlade cancerformer. Det första läkemedlet av denna typ var anti-CTLA-antikroppen ipilimumab mot metastaserande melanom. Sedan ipilimumab anlände har ett antal andra molekyler uppmärksammats. Mest kända är antikroppar mot PD-1 på immunceller. Anti-PD-1-antikroppar fungerar komplementärt till ipilimumab och kan kombineras med det för mer kraftfulla resultat. Nivolumab, en anti-PD-1-antikropp, är redan godkänd för andra linjens behandling vid avancerad njurcancer efter att ha visat överlevnadsvinst (Motzer et al, 2015) och ganska nyligen etablerad även i Sverige. Även ipilimumab i en dos av 3 mg/kg har testats vid njurcancer vid en studie (Yang et al, 2007) och hade bra effekt men vidare utveckling som monoterapi har begränsats av toxicitet. Kombinationsbehandling med nivolumab plus ipilimumab visar lovande effekter vid flera andra tumörtyper med större respons än enbart ett läkemedel.

STUDIE SOM FÖRÄNDRAR BEHANDLING

Bernard Escudier presenterade resultatet av CheckMate 2014 redan på ESMO i Madrid, i september 2017, och senare på ASCO-GU i San Francisco i februari 2018. Denna betydelsefulla fas III RTC kommer ha betydande inverkan på framtida behandling av avancerad njurcancer. Nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib testades hos 1 096 ti-



Figur 5. Uppdaterade European Association of Urology (EAU) riktlinjer för första linjens behandling av metastaserad njurcancer. IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; VEGF = vascular endothelial growth factor. *Pazopanib enbart för intermediärriskpatienter.



Figur 6. Hälsorelaterad livskvalitet hos intermediär- och högriskpatienter.
Poäng på FKSI-19 index varierar mellan 0 och 76 där högre poäng indikerar färre symptom (från Motzer et al, 2018).

digare obehandlade patienter med metastaserande njurcancer. ORR hos intermediär/högriskpatienter var 42 procent med 9,4 procent komplett remission för nivo+ ipi mot 27 procent med 1,2 procent komplett remission för sunitinib. Vidare blev inte mediantiden för respons uppnådd för nivo+ipi mot 18 månader för sunitinib. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 11,6 månader för nivo+ipi mot 8,4 månader för sunitinib. Median total överlevnad (OS) uppnåddes inte för nivo+ipi jämfört med 26 månader för sunitinib. Enligt Dr Escudier är nivolumab plus ipilimumab den nya ”standard of care” 2018 och EAU har varit snabba med att ändra guidelines (Powles et al, 2018; Figur 3). Man bedömer att resultatet av CheckMate 2014 förändrar första linjens behandling och får dessutom konsekvenser för valet av efterföljande behandlingar. I fall där immunterapi inte är säkert eller genomförbart bör alter-

nativa läkemedel som sunitinib, pazopanib och cabozantinib övervägas. Vidare är resultaten av behandling av lågriskpatienter ännu ej mogna. Därför förblir sunitinib eller pazopanib fortsatt rekommenderat för denna undergrupp.

16 april 2018 godkände FDA motsvarande indikation för kombinationen nivolumab + ipilimumabi i USA.

BÖRJAN AV EN NY ERA

Man tror också att andra kombinationer kan ge lovande resultat. Det pågår en rad fas-III-studier med kombinationsbehandling med PD-1/PD-L1- och VEGF-hämmare. På årets ASCO-GU presenterades IMmotion 151 där atezolizumab, en PD-L1-hämmare i kombination med Bevacizumab, en VEGF-hämmare visade bättre progressionsfri överlevnad jämfört med sunitinib i första linjen. Patienterna stratifierades med hänsyn till PD-L1-status och man noterar något bättre respons hos PD-L1-positiva patienter. IMmotion 151 är dock kritiserad då man funnit en betydande diskrepans mellan data bedömda av ansvariga forskare och den oberoende granskningen som med strängare kriterier visade en mycket mindre fördel.

Andra pågående studier är JAVELIN Renal 101 med avelumab + axitinib vs sunitinib och KEYNOTE-426 med pembrolizumab + axitinib vs sunitinib. Olyckligtvis kommer ingen av studierna ovan att jämföras med det nya ”standard of care”, det vill säga nivolumab + ipilimumab i första linjen och även nystartade studier kommer att använda fel kontrollarm (sunitinib).

Vi är nu i början av en ny era med kombinationsbehandling innefattande immunterapi vid avancerad njurcancer. Annika Håkansson och många andra njurcanceronkologer kallar den till och med ”golden age” som kontrasterar till ”the dark ages” före 2005 då det enbart fanns toxiska interferon- och IL2-behandlingar att tillgå. Många frågor kvarstår dock obesvarade; Är PD-1- och PD-L1-hämmare likvärdiga? Hur länge ska patienter behandlas? Ska man pausa hos responders? Vilka ska behandlas trots progression? Vilka doser och behandlingsschemata är optimala? Annika Håkanssson siktar mot ”the diamond age” i framtiden.

REFERENSER:

Williamson TJ, Pearson JR, Ischia, et al. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU int 2016;117(4):555-562

Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. Eur Urol Focus, in press 2018

Motzer RJ, Nizar MT, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-1290

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373(19):1803-1813

Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. J Immunother 2007;30:825-830

Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated european association of urology guidelines: Recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. Eur Urol 2018; 73: 311-315

MAGNUS FOVAEUS, DOCENT, UNIVERSITETSSJUKHUSÖVERLÄKARE, VO UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, MAGNUS.FOVAEUS@VGREGION.SE

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET[3]

Vid första linjens behandling av follikulärt lymfom kan du göra mer för din patient. Den indikationsgrundande GALLIUM-studien visar att patienter som fick Gazyvaro®▼(obinutuzumab) i kombination med kemoterapi följt av underhållsbehandling, minskade risken för sjukdomsprogression, återfall eller död (PFS) med 34 % jämfört med de patienter som behandlades med rituximab i kombination med kemoterapi följt av underhålls-behandling, (3 års PFS estimat, 80 % vs 73,3 %, HR=0,66; 95% KI: 0,51–0,85, p=0,0012)[1,2].

GAZYVARO®
obinutuzumab

Referenser: 1. Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma, N Engl J Med 2017;377:1331-44. **2.** Gazyvaro produktresumé, FASS.se **3.** http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Obinutuzumab-(Gazyvaro)-follikulärt-lymfom-180518.pdf

MabThera® (rituximab), koncentrat för intravenös infusion, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Senaste produktresumé uppdaterad 2018-04-26. **Indikationer:** *Lymfom:* MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. *Kronisk lymfatisk leukemi (KLL):* Behandling i kombination med kemoterapi av patienter med tidigare obehandlad och relapserad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi. **MabThera® (rituximab)** 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** *Lymfom:* MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. **MabThera® (rituximab)** 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** *Kronisk lymfastisk leukumi:* MabThera SC 1600 mg är indicerat för tidigare obehandlad KLL och vid återfall eller refraktär sjukdom i kombination med kemoterapi. **Kontraindikationer**: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner, aktiva svåra infektioner eller allvarlig nedsättning av immunförsvaret. MabThera SC 1400 mg och MabThera SC 1600 mg är dessutom kontraindicerat till patienter som är överkänsliga mot hyaluronidas. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml). Injektionsvätska 1400 mg (11,7 ml), lösning för subkutan injektion. Injektionsvätska 1600 mg (13,4 ml), lösning för subkutan injektion. För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2018-08-09. **Indikationer:** *KLL:* GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. *Follikulärt lymfom:* GAZYVARO i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med GAZYVARO hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom. Dessutom är GAZYVARO i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med GAZYVARO indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

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

Roche AB · Box 1228 · 171 23 Solna · 08-726 12 00 · www.roche.se

SE/GAZ/0818/0016

Kvinnor som fått sitt bröst rekonstruerat med bukvävnad efter att ha opererats för bröstcancer har inte högre risk för återfall än kvinnor som inte genomgått bröstrekonstruktion. Det visar en ny studie från Karolinska Institutet. Området är omdebatterat och tidigare studier har pekat åt olika håll, skriver **Hannah Adam**, AT-läkare och doktorand, i en sammanfattning av studieresultaten som publicerats i British Journal of Surgery.

Ingen förhöjd återfallsrisk efter rekonstruktion med

Bröstcancer är den vanligast förekommande cancerformen bland kvinnor i västvärlden[1]. Hos de flesta patienter kan kombinationen av onkologisk behandling och kirurgi verka i kurativt syfte. Avseende bröstcancerkirurgi genomgår patienterna idag generellt sett antingen bröstbevarande kirurgi eller konventionell mastektomi, med tillägg av axillkirurgi i olika alternativ, beroende på bland annat tumörens och bröstets storlek. Patienter som planeras för mastektomi bör informeras om bröstrekonstruktion som antingen kan ske i direkt anslutning till cancerоperationen, så kallad primär rekonstruktion, eller vid en senare operation, så kallad sekundär rekonstruktion. Tidigare studier har visat att bröstrekonstruktion ger en bättre skattad livskvalitet jämfört med patienter som inte genomgår bröstrekonstruktion[2]. Studier visar även att de patienter som genomgått rekonstruktion med egen vävnad skattar högre avseende estetik, livskvalitet samt sexualliv jämfört med implantatbaserad rekonstruktion[3].

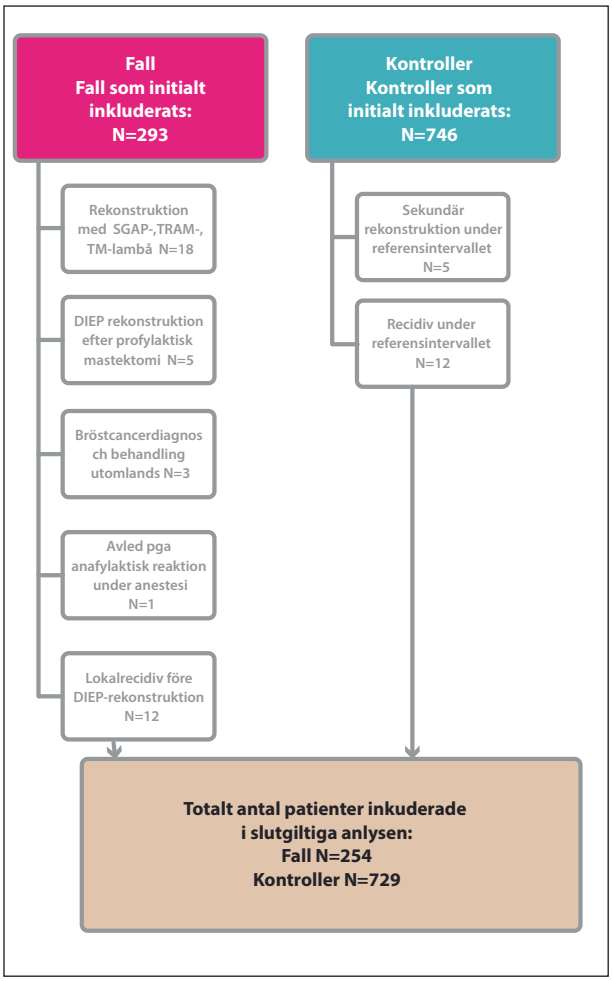
”Vävnadstrauman, till exempel större kirurgi dit DIEP borde kunna räknas, misstänks kunna leda till sjukdomsprogression och en ökad risk för återfall genom aktivering av dolda mikrometastaser, via bland annat frisättning av tillväxt- samt immunomodulerande faktorer.”

i bröstcancer DIEP-lambå

De hittills främst förekommande rekonstruktionstyperna är implantat-baserad rekonstruktion, rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad eller en kombination av båda metoderna. Såväl den implantat-baserade som den autologa bröstrekonstruktionen genomförs i allt större utsträckning idag, den autologa framförallt hos de patienter som erhållit radioterapi. Den vanligast förekommande sekundära autologa bröstrekonstruktionen i Sverige idag är den som använder Deep Inferior Epigastric Perforator lambå (DIEP). Metoden beskrevs för första gången år 1994[4] och innebär en fri förflyttning av subkutan fett- samt hudvävnad från buken för att rekonstruera bröstet. Operationen görs med hjälp av mikrokirurgisk teknik.

KAN LEDA TILL PROGRESSION

Vävnadstrauman, till exempel större kirurgi dit DIEP borde kunna räknas, misstänks kunna leda till sjukdomsprogression och en ökad risk för återfall genom aktivering av dolda mikrometastaser, via bland annat frisättning av tillväxt- samt immunomodulerande faktorer[5]. Tidigare studier



Figur 1. Flödesschema över studieinklusion.

har rapporterat tvetydiga resultat och slutsatser har därför varit svåra att dra på grund av heterogenitet bland kohorterna och avsaknad av kontrollgrupper för jämförelse.

I den aktuella studien undersöktes risken för recidiv samt död i bröstcancer hos kvinnor som har genomgått DIEP-rekonstruktion med det primära utfallsmåttet bröstcancerspecifik överlevnad. Andra utfallsmått som studerades i studien var total samt sjukdomsfri överlevnad.

För att utvärdera recidivrisken designades en retrospektiv matchad fall-kontroll-studie som inkluderade samtliga bröstcancerpatienter som genomgått bröstrekonstruktion med DIEP-lambå på kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset mellan år 1999–2013 (254 fall). Till varje fall matchades upp till fyra kontroller som var bröstcancerpatienter opererade med mastektomi utan att ha genomgått sekundär bröstrekonstruktion (729 kontroller). Matchningskriterier var tumörstadium, lymfkörtelstatus, operationsår och ålder vid bröstcanceroperation samt huruvida neoadjuvant behandling hade erhållits. Tumördata erhölls primärt från nationella bröstcancerregistret. Vid bilaterala ingrepp betraktades varje rekonstruktion som ett separat fall vid undersökning av sjukdomsfri överlevnad, medan bröstcancerspecifik överlevnad samt total överlevnad beräknades per individ.

OMFATTANDE DATAINSAMLING

I en ytterligare matchningsprocess skapades ett referensintervall för varje kontrollpatient, motsvarande fallpatientens tidsperiod mellan mastektomi och DIEP-rekonstruktion. De kontroller som utvecklat recidiv, genomgått sekundärrekonstruktion eller avlidit under detta referensintervall exkluderades. Efter detta kvarstod 29 fall med 4 kontroller, 184 med 3 kontroller, 20 med 2 och 21 med en kontroll.

Insamlade data omfattade TNM-stadium, lymfkörtelstatus, östrogen- samt progesteron-receptorstatus och HER2-amplifiering. Registeruppgifterna validerades genom journalgranskning, där även uppgifter om onkologisk behandling, recidiv (lokal, regional eller fjärrmetastasering), död samt bröstcancerdöd, BMI och rökning inhämtades. För fallen inkluderades även uppgifter om operationstid (DIEP), postoperativa medicinska samt kirurgiska komplikationer och uppgifter om senare revisionskirurgi.

Överlevnadskurvor beräknades med hjälp av Kaplan Meier-analyser samt sannolikhetstest för beräkning av skillnader i överlevnad mellan studie- samt kontrollgrupp. De ovannämnda variablernas effekt på total, bröstcancerspecifik samt sjukdomsfri överlevnad studerades med hjälp av Cox proportionella riskmodell. Såväl univariabla (ojusterade) som multivariabla (justerade) analyser genomfördes. Statistikprogrammet SPSS användes för samtliga analyser.

SÅ SER STUDIERESULTATEN UT

Totalt inkluderades 254 DIEP-rekonstruktioner hos 250 patienter (fall) och 729 patienter i kontrollgruppen. Deskriptiv statistik presenteras i tabell 1. En statistiskt signifikant högre andel av fallen hade tidigare genomgått primär rekonstruktion med implantat. Vidare registrerades att en större proportion av fallen hade erhållit adjuvant strålning samt kemoterapi. Medianåldern för mastektomi var 48 år bland både fall (28–67) och kontroller (25–67). Median invasiv tumörstorlek var 28,5 mm respektive 30 mm, vilket ej utföll statistiskt signifikant. Avseende rekonstruktion beräknades medianåldern till 52 år (30–69). Medianuppföljningstiden beräknades från DIEP-rekonstruktion (fall) eller från motsvarande datum baserat på referensintervallet (kontroller) och var 89 respektive 75 månader (P=0,053). Median uppföljningstid från mastektomi-datumet var 134 respektive 122 månader (P=0,004).

Totalt sett identifierades 224 bröstcancerrecidiv: 50 (19,7 %) bland fallen och 174 (23,9 %) bland kontroller (P=0,171). Mediantiden till första recidiv, beräknat från DIEP-rekonstruktionen eller referensintervallet, var drygt 75 månader bland fallen jämfört med 61 månader bland kontrollerna (P=0,339). Elva (4,3 %) lokalrecidiv registrerades bland fallen respektive 31 (4,3 %) bland kontroller (P=0,958), och 43 (16,9 %) respektive 149 (20,4 %) fjärrecidiv (P=0,224).

Det registrerades 37 dödsfall bland fallen (varav 33 död i bröstcancer) jämfört med 188 (varav 132 dödsfall i bröstcancer) bland kontrollerna (P<0,001). Fem års bröstcancerspecifik överlevnad var 92,0 % för studiegruppen och 87,9 % för kontroller (P=0,032). Signifikanta skillnader påvisades även vad gäller den totala femårsöverlevnaden (91,6 % jämfört med 84,7 %, P<0,001). Fem års sjukdomsfri över-

Nu i läkemedels-förmånerna

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 behandling[1]

Nu godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos[2]

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

1. CABOMETYX® fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

Cabometyx (cabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter är ett cytostatikum, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01XE26). **Indikation:** För behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna 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 tumörinfiltration 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 krampanfall, 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. F.

▼ 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: 2018-05-08. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

CBZ-SE-000054 Maj 2018

	DIEP fall (N=254)	Kontroller (N=729)	P- värde
År för mastektomi (matchningsvariabel)			0.941
1980-1999	73 (28.7)	208 (28.5)	
2000-2005	85 (33.5)	237 (32.5)	
2006-2012	96 (37.8)	284 (39.0)	
Ålder vid mastektomi (matchningsvariabel)			0.968
≥40	56 (22.0)	162 (22.2)	
41-50	94 (37.0)	275 (37.7)	
≥51	104 (40.9)	292 (40.1)	
Invasivitet[a]			0.977
Invasiv	245 (96.5)	696 (95.5)	
In situ	9 (3.5)	26 (4.5)	
Tumörstadium[x] (matchningsvariabel)			0.189
Tis	8 (3.1)	27 (3.7)	
T1	65 (25.6)	178 (24.4)	
T2	141 (55.5)	365 (50.1)	
T3	40 (15.7)	159 (21.8)	
Lymfkörtelstatus			
Positiv	134 (52.8)	400 (54.9)	0.786
Negativ	113 (44.5)	324 (44.4)	
Saknas	7 (2.8)	5 (0.7)	
ER status			
Negativ	61 (24.0)	162 (22.2)	0.428
Positiv	176 (69.3)	534 (73.3)	
Saknas	17 (6.7)	33 (4.5)	
PGR status			
Negativ	75 (29.5)	231 (31.7)	0.285
Positiv	148 (58.3)	419 (57.5)	
Saknas	31 (12.2)	79 (10.8)	
Her2-amplifiering			
Ej amplifierad	89 (35.0)	215 (29.5)	0.279
Amplifierad	31 (12.2)	81 (11.1)	
Saknas	134 (52.8)	433 (59.4)	
Histologisk grad (invasiv tumör)			0.525
Grad 1	12 (4.9)	37 (5.3)	
Grad 2	88 (35.9)	220 (31.3)	
Grad 3	72 (29.4)	215 (30.6)	
Saknas	73 (29.8)	231 (32.8)	
Neoadjuvant behandling			
Ja	94 (37.0)	248 (34.0)	0.389
Nej	160 (63.0)	481 (66.0)	
Adjuvant behandling			
Ja	246 (96.8)	651 (89.3)	**<0.001**
Nej	7 (2.8)	75 (10.3)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant strålning			
Ja	209 (82.3)	445 (61.0)	**<0.001**
Nej	44 (17.3)	281 (38.6)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant kemoterapi			
Ja	157 (61.8)	393 (53.9)	**0.029**
Nej	96 (37.8)	333 (45.7)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant endokrin behandling			
Ja	190 (74.8)	526 (72.2)	0.413
Nej	63 (24.8)	200 (27.4)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant immunterapi			
Ja	30 (11.8)	75 (10.3)	0.499
Nej	223 (87.8)	651 (89.3)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	

Siffror representerar antal fall med procentandel i parentes.
[a] Tumören klassificeras som invaviv om invasivitet har påvisats, endast fall som enbart består av insitu-vävnad har klassificerats som insitu-tumörer
ER östrogen receptor, PGR progesteron receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor 2. Signifikanta p-värden visas i fet stil.

Tabell 1. Patient- och tumördata samt given onkologisk behandling för fall samt kontroller.

	Univariabel analys		Multivariabel analys	
	Hazard ratio	**P-värde**	**Hazard ratio**	**P-värde**
Kohort				
DIEP (Fall)	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Kontroller	1,52 (1,03-2,22)	**0,033**	1,35 (0,80-2,26)	0,263
Ålder vid mastektomi			1,00 (referens)	
<40	1,00 (referens)			
41-50	0,87 (0,58 -1,29)	0,484	0,66 (0,38-1,16)	0,149
>50	0,73 (0,48-1,09)	0,127	0,85 (0,50-1,45)	0,550
År för mastektomi				
1980-1999	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
2000-2005	0,78 (0,55-1,10)	0,164	0,53 (0,30-0,94)	**0,029**
2006-2012	0,59 (0,37-0,96)	**0,034**	0,34 (0,18-0,66)	**0,001**
Invasivt tumörstadium				
T1	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
T2	1,09 (0,74-1,60)	0,665	1,52 (0,80-2,91)	0,206
T3	1,98 (1,29-3,03)	**0,002**	2,22 (1,07-4,62)	**0,032**
Histologisk grad (invasiv tumör)				
I	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
II	1,69 (0,61-4,72)	0,314	1,45 (0,44-4,84)	0,543
III	1,98 (0,71-5,51)	0,191	1,79 (0,53-6,10)	0,353
ER status				
Negativ	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Positivt	1,26 (0,87-1,81)	0,229	3,58 (1,42-9,00)	**0,007**
PGR status				
Negativ	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Positivt	0,98 (0,70-1,37)	0,905	1,12 (0,63-2,02)	0,698
Lymfkörtelstatus				
Negativ	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Positiv	2,48 (1,75-3,52)	**<0,001**	2,19 (1,21-3,97)	**0,010**
Adjuvant strålning				
Ja	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Nej	0,53 (0,38-0,76)	**0,001**	0,74 (0,41-1,35)	0,33
Kemoterapi				
Ja	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Nej	0,59 (0,41-0,87)	**0,007**	0,694 (0,33-1,48)	0,345
Endokrin behandling				
Ja	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
Nej	1,06 (0,76-1,47)	0,750	2,83 (1,18-6,76)	**0,019**

Värden inom parentes presenterar 95 % konfidensintervall, ER östrogen receptor, PGR progesteron receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor 2

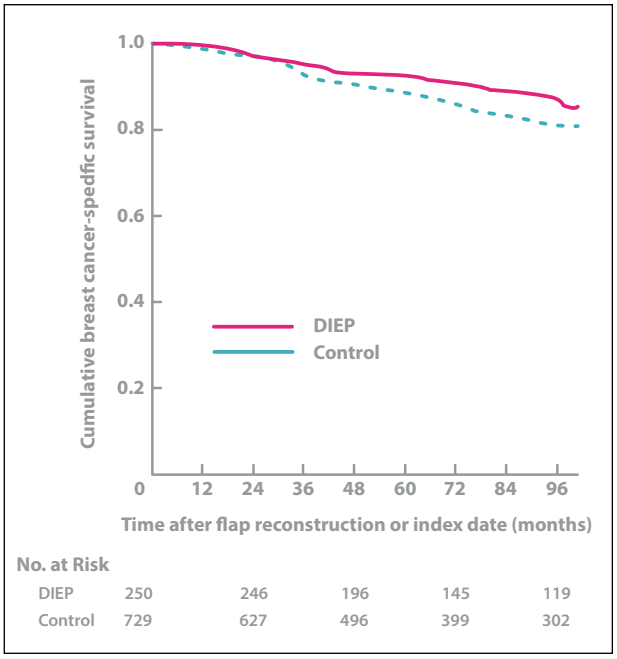
Tabell 2. Uni- och multivariabla Cox regressionsanalyser med avseende på bröstcancerspecifik överlevnad.

levnad beräknades till 83,3 % respektive 77,7 % (P=0,143). Efter justering för tumörkarakteristika samt onkologisk behandling kvarstod en signifikant lägre total överlevnad för kontrollerna, medan skillnaden i bröstcancerspecifik överlevnad saknade signifikans. Oberoende riskfaktorer för bröstcancerdöd var däremot högre tumörstadium (HR 2,22 (95 % konfidensintervall 1,07–4,62), P=0,032) och positiv axillstatus (HR 2,19 (1,21–3,97), P=0,010).

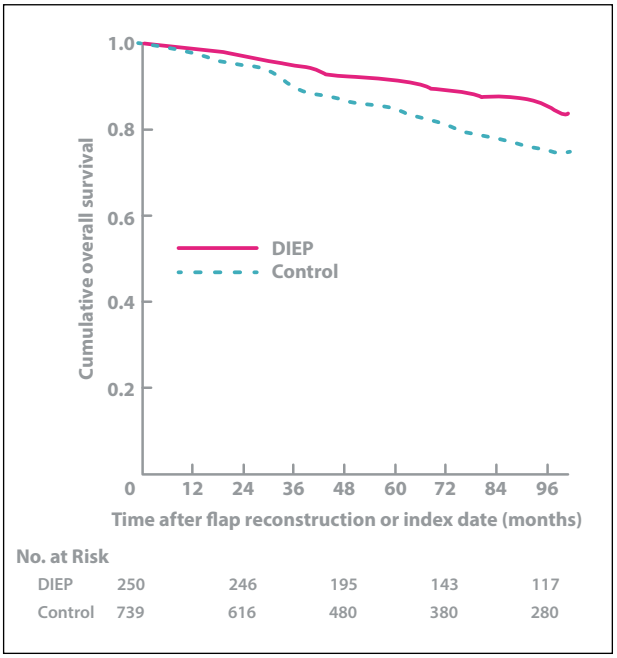
DISKUSSION OCH SLUTSATS

Patienter som genomgick sekundär bröstrekonstruktion med DIEP-lambå hade i denna studie ingen ökad risk för bröstcancerrecidiv. Studien är i linje med tidigare resultat även om motstridiga studier föreligger[6]. Föregående studier har påpekat att risken för bröstcancerrecidiv visat sig vara högst inom en två-årsperiod efter den primära cancerope-

”Patienter som genomgick sekundär bröstrekonstruktion med DIEP-lambå hade i denna studie ingen ökad risk för bröstcancerrecidiv. Studien är i linje med tidigare resultat även om motstridiga studier föreligger.”



Figur 2. Kaplan Meier-kurvor över bröstcancerspecifik överlevnad. DIEP deep inferior epigastric perforator flap.



Figur 3. Kaplan Meier-kurvor över total överlevnad. DIEP deep inferior epigastric perforator flap.

rationen[5,7]. Detta har lett till rutinen att på flera kliniker inleda en autolog rekonstruktion tidigast två år efter den primära cancerkirurgin, vilket kan bidra till en selektion av en mer gynnsam grupp patienter som i slutändan genomgår rekonstruktion. Det kan vidare finnas ytterligare underliggande patientselektion som i denna studie har varit svår att ta hänsyn till; att patienter som genomgått rekonstruktion också i högre grad erhållit adjuvant behandling kan tala för att dessa patienter generellt sett utgörs av en friskare grupp individer som möjligtvis tolererar, kräver eller erhåller mer aggressiv onkologisk behandling.

Den signifikant bättre totala samt bröstcancerspecifika överlevnaden bland fallen kan möjligtvis förklaras av att denna patientkategori är selekterad och skulle kunna skilja sig avseende underliggande komorbiditet och socioekonomiska faktorer. Patienter som genomgår rekonstruktion har i tidigare studier en lägre grad av samsjuklighet[8]. Andra forskare argumenterar för att kvinnor som generellt sett visar större intresse att genomgå rekonstruktion oftare har högre socioekonomiska bakgrundsfaktorer som bland annat inkomst, utbildning och familjeställning[9,10], ytterligare en underliggande faktor som delvis kan förklara vissa skillnader i överlevnadssiffrorna som presenteras i denna studie.

Acknowledgements: Detta forskningsprojekt har finansierats genom medel från Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning, Stockholms läns landsting (ALF), Percy Falk Stiftelse för Forskning och Karolinska Institutet.

REFERENSER:

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108

Zhong T, Hu J, Bagher S, Vo A, O'Neill AC, Butler K et al.A comparison of psychological response, body image, sexuality, and quality of life between immediate and delayed autologous tissue breast reconstruction: a prospective long-term outcome study. Plast Reconstr Surg 2016; 138:772–780

Juhl AA, Christensen S, Zachariae R, Damsgaard TE. Unilateral breast reconstruction after mastectomy – patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life. Acta Oncol 2017; 56: 225–231

Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. Ann Plast Surg 1994; 32:32–38

Retsky M, Demicheli R, HrusheskyW, Baum M, Gukas I. Surgery triggers outgrowth of latent distant disease in breast cancer: an inconvenient truth? Cancers (Basel) 2010; 2:305–337

Isern AE, Manjer J, Malina J, Loman N, Mårtensson T, Bofin A et al. Risk of recurrence following delayed large flap reconstruction after mastectomy for breast cancer. Br J Surg 2011; 98: 659–666

Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med 2017; 377: 1836–1846.

Offodile AC II,Wenger J, Guo L. Relationship between comorbid conditions and utilization patterns of immediate breast reconstruction subtypes post-mastectomy. Breast J 2016; 22: 310–315.

Christian CK, Niland J, Edge SB, Ottesen RA, Hughes ME, Theriault R et al. A multi-institutional analysis of the socioeconomic determinants of breast reconstruction: a study of the National Comprehensive Cancer Network. Ann Surg 2006; 243: 241–249

Vona-Davis L, Rose DP. The influence of socioeconomic disparities on breast cancer tumor biology and prognosis: a review. J Womens Health (Larchmt) 2009; 18: 883–893.

HANNAH ADAM, AT-LÄKARE, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, HANNAH.ADAM@KI.SE

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING? – BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

- MOVENTIG® (naloxegol) är en µ-opioid-receptor-antagonist som verkar perifert i magtarmkanalen utan att påverka smärtlindringen.[1*]
- MOVENTIG® tas som en daglig tablett under hela opioidbehandlingen.[1]
- MOVENTIG® kan användas tillsammans med alla opioider oavsett dos och administrationsform.[1]

REFERENSER:
1. MOVENTIG Summary of Product Characteristics, January 2018.

* Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.

KYOWA KIRIN

Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39 | SE-164 40 Kista | Sweden
Tel +46 8 50 90 74 10 | E-post: infose@kyowakirin.com |
www.kyowa-kirin.com

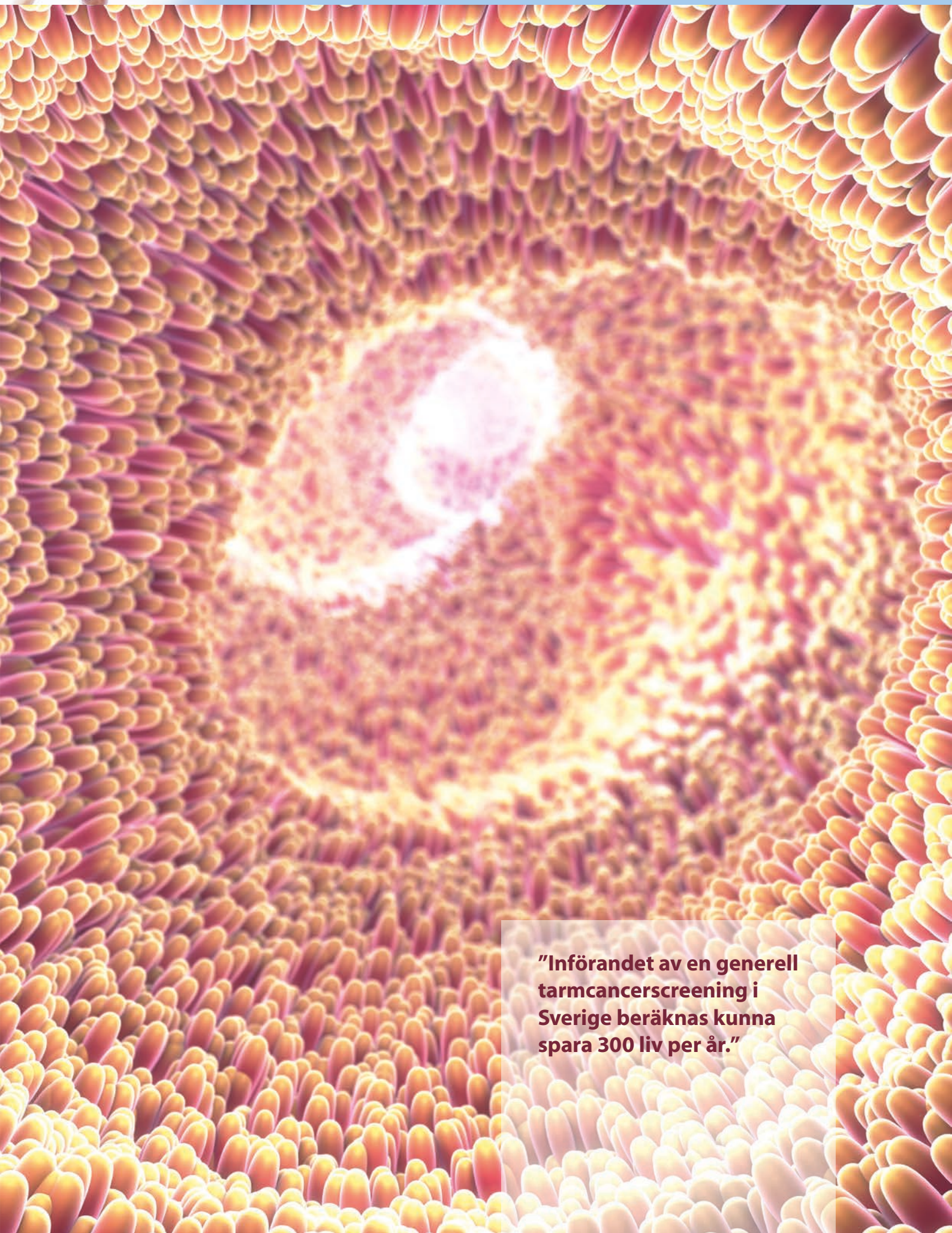
moventig® naloxegol

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

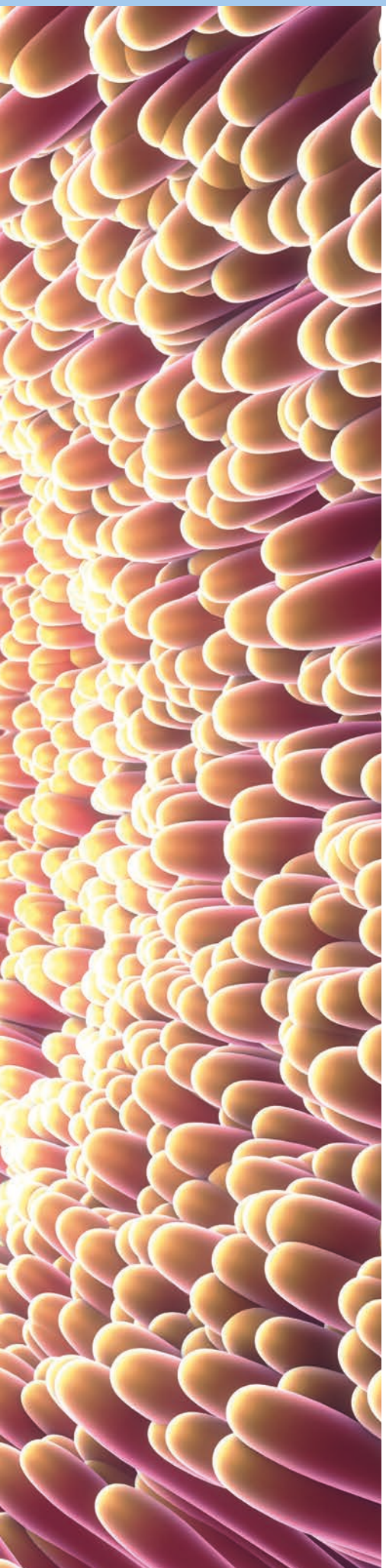
MOVENTIG® (naloxegol) 12,5 mg och 25 mg filmdragerade tabletter, Rx, (F). Naloxegol fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i magtarmkanalen och minskar därmed de förstoppande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet. Rekommenderad dos av Moventig är 25 mg en gång dagligen (12,5 mg för specialpopulationer). För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan Moventigtabletten krossas till ett pulver och blandas i vatten. Blandningen kan också administreras genom en nasogastrisk sond. **Indikation:** Behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se nedan.# För information om kontraindikation, försiktighet, biverkningar, pris och doseringar, se www.fass.se. **Moventig har subvention med begränsning:** Subventioneras endast för patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. www.tlv.se.

För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC Jan 2018.

MOV031-1-MAJ2018SE



”Införandet av en generell tarmcancerscreening i Sverige beräknas kunna spara 300 liv per år.”



TARMCANCER-SCREENING KAN **RÄDDA LIV**

– nu ska Sverige starta införandet

RCC, Regionala cancercentrum, har beslutat att rekommendera landsting och regioner att under 2019 starta ett nationellt införande av generell tarmcancerscreening. Beslutet har fattats med stöd av Socialstyrelsens screeningråd. Screeningverksamheten ska omfatta alla kvinnor och män i Sverige i åldern 60–74 år och genomföras med test av blod i avföringen.

Tjock- och ändtarmscancer är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige med omkring 6 600 nya fall per år. Omkring 40 procent av patienterna dör av sin sjukdom. Men tarmcancer är också en sjukdom där tidig upptäckt medför att nästan alla patienter kan botas. Det lönar sig alltså att hitta sjukdomen i ett tidigt skede, vilket gör tarmcancer till en sjukdom som lämpar sig för screening.

De patienter som riskerar att drabbas av en för tidig död är framförallt de med sent upptäckta tumörer. Studier har visat att tidig upptäckt genom screening minskar risken att dö av sin cancer med cirka 15 procent. Införandet av en generell tarmcancerscreening i Sverige beräknas kunna spara 300 liv per år.

AVVAKTAT TROTS REKOMMENDATIONER

WHO och EU rekommenderar sedan länge allmän screening för tjock- och ändtarmscancer. I Sverige lanserade Socialstyrelsen nya riktlinjer 2014, som anger att screening med test av blod i avföringen bör erbjudas alla män och kvinnor i åldern 60–74 år. Region Stockholm-Gotland beslutade redan 2008 att följa de internationella rekommendationerna och började då erbjuda alla män och kvinnor i regionen mellan

”Det krävs erfarna och skickliga koloskopister för att nyttan med screeningen för både deltagare och samhälle ska överväga risker och kostnader. ”

60–69 år att testa sig för blod i avföringen.

Att Sverige är ett av få länder i Europa som ännu inte erbjuder allmän screening för tarmcancer har flera orsaker. Främst har det dock att göra med att Socialstyrelsen vid en nationell hearing 2011 menade att tarmcancerscreening fortsatt skulle bedrivas enbart inom ramen för forskning och utveckling. Regionala cancercentrum i samverkan tog då på sig att med finansiellt stöd av staten ta fram en nationell studie för tarmcancerscreening – den så kallade SCREESCO-studien.

NATIONELLT INFÖRANDE 2019

Med beslut och finansiering i 18 landsting startade studien 2014. Den är upplagd så att fram till och med 2019 bjuds 90 000 personer (män och kvinnor) in till screening, antingen med direkt koloskopi eller med högkänsligt avföringsprov och efterföljande koloskopi för de med blod i avföringen. Deltagarna ska sedan följas i 15 år för att det ska bli möjligt att utvärdera effekten av screeningen när det gäller förekomsten av och dödligheten i tarmcancer.

Då Socialstyrelsen lanserade de nya riktlinjerna 2014 enades berörda aktörer inom området om att Sverige bör avvakta med generell screening tills SCREESCO inkluderat alla deltagare. Detta väntas nu bli klart under nästa år.

Med stöd av Socialstyrelsens screeningråd har därför Regionala cancercentrum beslutat att rekommendera landsting och regioner att under 2019 starta ett nationellt införande av generell tarmcancerscreening med test av blod i avföringen för alla kvinnor och män i Sverige i åldern 60–74 år.

INTE HELT ENKEL PROCESS

Att införa allmän screening i hela landet är förenat med en del bekymmer. Landstingen har flera utmaningar att ta sig an för att alla invånare ska få likvärdig tillgång till denna livräddande och kostnadsbesparande verksamhet.

Fullt införd tarmcancerscreening kräver ett stort antal koloskopier. Enligt de bedömningar som RCC i samverkans speciella arbetsgrupp för införande av tarmcancerscreening genomfört har få landsting idag koloskopikapacitet att klara screening av hela ålderskategorin från start.

RCC har därför föreslagit att alla landsting ska inleda programmet med att erbjuda screening för de män och kvinnor som fyller 60 år under 2019, och att de sedan successivt utvidgar screeningen så att alla mellan 60 och 74 år bjuds in så snart som möjligt.

Vinsterna med tarmcancerscreening är starkt beroende av kvaliteten på koloskopiundersökningarna. Det krävs erfarna och skickliga koloskopister för att nyttan med screeningen för både deltagare och samhälle ska överväga risker och kostnader.

Genomförandet av SCREESCO-studien har visat att det behövs fler koloskopiutbildningar på fler ställen i landet och både läkare och sjuksköterskor behöver stimuleras att söka sig till dessa, så att platserna fylls.

STUDIEN ÄVEN ETT GRADVIST INFÖRANDE

SCREESCO-studien ska inte enbart visa på värdet av införande av allmän screening, utan framförallt visa vilken av de två screeningmetoderna som hittar flest cancerfall och räddar flest liv; direkt koloskopi eller test med högkänsligt avföringsprov och därefter koloskopi för de med blod i avföringen.

De slutliga svaren kommer vi att få först omkring 2030. Det fina med studien är dock att den från start till och med 2019 även innebär ett gradvis införande av screening. De 18 landstingen/regionerna har genom sitt deltagande i studien dels skaffat kunskaper och erfarenheter om hur verksamheten kan bedrivas, dels börjat bygga upp de resurser som krävs.

FÖRBEREDELSER HAR KOMMIT OLIKA LÅNGT

Läget i de olika landstingen och regionerna vad gäller förutsättningar, resurser och takten för införandearbetet skiljer sig åt en del. Då RCC presenterade förslaget att starta nästa år för landstingens hälso- och sjukvårdsledningar var den gemensamma reaktionen positiv men också färgad av medvetenheten om att man ännu inte har alla förutsättningar som krävs på plats. Man var dock överens om att respektive huvudman under hösten ska kartlägga sådant som resurskrav, kompetensläge med mera.

Som det ser ut i skrivande stund (slutet av juni) verkar det vara den södra regionen som kommit längst med de formella processerna.

Samarbetsorganet för huvudmännen i regionen, *Södra sjukvårdsnämnden*, beslutade i början av juni att tarmcancerscreening ska införas enligt RCC i samverkansförslag. Formellt ska nu respektive region- eller landstingsfullmäktige också fatta detta beslut. Troligen kommer så också att ske, då Regionsvårdsnämnden enbart beslutar i frågor som dels är väl beredda, dels är förankrade i respektive landsting/region.

En hel del praktiskt förberedelsearbete återstår, liksom att lösa till exempel frågor om resurstilldelning, eftersom budgetarbetet hunnit så långt hos en del huvudmän att det annars kan bli svårt att starta 2019. I samband med beslutet uttryckte Regionvårdsnämnden också att den vill se så mycket regionalt och nationellt samarbete som

möjligt, exempelvis kring kallelsesystem, enhetliga kvalitetskrav för koloskopierna, möjligheter till regional FIT-analys och ackreditering av koloskopipersonal.

I den sydöstra regionen ska en kartläggning genomföras vad gäller regionens förutsättningar att införa screening utifrån befintliga resurser. Rapporten ska presenteras för respektive sjukvårds- och regiondirektör i slutet av sommaren, för vidare hantering av politiken. Beslut väntas under hösten.

I västra regionen bereds en politisk motion om att Västra Götalandsregionen ska besluta om att införa screening enligt samma modell som Stockholm-Gotland erbjuder invånarna. Beslut väntas komma efter sommaren.

I Uppsala-Örebroregionen håller man på att formera en regional arbetsgrupp, som ska stödja de sju landstingen/regionerna med motsvarande utredningar.

I norr har Norrlandstingens regionförbund beslutat att rekommendera landsting och regioner att införa screening och att ha en långsiktighet i planeringen. Alla landsting/regioner avser också att följa detta men har kommit olika långt i arbetet. I Region Västernorrland finns ett politiskt beslut om breddinförande av tarmcancerscreening. Detta kräver dock en utbyggnad av skopikapaciteten, både lokal- och personalmässigt. Lokalfrågan är löst genom att en ny skopienhet är under uppbyggnad. Personalfrågan är svårare att lösa men regionen har planer på att utbilda fler skoperande sjuksköterskor.

RCC SKAPAR NATIONELLA STÖDRESURSER

För att det nya screeningsprogrammet ska bli så kostnadseffektivt som möjligt arbetar nu RCC i samverkan för att bygga upp dels ett uppföljningsregister, dels ett generiskt kallelsesystem, som alla landsting som så önskar kan ansluta till. Registret kommer att göra det möjligt att följa upp och jämföra täckningsgrader och medicinska data för att säkerställa att screeningen blir införd och fungerar på ett jämlikt sätt över landet. Båda systemen beräknas vara klara i början av 2019.

BO ALM, NATIONELL SAMORDNARE KOMMUNIKATION, RCC I SAMVERKAN,
BO.ALM@SKL.SE

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB
031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

ASCO: Nya

Årets upplaga av ASCO var en av de mer intressanta på många år i och med att kombinationsbehandlingar med traditionell cytostatikabehandling och molekylär/immunologisk behandling nu förefaller vara en framtida realitet för patienter med icke-småcellig lungcancer.

Det skriver **Michael Bergqvist** och **Stefan Bergström**, båda överläkare vid Gävle sjukhus, i en sammanfattning som visar att dessa kombinationsbehandlingar nu öppnat ett nytt terapeutiskt fönster som förhoppningsvis kan vara ytterligare ett delsteg i kampen mot lungcancer.

kombinationsbehandlingar öppnar terapeutiskt fönster i kampen mot lungcancer

Men för att kunna administrera de nya läkemedlen behövs biopsier för att undersöka om patienten har det uttryck i sin tumör mot vilken de nya medicinerna är riktade. En av de nya analyser som har börjat få genomslag i framförallt USA är liquid biopsies. Dr Oxnard från Harvard University presenterade en sammanfattning av det vetenskapliga läget för liquid biopsies (=eller flytande biopsier). Dessa prov kan användas för att leta efter cancerceller från en tumör, alternativt undersöka cirkulerande tumör-DNA som finns i någon form av kroppsvätska, exempelvis blod, urin, cerebrospinalvätska eller pleuravätska. Flytande biopsier är känsliga avseende den mängd med cirkulerande tumör-DNA som erhålls vid provtillfället och patienter med en stor tumörbörda kan generera mer tillförlitliga resultat avseende mutationsstatus än patienter med en liten tumörbörda.

Dr Oxnard påvisade att i analyser av plasma och tumörer från AURA-studien i vilken patienter med T790-mutationer behandlades med Osimertinib (tredje generationens EGFR-inhibitor) såg man att om patienten uppvisade dessa mutationer – både i plasma samt i tumörmassa – uppnåddes en medianöverlevnad på 16,5 månader till skillnad från för gruppen som enbart uppvisade mutationer i plasma men ej i tumör (4,3 månader). Gällande fortsatt utveckling inom området påvisade Dr Meador att prov som innehåller en större mängd med cirkulerande tumör-DNA kan vara jämförbara med konventionella biopsier avseende mutationsanalyser, men att fortsatta studier inom detta område behövs och en förhoppning i nuläget är att flytande biopsier kan komma att ersätta re-biopsierna för analys av tumörspecifika mutationer.

”Ett område där det sker en snabb utveckling är inom molekylärpatologin.”

SNABB UTVECKLING

Ett område där det sker en snabb utveckling är inom molekylärpatologin. I en sammanfattning berättade Dr Noah Brown att Next generation sequencing (NGS) nu har gjort det möjligt att genomföra analyser av hela genomet och man kan nu med denna teknik erhålla information om en majoritet av olika mutationer hos patienter med lungcancer. Majoriteten av dessa mutationer är i nuläget dock ointressanta i och med att vi ej har läkemedel som är riktade emot dessa, så för att kunna få ett kliniskt användbart test håller olika aktörer på att ta fram panelbaserade NGS-plattformar där drivande mutationer samt mutationer där terapeutisk intervention är möjlig undersöks.

I en paneldebatt belyste Dr Peter Paul Yu att det saknas standardiserade/validerade test avseende NGS, test som är jämförbara mellan varandra. Dr Saltz belyste att Food and Drug Administration i november 2017 godkände FoundationOne CDx, ett NGS-test som kan detektera genetiska mutationer i 324 gener och två genomiska signaturer från solid tumörvävnad, ett test som vi i Sverige i nuläget ej har tillgång till, men som vi sannolikt kommer att behöva inom en snar framtid, alternativt ett jämförbart test.

NGS-analyser är av yttersta vikt för att kunna analysera TMB (tumour mutation burden). TMB baseras på att tumörer kan ackumulera mutationer i sitt genom efterhand som de tillväxer. Dessa förvärvade (eller ”somatiska”) mutationer kan överföras till nya cancerceller under celldelning och individuella tumörceller kan innehålla hundratusentals mutationer. Inom immunoonkologin har man påvisat att förvärvade mutationer i tumörceller kan förändra uttrycket av proteiner, vilket resulterar i bildningen av partiella proteiner som presenteras på ytan av tumörcellen, dessa kan identifieras av T-celler och resultera i ett immunsvar.

Zhang och kollegor undersökte uttrycket av TMB hos patienter med lokaliserade respektive metastaserade lungadenocarcinom och fann att nivån av TMB var lägre hos patienter med lokaliserad sjukdom jämfört med metastaserad sjukdom.

Dr Yoh från Department of thoracic oncology, Kanshiwa, inkluderade 1 635 lungcancerpatienter i en biomarkörstudie och i denna undersöktes de med NGS-plattformen (Oncomine Comprehensive Assay, OCA) och följdes kliniskt var sjätte månad) samt att man undersökte fyra olika PD L1-antikroppar och genomförde whole-exome sequencing (WES) för att fastställa TMB-nivån hos dessa patienter. Man följde även patienter som behandlats med immunterapi och fann att höga nivåer av TMB var associerat med ökad effekt av behandling samt att nivån av TMB ej var korrelerad till PD L1-uttrycket.

EGFR-HÄMMARE

Dr Mok presenterade en randomiserad fas III-studie i vilken en andra generationens EGFR-hämmare, Dacomitinib, studerades. I den aktuella studien inkluderades 452 patienter och randomiserades i 1:1-förhållande. Studiepopulationen bestod av patienter med icke småcellig lungcancer med performance status 0–1 och med EGFR-mutationer (exon 19 del eller exon 21 L858R ± exon 20 T790M) och utan hjärnmetastaser. Patienterna randomiserades till Dacomitinib 45 mg dagligen alternativt Gefitinib 250 mg dagligen. Medianöverlevnad var 34,1 månader för de patienter som behandlades med Dacomitinib medan motsvarande siffra för patienterna som behandlades med Gefitinib var 26,8 mån (HR=0.76, p = 0.044).

CYTOSTATIKA OCH EGFR-TERAPI

Dr Furya et al presenterade en fas III-studie i vilken patienter med stadium IIIB+IV adenokarcinom och känd EGFR-mutation (Exon 19 deletion, Exon 21 L858R) randomiserades till att erhålla kombination med erlotinib (150 mg dagligen) samt bevacizumab (15mg/kg iv var tredje vecka) alternativt erlotinib 150 mg dagligen. I studien inkluderades även patienter med hjärnmetastaser och fördelningen av hjärnmetastas-patienterna mellan studiearmarna var välbalanserad (cirka 30 procent i varje studie). I denna studie användes flytande biopsier för att monitorera uttrycket av EGFR-mutationerna kontinuerligt. Totalt inkluderades 228 patienter och studiens primära endpoint var progressionsfri överlevnad (PFS). Studien påvisade att median PFS var 16,9 månader (för patienterna i kombinationsarmen och motsvarande siffra för behandling med erlotinib var 13,3 månader (HR=0.605, p = 0.0157).

I en studie av Nakamura inkluderades patienter med icke skivepitelhistologi, obehandlade alternativt första recidiv efter kirurgi, med stadium III/IV och kända EGFR-mutationer (exon 19 deletion eller exon 21 L858R) och randomiserades till Gefitinib 250 mg dagligen alternativt Gefitinib kombinerat med carboplatin AUC 5 + pemetrexed 500 mg/m^2, var tredje vecka. Totalt inkluderades 344 patienter och även patienter med hjärnmetastaser var tillgängliga för inklusion. Medianöverlevnad var för kombinationsarmen med cytostatika 52,2 månader vs 38,8 månader för singelbehandling med Gefitinib, (HR:0.695, p = 0.013). Toxiciteten var mestadels av hematologisk karaktär i kombinationsarmen.

IHOP MED IMMUNMODULERANDE TERAPI

Sedan några år tillbaka har immunmodulerande terapi revolutionerat behandlingen av lungcancer. Det finns idag flera tillgängliga preparat av vilka man kan nämna nivolumab (Opdivo), pertuzumab (Keytruda) men efter årets ASCO-möte kan även atezolizumab läggas till denna lista. De studier som nu presenterades har börjat att undersöka kombinationerna av cytostatikabehandling och immunmodulerande behandling. Orsaken till dessa kombinationer har varit tanken att cytostatikabehandling resulterar i att cancerceller dör och exponeras för immunsystemet och att kombinationen sålunda skulle vara gynnsam för att förbättra effekten av behandling, och därmed även överlevnaden.

Dr Borghaei presenterade data från CheckMate 227 i vilken nivolumab-baserad behandling jämförs med nivolumab- och cytostatikabehandling för patienter med avancerad icke småcellig lungcancer. Studien är uppbyggd runt olika delsteg[10].

Vid årets möte presenterades den subgrupp bestående av 550 patienter med obehandlad avancerad lungcancer (skivepitel/adenokarcinom-histologi) men utan kända EGFR alternativt ALK-translokationer och <1% uttryck av PD-L1 och gott performancestatus (0–1). Dessa patienter randomiserades enligt Fig 1. Data som presenterades vid mötet visade att progressionsfri överlevnad förbättrades om nivolumab kombinerades med cytostatikabehandling (vid 12 månader 26 procents progressionsfri överlevnad) jämfört med de patienter som enbart behandlades med cytostatikabehandling (vid 12 månaders uppföljning var progressionsfri överlevnad 14 procent för denna grupp) (HR = 0.74). Patienter med ett TMB ≥10 mut/Mb och tumöruttryck ≤ 1 avseende PD-L1 uppvisade i studien ytterligare fördel till kombinationsarmen med nivolumab och cytostatika (=27 procents generell överlevnad vid 12 månader, totalt 43 patienter) medan motsvarande siffra för cytostatikabehandlingsarmen var 8 procent vid 12 månader (totalt 48 patienter) (HR=0.56). Biverkningarna i form av treatment related AE’s grad 3–4, var för cytostatikabehandlingsarmen 35 procent medan motsvarande siffra för kombinationsarmen var 52 procent.

Dr Lopes (LBA4) randomiserade 1 274 patienter med icke småcellig lungcancer (skiv/adenokarcinom-histologi)

Nu med subvention!*

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

VENCLYXTO för behandling av KLL. Nu med subvention!*

VENCLYXTO, den första BCL-2-hämmaren som godkänts i Europa, ingår från och med 1 maj 2018 i den svenska läkemedelsförmånen enligt ett beslut av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

*Subventionen gäller endast VENCLYXTO i monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter; - med 17p-deletion eller TP53-mutation som olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare, -utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunoterapi och en B-cellsreceptorhämmare.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

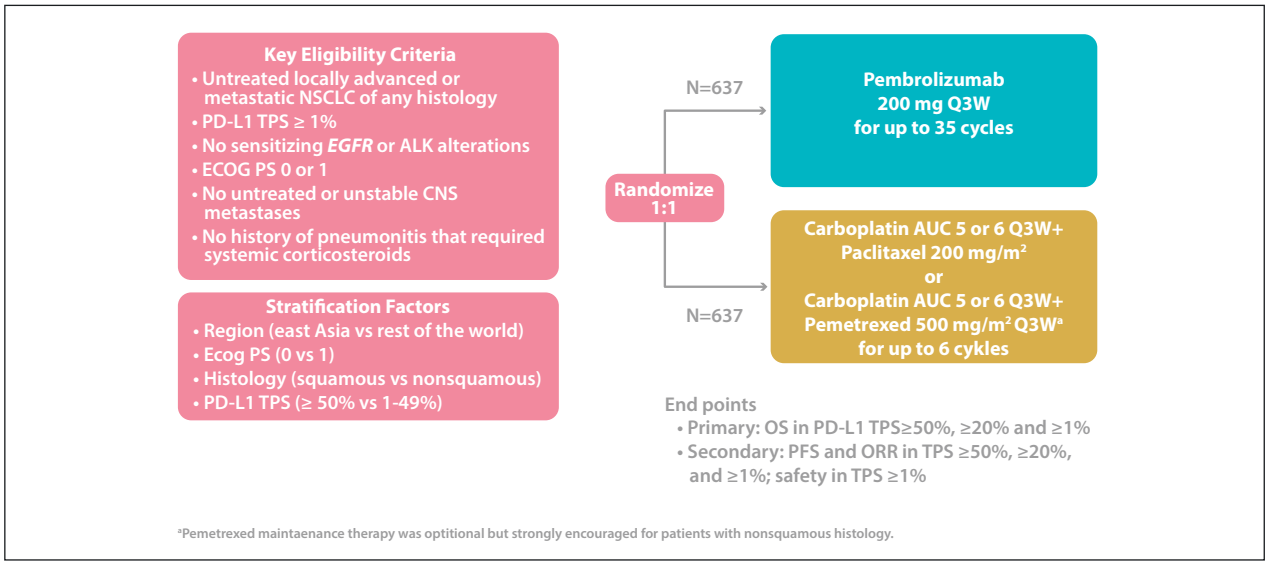
Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga 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 terapisvikt 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 tolerar den. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dostitreringsfasen 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 22 mars 2018. För fullständig information, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) till vuxna patienter; med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor(BCR)-hämmare eller patienter utan en 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

SEVEN180255

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

KEYNOTE-042 STUDY DESIGN



Figur 1.

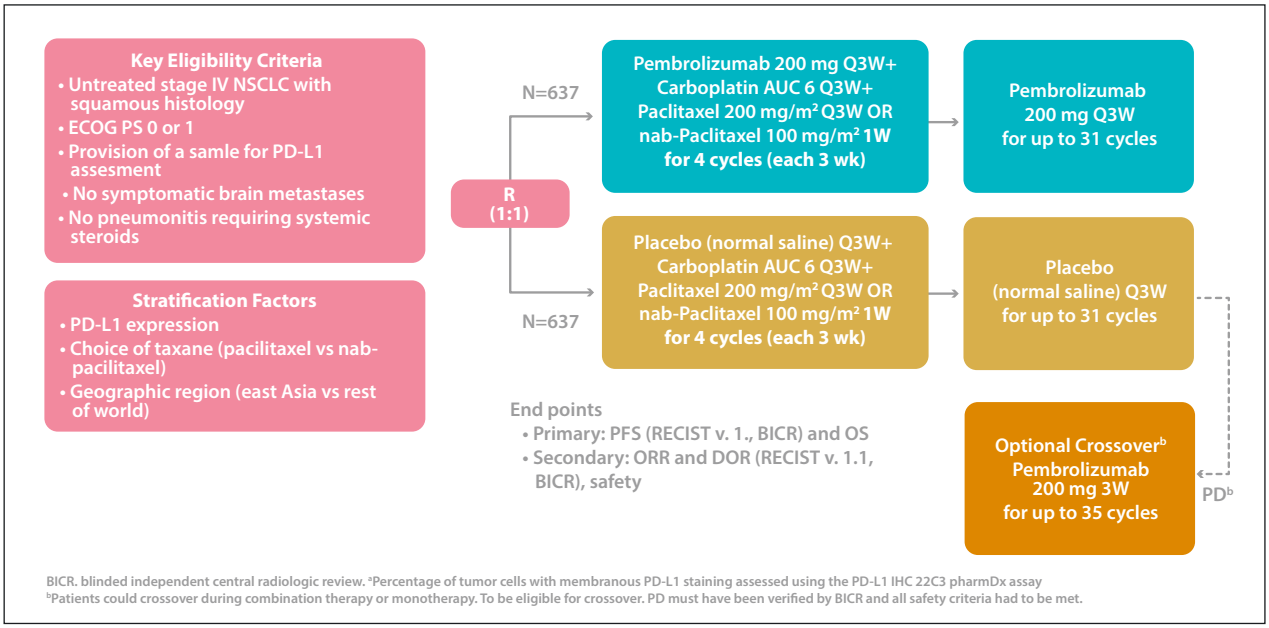
med ett PD L1-uttryck ≥1 och randomiserade dem enligt Fig 1.

Studien var välbalanserad mellan de olika studiearmarna och medianålder var 63 år, 70 procent av patienterna var män och 30 procent av studiepopulationen inkluderades från östra Asien. Performancestatus för inkluderade patienter var mycket god och 69 procent av alla patienter uppvisade ECOG 1. Skivepitelhistologi förelåg hos 40 procent av studiepopulationen och PD L1-uttryck av 50 procent eller mer förelåg hos ungefär 50 procent i bägge studiearmarna.

PFS för patienter med TPS (tumor proportion score) avseende PD L1 på mer ≥1% var icke signifikant mellan de undersökta grupperna (pembrolizumab-armen uppvisade 5,4 månader och kontrollarmen 6,5 månader (HR=1,07). Överlevnadsdata påvisade däremot att för patienter med TPS ≥ 1% (för hela studiegruppen) var generell överlevnad för pembrolizumabarmen 16,7 månader och för kontrollarmen 12,1 månader (HR=0,81, p=0,0018). Överlevnadsdata för patienter med TPS på mer än 50 procent var för patienter som behandlades med pembrolizumab 20 månader medan motsvarande siffra för patienter i kontrollarmen var 12,2 månader (HR=0,69, p=0.0003). Motsvarande siffra för patienter med TPS≥ 20% var för pembrolizumabarmen 17,7 månader och för kontrollarmen 13,2 månader (HR=0,77, p=0,02).

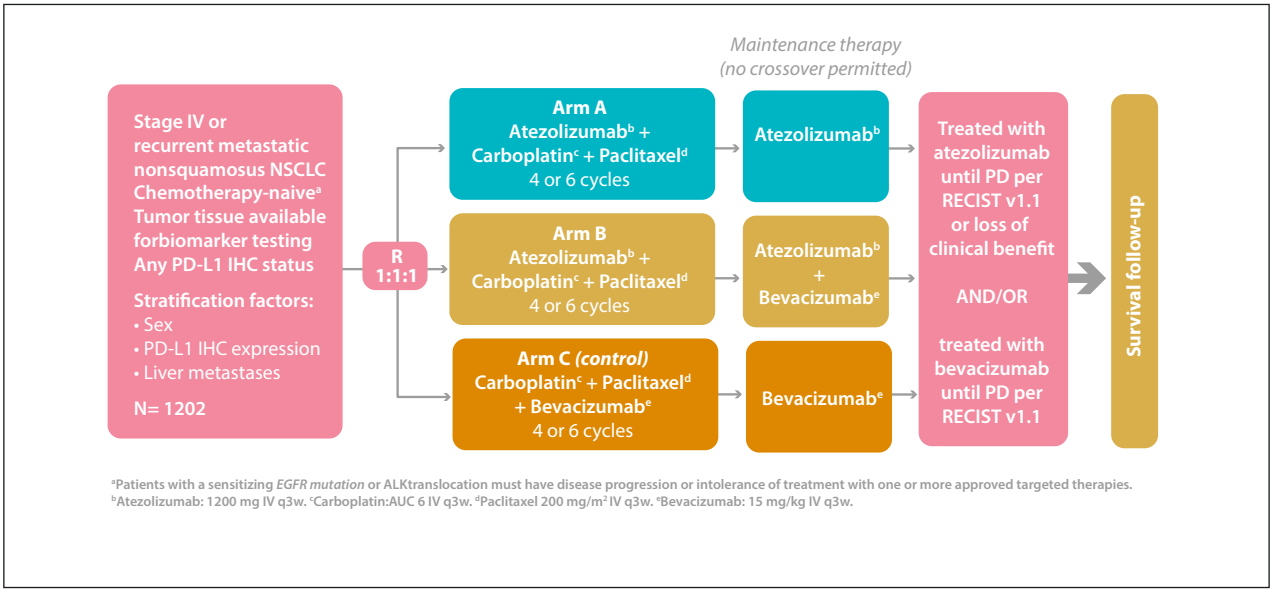
Ytterligare en studie där pembrolizumab studerades och som fick mycket uppmärksamhet var Keynote 407. Patienter med skivepitelcancer randomiserades enligt nedan.

KEYNOTE-407 STUDY DESIGN (NCT02775435)



Figur 2.

IMPOWER150 STUDY DESIGN



Figur 3.

I studien inkluderades patienter med hjärnmetastaser (som bedömdes som stabila), patienter med bra performancestatus, PD-L1 uttryck ≥1 förelåg i cirka 60 procent i båda studiearmarna. Författarna redovisade att medianöverlevnaden för patienter som erhöll kombinationsbehandling med cytostatika och pembrolizumab var 15,9 månader medan patienter som enbart behandlades med cytostatika påvisade en medianöverlevnad på 11,3 månader (HR=0.64, p= 0.0008). När man analyserade subgrupperingar av uttrycket av PD L1 förelåg en statistiskt säkerställd skillnad avseende överlevnad för två subgrupper, men med en icke-signifikant skillnad för patienter som uttryckte ≥50 %.

Den progressionsfria överlevnaden var även denna statistiskt signifikant skild mellan grupperna med fördel för kombinationsbehandlingen med pembrolizumab (median PFS=6,4 mån vs 4,8 mån (HR=0,56 p≤0.0001).

Socinsky et al. presenterade en randomiserad fas III-studie (Impower 150) i vilket tillägget av Atezolizumab (PD-L1 hämmare) till cytostatika/bevacizumab-terapi undersöktes. I denna studie inkluderades 1 202, kemo-naiva patienter med avancerad icke småcellig lungcancer (ej skivepitelhistologi) och dessa patienter randomiserades baserat på PD L1-uttryck, förekomst av levermetastaser, kön och randomiserades enligt Fig 3.

I studien kunde patienter med EGFR samt ALK-translokationer inkluderas om de genomgått sedvanlig behandling med tyrosinkinasinhibitorer och studien tittade även närmare på en genetisk signatur, TEFF. Socinsky visade att progressionsfri överlevnad var 8,3 månader för studierarm B och jämfört med studiens arm C (6,8 månader) föreligger en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (HR= 0.59). Överlevnadsdata för kontrollarmen (studiearm C) var 14,7 månader medan 19,2 månader påvisades för arm B vilket motsvarade ett HR på 0.78, p= 0.01. När man undersökte subgruppen av patienter med levermetastaser föreföll patienter med kända levermetastaser ha en förlängd överlevnad om de genomgick behandling enligt studiearm B, medianöverlevnad för patienter i arm B med levermetastaser var 13,2 månader medan patienter med levermetastaser som inkluderats i kontrollarmen (arm C) uppvisade en medianöverlevnad på 9,1 månader (HR=0,54).

Dr Jotte och kollegor undersökte tillägget av Atezolizumab för patienter med skivepitelhistologi och randomiserade 1 021 patienter enligt Fig 4. I denna studie utgjordes kontrollarmen av kombinationen av carboplatin och nab-paclitaxel och för denna studiearm förelåg ingen maintenance-terapi till skillnad mot studiearm A samt B där maintenance-terapi med atezolizumab gavs.

Studien påvisade att PFS för kontrollgruppen var 5,6 månader medan motsvarande siffra för studiegrupp B var 6,3 månader, resulterande i en HR= 0.71 (p=0.0001). Däremot påvisade den överlevnadsanalys som presenterades vid mötet att det inte förelåg någon statistisk skillnad mellan grupp B (medianöverlevnad 14,0 månader) samt kontrollarmen C (medianöverlevnad 13,9 månader), HR=0,96, p=0,69).

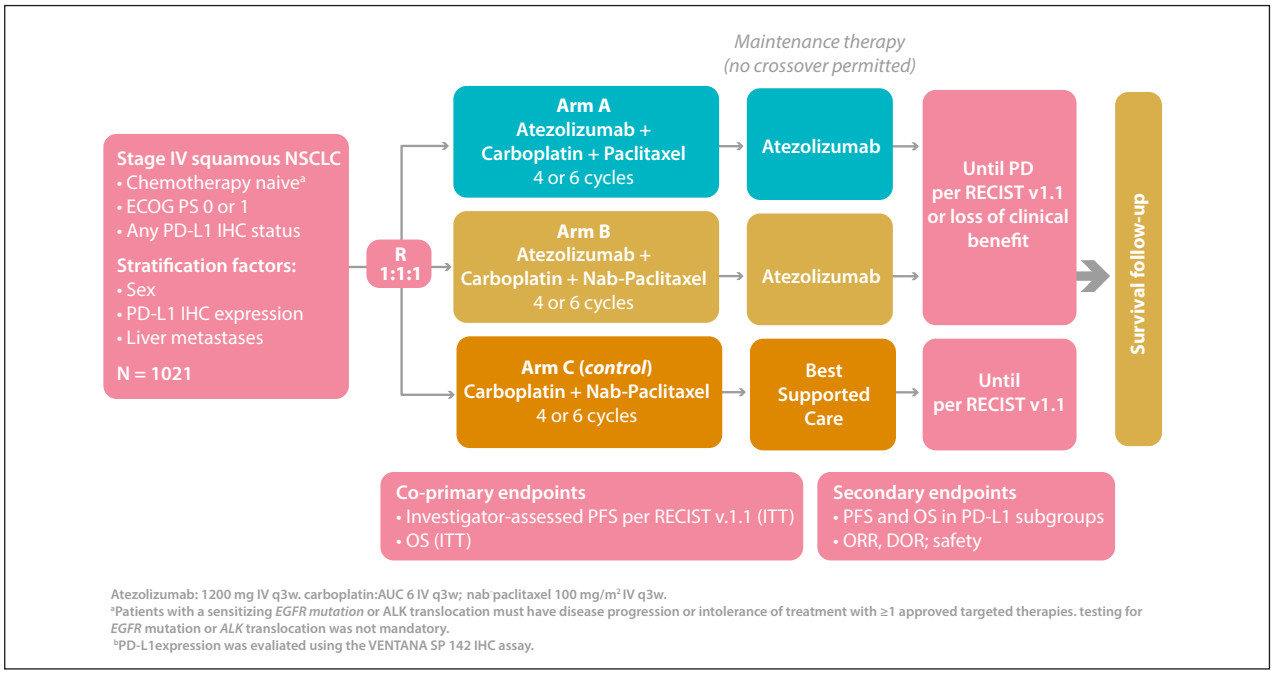
Sammanfattningsvis presenterades mycket intressanta data och undertecknade fick möjligheten att följa kongressen via webben (vilket var tekniskt mycket utmanande). Kombinationsbehandlingar mellan traditionella cytostatika och målriktad/immunmodulerad behandling har öppnat upp ett nytt terapeutiskt fönster som förhoppningsvis kan vara ytterligare ett delsteg i kampen mot lungcancer.

REFERENSER:

1. Ramalingam SS. et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):841–849.

2. Meador C. Refining the sensitivity of plasma cell-free DNA (cfDNA) genotyping by controlling for plasma tumor content. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9071)

IMPOWER 131: STUDY DESIGN



Figur 4.

3. Snyder A. et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2189–2199.

4. Zhang K. et al. The comparison of tumor mutational burden (TMB) in patients of early and late stage lung adenocarcinoma in China. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8520)

5. Yoh K. Immuno-oncology biomarker study in a large cohort of LC-SCRUM-Japan: Assessment of PD-L1 expression and tumor mutation burden in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9070)

6. Mok T. Dacomitinib (daco) versus gefitinib (gef) for first-line treatment of advanced NSCLC (ARCHER 1050): Final overall survival (OS) analysis. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9004)

7. Furya N. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9006)

8. Nakamura A. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9005)

9. Borghaei H. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9001)

10. Hellman MD. Nivolumab plus ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2093–2104.

11. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407) NCT02775435

12. Socinsky MA. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9002)

13. Jotte RM. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA9000)

MICHAEL BERGQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE

STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE

Vid mCRPC

Förläng överlevnad[1]

Överkom resistens efter behandling med docetaxel[1,2]

JEVTANA® (cabazitaxel)

Referenser: 1. Produktresumé Jevtana, 2. Azarenko O et al. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2092-2103.

JEVTANA® (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. Indikation: Jevtana i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. Dosering: Den rekommenderade dosen av Jevtana är 25 mg/m^2 administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. Styrkor och förpackningar: Jevtana 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2018-01-22. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com

SANOFI GENZYME

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm | www.sanofi.se

SASE.CAB.18.02.0069_FEB 2018

AGGRESSIV BARNCANCER

Att ökningen i överlevnad de senaste 20 åren för alla barn med cancer har stagnerat indikerar att effekten av de konventionella cancerbehandlingarna redan har nått sin kulmen. Vi är därför i stort behov av att upptäcka nya riktade behandlingar för patienter med högriskneuroblastom, en av de vanligaste och dödligaste tumörerna hos små barn.

Det skriver **Anna Kock**, forskare vid Institutionen för kvinnors och barns hälsa och **Karin Larsson**, forskarassistent vid Institutionen för medicin, båda vid Karolinska Institutet, i en översikt som öppnar för nya behandlingsstrategier för denna aggressiva barncancerform.

ATTACKERAS PÅ NYTT SÄTT

Barn med neuroblastom delas in i olika riskgrupper beroende på genetisk profil, ålder samt eventuell spridning av tumören. Trots aggressiv behandling är det endast cirka 40–50 procent av patienterna med metastaserande högriskneuroblastom som överlever, och dessa barn lider alltför ofta av svåra biverkningar som följd av sjukdomen och den intensiva terapin[1,2].

”Tumörer består inte bara av maligna celler utan en mängd olika cellkomponenter som tillsammans utgör tumörens mikromiljö. Under tumörbildningen utvecklas cellerna i tumörmikromiljön tillsammans och samverkar på ett sätt som leder till ökad tumörtillväxt.”

Tumörer består inte bara av maligna celler utan en mängd olika cellkomponenter som tillsammans utgör tumörens mikromiljö. Under tumörbildningen utvecklas cellerna i tumörmikromiljön tillsammans och samverkar på ett sätt som leder till ökad tumörtillväxt. I takt med att tumören växer bildas till exempel nya kärl för att möta tumörens ökade krav på näring och syre. Genom att styra produktionen av cytokiner och signalmolekyler byggs också en immunhämmande mikromiljö upp, karakteriserad av den dominerande fenotypen på makrofager och andra immunceller i tumören, vilket leder till att neuroblastomcellerna kan undvika kroppens eget immunförsvar.

Prostaglandin E_2 (PGE_2) är en inflammatorisk signalmolekyl som driver tumörtillväxt genom att bland annat främja en immunhämmande tumörmikromiljö. I neuroblastom är det så kallade cancerassocierade fibroblaster (CAFar) som är den primära källan till PGE2-produktion. PGE_2 produceras genom enzymatisk omvandling av arakidonsyra (AA), av cyklooxygenasen (COX-1 och COX-2) till prostaglandin H2 (PGH2), som därefter omvandlas av det PGE2-specifika enzymet mikrosomalt prostaglandin E-syntas-1 (mPGES-1). Cyklooxygenashämmare, det vill säga NSAID-preparat och Coxiber har genom epidemiologiska studier visat sig förebygga uppkomst av cancer men användningen av dessa läkemedel inom onkologin, i förebyggande syfte eller som behandling, har minskat på grund av de allvarliga bieffekter som orsakas av en ospecifik inhibering av alla produkter nedströms om PGH2 som är viktiga för normala cellulära funktioner. Hämning av det terminala enzymet för PGE2-biosyntes mPGES-1 har därför föreslagits som en alternativ strategi för att uppnå samma tumörhämmande effekter som setts med COX-hämmare men utan de allvarliga bieffekterna på hjärt- och kärlsystemet.

BANBRYTANDE NY STUDIE

Trots goda resultat med genetisk deletion av mPGES-1 i musmodeller av koloncancer har det tidigare inte gjorts några studier med farmakologisk inhibering av mPGES-1 i experimentella tumörmodeller. En trolig anledning till detta är skillnaden på aminosyranivå i den katalytiska klyftan mellan mus och humant mPGES-1[3]. Hämmare utvecklade till humant mPGES-1 har sämre eller ingen effekt på murint mPGES-1 vilket har stoppat prekliniska tester i möss. Compound III (CIII) är en mPGES-1-inhibitor som hämmar både

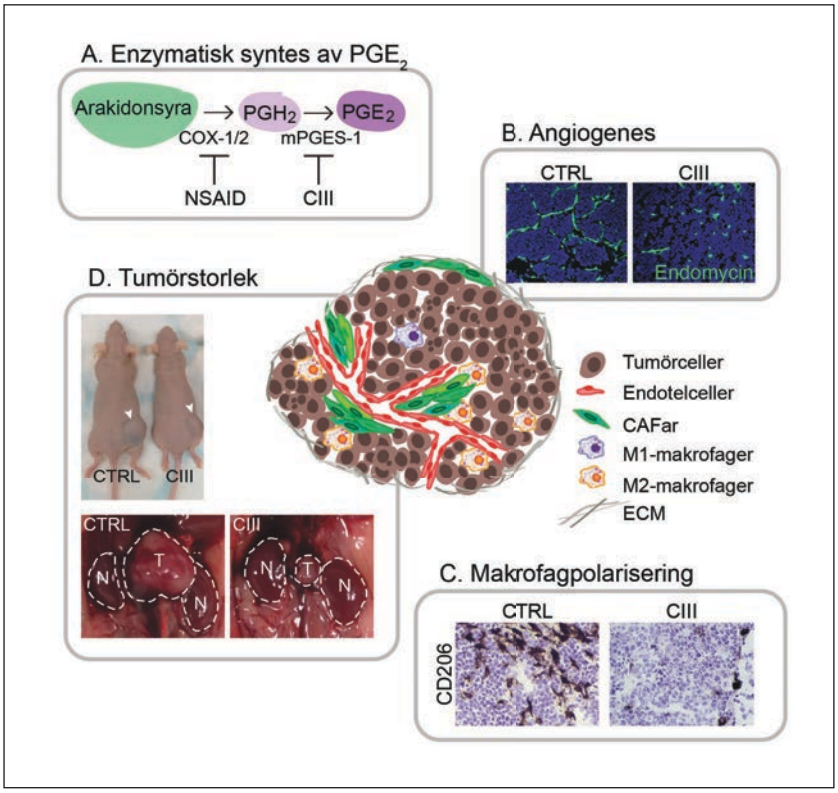
humant och murint mPGES-1[4] vilket gjorde vår studie med mPGES-1-hämning i musmodeller av neuroblastom möjlig.

Högriskneuroblastom innefattar tumörer med amplifiering av onkogenen MYCN samt tumörer där den långa armen av kromosom 11 (11q-deletion) förlorats. För att studera effekten av CIII använde vi oss av två prekliniska modeller som efterliknar högriskneuroblastom. En MYCN-driven transgen musmodell som spontant ger upphov till aggressivt neuroblastom som uppvisar stora likheter med högriskneuroblastom samt en modell där celler med ursprung från ett högriskneuroblastom med bekräftad 11q-deletion transplanterats i möss.

Djuren behandlades dagligen med CIII och tumörtillväxten reducerades signifikant i båda musmodellerna. Profylaktisk långtidsbehandling med CIII i transplantationsmodellen resulterade i mer långsamtväxande tumörer utan tecken på toxicitet eller påverkan på tarmarna.

Under tumörutveckling är bildandet av nya kärl, angiogenes, avgörande för cancerprogressionen. Studier har visat betydelsen av PGE_2 för angiogenes i flera tumörer inklusive neuroblastom. Den farmakologiska effekten på angiogenes vid inhibering av mPGES-1 bedömdes genom immunohistokemisk analys av endotelcellsmarkören CD31 i tumörer från djur behandlade med CIII. Tumörer från djur behandlade med CIII hade signifikant lägre andel CD31 jämfört med tumörer från obehandlade möss och därmed en lägre vaskularisering. Resultaten från de två modellerna föreslår att selektiv inhibering av mPGES-1 i ett tidigt stadium hämmar nybildandet av kärl och därmed tumörutveckling.

Metastaserande högriskneuroblastom har en immunhämmande mikromiljö med högre infiltration av alternativt aktiverade makrofager (M2-polariserade) jämfört med lokaliserade lågriskneuroblastom. Vi utvärderade därför den immunmodulerande effekten av mPGES-1-hämmning på mikromiljön genom att analysera polariseringen av makrofagpopulationen. Polarisationsmarkörerna, CD86 (klassiskt aktiverade Ml-makrofager) och CD206 (M2), utvärderades i tumör och mjälte från möss behandlade med CIII. Immunohistokemisk analys av polarisationsmarkörerna avslöjade en minskning av tumörfrämjande M2-polariserade makrofager. Flödescytometrisk analys av tumörerna visade dessutom en signifikant ökning av M1-polariserade makrofager medan totala makrofagpopulationen förblev oförändrad. Dessa resultat visar att inhibering av mPGES-1 resulterar i utbildning av tumörassocierade makrofager mot en M1-fenotyp som stöder immunförsvaret.



Figur 1. Effekten av PGE_2-hämning på tumörmikromiljön. (A) PGE_2 bildas från arakidonsyra i en enzymatisk tvåstegsreaktion. I första steget omvandlas arakidonsyra av COX-1 och COX-2 till en reaktiv intermediär, PGH_2. PGH_2 omvandlas därefter till PGE2 av mPGES-1. (B) Hämning av PGE_2 med CIII i musmodeller av neuroblastom leder till minskad kärlbildning, angiogenes. Tumörer från en transgen musmodell av neuroblastom behandlad med CIII eller från en obehandlad mus, färgad med endomycin (grön), en markör för endotelceller. Tumörsnitten är motfärgade med cellkärnsmarkören Hoechst (blå). (C) Behandling med CIII leder även till ändrad makrofagpolarisering. I tumörsnitt från möss behandlade med CIII finns färre makrofager positiva för M2-polariseringsmarkören CD206 (brun) jämfört med snitt från obehandlade möss. Snitten är färgade med hematoxylin för att åskådliggöra cellkärnorna (lila). (D) Behandling med CIII leder också till minskad tumörtillväxt. I övre bilden ses xenotransplanterade möss behandlad med CIII eller obehandlade. I undre bilden ses tumörer från transgena möss. T=tumör, N=njure. Sammanfattningsvis modulerar hämning av mPGES-1 tumörmikromiljön vilket leder till reducerad tumörtillväxt. *Figur 1D i illustrationen från författarnas artikel i EBioMedicine[6] och figur 1B och C är från tumörvävnad genererad i studien.*

MÖJLIG RIKTAD BEHANDLING

Ny forskning har visat att CAFar bidrar till inflammation i tumörer och vi rapporterade nyligen att högriskneuroblastom har en immunhämmande mikromiljö med infiltrerande CAFar som uttrycker mPGES-1[5]. Eftersom mPGES-1 även uttrycks av CAFar i de experimentella neuroblastommodellerna precis som i de humana tumörerna[5] analyserade vi effekten av CIII på CAFarna i tumörmikromiljön. Behandling med CIII minskade närvaron av CAFar i tumörerna jämfört med tumörer från obehandlade möss. Detta betyder att hämning av mPGES-1 inte bara hämmar enzymets funktion utan på sikt minskar den cellulära källan till mPGES-1.

Minskningen av kärlbildning och effekten på makrofagpolarisering i

kombination med den reducerade närvaron av CAFar i mustumörer behandlade med CIII tyder på att PGE_2 är avgörande för samspelet mellan mikromiljön och tumörcellerna i neuroblastom. Denna nya tumörbehandling med selektiv hämning av mPGES-1 modulerar mikromiljön och ger upphov till minskad tumörtillväxt, vilket vi visar både i neuroblastom xenotransplantat och i en aggressiv transgen modell. Vi drar därför slutsatsen att en till synes icke-toxisk behandling som riktar sig mot icke-maligna celler i den inflammatoriska tumörfrämjande mikromiljön kan utgöra en ny klinisk terapeutisk metod för barn med högrisk-neuroblastom.

Behandlingarna som används i kliniken i dag mot neuroblastom är i huvudsak riktade mot de celldelande och genetiskt instabila cancercellerna vilket ofta leder till utveckling av resistens och återfall. CAFar utgör därför ett attraktivt mål för riktade behandlingar då de, till skillnad från cancerceller, är genetiskt stabila och mindre benägna att utveckla resistens.

Fotnot: Resultaten har tidigare publicerats i EBioMedicine [6].

REFERENSER:

1. Matthay, K. K. et al. Neuroblastoma. Nature reviews. Disease primers 2, 16078, doi:10.1038/nrdp.2016.78 (2016).

2. Maris, J. M. Medical Progress: Recent Advances in Neuroblastoma. New England Journal of Medicine 362, 2202-2211 (2010).

3. Pawelzik, S. C. et al. Identification of key residues determining species differences in inhibitor binding of microsomal prostaglandin E synthase-1. The Journal of biological chemistry 285, 29254-29261, doi:10.1074/jbc.M110.114454 (2010).

4. Leclerc, P. et al. Characterization of a human and murine mPGES-1 inhibitor and comparison to mPGES-1 genetic deletion in mouse models of inflammation. Prostaglandins & other lipid mediators 107, 26-34, doi:10.1016/j.prostaglandins.2013.09.001 (2013).

5. Larsson, K. et al. COX/mPGES-1/PGE2 pathway depicts an inflammatory-dependent high-risk neuroblastoma subset. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 112, 8070-8075, doi:10.1073/pnas.1424355112 (2015).

6. Kock, A. et al. Inhibition of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in Cancer-Associated Fibroblasts Suppresses Neuroblastoma Tumor Growth. EBioMedicine 32, 84-92, doi:10.1016/j.ebiom.2018.05.008 (2018).

ANNA KOCK, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, ANNA.KOCK@KI.SE

KARIN LARSSON, FORSKARASSISTENT VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, KARIN.LARSSON@KI.SE

Referenser:
1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/15/1590. What treatments are available? [updated 2016 Feb 03; cited 2018 Feb 9]. Available from: EMA website http://www.ema.Europa.eu **2.** BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Serono. 2017

BAVENCIO® ▼(avelumab), Rx, EF, L01XC31. **Indikation**: BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor, lever, tarmar, hormonutsöndrande körtlar, njurar och andra organ. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén:** December 2017.

▼ 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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna | Telefon 08-562 445 00, www.merck.se
Pfizer Innovations AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna | Tel. 08-550 520 00, www.pfizer.se
SE/AVEIM/1017/0007 | PP-ONC-SWE-0200 DEC 2017

Möjligt att hitta cancerpatienter

”Upprepat sökande

”Hur var det möjligt att missa att patienten hade cancer? Han hade ju typiska symtom och fynd för cancer och sjukskrevs av allmänläkaren för ryggont. Hade läkaren inte undersökt patienten?” Frågan ställdes av min onkologkollega för 15 år sedan när vi var på väg till röntgenronden på universitetssjukhuset. Frågan skakade om mig då, men den är lika aktuell idag. Det skriver specialisten i allmänmedicin och onkologi, **Marcela Ewing**, som nyligen disputerat på en avhandling om just möjligheten att via primärvården upptäcka fler cancerfall i ett tidigare skede.

Utmaningen för en onkolog är att behandla och om möjligt bota cancerpatienter som har blivit diagnostiserade – av någon annan. Men var det verkligen så enkelt att diagnostisera cancer, som kunde innebära någon av alla de cirka 200 olika cancersjukdomarna? När jag bytte klinisk bana från onkologi till allmänmedicin och hade en eller flera patienter varje dag som sökte för symtom där cancer var en av differentialdiagnoserna lärde mig min kliniska erfarenhet svaret. Ja, trots noggrann undersökning och utredning av en patient kunde det vara lätt att missa typiska cancersymtom för de liknade symtomen för vanligt förekommande benigna sjukdomar.

tidigt i primärvården ett varningstecken”

”Utmaningen ligger i att bland patienter som söker med olika symtom urskilja dem som har en potentiellt allvarlig sjukdom. Utmaningen är särskilt stor när det gäller cancerdiagnostik.”

CANCER I PRIMÄRVÅRDEN

Primärvården i Sverige är (eller borde vara) grundstenen i hälso-och sjukvården. Allmänläkare som är specialister i allmänmedicin har en bred kunskapsbas och kompetens för att ta hand om en mängd olika sjukdomar och åkommor i befolkningen. Utmaningen ligger i att bland patienter som söker med olika symtom urskilja dem som har en potentiellt allvarlig sjukdom. Utmaningen är särskilt stor när det gäller cancerdiagnostik. Olika studier har visat att allmänläkare årligen diagnostiserar endast en handfull cancerfall, med cirka en var av kolorektal-, bröst-, lung- och prostatacancer.[1] Således har bara några promille av de patienter som söker i primärvården cancer, men var åttonde patient har alarmsymtom som signalerar cancer.[2] (Figur 1)

Figur 1. Antal patienter som söker allmänläkare innan en patient diagnostiseras med cancer.
Grått: Alla patienter som söker. Svart: Patienter med symtom eller fynd för potentiell cancer. Rött: Denna patient får cancerdiagnos.

”Forskning har visat att långa diagnostiska intervall, det vill säga tiden från det patienten söker för sina symtom i primärvården till dess en cancerdiagnos ställs, leder till ökad dödlighet för de fem vanligaste cancerformerna.”

Dock behöver man inte ha alarmsymtom vid cancer, utan kan ha mer ospecifika, diffusa symtom eller inga symtom alls. Dessa patienter har också längre utredningstider.[3] Hur snabbt cancerpatienter identifieras i primärvården och hur snabbt de får sin cancerdiagnos har en betydelse för deras prognos. Forskning har visat att långa diagnostiska intervall, det vill säga tiden från det patienten söker för sina symtom i primärvården till dess en cancerdiagnos ställs, leder till ökad dödlighet för de fem vanligaste cancerformerna.[4] Så hur kan en läkare på en vårdcentral överhuvudtaget navigera bland alla symtom och fynd? Finns det något sätt att identifiera patienter som behöver remitteras vidare för att bekräfta eller förkasta cancermisstanken? Det var avstampet för mitt avhandlingsarbete som startade flera år innan snabbspåren för cancer, de standardiserade vårdförloppen (SVF) infördes i Sverige.

VANLIGT SÖKA VIA PRIMÄRVÅRDEN

Majoriteten av cancerpatienterna, eller 87 procent, söker via primärvården året innan de får sin cancerdiagnos.[5] Allmänläkarna är därför de som oftast påbörjar utredning av patienter där symtom eller fynd väcker cancermisstanke och senare resulterar i en cancerdiagnos. Syftet med min avhandling var att ta reda på hur allmänläkare kan känna igen patienter med tecken på någon av de vanligaste cancersjukdomarna, om det är möjligt att upptäcka cancer i ett tidigt skede samt att utarbeta ett riskvärderingsinstrument för tjock- och ändtarmscancer.[6]

Fyra fall-kontrollstudier med sammanlagt 4 562 cancerpatienter och 17 979 kontrollpatienter utan cancer genomfördes. Vi samlade in uppgifter om alla vuxna patienter i Västra Götalandsregionen som under 2011 diagnostiserades med de vanligaste cancerformerna, däribland tjock-och ändtarmscancer och lungcancer. Uppgifter om bland annat cancerdiagnoser och diagnoskoder hämtades från cancerregistret samt regionala hälsodatabaser.

Det första delarbetet visade att patienter som senare fick en cancerdiagnos började söka läkare i primärvården mer frekvent än kontrollgruppen 50–100 dagar före sin diagnos. Mer än hälften av patienterna besökte allmänläkare fyra eller fler gånger året innan de fick sin cancerdiagnos. Av dem som sökte läkare ofta, men utan tydliga varningstecken på cancer, sökte många redan de två första gångerna med symtom som visade sig vara associerade med cancer. Dessa symtom kom från en bestämd del av kroppen och tedde sig godartade (delarbete II). Blödning från tarmen kombinerad med diarré, förstoppning, ändrade avföringsvanor eller smärta i buken var de symtom som var starkast förknippade med icke spridd tjock- och ändtarmscancer. Ett riskvärderingsinstrument utarbetades för denna cancer (del-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

MEDICINSKA FRAMSTEG INGER HOPP

De senaste årens cancerforskning har varit banbrytande, inte minst framstegen inom immunterapier

MSD leder forskningen inom immunonkologi med ett av de snabbast växande företagsfinansierade utvecklingsprogrammen

Bara i Sverige har vi mer än 20 kliniska studier inom immunonkologi med nära 180 patienter

MSD:s immunterapi KEYTRUDA (pembrolizumab) är rekommenderat som ett förstahandsval av NT-rådet*

Referenser: SPC Keytruda 07/2018, janusinfo.se
* delas med nivolumab och atezolizumab vid 2:a linjen NSCLC, delas med nivolomumab vid melanom, delas med atezolizumab vid 1:a & 2:a linjen UC, det finns ingen NT-rekommendation för behandling av klassiskt Hodgkins lymfom (cHL).

▼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 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 07/2018

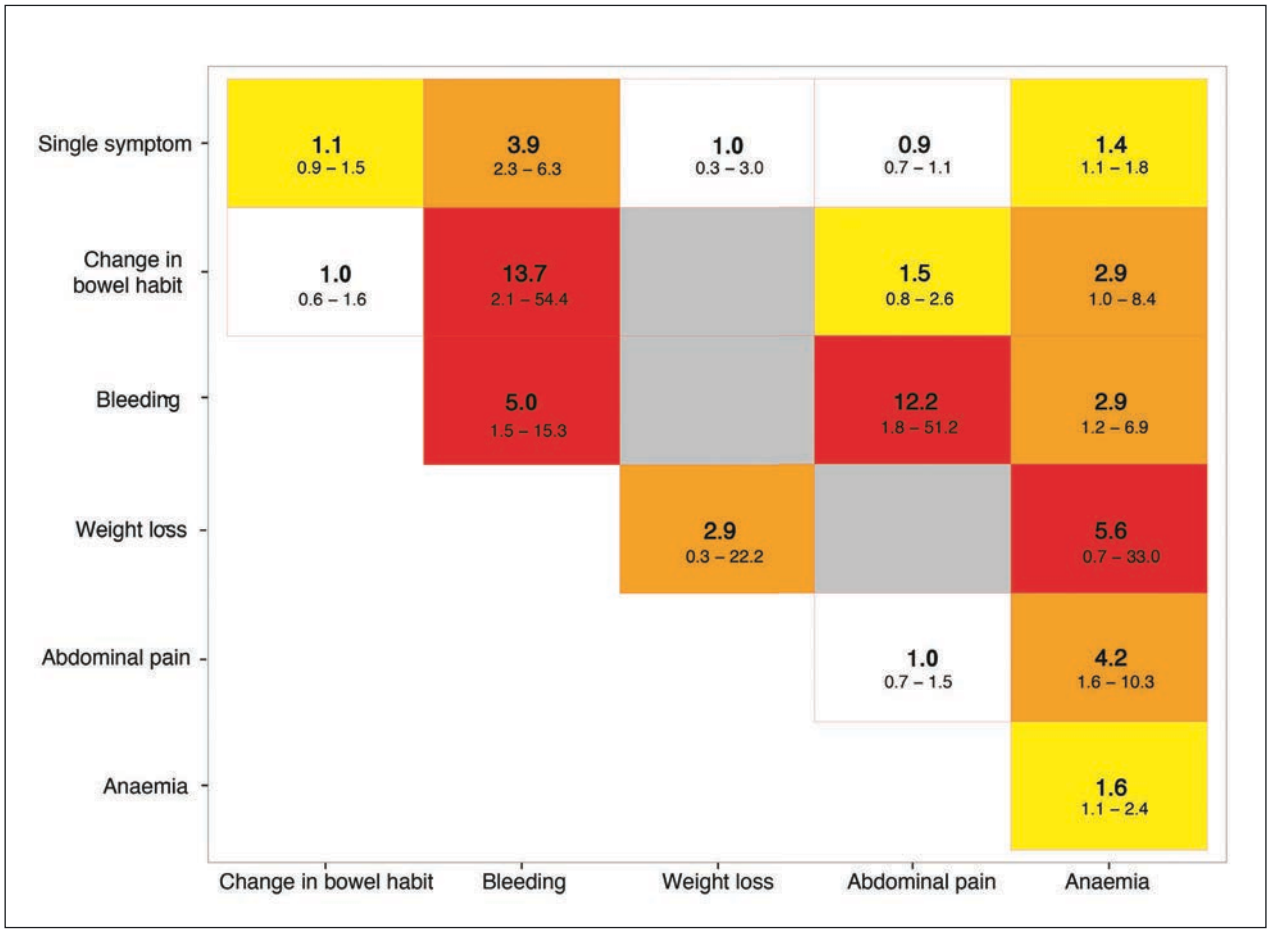
Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:
• avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom • metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna (TPS ≥ 1%) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim • 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 för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS).
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Varningar och försiktighet:
• Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier • 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 endokrinopatier 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, sarkoidos och encefalit • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi
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.

För fullständig information se www.fass.se

MSD ONKOLOGI
MSD, Box 45192, S-104 30 Stockholm
08-578 135 00 msd.se

Copyright© 2018 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
08-19-ONCO-1267982-0000 aug 2018

MSD INVENTING FOR LIFE



Figur 2. Riskvärderingsinstrument för stadium I-III kolorektalcancer för patienter≥ 50 år. Visar risk som positivt prediktivt värde (PPV) mot en bakgrundsrisk i befolkningen på 0,25 %. Översta raden: visar PPV för varje enskilt symtom/fynd. Diagonala rader: PPV när symtomet/fyndet rapporteras en andra gång. Alla de andra rutorna visar PPV för kombinationen av två olika symtom.
Vit:0-1 %. Gul: > 1 %. Orange: >2.5 %. Röd: > 5 %.Grå: för få patienter för denna kombination.

”Allmänläkare bör se upprepat sökande för symtom, även sådana som ter sig godartade, som ett varningstecken.”

arbete III)[7] (Figur 2). Icke spridd lungcancer kunde inte identifieras utifrån symtom (delarbete IV).

Avhandlingen visar att det finns sätt att urskilja patienter med misstänkt vanlig cancer. Allmänläkare bör se upprepat sökande för symtom, även sådana som ter sig godartade, som ett varningstecken. Det finns olika kombinationer av symtom från mage och tarm som gör att tidig tjock-och ändtarmscancer är möjlig att diagnostisera. Utifrån vår studie kunde vi inte säga att patienter med icke spridd lungcancer kunde kännas igen utifrån typen av symtom.

Slutsatsen är alltså att det finns olika diagnos- och sökmönster för patienter med de vanligaste cancersjukdomarna och att det är möjligt att identifiera dem tidigt. Vi har idag dessutom standardiserade vårdförlopp (SVF). Borde det därför inte vara lättare än någonsin att identifiera cancerpatienterna tidigt?

STANDARDISERADE VÅRDFÖRLOPP

Sverige var inte först med att införa snabbspår för cancerutredningar. Den ökade medvetenheten om låg canceröverlevnad i befolkningen resulterade i att flera länder beslutade om nationella strategier. Storbritannien införde two-week wait referral år 2000.[8] Danmark införde sina pakkeforlob år 2008.[9] Sedan 2015 har Sverige snabbspår för utredning av cancer eller så kallade standardiserade vårdförlopp.[10] För närvarande finns 31 sådana SVF både för de vanligaste cancersjukdomarna och de mer ovanliga. Patienter från primärvården kan därför remitteras in direkt (ibland indirekt) till specialistvården på sjukhuset och på ett i förväg tidsatt och strukturerat sätt genomgå utredning som antingen bekräftar eller förkastar cancermisstanken. Dörröppnaren till SVF är att det finns ”välgrundad misstanke om cancer”, det vill säga kriterier med symtom eller olika fynd som ger hög cancermisstanke.

onivyde®
liposomal irinotecan

ONIVYDE® (liposomalt irinotekan) i kombination med 5-FU/LV*

DEN AV LÄKEMEDELSVERKET ENDA GODKÄNDA BEHANDLINGEN[1]

för vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.

- 45 % förlängd totalöverlevnad i median jämfört med enbart 5-FU/LV* (6,1 vs 4,2 mån, p=0,0122; HR=0,67)[2]
- Väldefinerad säkerhets- och tolerabilitesprofil[2]
- ONIVYDE (liposomalt irinotekan) förlänger exponeringen av aktiv metabolit i tumören jämfört med konventionell irinotekan. I djurmodeller har ONIVYDE visat sig höja plasmanivåerna av irinotekan och förlänga exponeringen för den aktiva metaboliten SN-38 vid tumörstället.[3]

2-veckors cykel	ONIVYDE	Leukovorin	5-fluorouracil[3]
	80 mg/m² IV under 90 min	400 mg/m² IV under 30 min	2400 mg/m² IV under 46 tim

*5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV)

ONIVYDE (liposomalt irinotekan), Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ATC-kod L01XX19, antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel.

Indikation: Behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5 fluorouracil (5 FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne. Onivyde är kontraindicerat under amning. **Varningar och försiktighet:** Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med Onivyde. Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar kan medföra allvarliga eller dödliga infektioner. Onivyde bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzyminduktorer såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ. Var uppmärksam på att byta ut dessa mot icke-enzyminducerande behandlingar minst två veckor innan behandlingsstart med Onivyde. Onivyde bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzymhämmare. Potenta CYP3A4-hämmare bör sättas ut minst en vecka före starten av Onivyde-behandlingen. Försiktighet krävs när Onivyde ges i kombination med andra levertoxiska läkemedel, särskilt hos patienter med redan föreliggande nedsatt leverfunktion. Kvinnor i fertil ålder bör använda ett effektivt preventivmedel under Onivyde-behandlingen och en månad efter. Män bör använda kondom under Onivyde-behandlingen och fyra månader efter. Under behandlingen bör patienter vara försiktiga när de kör eller använder maskiner. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna (incidens ≥ 20 %) från ONIVYDE+5FU/LV var: diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit, neutropeni, utmattning, asteni, anemi, stomatit och pyrexi. De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) från ONIVYDE behandling var diarré, kräkningar, febril neutropeni, illamående, pyrexi, sepsis, uttorkning, septisk chock, pneumoni, akut njursvikt och trombocytopeni. **Rx. EF.** Datum för senaste översyn av SPC oktober 2016. Vid förskrivning och för information om varningar och försiktighet, graviditet och amning, biverkningar, förpackningar och aktuella priser, se www.fass.se.

Ref.: 1. www.fass.se **2**. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387:545–557. **3.** Produktresumé ONIVYDE SE oktober 2016. www.fass.se

Shire
Tel. +46 8 544 964 00
info.sweden@shire.com

Shire

C-APROM/SE//0544 April 2018

”Det är viktigt med uppdaterade kliniskt skickliga allmänläkare, men de måste också ha tillgång till så bra och snabba utredningsresurser som möjligt med kriterier som gäller för just den population som ska utredas.”

PRIMÄRVÅRDSFORSKNINGENS BETYDELSE

Dock bygger dessa remisskriterier som riktar sig till primärvårdsläkarna oftast inte på forskning och data från primärvården utan man har extrapolerat kunskap från cancerpatienter som studerats i slutenvården och applicerat dem på cancerpatienter i primärvården. De patienter som olika specialister ser i slutenvården är redan en selekterad grupp, då de har filtrerats via allmänläkarna och speglar inte symtompanoramat i primärvården. Symtomet blödning från ändtarmen är för en kolorektalkirurg ofta lika med stark misstanke om kolorektalcancer, medan samma symtom i primärvården endast betyder att det föreligger 4 procents risk för cancer och 96 procents risk att det handlar om en godartad sjukdom eller åkomma[7] (Figur 2).

Sverige har hög kvalitet på sin forskning och dess tillämpning i sjukvården, vilket har resulterat i höga överlevnadssiffror internationellt sett vad gäller cancer. Dock är det så att resultat från forskning i slutenvården ofta styr beslut även för remisskriterier för primärvården. Det är viktigt med uppdaterade kliniskt skickliga allmänläkare, men de måste också ha tillgång till så bra och snabba utredningsresurser som möjligt med kriterier som gäller för just den population som ska utredas.

Cancervården börjar med besöket i primärvården, men om inte denna första del i vårdkedjan fungerar väl får vi inte optimal cancervård. Forskning från primärvården behöver beaktas i högre utsträckning vid utarbetande av olika nationella dokument för kunskapsstyrning, beslutsstöd och kriterier för standardiserade vårdförlopp. Detta om vi vill kunna identifiera cancerpatienterna så tidigt som möjligt. Trots att vi idag har standardiserade vårdförlopp är kunniga kliniskt skickliga allmänläkare viktigare än någonsin. Vi behöver en kombination av välfungerande system och duktiga kliniker. Det är så vi kan göra den svenska cancervården ännu bättre för dem som behöver den bäst – patienterna.

Avhandling: Ewing M. Identification and early detection of cancer patients in primary care. Göteborg: Göteborgs universitet 2018.
https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/55379

REFERENSER

1. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. Br J Cancer. 2009; 101 Suppl 2: S80-86.

2. Ingebrigtsen SG, Scheel BI, Hart B, Thorsen T and Holtedahl K. Frequency of ‘warning signs of cancer’ in Norwegian general practice, with prospective recording of subsequent cancer. Fam Pract. 2013; 30(2): 153-160.

3. Jensen H, Torring M, Olesen F, Overgaard J and Vedsted P. Cancer suspicion in general practice, urgent referral and time to diagnosis: a population-based GP survey and registry study. BMC Cancer. 2014; 14(1): 636.

4. Torring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F and Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. Eur J Cancer. 2013; 49(9): 2187-2198.

5. Ewing M, Naredi P, Nemes S, Zhang C and Månsson J. Increased consultation frequency in primary care, a risk marker for cancer: a case–control study. Scand J Prim Health Care. 2016; 34(2): 2015-2212.

6. Ewing M. Identification and early detection of cancer patients in primary care. Institute of Medicine.Göteborgs Universitet.PhD Thesis. Göteborg. 2018.https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/55379

7. Ewing M, Naredi P, Zhang C and Månsson J. Identification of patients with non-metastatic colorectal cancer in primary care: a case-control study. Br J Gen Pract. 2016; 66(653): e880-e886.

8. The National Health Service. The NHS Cancer plan 2000 https://www.thh.nhs.uk/documents/_Departments/Cancer/NHSCancerPlan.pdf.

9. Olesen F, Hansen RP and Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. Br J Cancer. 2009; 101 Suppl 2: S5-8.

10. Regionala Cancercentrum. 2018. https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardforlopp/.

MARCELA EWING, MED DR, SPECIALIST I ALLMÄNMEDICIN OCH ONKOLOGI,
REGIONALT CANCERCENTRUM VÄST, GÖTEBORG,
MARCELA.EWING@RCCVAST.SE

HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.[1]

DEN 1:A OCH ENDA SSA*
GODKÄND FÖR TUMÖRKONTROLL AV BÅDE PANKREATISK OCH MIDGUT NET

Somatuline® Autogel® 120 mg kan göra skillnad som **anti-tumoral behandling**[2]

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 tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (R_x; (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

SOM-2015-19

Kicki Waller SYMPOSIET

Aktuella diskussioner och svåra avväganden när ***bröstcancerexperter*** *samlades i* ***Åre 2018***

Kicki Waller-mötet i Åre lockar varje år bröstcancerspecialister från hela landet. 2018 års upplaga bjöd på en uppskattad gästföreläsning av Bella Kaufman från Israel och flera andra högintressanta uppdateringar från olika verksamhetsfält. Här sammanfattar överläkare Elisabet Lidbrink några av höjdpunkterna.

Bakgrunden till det årliga mötet är fantastisk och unik. Årefamiljen Waller drev Fjällgården i Åre och i bister vinter under andra världskriget föddes tvillingflickorna Waller. Kicki Waller avled i bröstcancer och det visade sig att hon var BRCA-muterad, likaså hennes syster Sessan. Efter Kickis död skapades en stiftelse till minne av Kicki Waller och sedan dess har man haft ett möte årligen. Mötet sponsras av många Årebor som bland annat lånar ut sina lägenheter så att kostnaden för mötet kan hållas nere. Kirurger, mammograförer, patologer och onkologer från Sveriges olika hörn samlas och diskuterar och lär sig senaste nytt om bröstcancer. Mötet har alltid en gästföreläsare för Kicki Memorial lecture, och den här gången kom Bella Kaufman ända från Israel. Det var hennes första möte med snö. Trots opraktiska skor och lite gångsvårigheter följde hon med i liften upp, fick lunch och beundrade den magnifika utsikten i det strålande vädret. Vid varje möte deltar också en patient som får berätta sin historia. På det här mötet var det en patient med BRCA-muterad bröstcancer som fascinerade oss med sitt vittnesmål om sjukdomen och om konsekvenserna av att bära på BRCA-genen.

ANALYS AV BIVERKNINGAR

Henrik Lindman, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, redogjorde för det trista faktum som onkologer ständigt tampas med. Cytostatikan, som har betytt så mycket för framgången av behandling av bröstcancer, innebär mer eller mindre biverkningar – ibland till och med livshotande. Man eftersträvar ständigt att minimera biverkningar, men samtidigt pressar vi en del patienter mer med ökade doser och dostät behandling. Olika individer kan ha helt olika grader av biverkningar av ”samma” dos. Det finns mycket som talar för att effekten av cytostatikabe-

handlingen blir bättre om ett visst mått av biverkningar uppstår, och att man inte ska eftersträva en helt biverkningsfri behandling. Alltsedan slutet av 50-talet har man doserat cytostatika efter kroppsyta. Formeln för beräkning av kroppsyta ”Dubois formel” är baserad på nio vuxna varav en var dvärg! Variationen i farmakokinetik är mycket stor mellan olika individer. Det finns ett antal äldre studier som visar på bättre progression free survival (PFS) och overall survival (OS) med högre grad av hematologisk toxicitet. Capecitabin används ofta i bröstcancerbehandling och i en metaanalys av 13 metastasstudier där både bröst- och coloncancerpatienter ingick fann man att förekomst av hand-fotsyndrom var förknippat med PSF på 29 månader jämfört med 16 månader om inga hudsymptom fanns. Dessa data talar för att man bör eftersträva ett visst mått av biverkningar och att man skräddarsyr behandlingen just efter graden av biverkningar. Detta får man också stöd av i den svensk-danska adjuvantstudien SBG-2000-1. I denna randomiserade studie fann man att patienter med låg hematologisk toxicitet på FEC 60 hade sämre prognos än de med högre toxicitet. Man fann också att om man ökade doserna (skräddarsydde) för dem som fick FEC 60 så fick de samma prognos som de som initialt hade hög toxicitet. Studien talar starkt för att man bör öka dosen tills ett vist mått av hematologisk toxicitet uppstår.

FÖRLÄNGD ENDOKRIN BEHANDLING

Henrik Lindman gav sig också in i den numera så aktuella diskussionen om vilka bröstcanceropererade kvinnor som ska erbjudas förlängd endokrin behandling. Det kan i många fall vara svårt med avvägning av nyttan gentemot biverkningar och påverkan på livskvalitet som tio års hormonbehandling innebär. Vad gäller cytostatikabehandling står de flesta ändå ut med ibland besvärliga biverkningar då behandlingsperioden är så kort. Tio års hormonbehandling upplevs av en del som evighetslång! I ATLAS-studien med cirka 7 000 patienter var nyttan av förlängd tamoxifenbehandling signifikant. Efter 15 år hade 25,1 procent återfall med tamoxifen i fem år jämfört med 21,4 procent med tio års behandling. Motsvarande siffror för OS var 15 procent och 12,2 procent (också signifikant). Samtliga studier som gjorts med förlängd hormonbehandling visar på minskning av återfall. Henrik Lindman sammanfattade nyttan av hormonbehandling på följande sätt: Om man jämför med 5 års tamoxifenbehandling (35 procents minskning av risk för återfall) blir den totala relativa minskningen av risk för återfall 48 procent med fem års aromatashämmarbe-

Hanna Fredholm, Jörgen Nordenström och Irma Fredriksson hinner med att utbyta erfarenheter under en paus i föreläsningsschemat.

handling (AI), 48 procent med AI 2–3 år följt av tamoxifen 2–3 år, 45 procent med tamoxifen i 10 år, 60 procent med tamoxifen i 5 år följt av AI i fem år, estimerat 65 procent (?) av AI 5 år följt av tamoxifen i 5 år (här saknas evidens). GNRH i kombination med AI till premenopausala kvinnor minskar risken för återfall med 55 procent. Den stora utmaningen är att avgöra vilka kvinnor som ska erbjudas behandling, hur länge och vilken typ. Compliance sjunker ju längre tid som kvinnan förväntas ta behandlingen. 14,4 procent upphörde med sin hormonterapi på grund av biverkningar under tre års behandling och 23 procent under sex års rekommenderad hormonbehandling (Adherence DATA-studien).

GNRH – FÖR VAD OCH TILL VILKA?

Erika Isaksson Friman, Onkologiska kliniken vid Capio S:t Göran, gav oss senaste nytt avseende indikationer och data om användning av gonadotropin realising hormones (GnRH). GnRH för vad, till vem och till vilket pris? Det råder olika mening om man skall ge GnRH i kombination med adjuvant kemoterapi i syfte att bevara äggstockarna och man gör på olika sätt i Sverige. GnRH påverkar rekrytering av primordial-folliklar och cytostatika påverkar vilande primordial-folliklar. Frågan är i vilken utsträckning man kan lita på att GnRh verkligen skyddar äggstockarna och om man kan avstå från att samla ägg före start av cytostatikabehandling. Erika Isaksson Friman redogjorde för två aktuella reviewartiklar, den ena av Hickman, som konkluderar att man bör erbjuda GnRH under pågående adjuvant cytostatika och den andra, av Senra, rekommenderar det motsatta och konkluderar att det är en experimentell behandling och att den ej ska ersätta sedvanliga fertilitetsmetoder. I nationella vårdprogrammet för bröstcancer ansluter man sig till Senra och rekommenderar att sedvanliga fertilitetsbevarande åtgärder ska göras och att GnRH bara skall ges i de fall där sedvanliga åtgärder inte varit möjliga att utföra.

I vilken utsträckning GnRH ska användas som adjuvant behandling till premenopausala kvinnor är också en fråga som stöts och blöts. På ASCO 2016 sa man ja men bara till högriskpatienter. På St Gallenmötet 2017 kom man fram till att det ska ges till kvinnor yngre eller lika med 35 år och om de har fler än fyra positiva lymfkörtlar. I vårdprogrammet 2018 rekommenderas GnRH till kvinnor upp till 40 år med hög risk för återfall (pn 1-3+ grad 3 eller luminal B eller pn>3) och som genomgått cytostatikabehandling. Man uttrycker sig lite försiktigt i vårdprogrammet. Dessa kvinnor bör informeras om möjligheten att erhålla GnRh analog i 2–5 år som tillägg till tamoxifenbehandlingen. För premenopausala kvinnor rekommenderas generellt inte GNRHanalog i kombination med aromatashämmare utom i de fall tamoxifen bör undvikas. Det finns signifikanta data från de två stora adjuvanta hormonstudierna TEXT och SOFT att tillägg av ovariell suppression (OFS) till tamoxifen är överlägset enbart tamoxifen och att kombinationen aromatashämmare och GnRH är effektivast avseende DFS (disease free survival). Publikation av uppdatering av studierna skedde efter mötet (Francis 8 juni 18): 8 års DFS 78,9 procent för tamoxifen, 83,2 procent för tamoxifen och ovariell suppression (OS) och 85,9 procent för exemestan+OS. Motsva-

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

rande siffror för ovariell supression var 91,5 procent, 93,3 procent och 92,1 procent. I Francis artikel var konklusionen i överenskommelse med rådande riktlinjer, det vill säga att de som har her 2 negativa högrisktumörer kan erbjudas aromatashämmare + OF väl medvetna om att biverkningarna är värre. I SOFT-studien slutade 19,8 procent av kvinnorna under 35 år med GnRH i förtid. Vi fick också reda på vad drogerna kostar: Ett års behandling med GnRH analog kostar 18 000 kronor, 6 cytosatikakurer kostar 60 000 och ett år med tamoxifen bara 1 000 kronor.

MÅNGA INLÄGGNINGAR PÅ SJUKHUS

Sara Margolin, Onkologiska kliniken vid Södersjukhuset, Stockholm fick ”nöjet” att redogöra för biverkningar av cytostatika. Hon inledde med att gå igenom akuta biverkningar. De cytostatika som används adjuvant är epirubicin, doxorubicin, cyklofosfamid, taxaner, capecitabin och karboplatin. Biverkningar som inte är allvarliga men nog så besvärande är trötthet, illamående, håravfall, slemhinnepåverkan, rinnande ögon och näsa, ibland diarré och ibland förstoppning och benmärgspåverkan. Andra icke livshotande biverkningar är djup ventrombos i anslutning till piccline eller port a cat, neuropati (taxaner), hand-fotsyndrom (capecitabin), kognitiv påverkan, ångest och sömnstörningar (orsakas av cortison som alltid ges i höga doser i kombination med emetogena kurer), viktuppgång, muskelvärk (taxaner och G-CFS), ödem och nagelproblem (taxaner). Livshotande komplikationer inträffar tyvärr, även om det är sällsynt. Taxanbehanding kan ge nekrotiserande colit, antracykliner, taxaner och cyclofosfamid kan ge neutropena septikemier. Lungembolier kan uppstå med alla nämnda cytostatika, hjärtsvikt vid antracyklinbehandling och psykiskt sköra personer kan få psykosgenombrott av den höga dos cortison som ges i kombination med de flesta adjuvanta behandlingar. En intressant siffra som Sara Margolin gav oss och som är lite skrämmande är hur många av kurerna som föranleder sjukhusinläggning. Enligt INCA var det 24 procent som blev inlagda år 2015. På Södersjukhuset blev 29 procent av kvinnor som fick neo/adjuvant behandling inlagda vid åtminstone ett tillfälle. En av SÖS patienter, en tidigare frisk kvinna på drygt 50 år, utvecklade nekrotiserande colit efter första TAC-kuren och fick opereras med colektomi. Hon har aldrig återhämtat sig efter denna incident och är heltidssjukskriven flera år senare och har kroniska buksmärtor. Bland kroniska skador av de gängse cytostatika som ges adjuvant till bröstcancerpatienterna är hjärtsvikt förekommande trots att man aldrig överstiger maxdos av antracyklin utan ligger betydligt under i dos. Akut myeloisk leukemi sågs hos tre procent av de kvinnor som fått nio doseskalerade FEC-kurer i SBG 9401-studien. En del fertila kvinnor blir infertila efter kemoterapin (ålderskorrelerat) Något som man aldrig informerar patienterna om är att ett fåtal av de behandlade kvinnorna aldrig får tillbaka sitt hår. På SÖS har man 40 yngre kvinnor som fått taxanbehandling och som inte fått tillbaka sitt hår! I NSABP B-30 rapporterades att 42 procent hade neuropati grad II ett år efter avslutad kemoterapi med docetaxel och för 10 procent var graden av neurotox högre än grad II. I Stockholm/Gotland har man registrerat mer än grad I neurotox hos 20 procent av de patienter som fått docetaxel och 36 procent av de som fått paclitaxel. Materialet rörde kvinnor över 65 år. Motsvarande siffra för kroniska allvarliga biverkningar med gångsvårigheter var 4 procent och 10 procent. Äldre kvinnor får i allt större utsträckning adjuvant cytostatikabehandling. I publicerade cytostatikastudier är äldre underrepresenterade. Jenny Lundin från SÖS har gått igenom journaler (doktorandprojekt) avseende kvinnor över 65 år som fått adjuvant kemoterapi under åren 2007–15. Hon fann fyra fall av behandlingsrelaterad död, en lungemboli, en staffylococcsepsis, en hjärtsvikt och ett suicid utlöst av depression i samband med behandlingen. För övrigt fann hon 11 lungembolier och flera fall av depression och suicidförsök. I mitt tycke skrämmande siffror!

FÖR LITE KÄNT OM KVINNOR SOM AVSTÅR

Jag själv, **Elisabet Lidbrink, PO bröst, endokrina tumörer och sarkom, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset**, redogjorde för den vetenskap som finns avseende de som avstår från erbjuden behandling. Tyvärr är kunskaperna om dessa kvinnor bristfällig. I INCA registreras den rekommenderade behandlingen men man har ingen registrering av de som avstår. I en publicerad undersökning fann man, kanske inte så förvånande, att 15 procent av äldre kvinnor avstod från behandling och de var oftare ogifta, ensamma och initiativlösa. I en publikation med intervjuer av mammografivägrare fann man att ca 10 procent var ”absoluta” vägrare och de hade mer avancerade brösttumörer och betydligt högre dödlighet i bröstcancer jämfört med övriga kvinnor inbjudna till mammografi (Lidbrink/Frisell) Enligt tidigare kvacksalverilagen, numera patientsäkerhetslagen, måste man var legitimerad för att kunna erbjuda behandling av cancer. Ett sätt att komma förbi detta när man marknadsför alternativa behandlingar är att inte direkt säga att man behandlar cancer – man kan exempelvis påstå att man ”påverkar immunförsvaret så att man klarar sin cancer bättre”. Alla som arbetar med onkologi har erfarenhet av att enstaka patienter avstår från rekommenderad behandling. Skälen till att kvinnan väljer att avstå varierar. Under åren som jag arbetat som onkolog har jag mött kvinnor som helt enkelt inte tror att man vill dem väl. Det finns också de som är så rädda för biverkningar att de avstår. Jag har också träffat på patienter som låter cancern ta deras liv som ett acceptabelt suicid. Både jag och flera av mina kollegor har i allt större utsträckning mött kvinnor som väljer alternativa behandlingar och som vi inte lyckas nå fram till. Marknadsföring av alternativa behandlingar är stor via nätet. Hur skall man bäst bemöta patienter som är tveksamma till behandling? Det lönar sig inte att vara arg. Även om man som läkare blir frustrerad får man givetvis inte överge patienten. Det finns många vanföreställningar om biverkningar som man bör lägga ner tid på att bemöta och ingående förklara att vi kan göra mycket för att lindra dessa. Avseende hormonbehandling som pågår i minst fem år vet vi att compliance minskar för varje år som går. Här kan

Bella Kaufmans föreläsning engagerade åhörarna, så även refererande Elisabet Lidbrink.

man göra en hel del för att hjälpa kvinnan att klara behandlingen. Antidepressiv medicinering, akupunktur, träningsprogram och kontinuerlig engagerad uppföljning är självklara åtgärder.

BEJUBLAD GÄSTFÖRELÄSNING

Bella Kaufman kom hela vägen från Israel för att presentera delar av sitt arbete med BRCA-muterade kvinnor. BRCA1/2 (and beyond) associated breast cancer var namnet på hennes föreläsning. Bella Kaufman gav en heltäckande föreläsning om alla tänkbara aspekter av mutationsassocierad bröstcancer. Hon har ägnat sitt långa yrkesverksamma liv åt forskning och klinik med denna patientkategori och kommit långt i tankar och idéer om handläggning, behandling och om screening. Utrymmet här tillåter inte en genomgång av hennes omfattande föreläsning men jag vill åtminstone beskriva hennes syn på screening och hennes syn på behandling av mutationsassocierad bröstcancer. Ett skäl att populationscreena är beräkningen att 400 kvinnor får BRCA-associerad bröstcancer varje år i Israel (11 procent av all bröstcancer) och 100 kvinnor får äggstockscancer (40 procent av all äggstockscancer). Frågan om cancerrisken är lika hög hos muationsbärare som identifieras via populationsbaserad screening är ännu ej besvarad. I en israelisk studie inbjöds cancerfria judiska askenatiska män till blodprovstagning (3 foundermutationer). Av 8 222 inbjudna fick man blodprov från 8 195 och man hittade 175 mutationsbärare. För 124 av dessa infomerades och testades deras anhöriga. 472 kvinnliga släktingar inbjöds till testning, två procent ville ej, 44 procent var BRCA 1/2-bärare. 44,5 procent var redan diagnostiserade med cancer (55 kvinnor med bröstcancer och 38 med äggstockscancer). Konklusion från denna intressanta populationsbaserade studie var att aschkenaziska BRCA1/2-judinnor har en mer än 80 procents risk för bröst/äggstockscancer. Indikationer för screening i Israel utanför klinisk prövning skiljer sig en del från den vi har i Sverige: Bröstcancerdiagnos upp till 35 års ålder, en släkting med känd mutation, trippelnegativ bröstcancer upp till och med 60 års ålder, fall av bröst- och/eller äggstockscancer i nära släkt, vissa etniska grupper som aschkenazi och även islänningar, manlig bröstcancer, äggstockscancer, pankreascancer i nära släkt och hormonrefraktär prostatacancer. Bella Kaufman redogjorde för skillnaden mellan snabb genetsik testning (provtagning direkt och svar 3 veckor senare) och sedvanlig (svar efter 6 månader). I en studie gjord i Italien jämfördes dessa sätt. Det var betydligt effektivare att testa direkt, man fann signifikant fler muationer med det sättet i och med att alla utvalda för snabb testning verkligen blev testade, vilket inte var fallet med de som skulle testas i ett senare skede. Bella Kaufman är stark anhängare till testning direkt på aktuella patienter och hon tror att det finns ett visst motstånd både hos patient och hos onkolog. Avslutningsvis framförde hon att ett starkt argument för tidig testning är att den primära behandlingen troligen kommer att se alltmer olika ut för BRCA-muterade jämfört med icke muterade. Det handlar inte enbart om profylaktisk kirurgi, mastektomier och oophorektomier utan också om kemoterapin. Vid spridd bröstcancer har man i en studie (jämförelse carboplatin

Niklas Loman presenterade nya data om ärftlig bröstcancer utifrån ett svenskt perspektiv.

och docetaxel) av Tutt funnit signifikant bättre progressionsfri överlevnad och responserate med carboplatin hos BRCA-bärare jämfört med icke mutationsbärare. Motsägelsefulla resultat har man sett i den neoadjuvanta studien GeparSixto där man fann att carboplatin ökade graden av patologisk komplett remission enbart på icke BRCA-bärare. Det var dock bara 50 av patienterna som var BRCA-muterade av de 315 som ingick. PARP-hämmare har en självklar plats i behandling av BRCA-muterad bröstcancer. Bella Kaufman redogjorde för hur de olika PARP-hämmarna förmår inhibera PARP-proteinerna. Effektivast är talazoparib, i fallande ordning niraparib, rucaparib, olaparib och sämst effektivitet har veliparib. I OlympiAD-studien jämfördes oliparib med kemoterapi till signifikant fördel för oliparib, 7 månaders PFS jämfört med 4,2. Intressant är också studier där PARPhämmarna kombineras med andra droger som cediranib, P-13 kinashämmare och ant PDL1 antikroppar. Enligt Bella Kaufman borde man nu vara redo för nya innovativa behandlingar av BRCA-muterad bröstcancer. Detta var bara ett litet axplock av hennes fantastiska föreläsning och jag rekommenderar läsarna att vara uppmärksamma på vad hon publicerar framöver – spännande!

ATUELLT OM ÄRFTLIG BRÖSTCANCER

Niklas Loman, Onkologiska kliniken, Skånes universitetsklinik, presenterade aktuella data om ärftlig bröstcancer ur ett Sverigeperspektiv. Kriterier för testning har vidgats de senaste åren och kan sammanfattas på följande sätt: Bröstcancer hos yngre eller lika med 40 år, bröstcancer upp till och med 50 år om det i samma släktgren finns ytterligare minst ett fall av bröstcancer hos första- eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. Det andra fallet kan också vara ovarialcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder) eller pankreascancer. Trippelnegativ bröstcancer upp till och med 60 års ålder. Manlig bröstcancer oavsett ålder. Ovarialcancer, tubarcancer eller primär peritoneal carcinos (icke mucinös-icke borderline) oavsett ålder. Kriterier för ärftligt syndrom där bröst- och ovarialcancer ingår (se 10.3.3). De gener som man bör testa i dessa fall är förutom BRCA 1 och 2 , TP53, PALB2, CHEK 2 (trunkerande), ATM (trunkerande) och NBN (trunkerande). Profylaktisk mastektomi rekommenderas rutinmässigt vid positivt fynd (BRCA 1 och 2) och i en systematisk översikt av 10 studier (BRCA 1/2) fann man 90-95 procents riskreduktion av händelser i bröstet men ingen påvisad överlevnadsvinst med profylaktisk mastektomi. Reduktion av bröstcancer och ovarialcancerrisk har resulterat i förbättrad överlevnad. HR för död i storleksordning 0,30. Frågan om kontralateral mastektomi alltid är indicerad vid BRCA-bröstcancer gicks igenom av Niklas Loman. I en större studie på kvinnor med bröstcancer yngre än 40 år där 2 733 kvinnor varav 338 med BRCA-mutation ingick var slutsatsen att totalöverlevnaden inte förbättrades (5 år och 10 år) med profylaktisk mastektomi och att kvinnor med BRCA-positiv bröstcancer lika gott kan välja bröstbevarande kirurgi och strålbehandling (Copson Lancet 2018). I en studie (Giannakeas) anges nyttan av profylaktisk mastektomi hos friska mutationsbärare med sannolikheten för att kvinnan ska bli 80 år. Denna sannolikhet ökar med 8,7 procent om hon opereras vid 25 års

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

Komposition*

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

Indikation*

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

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m^2/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 8–12 av varje 28-dagarscykel. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Dosen beräknas utifrån kroppsyta och ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Högst tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m^2 två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

Benmärgssuppression: En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är < 1,5 x10^9/l, om trombocytantalet är < 75x 10^9/l eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. Patienter skall monitoreras med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas om det är kliniskt indicerat.

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, antidiarroika och andra behandlingar ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar ska utföras vid behov.

Nedsatt njurfunktion: Rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet.

Nedsatt leverfunktion: rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen.

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel.

Fertilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

Preventivmetod: Kvinnor och män i fertil ålder ska använda mycket effektiv preventivmetoder under behandling med Lonsurf och 6 månader efter avslutad behandling.

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

Mycket vanliga: neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, minskad aptit, diarré, illamående, kräkningar, trötthet

Vanliga: nedre luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, monocytos, hypoalbuminemi, sömnlöshet, dysgeusi, perifer neuropati, svindel, huvudvärk, rodnad, dyspné, hosta, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, håravfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzymer, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttsblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiel, tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit. Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som fått Lonsurf efter marknadsintroduktion i Japan.

Överdosering*

Egenskaper*

Trifluridin en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tymidinfosforylas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tymidinkinas, metaboliseras vidare i cellerna till ett deoxiribonukleinsyra DNA-substrat och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation. Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike www.servier.com

Senast godkända SPC: Augusti 2017.

Övrig information. R$_x$, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser.

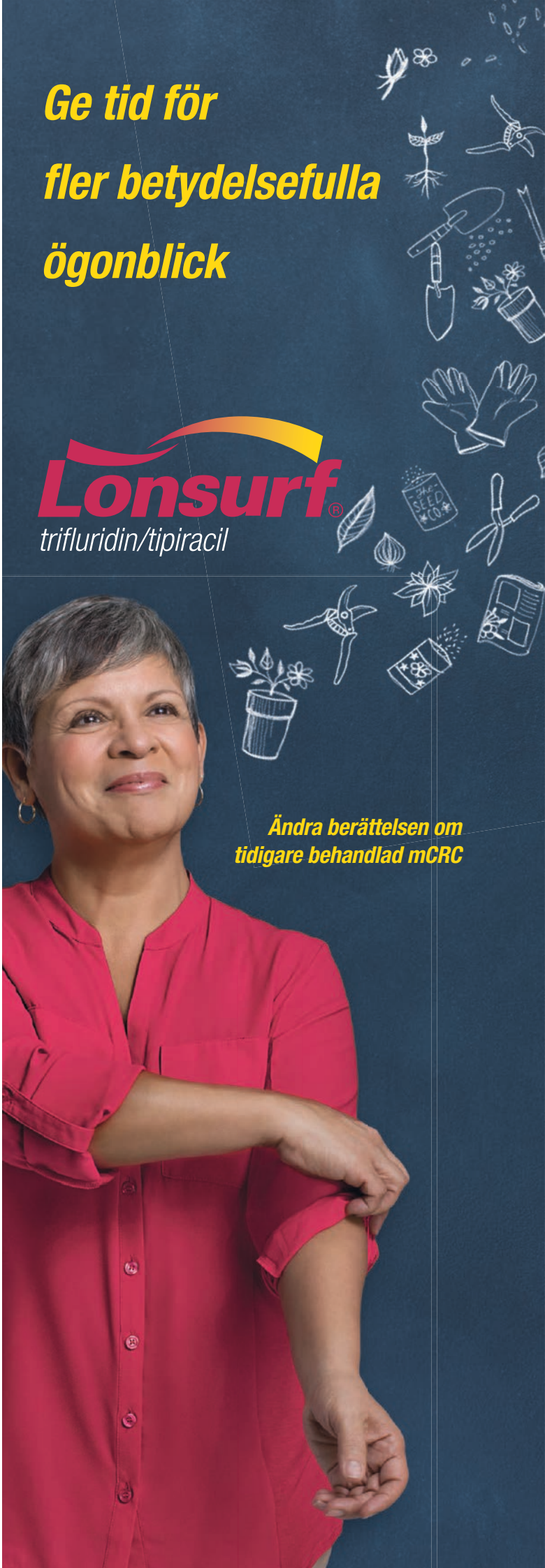
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.
Biverkningar rapporteras till: Läkemedelsverket, Box 26751, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

LONSURF® licensieras till Servier av Taiho, utvecklas i globalt samarbete och marknadsförs i respektive länder.

SERVIER TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • www.servier.se

M-PRO-17-LON-040-4F 2017 Oct



ålder och med 2,8 procent om operationen görs vid 50 års ålder. Antal vunna år blir för 25-åringen 3,3 år och 0,7 år för 55-åringen. När riskbedömningar görs i Sverige används BOADICEA där man estimerar risken för att vara BRCA1/2 bärare och även PALB2, ATM, CHEK2 och ålderspecifik risk för bröst- och äggstockscancer. Enligt det svenska vårdprogrammet: Bortsett från individer med BRCA 1/2-mutation saknas det evidens att fastställa en risknivå vid vilken en kontralateral mastektomi kan vara indicerad. Vidare står att för den övervägande delen av sporadisk bröstcancer saknas indikation för att utföra kontralateral mastektomi i syfte att öka den bröstcancerspecifika överlevnaden. En kontroversiell fråga är om man kan, och i så fall i vilka fall, utföra mamillsparande mastektomier – enligt befintliga data är det rimligt att spara mamiller vid profylaktiska mastektomier för BRCA-muterade kvinnor. Det kosmetiska resultatet blir bättre och risken för lokalrecidiv är inte större. Ingreppet ska bara göras om det finns en negativ mamillbasbiopsi och tumören bör ligga mer än 1 cm från mamillen. Niklas Loman sammanfattade sin presentation med att indikation för riskreducerande mastektomi föreligger vid BRCA1/2-mutation, vissa andra genetiska förändringar, vid genomgången mantelstrålning som ung, vid familjär överrisk för bröstcancer och vid förhöjd risk för kontralateralt insjuknande efter unilateral bröstcancer. Det saknas indikation för riskreducerande mastektomi vid täta bröst, i de fall där tumören är diagnostiserad med MR och inte med mammogafi/ultraljud, vid låg ålder vid bröstcancerdiagnos, vid svårpalperade bröst, vid oro för bröstcancer utan förhöjd risk och av symmetriskäl. En sak är säker och det är att den kliniska genetikern behöver anlitas i allt större utsträckning framöver och ses som en part i bröstcancerprocessen.

FRAMTIDEN FÖR BRÖSTPATOLOGIN

Johan Hartman, Karolinska Universitetssjukhuset, är en erfaren bröstpatolog med forskarinriktning. Titeln på hans fördrag var: Bröstpatologi för kliniker – nuläget och framtiden. Som patologin ser ut idag är det rutinfärgningar och immunohistokemi som helt dominerar. Molekylär patologi är bara en liten del. Nationella riktlinjer för bröstpatologi finns i KVAST-dokumenten där man gör årliga uppdateringar och låter ändringar gå på remissrunda. Utmaningarna inom patologin är fler som kompetenssäkring, att bibehålla hög kvalitet på små laboratorier, medicinsk ledning vid laboratorierna, standardisering av svaren och att få ner svarstider. Rutinmässigt vid bröstcancer används fortfarande mest immunohistokemi för att klassificera bröstcancer. Nytt är att patologerna enats om nya labspecifika egenskaper för Ki67 (tre klasser); det rör enbart kvinnlig bröstcancer, både operationspreparat och nålbiopsier tas med, analys görs på invasiv komponent enbart, bara luminala tumörer tas med, fördelning för Ki67 blev då låg, 34 procent, intermediär 24 procent och hög 42 procent. På grund av att PR och Ki67 har dålig överenstämmelse mellan biopsier och operationspreparat har KVAST-gruppen sett behov för och utfört en större konsekutiv, retrospektiv analys av svenskt material. Slutsatsen från denna stora genomgång var att diskrepansen mellan biopsi och operationsmaterial är så stor avseende Ki 67 och her 2 att dessa markörer alltid måste reanalyseras på operationspreparat. I framtiden kommer digital patologi ha en allt mer given plats, en förutsättning för att man ska klara de allt fler analyserna av allt fler brösttumörer och en ständig patologbrist. Nya möjligheter som beskrivs med digital patologi är automatisk räkning av immunohistokemiskt färgade celler (till exempel Ki67), ökad patientsäkerhet (glas är en risk), digital mätning av tumörstorlek, utveckling av algoritmer för att bestämma tumörgrad, AI (deep learning). Stålhammar med medarbetare har i ett arbete visat att man kan identifiera patienter med dålig prognos med digital mätning av Ki67. Johan Hartman gav oss också bakgrund till varför genomsekventiering är av värde, cancer är en sjukdom som utgår från genomet, man får reproducerbara biomarkörer på DNA-nivå, DNA-förändringar är associerade med behandlingssvar, man får prognostisk information, man får troligen diagnostisk information och det utgör stommen i precisionsmedicin. I framtiden kommer man kunna bestämma helexom, helgenom och RNA-sekventiering vilket i sin tur leder till enhetlig diagnostik över landet och att en samordning av validering och implementering kan ske. Johan Hartmans egen forskning handlar delvis om försök med cellodling av skrap från tumörer. Man har funnit att terapiresistens återspeglas ex vivo. Man utför nu en prospektiv valideringsstudie för att testa metoden. Nästa generations patologi kommer att baseras mer på vad datorerna kan göra. Detta förutsätter att datorerna matas med massor av tolkade bilder och klinisk information. Patologer kan dock inte ersättas med datorer, men datorerna kan bli ett starkt stöd för säkrare diagnostik, bidra till att klinikern får ett snabbare svar och till bättre behandlingsprediktion.

GENEXPRESSIONANALYSER I SVERIGE?

Marie Klintman, Skånes onkologiska klinik, försökte ge oss ett svar på den ständigt återkommande frågan om vi i Sverige bör använda de kommersiella geneexpressionsanalyser som påstår sig säkrare kunna avgöra i vilka fall man kan avstå från adjuvant kemoterapi. Titeln på hennes fördrag var: Genexpressionanalyser – något för Sverige och svenskorna? De analyser som kan vara aktuella i Europa är MammaPrint, Oncotype dx, PAM 50/Prosigna och Endo Predict. Enligt NICE rekommenderas enbart Oncotype-dx och då för Er+, Her2negativ, N0 med intermediär risk i syfte att selektera ut dem som kan slippa kemoterapi. Övriga genanalyser ska bara användas i forskningssammanhang. Enligt ASCOs tillägg 2017 kan Mammaprint användas för ER+, Her2neg, N0 eller N1-3 och hög klinisk risk för att identifiera de patienter som kan slippa kemoterapi. Kvinnor med lågrisk-tumör både N0 och N+ hade inget tilläggsvärde av kemoterapi oavsett om de hade låg eller hög risk enligt Mammaprint. Enligt St Gallen 2017 är nu gällande rekommendationer i Europa att alla fyra testerna plus Breast Cancer Index kan användas i syfte att på ER + Pr + Her 2 och N0 prognostisera tumören och selektera de fall där man kan undvika kemoterapi (T1 a-b med låg proliferation, lågt Ki67

Det uppskattade Kicki Waller-mötet i Åre samlar alltid många av landets bröstcancerspecialister.

och låg grad ska ej testas). Marie Klintman gav en noggrann beskrivning av de data som finns kring genexpressionsanalyserna och i vilken grad de kan tillföra något. Alla testerna är dyra, därför är det oerhört viktigt att beräkna den eventuella nyttan med testerna. Detta görs bäst med QUALY även om det inte är optimalt. QUALY (quality-adjusted life years)-studierna är i huvudsak studier med matematiska modeller som simulerar förväntad överlevnad och kostnader med eller utan användning av genprofilen, där man förväntar sig deeskalering av kemoterapin, fler levnadsår och bättre livskvalitet på grund av mindre toxicitet och färre återfall och i vissa fall även påverkan på produktivitet. Man beräknar QUALY i förhållande till beslut om kemoterapi – för en lågriskpatient är vinsten undvikande av toxicitet, för en högriskpatient undvikande av fjärråterfall. I 35 procent av dessa studier fann man minskade kostnader när kostnaderna för kemoterapi, återfall och produktionsbortfall beräknats. Trots detta beräknar 90 procent av studierna att det är kostnadseffektivt att använda gentester i förhållande till utfallet. Man fann ingen skillnad i outcome mellan testerna. Marie Klintman listade alla problem som finns med i QUALY-studierna: en retrospektiv kohortstudie på 184 000 kvinnor kunde inte påvisa någon skillnad alls i användandet av kemoterapi hos Er+Her 2neg patienter som genomgått testning (40 000) jämfört med de som ej testats (144 000), det finns inga studier som jämför olika tester mot varandra, inte alla tester tar hänsyn till och kombinerar gentesterna med andra riskfaktorer, vilket gör att man blir misstänksam till att det är fel population som utvärderas, patientkohorterna är blandade och sist men inte minst studierna är finansierade av företagen som gör gentesterna. Sista ordet är definitivt inte sagt i denna fråga och tills vidare rekommenderas återhållsamhet och fler studier eller att vissa tester görs inom ramen för kvalitetssäkringsprojekt.

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

Kicki Waller SYMPOSIET

VIKTIGA DISKUSSIONER UNDER ÅRETS MÖTE:

Multifokalitet som prognostisk markör – och svåra bedömningar av nyttan av profylaktisk mastektomi

Vid Kicki Wallermötet 2017 belystes data som indikerar att det finns en liten överlevnadsvinst för kvinnor som genomgått bröstbevarande ingrepp (inkluderande strålbehandling) jämfört med de patienter som genomgått mastektomi. Detta ledde till mycket diskussioner under och efter mötet. I år belystes därför betydelsen av multifokalitet som prognostisk markör och huruvida det skulle förklara den sämre prognosen för kvinnor som på grund av multifokalitet behövt genomgå mastektomi.

Bröstkirurgen **Irma Fredriksson**, Karolinska Universitetssjukhuset, bjöd på en viktig uppdatering i ämnet. Multipla foci av invasiv bröstcancer åtskilda med minst fem millimeter frisk vävnad är vanligare än man tror. I en stor retrospektiv tysk studie inkluderande nästan 9 000 kvinnor med bröstcancer förekom det i drygt 20 procent av fallen.

Multifokal bröstcancer är associerat med negativa tumörkarakteristika såsom högre tumörgrad, lymfkörtelpositivitet och Her2-positivitet men detta kan enbart till liten del förklara den högre risken för återfall och död. Den viktigaste förklaringen är att mätning av enbart den största härden ger en undervärdering av patientens totala tumörbörda. Om tumörkarakteristika analyseras enbart på den största härden finns också en risk för felaktigt behandlingsbeslut – i 20 procent av fallen skiljer sig tumörkarakteristika åt mellan härdarna. Multifokalitet är inte en absolut indikation för mastektomi utan kan behandlas med bröstbevarande kirurgi om tillräckliga marginaler och god kosmetik kan uppnås. Postoperativ strålbehandling ges på samma sätt som vid unifokal bröstcancer.

Tibor Tot, bröstpatolog i Falun och expert på storsnittstekniken och multifokalitet, har studerat växtsätt av bröstcancer och funnit att de med ett diffust växtsätt som saknar tumörkropp och mer sprider sig som ett nät, har en sämre prognos än både multifokala och unifokala tumörer. Molekylär subtyp är en viktig prognostisk markör och de diffust växande tumörerna tillhör oftast subtypen Her2-positiva eller Luminal B. Tibor Tots forskargrupp har dock visat att diffust växtsätt i sig är en oberoende negativ prognostisk markör. I Kvalitetsregistret för bröstcancer registreras idag både den största tumörens storlek samt tumörextent. Tibor visade att tumörstorlek är den viktigare prognostiska markören; exemplifierat av att en tumörstorlek över 40 mm har fyra gånger högre risk för död jämfört med tumörextent över 40 mm.

PROFYLAKTISK MASTEKTOMI – FÖR VEM OCH I SÅ FALL NÄR?

Många kvinnor som får bröstcancer uttrycker instinktivt att de önskar få båda brösten bortopererade trots att de har en liten ensidig bröstcancer med excellent prognos där den rekommenderade behandlingen är bröstbevarande ingrepp.

I USA genomförs ofta en kirurgisk överbehandling där indikationen kan vara ”peace of mind” eller att man tycker symmetrin förbättras vid operation av båda brösten. I Sverige är indikationen för profylaktisk mastektomi förbättrad överlevnad. Den enda patientgrupp där ingreppet visat sig ge detta är hos kvinnor som har en genmutation i BRCA1 eller 2 vilket ökar livstidsrisken för bröstcancer till cirka 50–85 procent jämfört med risken för normalkvinnan som är ca 10 procent. ”För att vi ska veta vilka kvinnor som vi kan rädda med profylaktisk mastektomi måste vi testa dem som bedöms kunna vara bärare av BRCA1- eller 2-generna, och många av dem saknar familjehistoria av bröst eller äggstockscancer”, säger bröstonkologen **Niklas Loman**, Lund som tillsammans med undertecknad, bröstkirurg **Hanna Fredholm**, Karolinska Universitetssjukhuset, redogjorde för de uppdaterade indikationerna för onkogenetisk testning i 2018 års Nationella vårdprogram för bröstcancer.

Nytt är att vi inte enbart ska testa kvinnor med stark ärftlighet för bröstcancer utan även kvinnor som får bröstcancer före 40 års ålder, kvinnor med trippelnegativ bröstcancer under 60 år, kvinnor med bilateral bröstcancer, män med bröstcancer och alla kvinnor med äggstockscancer.

Kvinnor med BRCA 1- eller 2-mutation erbjuds kontroller med mammografi omväxlande med MR halvårsvis eller profylaktisk mastektomi och efter eventuellt barnafödande borttagning av äggstockar och äggledare. Mer komplext är det för kvinnor som har mutationer i gener som bara innebär en måttlig ökning av livstidsrisken om 20–50 procent (till exempel PALB2, TP53, CHEK2, ATM, NBN). Här vägs släkthistorien in för att avgöra genens genomslagskraft, så kallad penetrans. Det är dock rimligt att de med mutation i PALB2 och TP53 erbjuds samma handläggning beträffande brösten som de med BRCA 1/2-mutation. Äggstockcancerrisken är däremot inte kopplad till mutation i dessa gener.

Men allra svårast är bedömningen av nyttan av profylaktisk mastektomi hos kvinnor som saknar genmutation. Här görs en riskberäkning med olika modeller, till exempel BOADICEA och Manchestermodellen och om livstidsrisken för bröstcancer överstiger cirka 25–30 procent för dem utan tidigare bröstcancer eller cirka 20 procent för dem med tidigare bröstcancer kan de inkluderas i ett kontrollprogram eller efter noggrant övervägande erbjudas operation. Vårdprogrammet rekommenderar inte riskreducerande bröstkirurgi hos mutationsnegativa individer, och man ska vara medveten om att man om man gör det i de flesta fall bortser från kravet på en påvisad överlevnadsvinst av det riskreducerande ingreppet.

Färska studier visar att kvinnor med BRCA1/2-mutation som fått en ensidig bröstcancer har en låg risk för kontralateral bröstcancer under de första tio åren, varför kontralateral profylaktisk mastektomi förefaller kunna senareläggas utan risk. Detta gäller i synnerhet de med BRCA2-mutation vilka till cirka 75 procent är ER-positiva och därmed har en reducerad risk att insjukna i en ER-positiv kontralateral bröstcancer när de tar antihormonell behandling.

BRÖSTCANCER EFTER KOSMETISK BRÖSTFÖRSTORING – VAD HÄNDER?

”Cirka 5 000 kvinnor i Sverige väljer årligen att genomgå bröstförstoring med implantat och det blir allt vanligare. Följaktligen ser vi idag fler kvinnor med implantat som senare får bröstcancer”, berättade bröst- och plastikkirurgen **Catharina Eriksen**, Södersjukhuset. Hon klargjorde att kosmetiska implantat INTE ökar risken för bröstcancer. Mammografidiagnostiken försvåras dock vid implantat. Trots att de flesta mammografienheter använder så kallad ”displacement technique” där implantatet skjuts bak mot bröstkorgsväggen blir cirka var tredje kvinna med bröstimplantat undermåligt undersökt vid mammografi. Svårigheter med undersökningen minskas om implantaten är placerade submuskulärt vilket majoriteten av kosmetiska implantat är. I en kanadensisk meta-analys fann man att tidigare kosmetiska bröstimplantat var en trolig riskfaktor för försenad bröstcancerdiagnos samt medförde en nära 40-procentig riskökning för bröstcancerdöd (HR 1,38 (1,08–1,75)). Det saknas evidens för vilken typ av bröstcancerkirurgi som är att rekommendera för kvinnor med kosmetiska bröstimplantat som får bröstcancer. Catharina poängterade att strålbehandling mot befintliga implantat dock ofta leder till ett

dåligt kosmetiskt resultat på sikt och att flera operationer oftast är att vänta oavsett val av kirurgisk metod.

BIA-ALCL – OVANLIG TUMÖRFORM

Bröstimplantat-associerat anaplastiskt storcellslymfom (BIA-ALCL) definierades som en egen tumörform av WHO 2016. Det är en solid tumör som utgår från kapseln som bildas kring texturerade (knottriga) bröstimplantat – den typ av implantat som är den mest använda i Sverige både inom kosmetisk och rekonstruktiv bröstkirurgi.

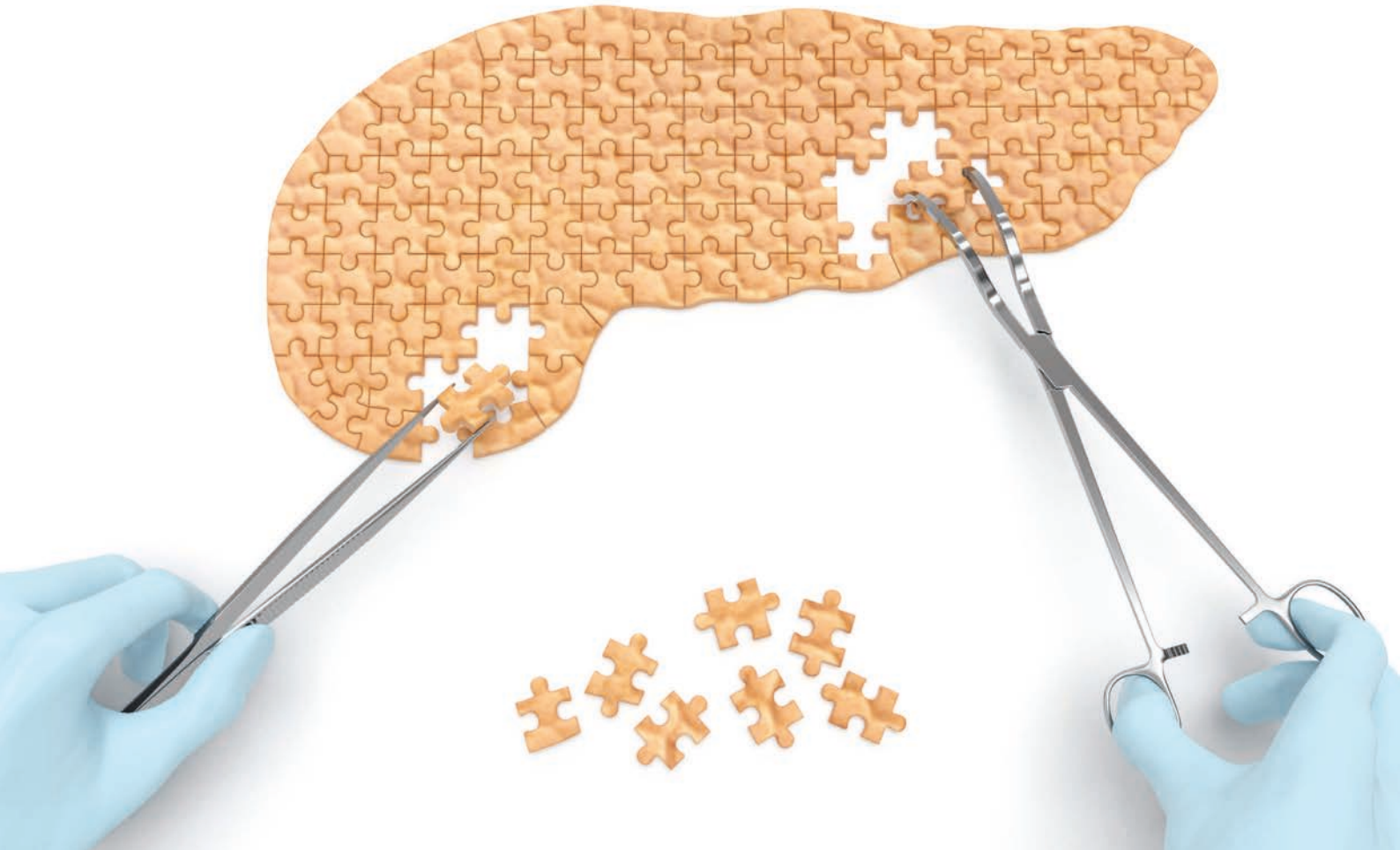
Plastikkirurgen **Per Hedén** från Akademikliniken var inbjuden för att berätta om denna ovanliga tumörform som först beskrevs 1997 och där det i världen hittills finns 359 fall beskrivna varav nio avlidit i sjukdomen. I Sverige finns hittills sex fall diagnostiserade, samtliga med kosmetiska implantat, men även kvinnor som genomgått bröstrekonstruktion med texturerade implantat kan drabbas. Incidensen är inte ännu helt klarlagd men beräknas vara cirka 1/1 000 till 1/10 000 inopererade implantat. Kardinalsymtomet är serom (klar sårvätska) kring implantatet, vilken uppträder minst ett år postoperativt eller senare. Diagnosen ställs med ultraljudsledd aspiration av minst 20 ml seromvätska som ska analyseras med flödescytometri med frågeställning ALCL. Behandlingen är radikal kirurgi med borttagning av implantat en bloc med kapsel och seromhåla. Risken för BIA-ALCL är låg och prognosen är generellt sett god, men kvinnor som ska opereras med texturerade implantat bör noga informeras om risken.

HANNA FREDHOLM, BRÖSTKIRURG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET
OCH FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET,
HANNA.FREDHOLM@KI.SE

KAN MAN **DIAGNOSTISERA PANKREASCANCER** TIDIGT?

Det finns statistiska indikationer som talar för att exokrin pankreascancer kommer att vara den cancerform i världen som förorsakar flest dödsfall år 2050[1]. Det understryker vikten av att hitta vägar att förebygga, tidigt diagnostisera och behandla denna cancerform på ett mycket effektivare sätt än vad vi är mäktiga idag.

Det skriver **Åke Andrén-Sandberg**, professor emeritus i kirurgi, i en översikt av kunskapen på området.



Avseende tidig diagnostik framhävs oftast vikten av avsaknad av symtom i tidigare stadier som den viktigaste faktorn. Både de exokrina och endokrina delarna har en sådan överkapacitet att insufficienser blir kliniska först då cirka 85 procent av körteln förstörts. Därutöver har pankreas inga sensoriska nerver, vilket innebär att processer i körteln inte kan ge smärta förrän kringliggande vävnader påverkas.

Mot detta ska ställas att enligt *Japan Pancreatic Cancer Registry* (JPCR) uppnår 80 procent av patienterna femårsöverlevnad i stadium TS1a (tumörer < 10 mm)[2]. Dessutom är det idag väl belagt att det finns en genetisk progression där *pancreatic intraepithelial neoplasia* (PanIN) gradvis förändras till cancer enligt ett bestämt mönster, och där de sista stadierna inte är stoppbara med nuvarande metoder[3]. Det är också visat de gradvisa genetiska förändringarna i förhållande till de morfologiska förändringarna: exempelvis Kras-mutationer i PanIN-1, inaktivering av p16 i PanIn-2 och inaktiverande mutationer av TP53 och SMAD4 i PanIn-3. Det finns således en systematik i cancerutvecklingen som borde vara möjlig att använda i cancerdiagnostiken.

PANCREASCANCERNS TIDSFÖRLOPP

I studier huvudsakligen baserade på tumörer funna vid obduktioner redovisades att man kan förvänta sig att det tar 11,7 år från den initierande cancerogena processen till dess det finns en malign cellklon, ytterligare 6,8 år i stadium I-II till utveckling av metastatiska cellkloner och sedan ytterligare 2,7 år i stadium III-IV till dess den obehandlade patienten avlider[4, 5]. Om detta stämmer borde det finnas åtminstone 2–3 år då patienten har en ”tidig pankreascancer” som vore möjlig att finna.

I ytterligare en studie från samma forskningsgrupp värderades celltillväxthastigheter vid pankreascancer i en matematisk modell[6]. Modellen talar mycket starkt för att alla fall av pankreascancer då de ger sig till känna kliniskt har alla egenskaper som fordras för att sätta metastaser. Om tumören är 10 mm är det sannolikt att det då finns metastaser utanför det alldeles närmaste tumörområdet i 28 procent av patienterna. Om tumören är 20 respektive 30 millimeter stor är risken för att den ska ha hunnit metastasera 73 respektive 94 procent. Dessa data talar för att man ska inrikta sig på att finna tumörer i storleksordningen 10 mm eller mindre, eftersom de då är upptäckbara med gängse bild-tekniker: ultraljud, datortomografi och magnetkamera.

RISKGRUPPER

Eftersom små pankreascancrar inte ger några kliniska symptom innebär det att de små tumörer som rapporterats exempelvis till Japanska Cancerregistret antingen upptäckts i samband med exempelvis CT för andra symtom eller som resultat av regelrätt screening – att de skulle varit asymptomatiska förutom i undantagsfall. Det innebär att det är en högst selekterad grupp.

Screening av oselekterade populationer har diskuterats i flera decennier, men har ännu inte befunnits kostnadseffektivt[7]. Däremot är man idag helt överens om att högriskgrupper kan och bör screenas[8]. Dessa screeningar kanske endast kommer att vara relevanta för 5–15 procent av samtliga som drabbas av pankreascancer – övriga är ”sporadiska” cancrar men om man borträknar den stora andel av pankreascancerpatienter, som uppnått en så hög biologisk ålder att kurativ kirurgi inte längre är möjlig, kommer andelen som bör erbjudas screening att bli mycket större och kostnaden per funnen, resekabel, cancer att bli rimlig.

Diabetes

Det är väl belagt i litteraturen att en stor andel (upp till 80 procent) av patienterna med nydiagnostiserad pankreascancer har diabetes eller åtminstone störd glucosomsättning[9], och för en betydande andel är det första symtomet – sett retrospektivt – som kan relateras till pankreascancern. Det är också vetenskapligt belagt i en metaanalys av 41 studier att överlevnaden

hos de patienter som har diabetes vid diagnosställandet av pankreascancer är kortare efter kurativt syftande resektion, medan det däremot var betydelselöst om tumören inte var resektabel. De som hade sämst prognos av de resektabla var de som hade debut av diabetes kort tid innan diagnosen av pankreascancer[10]. Antalet som insjuknar i diabetes i åldrarna 50–75 år är emellertid så stort att det av hälsoekonomer idag inte anses tillräckligt kostnadseffektivt att göra datortomografi av pankreas på alla. Om det finns några nytillkomna buksymtom ska dock indikationen för datortomografi (eller MR) vara vid.

Hereditär pankreatit

Hereditär pankreatit är en numera väldefinierad sjukdom där ett flertal mutationer är beskrivna, i första hand relaterade till trypsinsyntesen och inhibition av trypsin intrapankreatiskt. De allvarligaste fallen inträffar redan under barndomen och minst 90 procent av patienterna debuterar före 20 års ålder. Kliniskt är denna lilla patientgrupp sällan ett problem eftersom patienterna nästan alltid är mycket väl informerade om sin sjukdom och risken för utveckling av pankreascancer (kumulativ risk 40–70 procent för hela gruppen, högre risk ju äldre patienten blir, högre vid uttalade symtom och högre om ärftligheten kommer från faderns sida[11]. Denna patientgrupp ska skötas av specialkunniga läkare (kirurger eller gastroenterologer), som då också måste sköta cancerövervakningen.

Övrig kronisk pankreatit

Redan 1993 rapporterade en forskargrupp (i vilken jag arbetade)[12, 13] att den kumulativa risken för pankreascancer var 1,8 procent efter 10 års sjukdom och 4,0 procent efter 20 år, vilket innebär en riskökning på 26 gånger. Detta innebär en helt signifikant riskökning, vilken sannolikt inte beror på pankreatitsjukdomen i sig utan grundas på den kroniska inflammationen, motsvarande ökad risk för cancer vid långvarig inflammation ses ju i matstrupe, magsäck, colon etc. Dessvärre är den ökade risken för cancer för populationsgruppen som helhet en bisak jämfört med smärtproblematiken, beroende av alkohol och analgetika, sociala och psykologiska problem med mera. Den bör emellertid hållas i minnet för patienter i gott allmäntillstånd med kronisk pankreatit.

Familjär pankreascancer (FPC)

Familjär pankreascancer definieras som att det rör sig om en pankreascancer som drabbar minst två förstagrads-släktingar (föräldrar, far/morföräldrar på samma sida, syskon, barn)[14]. Sammanlagt anges 4–10 procent av alla pankreascancerfall tillskrivas den familjära typen; i Sverige ligger det sannolikt närmre den lägre siffran (kanske beroende på att tillståndet ägnats liten klinisk uppmärksamhet hittills). Typiskt är att cancern främst drabbar yngre (relativt sett) patienter, och det är tveksamt om inträffade cancerfall efter exempelvis 75 år ålder ska inräknas i begreppet.

Det finns en rad definierbara genetiska mutationstillstånd som också ger en ökad risk för pankreascancer, men det är tveksamt om dessa ska inräknas i FPC enligt fundamentalistiska epidemiologer. Bland de genetiska tillstånden kan räknas bland andra Peutz-Jeghers syndrom, hereditär bröst-ovariecancersyndrom (HBOC), Lynchs syndrom och familjär adenomatös polypos samt en rad än mer ovanliga. Om man skiljer ut ovanstående syndrom från övriga FPC visas de förra vara i klar minoritet, det vill säga att man fortfarande inte rett ut vilka genetiska förändringar som ger flertalet FPC[14]. Flera av universitetsklinikernas avdelningar för klinisk genetik har emellertid i samråd med kliniska pankreatologer särskilda protokoll för uppföljningen av dessa patientgrupper. Det finns också ett stort europeiskt register baserat i Liverpool, som ger allt mer data om tillståndet allteftersom uppföljning och vävnadsprover kunnat analyseras.

Typiskt är att vid undersökning av resektat från FPC-patienter så ser man multipla PanIN-foci i olika stadier, och en rad olika mutationer – nästan alltid begynnande med K-ras – kan påvisas, tydande på att det snarare är en fråga om *när* de drabbade ska få pankreascancer kliniskt än om.

IPMN

Intraductal polyös mucinös neoplasi (IPMN) är ett förstadium som uppmärksammats alltmer under senare år, och som med säkerhet förorsakar några procent av alla pankreascancerfall i Sverige. Det föreligger dock både kvantitativa och kvalitativa frågeställningar avseende cancerutvecklingen och dessutom etiska dilemman eftersom upptäcktsfrekvensen är högst i de åldersgrupper då riskerna med kirurgisk behandling är störst. Idag finns ett mycket stort antal välgjorda långtidsuppföljningar avseende oopererade patienter och även om siffrorna skiljer sig väsentligt mellan olika undersökningar kan man ange 3 procents livstidsrisk för patienter med *branch-duct IPMN* och 30 procent för de med *main-duct IPMN*. Trots dessa höga siffror är uppföljningen och behandlingen ändå ifrågasatt på grund av det stora antalet patienter och vår fortfarande otillräckliga möjlighet att skilja ut patienter med hög risk för cancer från dem som sannolikt aldrig kommer att få cancer[15–17]. Det föreligger också ett dilemma när man ställer den enskilde IPMN-patientens bästa mot vilka resurser som står till buds för hela IPMN-gruppen.

SCREENING I JAPAN

Ett japanskt projekt för pankreascancerscreening i full skala har presenterats: ”the Onomichi project”[18, 19]. Onomichi city är en för japanska förhållanden liten stad med bara 150 000 invånare nära Hiroshima i västra Japan. Man startade där ett formellt screeningprogram avsett att nå hela befolkningen år 2007. Allmänläkarna undervisades avseende riskfaktorer, ultraljudsundersökning (som ju regelmässigt görs av allmänläkare i Japan), inkluderande EUS, etc. och det inrättades en ”snabblinje” till ett antal pankreasspecialister. Under de första 8 åren fick specialisterna 6 457 potentiella patienter på remiss och av dessa hade slutligen 399 pankreascancer, varav 16 hade pankreascancer in situ. Detta innebär bara cirka 3 fall av pankreascancer per 10 000 invånare och år, men att 4 procent av de upptäckta cancerfallen var funna in situ är ändå imponerande.

Det ska bli spännande att följa denna satsning i framtiden – i Sverige får vi till dess i första hand inrikta oss på noggrann uppföljning, alternativt screening, av särskilda riskgrupper.

I Sverige har nu fler än 1900 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)[1]

HUVUD- OCH HALSCANCER

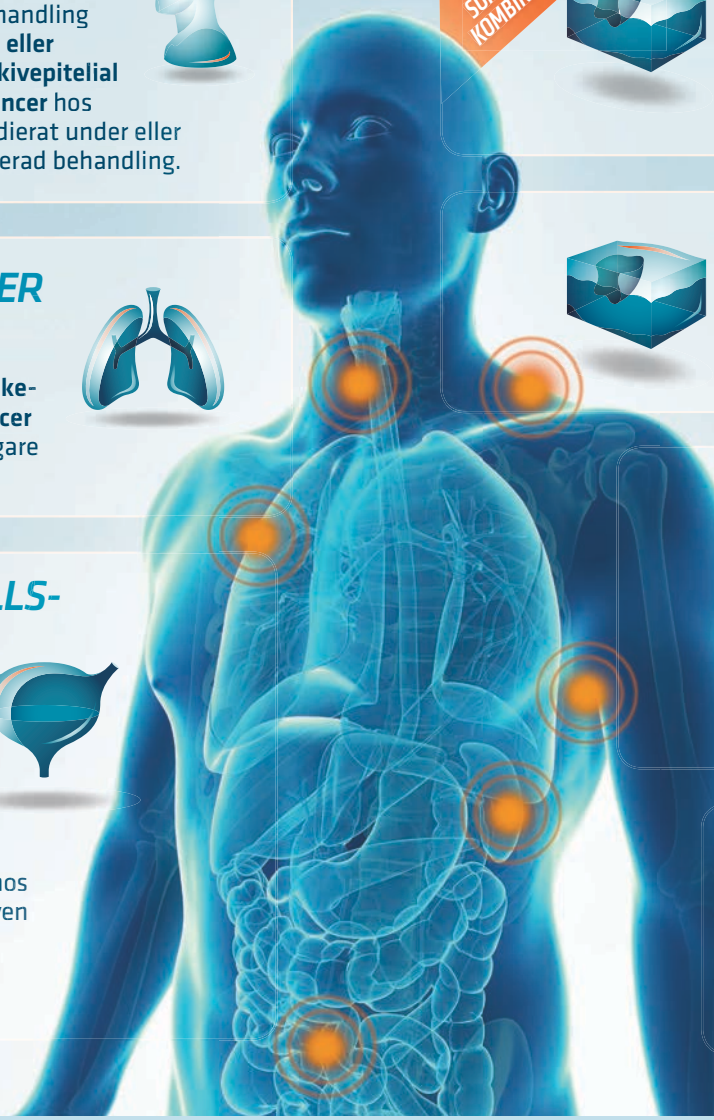
OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av **återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer** hos vuxna som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.

LUNGCANCER

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

UROTELCELLS-CANCER

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



SOM MONOTERAPI ELLER KOMBINATIONSBEHANDLING

MALIGNT MELANOM

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

ADJUVANT MELANOM

OPDIVO som monoterapi är indicerat för **adjuvant behandling av vuxna efter total resektion av melanom**, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat.

KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

OPDIVO vid **recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL)** efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximab vedotin.

NJURCELLSCANCER

OPDIVO vid **avancerad njurcellscancer** efter tidigare behandling.

1 IMS försäljningsdata maj 2018.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** Intravenös infusion. *OPDIVO som monoterapi:* 3 mg/kg eller 240 mg nivolumab varannan **eller** 480 mg var fjärde vecka beroende på indikation. *OPDIVO i kombination med ipilimumab:* 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab ges var tredje vecka de första 4 doserna. Därefter ges nivolumab 240 mg varannan **eller** 480 mg var fjärde 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 och totalöverlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation 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 specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. *Melanom*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer*: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av nivolumab före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 30 jul 2018. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb
WWW.BMS.COM/SE AUG 2018 1506SE18PR04771

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)
REGIMEN

OPDIVO (nivolumab)

REFERENSER

1. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017; 31: 529-36.

2. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. Pancreas 2012; 41: 985-92.

3. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 2001; 25: 579-86.

4. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. Nature 2010; 467: 1114-7.

5. Yachida S, White CM, Naito Y, Zhong Y, Brosnan JA, Macgregor-Das AM, Morgan RA, Saunders T, Laheru DA, Herman JM, Hruban RH, Klein AP, Jones S, Velculescu V, Wolfgang CL, Iacobuzio-Donahue CA. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. Clin Cancer Res 2012; 18: 6339-47.

6. Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. Cell 2012; 148: 362-75.

7. Poruk KE, Firpo MA, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer. Adv Surg 2014; 48: 115-36.

8. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013; 62: 339-47.

9. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. Mol Cancer 2003; 2: 4.

10. Mao Y, Tao M, Jia X, Xu H, Chen K, Tang H, Li D. Effect of diabetes mellitus on survival in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2015; 5: 17102.

11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 442-6.

12. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andrén-Sandberg Å, Domellöf L, Di Francesco V. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Eng J Med 1993; 328: 1433-7.

13. Andrén-Sandberg Å, Dervenis C, Lowenfels B. Etiologic links between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 97-103.

14. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M, Usui R, Furukawa T, Furuse J, Sato T, Ueno M, Kiyozumi Y, Hijioka S, Mizuno N, Terashima T, Mizumoto M, Kodama Y, Torishima M, Kawaguchi T, Ashida R, Kitano M, Hanada K, Furukawa M, Kawabe K, Majima Y, Shimosegawa T. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. World J Gastroenterol 2017; 23: 935-48.

15. Imbe K, Nagata N, Hisada Y, Takasaki Y, Sekine K, Mishima S, Kawazoe A, Tajima T, Shimbo T, Yanase M, Akiyama J, Fujimoto K, Uemura N. Validation of the American Gastroenterological Association guidelines on management of intraductal papillary mucinous neoplasms: more than 5 years of follow-up. Eur Radiol 2017 Aug 2 [Epub ahead of print].

16. Pergolini I, Sahora K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, Brugge WR, Mino-Kenudson M, Patino M, Sahani DV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. Gastroenterology 2017; 153: 1284-94.

17. Farrell JJ. Editorial: stopping pancreatic cyst surveillance? Am J Gastroenterol 2017; 112: 1162-4.

18. Hanada K, Okazaki A, Hirano N, Izumi Y, Minami T, Ikemoto J, Kanemitsu K, Hino F. Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 929-39.

19. Hanada K, Amano H, Abe T. Early diagnosis of pancreatic cancer: Current trends and concerns. Ann Gastroenterol Surg. 2017; 1: 44-51.

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

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 enstaka fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iakttas 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 femurepifys 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.

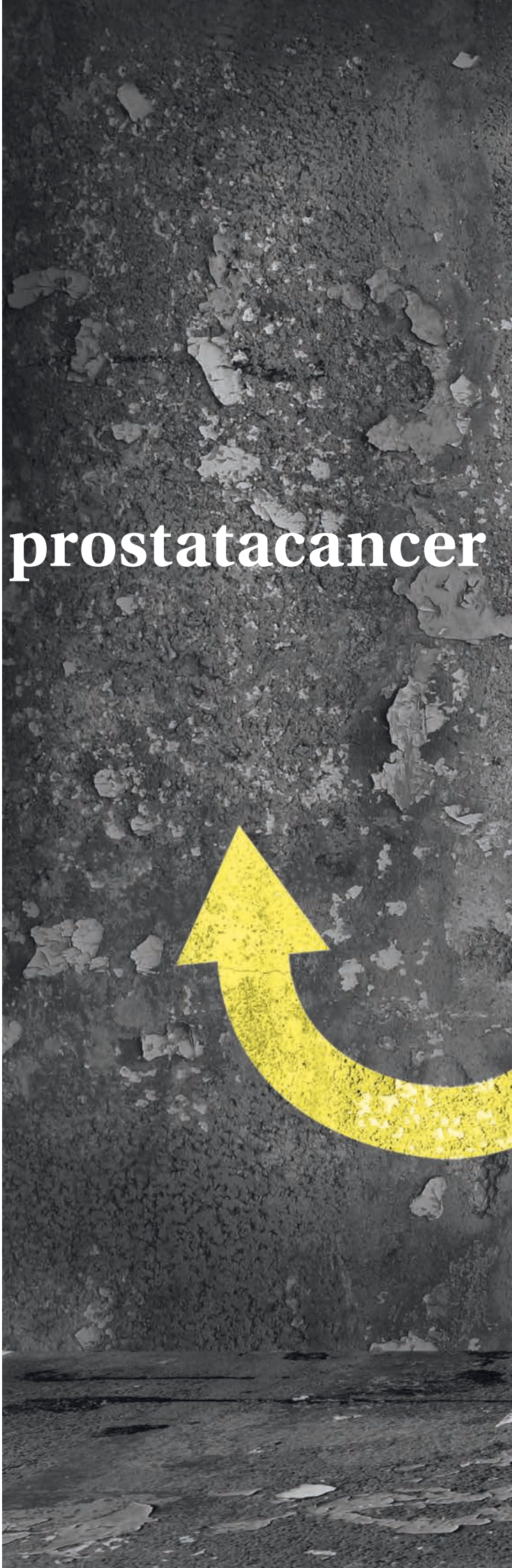
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Tel. +46 8 451 60 00, Färögatan 33, S-164 51 Kista, SWEDEN

IPSEN
Innovation for patient care

TRI-SE-000038

EAU samlade över 10 000 deltagare

Njurcancer och prostatacancer



EAU-kongressen i Köpenhamn i mars i år samlade som vanligt över 10 000 deltagare från hela världen som under fem dagar lyssnade och granskade över 2 000 abstracts av vilka nästan två tredjedelar var uroonkologiska. Det är, som alla förstår, ett omöjligt jobb att redogöra för all den kunskap och vetenskap som nästan 1 400 abstracts innebär, skriver docent **Johan Stranne** i en kunskapsspäckad sammanfattning där han ”identifierar några träd i den stora skog som visades upp”.

Till min hjälp har jag tagit den så kallade ”Congress Highlightsgruppen” (fd Oncoforum) från ISMAR healthcare, som skickar urologer och onkologer från olika europeiska länder till de stora uroonkologiska kongresserna i världen för att försöka samla in de 20–30 kliniskt mest relevanta nyheterna från varje kongress. Jag var själv på EAU som reporter för prostatacancer tillsammans med en belgisk onkolog, Dr Valérie Fonteyne, och tillsammans kunde vi till slut enas om ett 20-tal abstracts kring prostatacancer. Parallellt arbetade andra urologer och onkologer med njurcancer och blåscancer. Resultatet kommer ju aldrig att vara heltäckande för en så stor konferens, men här är ett litet axplock från ett axplock.

Om vi börjar uppifrån med njurcancer så är det lätt att konstatera hur njurcancer och prostatacancer har bytt fokus med varandra de senaste åren. För några år sedan handlade njurcancerdiskussionerna mest om nya mediciner för avancerad sjukdom medan prostatacancerdiskussionerna handlade om screening, nervsparande kirurgi och aktiv monito-

har bytt fokus med varandra

rering eller möjligen fokalbehandling av småtumörer. Idag handlar prostatacancerdiskussionerna mer och mer om nya mediciner medan njurcancer handlar om screening, nefronsparande kirurgi och aktiv monitorering. Det gäller att hålla tungan rätt i munnen i diskussionerna.

HITTAS SOM BIFYND

Ett exempel gäller screening av njurcancer. Idag hittas de flesta njurcancrar som bifynd till andra undersökningar, till exempel DT njursten eller ultraljud aorta. Som följd av det har andelen metastaserade sjukdomsfall vid diagnos sjunkit över tid. Då det, förutom självklar direkt patientnytta för enskilda patienter, även är väldigt dyrt att behandla metastaserad njurcancer idag frågar sig Roizman et al om screening med ultraljud för njurcancer kan vara kostnadseffektivt för patienter äldre än 60 år (Roizman S. Eur Urol Suppl 2018 17(2);e296). I studien har man använt en så kallad Markovmodell för att beräkna hur mkt man skulle kunna spara i behandlingskostnader på att hitta fler tumörer tidigt genom screening. För att få en rimlig kostnad per QALY (quality adjusted life year), ett mått som ofta används i de här sammanhangen, behöver man få ner kostnaden för ett ultraljud till under 36 US-dollar/undersökning.

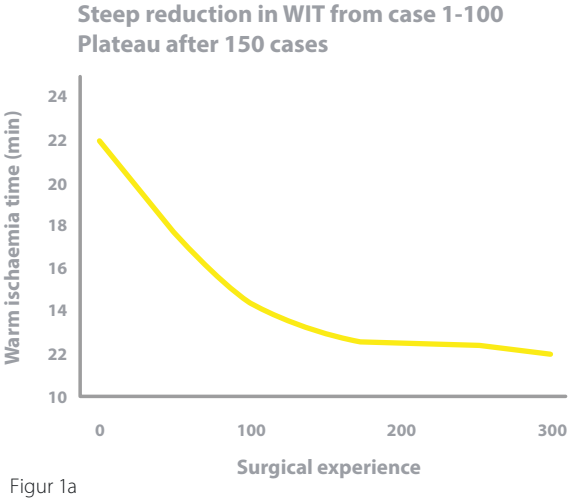
Överbehandling av njurcancer är ett annat parallellproblem till prostatacancer. Tanabalan et al redovisar därför en retrospektiv studie på 510 patienter om hur biopsier av små njurtumörer både har högt diagnostiskt värde i kombination med låg komplikationsfrekvens (Tanabalan C. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e301). Ett ökat användande av biopsier i den här patientgruppen skulle därför potentiellt kunna minska överbehandling markant.

Vad gäller robotassisterad operation av njurcancer tittade Larcher et al på hur kirurgisk erfarenhet påverkar risken för perioperativa komplikationer vid robotassisterad partiell nefrektomi (RAPN). I en prospektiv multicenterstudie på 457 patienter kunde man visa att ischemitiden minskar kraftigt under de första 150 fallen för att sedan plana ut (Fig 1a). Vad gäller Clavien-Dindo-komplikationer ≥2 fortsätter förbättringen fortfarande efter 300 fall (Fig. 1b) (Larcher A. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e907).

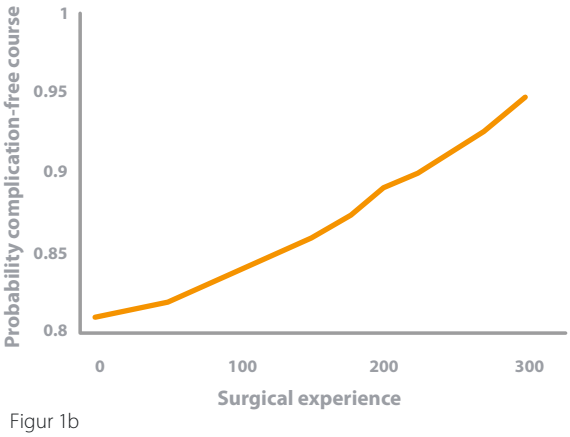
Vad gäller betydelsen av positiva marginaler vid partiell nefrektomi kunde Jang et al visa, i en multicenterstudie, att positiva marginaler ökar risken för återfall av njurcancer med nästan åtta gånger, åtminstone om marginalen är över 1 mm (Jang WS. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1035). Detta faktum är nog viktigt att ha i åtanke om man överväger enukleativ partiell nefrektomi av tumören. I en serie med 127 konsekutiva patienter vid ett italienskt center för njurkirurgi kan Campi et al visa att, trots att så många som 60 procent av patienterna har hel eller delvis tumörinväxt i kapseln, endast 2,5 procent har positiv marginal (Campi R. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1034). Om 2,5 procent är mycket eller lite kan man säkert diskutera, men efter fem år kunde man inte påvisa något återfall. Dock ska man nog påtala att 2,5 procent av 127 patienter endast innebär tre patienter.

I andra änden av spektrumet av njurcancerkirurgi redovisar Bex et al resultat från SURTIME-studien, en fas III-studie på metastaserad njurcancer som randomiserats till direkt kirurgi med postoperativ Sunitinib jämfört med tre cykler av preoperativ Sunitinib före operation, följt av postoperativ fortsatt Sunitinibbehandling efter operationen. Studien är tyvärr stängd till följd av för låg inklusionstakt, men av de 94 patienter som randomiserats i studien har ingen av de patienterna som randomiserats till neoadjuvant Sunitinib progredierat så att nefrektomi blivit omöjligt. Dock uteblir all nytta av neoadjuvant cytoreduktion av tumören helt i studien. (Bex A. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1).

”Vad gäller blåscancer kunde man snabbt urskilja en trend i att man försöker hitta urintest som gör cystoskopi överflödigt i många kliniska fall.”

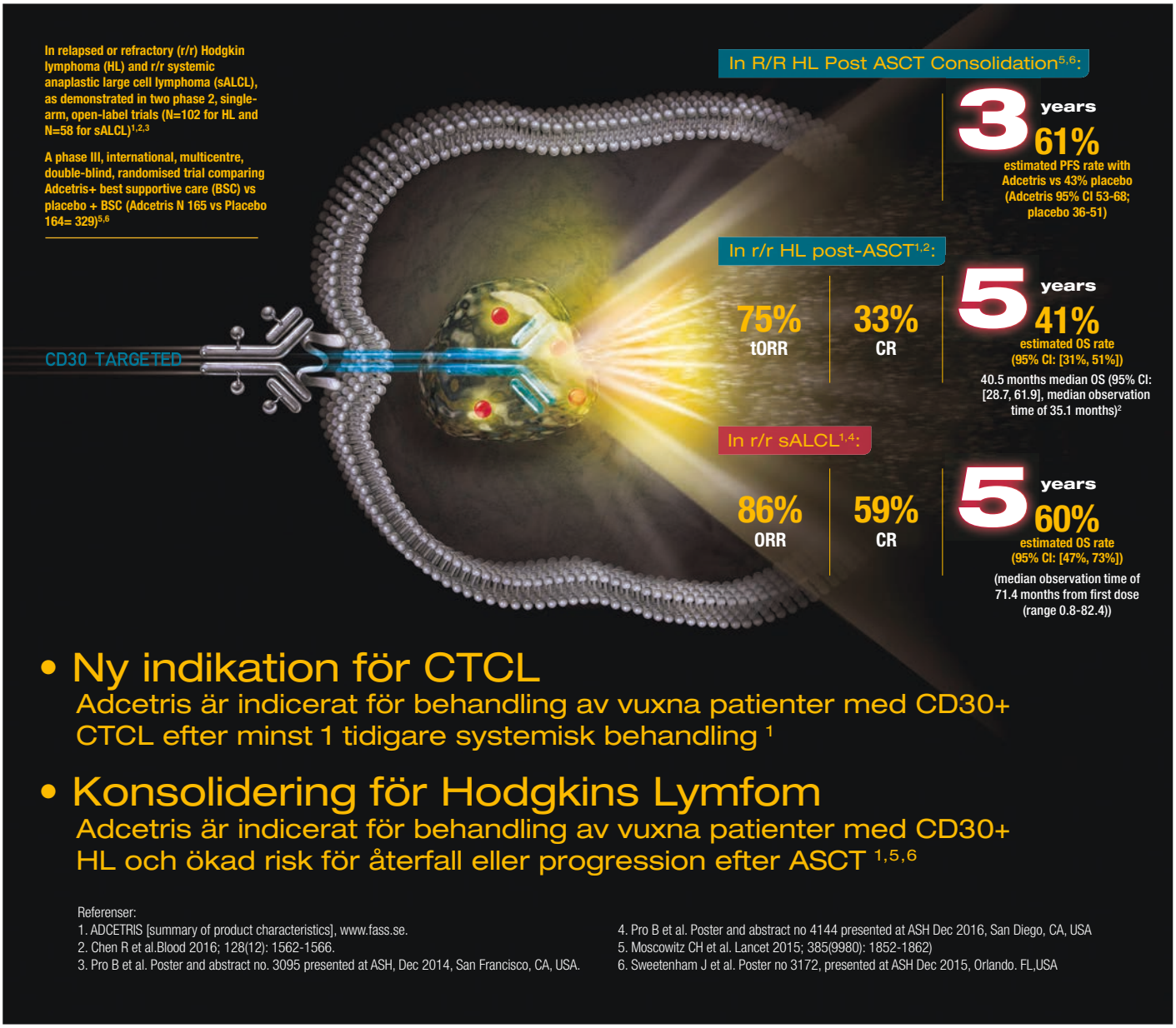


Figur 1a



Figur 1b

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



- **Ny indikation för CTCL**
  Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling [1]
- **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 antikroppskonjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):
1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

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

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

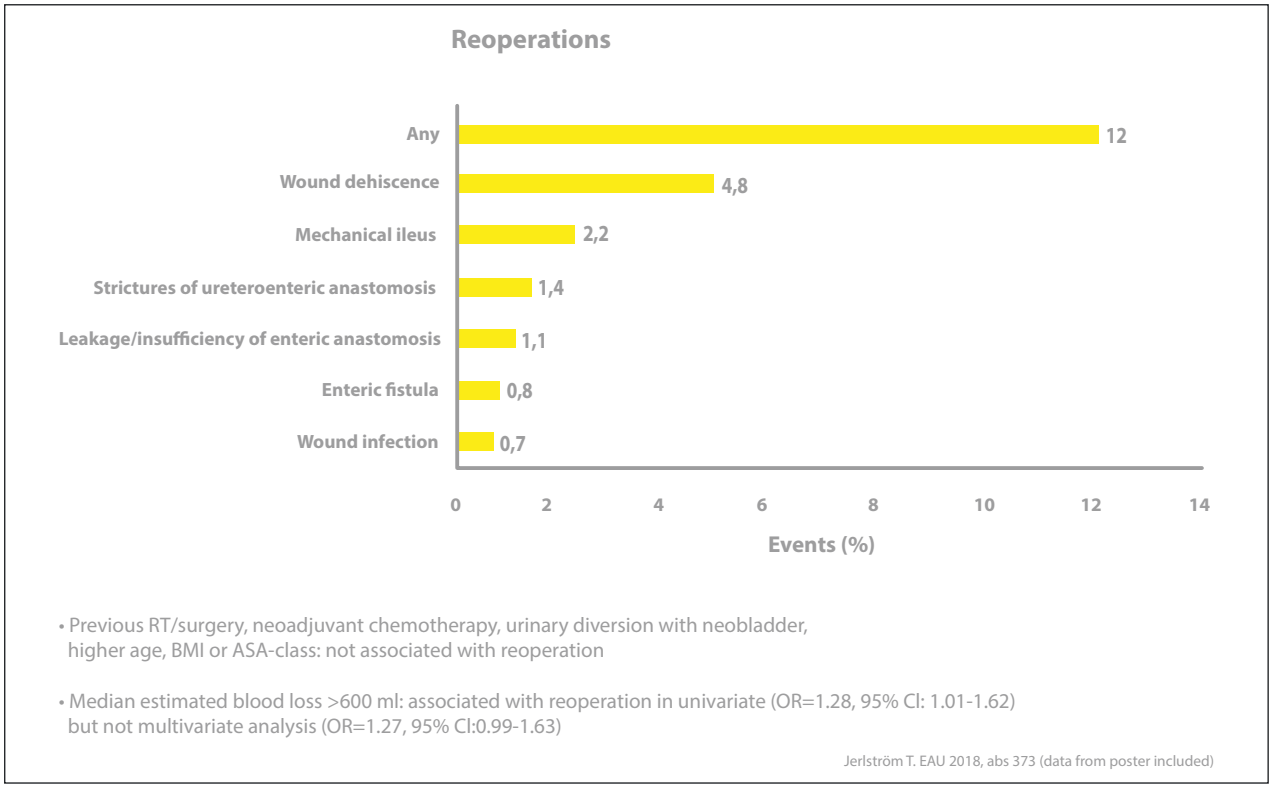
Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

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

SE/ADC/1217/0013 jan 2018

Takeda ONCOLOGY
Takeda Pharma AB, Björnstigen 87, P.O Box 3131, 169 03 Solna,
tel 08-731 28 00, fax 08-765 98 96, www.takeda.com

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



Figur 2.

FÖRSÖKER HITTA URINTEST

Om vi sedan följer urinens flöde hamnar vi ett steg ner i kroppen i blåsan. Vad gäller blåscancer kunde man snabbt urskilja en trend i att man försöker hitta urintest som gör cystoskopi överflödigt i många kliniska fall. Det första av två exempel är den så kallade HEMAturia-studien där man i en prospektiv multicenterstudie på 968 patienter med hematuri (blandat mikroskopisk och makroskopisk) kunde visa en sensitivitet på 88 procent och ett negativt prediktivt värde på 98 procent! (Van Kessel K. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1003).

Slutsatsen att testet verkar klart för klinisk implementering är därför helt logisk. Xpert, ett mRNA-baserat urintest för att följa redan diagnostiserad blåscancer, är kanske mer tveksamt. Med en sensitivitet på 50 procent, en specificitet på 79 procent, ett positivt prediktivt värde på 44 procent och ett negativt prediktivt värde på 83 procent känns det inte riktigt som att teset är helt färdigt för klinisk implementering (D'Elia C. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1005).

Den svenska nationalsporten av kvalitetsregistrering firade triumfer även i år. Malmström et al kunde dels visa att överlevnaden för patienter med blåscancer i Sverige har förbättrats avsevärt under perioden 1997 till 2016. Trots att incidensen har ökat med 40 procent under perioden har mortaliteten stått still på cirka 7/100 000 invånare och den stadie-specifika överlevnaden har ökat för både icke muskelinvasiv och muskelinvasiv blåscancer, oavsett ålder och kön (Malmström PU. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e596). I ett annat arbete från det svenska kvalitetsregistret kunde Jerlström et al visa att ca 12 procent av de patienter som genomgår cystektomi i Sverige reopereras inom 90 dagar. Orsakerna för reoperation varierade stort (Fig. 2) men ingen specifik orsak till reopertionerna kunde identifieras (Jerlström T. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e373).

Ett spännande koncept för att minska risken för postoperativt urinläckage framförallt nattetid efter orthotopt blåssubstitution kunde också redovisas. Zaharan et al kunde, i en prospektiv randomiserad studie, visa att Tolterodine dagligen kunde minska nattligt läckage signifikant både på kort sikt och fortfarande efter 79 månaders medianuppföljning (Zahran M. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e702). Då biverkningarna av Tolterodine är få bör det vara ett förstahandsmedel att pröva i de fall där orthotop substitution är en möjlighet.

MPMRT + RIKTADE BIOPSIER

Vad gäller prostatacancer var ett av de viktigaste arbetena att ta med sig inte ett abstract, utan en publicerad artikel i NEJM. Under stort pådrag presenterades den så kallade PRECISION-studien (NCT02380027) samtidigt som den publicerades online i NEJM. Kasivisvanathan et al kan i en prospektivt randomiserad "non-inferiority"-studie visa att mpMRT + riktade biopsier mot förändringar graderade till PIRADS 3–5 inte var sämre än 10–12 systematiska biopsier. Vidare kunde man visa att man hittade fler män med kliniskt signifikant prostatacancer och betydligt färre med insignifikant tumör med hjälp av betydligt färre biopsier och med betydligt färre komplikationer inom de första 30 dagarna (Kasivisvanathan V. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1225).

Att mpMRT + riktade biopsier är en del av framtiden är således solklart, men hur ska vi ta de biopsierna? Ska vi fusionera MRT-bilderna med ultraljudet i maskinen, ska vi

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Onkologi i Sverige som bläddrerbar 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 första-sidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som bläddrerbar 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

kognitivt fusionera bilderna i vårt eget huvud eller ska vi ta biopsierna direkt i MRT-maskinen utan någon fusion med andra bildmodaliteter? I de två rapporter från den prospektivt randomiserade FUTURE-studien, där 231 patienter randomiserats mellan dessa tre metoder för riktad biopsering kunde man inte se någon fördel med någon av de olika metoderna. Det talar ju starkt mot breddinförande av dyra fusionsapparater inom urologin och för kognitiv fusion (Wegelin O. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e484)(Exterkate L. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e624). Dock måste det påtalas att studien hittills är kraftigt ”under powered” med endast knappt 80 patienter i varje arm. Erfarenheten hos den urolog som ska utföra de kognitiva biopsierna är också sannolikt mycket viktig.

”En annan het trend inom prostatacancer är så klart PSMA-pet. Tyvärr famlar vi fortfarande i mörker vad gäller hur och när undersökningsmetoden ska användas.”

BEHÖVER FORTSÄTTA FÖLJAS

Vad som händer med män med PSA <10 som biopserats benignt i första omgången av en screening kunde Arnsrud Godtman et al visa från långtidsuppföljningen av Göteborgs screeningstudie 1. Efter mer än 20 års uppföljning kunde man visa att även om dessa män hade en låg risk att dö av prostatacancer under uppföljningen så diagnostiserades trots allt en ganska stor andel med prostatacancer under uppföljningstiden vilket talar för att dessa män klart behöver fortsätta följas (Arnsrud Godtman R. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e61). Detta motsäger flera tidigare studier med mer begränsad uppföljningstid.

Lymfkörtelutrymningens (ePLND) vara eller inte vara har debatterats länge utan att någon evidens för något annat än bättre staging av tumörerna har kunnat visats till ePLNDs fördel. På nackdelssidan finns en kraftigt ökad risk för komplikationer i form av blodpropp, lymfocele, lymfsvullnad etc. Resultaten från en stor jämförande multicenterstudie på 10 695 patienter som genomgått ePLND eller inte kunde inte heller den här gången visa någon fördel för ePLND vad gäller risk för PC-recidiv (Preisser F. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e826). Intressant nog kunde Abdollah et al visa, i en stor amerikansk cohortstudie, att adjuvant strålbenadling för patienter med körtelpositiv sjukdom efter radikal prostatektomi var klart fördelaktigt för män med 1–2 positiva körtlar, GS 7 och ≥pT3b och för män med 3–4 positiva körtlar oavsett övrig patologi (Abdollah F. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e1151). Tyvärr framgår det inte av abstractet vad man strålat så det återstår väl att vänta på den slutgiltiga publikationen innan vi kan helt värdera studiens meritvärde i klinisk praxis.

En annan het trend inom PC är så klart PSMA-pet. Tyvärr famlar vi fortfarande i mörker vad gäller hur och när undersökningsmetoden ska användas. De få studier som redovisades vid EAU lyser inte upp mörkret till den grad man skulle önska, men Abufaraj et al visar, i en liten prospektiv studie (n=65) av 68Ga-PSMA PET-CT/MRI + superutvidgad lymfkörtelutrymning på män med PSA-recidiv efter radikal prostatektomi , att både positivt och negativt prediktivt värde är högt (PPV = 92–100 procent; NPV = 86–100 %procent). Det största bekymret i studien är att median-PSA i studien är 1,4 ng/ml, vilket ju är alltför högt för att vi verkligen ska tro att vi kan bota patienterna i alla fall (Abufaraj M. Eur Urol Suppl 2018;17(2):e405). Vad gäller PSMA-pet är inte sista ordet sagt och mycket mer forskning behöver göras innan det kan införas som rutinundersökning i svensk sjukvård.

Vad gäller kastrationsresistent prostatacancer fortsätter nog utvecklingen av nya preparat, men framförallt fortsätter indikationsutvidgningen av de befintliga preparaten, som går från klarhet till klarhet. I en interimanalys av PROSPER-studien, en prospektivt randomiserad studie av män med M0 CRPC som randomiserats mellan placebo + ADT och Enzalutamid + ADT, kunde man visa att tiden till PSA-progression förlängdes kraftigt i behandlingsarmen. Om den effekten kommer att avspegla förlängd tid till kliniskt relevant progression är för tidigt att säga, men resultaten är spännande för den här patientgruppen som idag inte har någon bra behandling i väntan på metastaserad sjukdom.

Så, med den avslutningen hoppas jag att några av de individuella träd som växte i EAU-skogen har kunnat identifierats. Väl mött i det uroonkologiska Sverige framöver.

NEJM-REFERENSEN:

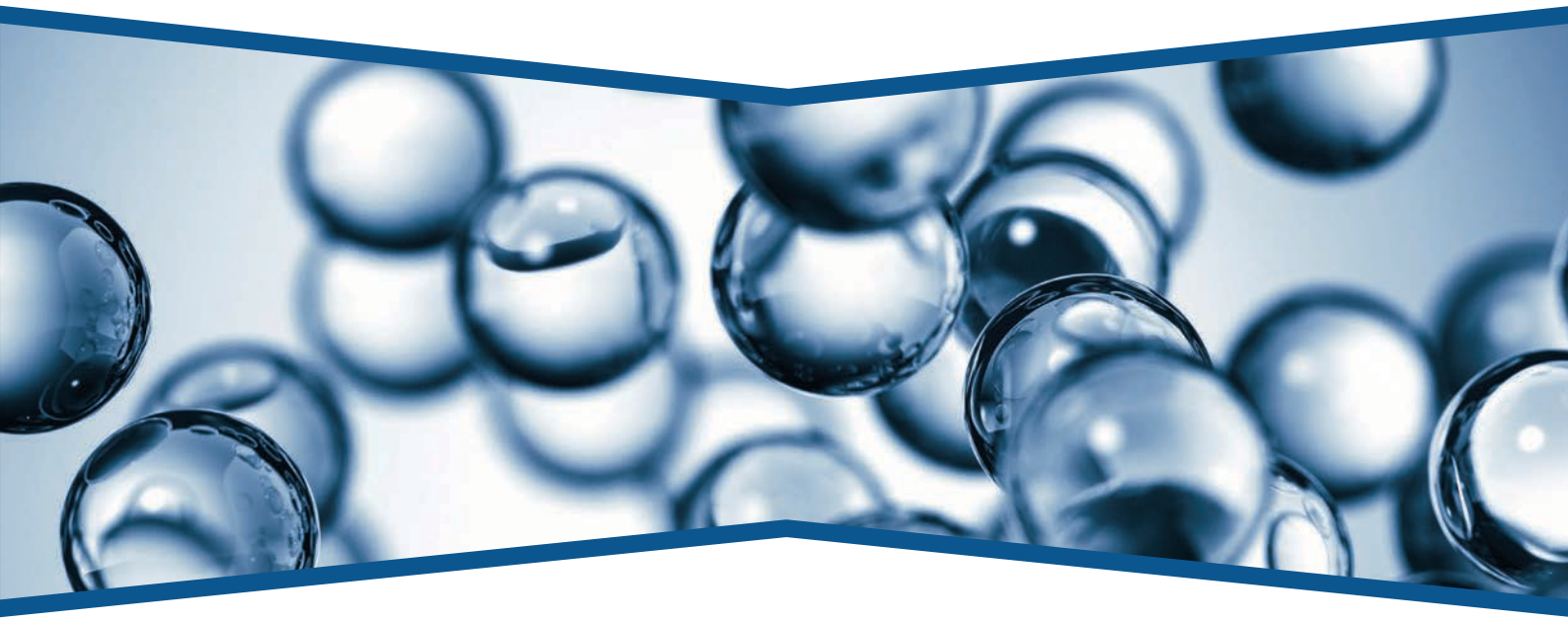
MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators.
N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993. Epub 2018 Mar 18.

JOHAN STRANNE, DOCENT OCH UROLOG, GÖTEBORGS UNIVERSITET OCH SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, JOHAN.STRANNE@GU.SE

KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI, 11 – 12 OKTOBER 2018

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



Stockholm Waterfront, Klara Hotell och Konferens Nils Ericsons Plan 4 Stockholm

PÅ PROGRAMMET

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

Sista anmälningsdag: 28 september 2018

FÖRELÄSARE

Rolf Kiessling, *senior professor, institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

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

Lisa Westberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

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

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

Tanja Lövgren, *forskare, Karolinska Institutet*

FRÅGOR

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

Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.COM/SE MAJ 2018 ONCSE18NP02084

INBJUDAN TILL EN VETENSKAPLIG UPPSUMMERING OM IMMUNONKOLOGI

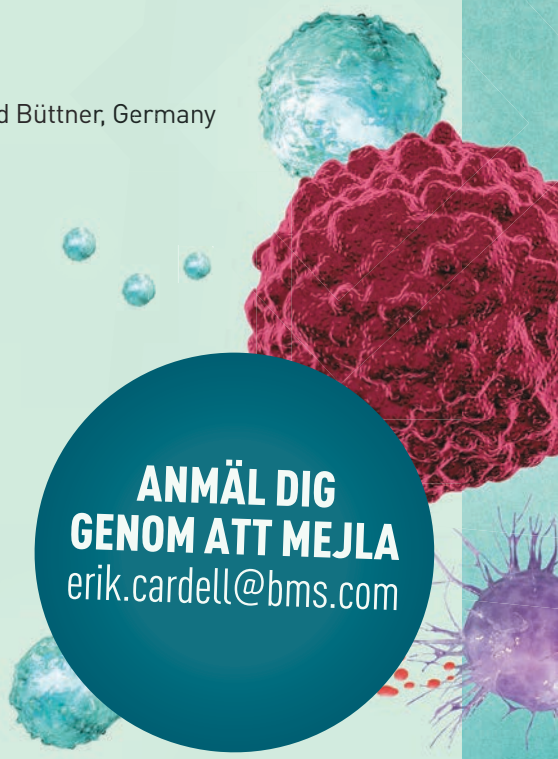
State of the Art Immuno Oncology

CLARION HOTEL ARLANDA AIRPORT
29 NOVEMBER 2018, 09:00–17:00

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

AGENDA 29 NOVEMBER, CLARION HOTEL ARLANDA AIRPORT

09:00 **Registration and coffee**
09:30 **Introduction to the meeting**
Moderators: Simon Ekman, Ulrika Harmenberg, Lars Ny
09:45 **The role of pathology within Immuno Oncology** Professor Reinard Büttner, Germany
11:00 **Learnings, challenges and highlights within IO-treatment**
• **Melanoma** Professor Jeffrey Weber, USA
11:45 **Patient cases melanoma** Professor Jeffrey Weber
12:15 **Lunch**
13:00 **Learnings, challenges and highlights within IO-treatment**
• **Lung cancer** Professor Christian Grohé, Germany
13:45 **Patient cases lung cancer** Professor Christian Grohé
14:15 **Learnings, challenges and highlights within IO-treatment**
• **RCC/Urothelial cancer** Professor Bernard Escudier, France
15:00 **Patient cases RCC/Urothelial cancer** Professor Bernard Escudier
15:30 **"Meet the experts" Interactive session** All
17:00 **Wrap up/Close**



ANMÄL DIG GENOM ATT MEJLA
erik.cardell@bms.com

Med vänliga hälsningar,
Bristol-Myers Squibb

SIMON EKMAN

ULRIKA HARMENBERG

LARS NY

REINARD BÜTTNER

JEFFREY WEBER

CHRISTIAN GROHÉ

BERNARD ESCUDIER

Bristol-Myers Squibb
WWW.BMS.COM/SE JUNI 2018 1506SE18PR03869

BMS IO Webinar
Webbföreläsningar om immunoterapi
Bristol-Myers Squibb

ORAL BEHANDLING VID RELAPS AV MULTIPELT MYELOM[1]

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA* [2,3]

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren[1]

En behandling som kan tas hemma[1]

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex: †[1]
  - ~6 månaders förlängd PFS för hela studiepopulationen (20,6 vs 14,7 mån, HR 0,74, P=0,01)
  - ~12 månaders förlängd PFS för högriskpatienter (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad. ‡[1]
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar. §[4]
- En kapsel en gång i veckan. ᵖ[1]

NINLARO®▼
ixazomib kapslar

***Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom** †len = lenalidomid, dex = dexametason ‡1,9 mån för placebo+len+dex.[1] §47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.[2] ᵖDoseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.[1]

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se **2.** www.tlv.se **3.** www.janusinfo.se **4.** Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

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

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2.3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lägst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttalet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Begränsad subvention: Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 12 december 2017. Takeda Pharma AB, Björnstigen 87, 169 03 Solna, 08-7312800, www.takeda.se.

Takeda ONCOLOGY Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00. www.takeda.se

SE/IXA/0518/0033

NOW APPROVED FOR FIRST-LINE ADVANCED EGFRm NSCLC

FIRST-LINE TAGRISSO® (osimertinib)

18.9 vs 10.2

months median PFS

for the EGFR TKI comparator arm* (*P*<0.0001) in the FLAURA study[1,2]

HR=0.46 (95% CI, 0.37-0.57)

PFS

TAGRISSO delivered an 18.9 months median PFS vs 10.2 months for the EGFR TKI comparator arm[1,2]

- HR=0.46 (95% CI: 0.37, 0.57; *P*<0.0001)

CNS

TAGRISSO demonstrated a consistent PFS benefit across all prespecified subgroups, including in patients with or without CNS metastases[1]

OS

Overall survival favoured TAGRISSO vs the EGFR TKI comparator arm at the interim OS analysis[1]

- HR=0.63 (95% CI: 0.45, 0.88; *P*=NS) at 25% maturity

NS=not significant.

TAGRISSO IS INDICATED FOR:

- the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.
- the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.

1. TAGRISSO (osimertinib) SPC 2018; www.fass.se. **2.** Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.

*EGFR TKI comparator arm: gefitinib/erlotinib

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

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

Indikation: Tagrisso är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation samt behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC. Behandling med TAGRISSO ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

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

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

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

Förmån: Tagrisso som används för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med EGFR T790M-mutation ingår i högkostnadsskyddet. Ingår ej för indikation för första linjens behandling.

Senaste översyn av Produktresumén 2018-06-07

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

AstraZeneca

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • www.astrazeneca.se

TAGRISSO® osimertinib

SE-3799