Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

ICKE-OPERABEL LUNGCANCER:
NY KUNSKAP FÖRÄNDRAR BEHANDLING

SSG 40 ÅR
– fyllig rapport från Bergen

GENOMBROTT kring sarkom

HON BYGGDE UPP
NYTT TÄNK KRING VÅRDEN I **ARVIKA**

Glioblastom:
Förlängd överlevnad med elektriska fält

Barnleukemi:
Största studien av proteiner

nr 4-19

TLV-beslut: IBRANCE® (palbociklib) ingår i förmånssystemet utan begränsning.[1]

IBRANCE®
palbociklib

IBRANCE har i kombination visat mPFS >2 år* till kvinnor med lokalt avancerat eller spridd bröstcancer[2,3]

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).

*mPFS 24,8 månader (CI 22,1–kan ej beräknas) vs 14,5 månader (CI 12,9–17,1) för letrozol + placebo, hazard ratio 0,576 (CI 0,46–0,72) p<0,000001 (ensidigt), i en randomiserad fas III studie med HR+/HER- postmenopausala kvinnor inte tidigare behandlade för mBC. mBC = spridd bröstcancer, mPFS = median progressionsfri överlevnad, HR+/HER2- = hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ, 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 2018-07.** 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.

1. TLV beslut www.tlv.se **2.** IBRANCE SmPC **3.** Finn RS, Martin M, Rugo HS, et. Al Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-1936

PP-IBR-SWE-0227, Nov-2018

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

Pfizer

redaktörens rader

Kurativt och palliativt – hand i hand i Arvika

Höstens första nummer av Onkologi i Sverige inleder vi med en rapport från Arvika i västra Värmland. Där har överläkare Susann Plate, kirurg och specialist i palliativ medicin, byggt upp en enhet som erbjuder både kurativ och palliativ behandling för regionens cytostatikapatienter. Verksamheten, som är sjuksköterskeledd, lovordas för att den garanterar den viktiga kontinuiteten för patienterna. Det än så länge ovanliga teamet består av läkare, certifierade cytostatikasjuksköterskor och en fysioterapeut. Följ med till Jösse härad på sidorna 40–48!

Läkaren och medicinjournalisten Anders Nystrand gör i den här utgåvan också en ambitiös state of the art-genomgång av behandlingsläget när det gäller den svåra hjärntumören glioblastom. Han har intervjuat två av landets ledande experter på hjärntumörer, Roger Henriksson, senior professor vid institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet, och Sara Kinhult, överläkare vid Skånes universitetssjukhus. Båda konstaterar att det under 2000-talet ändå skett väsentliga framsteg som förlängt överlevnaden och förbättrat livskvaliteten för patienterna. På sidorna 52–64 beskrivs bland annat en ny behandlingsmetod med elektriska fält (TTFields, tumour treating fields) som introducerats och godkänts. Samtidigt pågår en rad fas III-studier med bland annat olika immunterapeutiska metoder.

Missa inte heller den största studien av proteiner i barnleukemi på sidan 30 och ny kunskap om behandling av icke-operabel lungcancer på sidorna 12–21.

Självklart bjuder vi även på kunskap från flera vetenskapliga möten. Nyheter från ASCO återfinns med början på sidan 76, och 40-årsjubilerande SSG:s uppskattade möte i Bergen refereras på sidorna 66–74. Ett fylligt referat från årets Kicki Waller-möte finner du på sidorna 82–90.

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

Med hopp om intressant och lärorik läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Johanna Svensson

redaktionsråd

Ulla Olsson Strömberg
Docent och överläkare i hematologi, medicinskt ledningsansvarig vid KFUE, 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 7 500 exemplar

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER[1,2*]

NYA DATA

- Kisqali är den enda CDK4/6-hämmare som i kombination med aromatashämmare visar **signifikant längre totalöverlevnad** vid HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer.[1]
- Bröstcancerstudien MONALEESA-7 visar **30 % minskad risk för död** hos patienter behandlade med Kisqali tillsammans med en aromatashämmare jämfört med enbart aromatashämmare (HR=0,699; 95% CI, [0,501–0,976]).[1*]

***För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**
HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.

Referens: 1. Seock-Ah Im, et al. Overall Survival ith Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. NEJM, June 4, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1903765. **2.** Hurvitz S, Seock-Ah I, Yen-Shen L et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2− advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at the 2019 ASCO Meeting, June 1, 2019, Abstract# LBA 1008v.

KISQALI (RIBOCIKLIB)
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 400 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 31 juli 2019. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket eller direkt till Novartis på safety.se@novartis.com eller elektroniskt via https://psi.novartis.com

KISQALI® ribociklib NOVARTIS

SE1908719969

innehåll

Barnleukemi

Största analysen av proteiner i ALL 30
Kajsa Paulsson

Cancerläkemedel

Så kan doseringen förbättra effekten 36
Alan Fotoohi

Sarkom

Okänd interaktion bakom genombrott 22
Malin Lindén, Christoffer Vannas

Hjärntumörer

Nya möjligheter mot glioblastom 52
Anders Nystrand

Nordiskt samarbete

Fylligt referat från SSG-möte i Bergen 66
Elisabet Lidbrink med flera

Lungcancer

Mini-review: Ny kunskap kan förändra behandling 12
Michael Bergqvist med flera

ASCO 2019

Med immunterapi mot förbättrad överlevnad 76
Michael Bergqvist, Lisa Villabona

Klinikreportage

Arvika imponerar – unikt arbetssätt 40
Evelyn Pesikan, Johanna Svensson

Bröstcancer

Kunskapsspäckat program på Kicki Waller-mötet 2019 82
Hanna Fredholm, Anne Andersson

Stipendium

Incyte Nordic Grant 91

Utbildning

Immuno Oncology Seminar 92

Precision Medicine Breastcancer 93

Lymfatiska Maligniteter 94

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Verzenios®
abemaciklib

- En CDK4 & 6 hämmare med kontinuerlig dosering utan uppehåll i behandling[1]
- Indicerat för behandling av kvinnor med HR$^+$, HER2$^-$ MBC[1]
  - i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant

Indikation

Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

Verzenios® (abemaciklib) ingår nu i högkostnadsskyddet

Minimiinformation Sverige HCP

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

Verzenios (abemaciklib) L01XE50, Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg

Indikationer: Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: De vanligaste biverkningarna är diarré, infektioner, neutropeni, anemi, trötthet, illamående, kräkningar och nedsatt aptit. Venös tromboembolism har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt.

Datum för översyn av produktresumén: 2018-11-02

För ytterligare information och priser se www.fass.se

Rx (F)

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

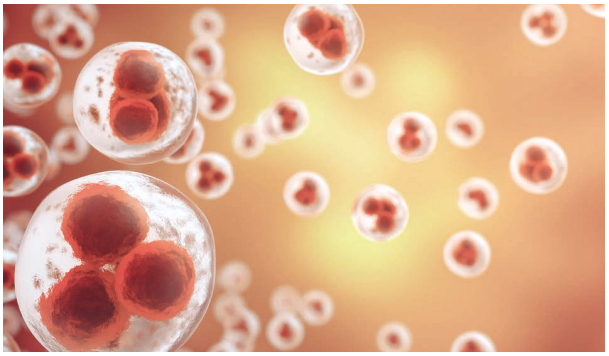
Referens:

1. Verzenios (abemaciklib) SPC.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0022 08/19

Lilly



Nyupptäckta signalsamband

Varje år får drygt 1 300 personer i Sverige diagnosen hjärntumör. Nu har ett internationellt samarbete bestående av forskare vid universitet i Wales, USA och Uppsala upptäckt målmolekyler som kan leda till nya behandlingsmetoder mot hjärntumörer.

Glioblastom är en dödlig form av hjärntumör där den dåliga prognosen beror på att tumören är resistent mot behandling och har en förmåga att invadera den friska hjärnan.

– Tumörens aggressiva beteende beror på så kallade cancerstamceller, det vill säga cancerceller som när de delar sig driver tumörens tillväxt och gör att cancern sprider sig i kroppen. Om vi kan förstå hur cancerstamcellerna fungerar kan vi rikta in oss på just dessa, något som vi tror kan leda till utvecklingen av effektivare behandlingar, säger Florian Siebzehnrubl vid Cardiff University, som lett studien.

Forskarna ville ta reda på vilka signaler som gör att cancerstamcellerna i hjärnan kan fortsätta att ge upphov till nya cancerceller och varför de är resistenta mot dagens behandlingar. Molekylerna som de identifierade kallas ADAMDEC1 och FGFR1 och är proteiner som skickas ut från cancerstamcellerna för att kommunicera med andra celler i omgivningen. Proteinerna bidrar till att hålla cancerstamcellerna friska så att de kan fortsätta att dela sig och utöka tumören.

Källa: Uppsala universitet

Metastaserande magcancer: Positivt besked från CHMP

Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) får positivt utlåtande från CHMP i EU för patienter med tidigare behandlad metastaserande magcancer.

Det positiva utlåtandet avser trifluridin/tipiracil som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer, inklusive adenocarcinom i gastroesofageala övergången, som tidigare fått minst två systemiska behandlingsregimer för avancerad sjukdom. CHMPs utlåtande kommer nu att skickas till Europakommissionen för godkännande av beslutet.

I Europa drabbas årligen omkring 130 000 individer av magcancer och av dessa beräknas 40 procent utveckla metastaserad sjukdom. För patienter med avancerad eller metastaserad sjukdom är behandlingsalternativen begränsade och ofta palliativa.

– Patienter med metastaserad magcancer har endast ett fåtal behandlingsalternativ, och det är därför av största vikt att nya behandlingar blir tillgängliga, säger professor Josep Tabernero, verksamhetschef vid avdelningen för medicinsk onkologi vid Vall d'Hebron University Hospital i Barcelona och chef för Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Fas III-studien TAGS visade att Lonsurf var effektivt och tolerabelt för dessa patienter och att behandlingen medförde flera månaders betydelsefull förlängning av livet för patienterna.

Källa: Servier

Barncancerfonden: EU-uppdrag till forskningschef

Barncancerfondens forskningschef Kerstin Sollerbrant blir ledamot i Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för avancerade terapier. För Barncancerfonden innebär det en ytterligare möjlighet att påverka utvecklingen av nya behandlingar för barn med cancer.

Barncancerfonden har en nollvision – alla barn ska överleva cancer. För att nå visionen krävs samverkan på internationell nivå så att barn med cancer ska få tillgång till nya mediciner och behandlingar. Där spelar europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, en viktig roll. Myndigheten har som sitt främsta uppdrag att godkänna nya läkemedel i EU. Nu står det klart att Barncancerfondens forskningschef, Kerstin Sollerbrant, tar plats som ledamot i EMA:s kommitté för avancerade terapier.

– Det känns fantastiskt roligt att få bli en del av EMAs viktiga arbete. För att fler barn ska botas från sin cancersjukdom och dessutom leva sitt liv utan sena biverkningar krävs helt nya typer av avancerade behandlingar, och jag ser fram emot att få lyfta barnperspektivet på europeisk nivå, säger Kerstin Sollerbrant.

Kerstin Sollerbrant är ordinarie ledamot från och med 1 juli 2019 och är invald på tre år.

Källa: Barncancerfonden

Center of Excellence för äggstockscancer

Europeiska föreningen för gynekologisk cancer, European Society of Gynaecological Oncolgy (ESGO) har ackrediterat patientflödet gynekologisk cancer vid Karolinska Universitetssjukhuset som ett Center of Excellence som är den högsta nivån som beviljas.

– Ackrediteringen betyder att vi är nu är ett av cirka 10 sjukhus i Europa och det första i Sverige som fått denna ackreditering, så vi är naturligtvis mycket glada, säger patientflödeschef Henrik Falconer på Karolinska Universitetssjukhuset. Jag är stolt över alla våra medarbetare som tack vare hög yrkeskunskap och kvalitet i vården har mött alla de krav och kriterier som krävs för denna ackreditering.

I Sverige insjuknar cirka 700 kvinnor i äggstockscancer varje år. Medelåldern för de insjuknade är omkring 70 år. Många diagnostiseras i sent stadium och prognosen för 5-årsöverlevnad är ca 50 procent. I väntan på förbättrade metoder för tidig upptäckt är hög kirurgisk kompetens den viktigaste faktorn för prognosen.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

PAMORELIN®

för patienter med spridd prostatacancer genom hela behandlingsresan

FINNS I
1, 3 & 6
MÅNADERS BEREDNING

- Pamorelin® är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer
- Pamorelin® ger bibehållen sänkt testosteronnivå under 20 ng/dl hos **>90%** av patienterna oavsett beredning.

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Indikation: 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 är indicerat för adjuvant behandling i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare vid hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, hos kvinnor med hög risk för återfall som är konstaterat premenopausala efter avslutad kemoterapi. Pamorelin 3,75 mg är också indicerat för behandling av central pubertas praecox för flickor före 8 års ålder och för pojkar före 10 års ålder samt vid 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. Varningar: 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. Bröstcancer: För att uppnå adekvat ovariell funktionshämning hos premenopausala kvinnor, bör behandling med triptorelin ges under minst 6-8 veckor före insättandet av en aromatashämmare. Patienter som avbrutit sin triptorelinbehandling bör också avbryta sin behandling med aromatashämmare inom en månad efter den sista triptorelininjektionen. Hyperglykemi och diabetes rapporterades som vanliga biverkningar för både triptorelin i kombination med exemestan och i kombination med tamoxifen. Det finns risk för muskuloskeletal påverkan (inklusive ledsmärta eller muskuloskeletal smärta) när triptorelin används i kombination med aromatashämmare eller tamoxifen. 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 2018-09-21 (3,75 mg) och 2018-07-10 (11,25 mg och 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista.

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

TRI-SE-000075

IPSEN
Innovation for patient care

Pamorelin®
triptorelin

Studie: Fler cancerfall bland kvinnor med svår sömnapné

Gruppen kvinnor med svår sömnapné tycks ha förhöjd risk att drabbas av cancer, visar en aktuell studie. Något orsakssamband påvisas inte, men länken mellan nattlig syrebrist hos kvinnor och större cancerrisk är ändå tydlig.

– Det är rimligt att anta att sömnapné är en riskfaktor för cancer, eller att båda sjukdomarna har gemensamma riskfaktorer som exempelvis övervikt. Däremot är det mindre sannolikt att cancer leder till sömnapné, konstaterar Ludger Grote, professor och överläkare inom sömnmedicin, samt sisteförfattare till studien.

Forskningen, publicerad i European Respiratory Journal, bygger på analyser av registeruppgifter om totalt cirka 20 000 vuxna patienter med sömnapné, som finns samlade i en europeisk databas. Omkring två procent av dem hade också en cancerdiagnos.

Hög ålder var som väntat förknippat med högre cancerrisk, men när materialet justerats för ålder, kön, BMI, rökning och alkoholintag framkom ändå att sämre syreintag nattetid kunde kopplas till högre cancerfrekvens. Kopplingen gällde främst kvinnor, hos män var sambandet svagare.

– Våra resultat talar för två- till trefaldigt ökad risk för cancer bland kvinnor med mer uttalad sömnapné. Det går inte säkert att säga vilka orsaker som finns bakom sambandet mellan sömnapné och cancersjukdom, men indikationen gör att vi måste fördjupa studierna, säger Ludger Grote.

Källa: Sahlgrenska Akademin

Statiner kan förebygga levercancer

Fettlösliga statiner kan förebygga levercancer och minskar dödligheten hos patienter med virushepatit. Det visar en studie av forskare vid bland annat Karolinska Institutet som publiceras i Annals of Internal Medicine.

Kronisk virushepatit (hepatit B och C) är svåra tillstånd med ökad risk för levercancer. Hepatit B kan idag behandlas och hepatit C kan botas, men det saknas behandling som kan förebygga levercancer hos personer vars lever skadats av hepatit.

På senare år har forskare kommit att intressera sig för om statiner, som sänker kolesterolnivåerna och främst används för att förebygga hjärtkärlsjukdom, också kan förebygga levercancer. Statiner är antingen fettlösliga (lipofila) eller vattenlösliga (hydrofila), men det har varit oklart vilken roll denna skillnad spelar för en eventuell cancerförebyggande effekt.

I den aktuella studien identifierades mer än 63 000 patienter med kronisk hepatit B och C. Bland dessa använde 8 334 patienter statiner, varav 6 554 använde fettlösliga statiner (till exempel atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin) och 1 780 använde vattenlösliga statiner (till exempel pravastatin, rosuvastatin).

Under 10 års uppföljning utvecklades levercancer hos 3,3 procent av patienterna med fettlösliga statiner jämfört med 8,1 procent hos patienter utan statiner. Med hänsyn till andra faktorer motsvarade detta en 44 procent lägre risk för levercancer. Patienter med fettlösliga statiner hade också en lägre dödlighet efter tio år än patienter som aldrig använt statiner.

Källa: Karolinska Institutet

Fler erbjuds immunterapi

För cancerpatienter ses immunterapi alltmer som den fjärde hörnstenen i behandlingsarsenalen vid sidan av kirurgi, strålbehandling och cytostatika. På Akademiska sjukhuset pågår sedan våren 2018 en studie där ett virus används som bärare av immunstimulerande gener. Målgruppen är patienter med icke opererbar cancer med ursprung i bukspottskörtel, tjock- samt ändtarm, gallgångar eller äggstockar.

– Förhoppningen är att behandlingen ska visa sig effektiv, utan att medföra svåra biverkningar, och därmed kan registreras som läkemedel för klinisk användning, säger Gustav Ullenhag, överläkare och docent på cancerkliniken, Akademiska sjukhuset och forskare i translationell immunterapi vid Uppsala universitet.

Forskarna använder ett så kallat onkolytiskt virus, som bär med sig gener för immunstimulerande ämnen, och injiceras upprepade gånger i tumören. Detta leder till att cancerceller sprängs sönder och stimulerar immunförsvaret att angripa cancern, förhoppningsvis även metastaser som inte injicerats. Studien sponsras av Lokon Pharma AB som utvecklat viruset i samarbete med adjungerad professor Angelica Loskogs forskargrupp vid Uppsala universitet.

Studien inleddes våren 2018 och beräknas pågå fram till 2021. Totalt kommer över 40 patienter att delta, samtliga har avancerad (icke operabel) cancer med ursprung i bukspottskörtel, gallvägar, tjock/ändtarm eller äggstockar. Den immunstimulerande genterapin ges som komplement till den cytostatikabehandling de annars skulle ha fått.

– Tidigare har vi utvärderat säkerheten. I höst inleds Fas II, som innebär att alla patienter får den dos som bedömts bäst och att vi utvärderar hur effektiv cancerbehandlingen är, säger Gustav Ullenhag.

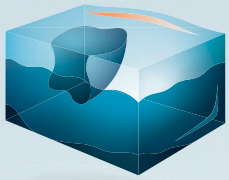
Deltagarna i studien får sammanlagt åtta injektioner varannan vecka i metastaser. Injektionerna ges ultraljudsvägledt av radiologerna. Effekten mäts med hjälp av röntgenundersökningar, men forskarna undersöker även immunologiska svar i både blod och metastaser.

Källa: Akademiska sjukhuset

NY INDIKATION

NT-RÅDET REKOMMENDERAR

adjuvant behandling av malignt melanom



NT-rådets rekommendation till landstingen är:
att OPDIVO bör införas som ett behandlingsalternativ för adjuvant behandling av melanom.

Bedömning av plats i terapin av Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)

- *OPDIVO för adjuvant behandling av melanom minskar risken för återfall. Patienter med stadium IIIB-IIID samt IV bör erbjudas behandling. För patienter med stadium IIIA kan behandling övervägas. NT-rådet hänvisar till nationella vårdprogramgruppen.*

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy 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 med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande 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 Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo 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 graft-versushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo 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 produkt-resumé: 27 maj 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se MAJ 2019 1506SE1903486

OPDIVO® (nivolumab)

MINI-REVIEW:

Så kan ny kunskap förändra behandling av icke-operabel LUNGCANCER

Behandlingen av patienter med lokaliserad icke-operabel lungcancer har under flera år resulterat i modesta överlevnadssiffror. Denna mini-review syftar till att belysa aktuell kunskapsnivå avseende kurativt syftande radiokemoterapi för ovanstående patientgrupp samt de data avseende konsolideringsterapi med durvalumab som nu håller på att revolutionera behandlingsalgoritmen för dessa patienter. Det skriver överläkare **Michael Bergqvist**, Gävle sjukhus, i samarbete med **Simon Ekman**, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, specialistläkare **Georg Holgersson**, Akademiska sjukhuset, och **Stefan Bergström**, överläkare vid Gävle sjukhus.

Lungcancer och lungcancerbehandling är nutidshistoria. År 1912 publicerade Adler *et al* sin rapport ”Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi” som är en sammanställning av de för världen då kända 374 lungcancerfallen[1]. Tyvärr har utvecklingen gått åt fel håll och i Sverige rapporterade Socialstyrelsen 2017 att 1 925 män och 2 156 kvinnor insjuknat i lungcancer och att antalet dödsfall i lungcancer samma år var 1 870 för män samt 1 933 för kvinnor[2]. Lungcancer indelas histologiskt i icke-småcellig lungcancer som utgör cirka 85 procent av alla lungcancerfall och resterande del utgörs främst av småcellig lungcancer. Skivepitelcancer samt adenocarcinom utgör de största histopatologiska subgrupperna inom icke-småcellig lungcancer. Under senare år har det skett ett skifte där gruppen adenocarcinom har ökat i antal medan motsvarande andel patienter med skivepitelcancer har minskat[3]. Behandlingen av icke-småcellig lungcancer är multimodal men generellt anses patienter med ett gott allmäntillstånd och operabel tumör vara aktuella för kirurgisk intervention och adjuvant cytostatikabehandling vid patologiskt tumörstadium IB-III. Patienter med avancerad sjukdom (tidigare stadium IIIB-IV) anses generellt vara fall för palliativa insatser[4] där tidigare främst cytostatikabehandling samt palliativ strålbehandling varit dominerande behandlingar, men där nu de tumörbiologiska framstegen med målriktade behandlingar och immunterapi rejält har förändrat den kliniska vardagen inom lungcancervården med förbättrad överlevnad för patienterna. Idag är femårsöverlevnaden i lungcancer i Sve-

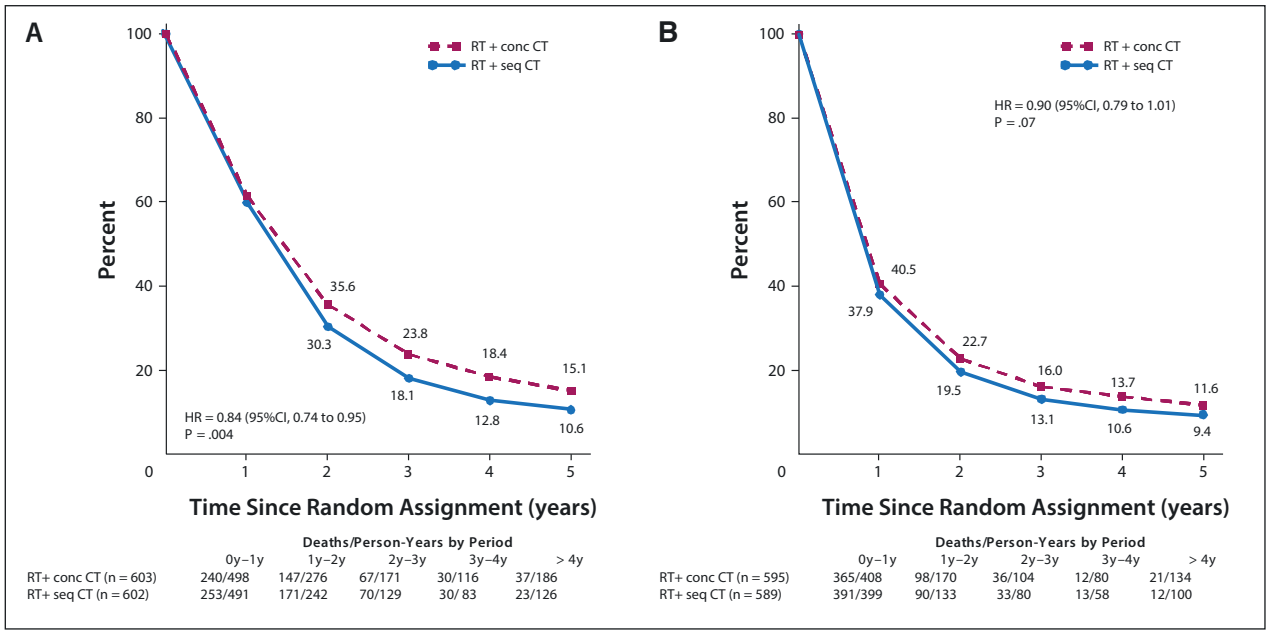


Fig 1A; Generell överlevnad.

Fig 1B; Sjukdomsspecifik överlevnad.

rige 17 procent för män och 24 procent för kvinnor (data från Socialstyrelsen 2016)[2].

Andelen patienter med lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer (stadium IIIA-IIIC) utgör cirka 25–30 procent av alla diagnostiserade lungcancerfall årligen[5]. Behandlingen för denna grupp är divergerande om man jämför mellan olika länder (men även inom länder). Generellt anses att om dessa patienter inte kan opereras så är de aktuella för kurativt syftande radiokemoterapi och denna behandlingsmodalitet har utgjort standardbehandling för denna patientgrupp under ett flertal år[6]. Trots detta är överlevnaden efter fem år mycket modest och enligt Auperins meta-analys från 2010 enbart 15 procent[7]. Behovet av förbättring är sålunda uppenbart och ett flertal studier har under 2010-talet initierats i linje med etableringen av maintenance-behandling vid avancerad icke-småcellig lungcancer. Avsikten med denna mini-review är att åskådliggöra det aktuella kunskapsläget för behandling av inoperabel stadium III icke-småcellig lungcancer men framförallt att belysa bakgrunden till aktuell behandlingsalgoritm och nu tillgängliga studier, studier som med stor sannolikhet kommer att förändra hur vi behandlar våra patienter i vardagen.

STRÅLDOS OCH FRAKTIONERING

År 1987 presenterade Perez et al en studie där man strålbehandlade patienter med dagliga två Gy's fraktioner och undersökte tre olika slutdoser på 40, 50 respektive 60 Gy. De visade att treårsöverlevnaden var sex procent för de patienter som behandlades med 40 Gy, 10 procent efter 50 Gy och 15 procent efter 60 Gy samt att de patienter som behandlades med 60 Gy hade en signifikant förbättrad lokal kontroll i jämförelse med de patienter som erhöll 40 Gy[8]. Strålbehandlingstekniken var under 1990-talet tvådimensionell vilket resulterade i en hel del toxicitet. Under senare delen av 1990-talet introducerades tredimensionell konform strålbehandling som sedan följdes av intensitetsmodulerad RT (IMRT) vilket ytterligare har reducerat exponeringen av höga stråldoser till omgivande normal vävnad och följaktligen minskat toxiciteten[9].

Den förbättrade strålbehandlingstekniken resulterade i nya studier i vilka man prövade att öka slutdosen. Den mest kända av dessa är RTOG 0617 i vilken författarna randomiserade patienter med stadium III till veckovis behandling med karboplatin och paklitaxel med en daglig stråldos av två Gy och efter avslutad strålbehandling erhöll patienterna två konsoliderande behandlingar med cytostatika. Studiens mål var att undersöka om 74 Gy resulterade i en förbättrad överlevnad vid jämförelse med kontrollarmens 60 Gy. Dessutom inkluderade studien randomisering avseende tillägg av EGFR-antikroppen cetuximab. RTOG 0617 visade att det förelåg en försämrad överlevnad för de patienter som erhöll 74 Gy i slutdos (i median 19,5 mån) medan motsvarande överlevnad för de patienter som erhöll 60 Gy var 28,7 mån (p=0,0007; HR 1,56; 95 % CI: 1,19–2,06)[10]. Ett flertal mindre studier har undersökt om en doseskalering kan resultera i en förbättrad lokal kontroll och överlevnad, dock med divergerande resultat[11,12]. En av dem var en svensk randomiserad fas II-studie som avbröts i förtid på grund av ökad toxicitet vid doskeskalering. Baserat på den fortsatta tekniska utvecklingen av strålteknikер samt dosplanering kommer sannolikt slutdosen i framtiden att kunna ökas, men i nuläget har bland annat ESMO (European Society for Medical Oncology) definierat att kurativt syftande stråldos skall vara > 60 Gy och att "slutdos >66 Gy är ej rekommenderat utanför kliniska studier"[13]. Tolkningen av dessa data skiljer sig dock åt mellan olika länder och i det svenska vårdprogrammet definieras 60 Gy som en inadekvat stråldos och rekommendation föreligger om en slutdos på 68-70 Gy men att slutdoser >70 Gy ses som experimentella och ej skall administreras utanför kliniska studier[4].

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp, eller av icke-skivepiteltyp som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD
FÖR PATIENTER MED LUNGCANCER[1]

KEYTRUDA rekommenderas av NT-rådet[2]

KEYTRUDA är den enda PD-1/PD-L1-hämmaren som är rekommenderad av NT-rådet i första linjen **i kombination med kemoterapi**

» KEYTRUDA i kombination med kemoterapi REKOMMENDERAS OAVSETT PD-L1-UTTRYCK[2]

Referenser: 1. KEYTRUDA SPC 03/2019. 2. NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-29
▼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 03/2019
Indikationer - lungcancer: • KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. • KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, 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 användning av pembrolizumab i kombination med kemoterapi för patienter med NSCLC är de observerade biverknings-frekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna
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
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2019 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00008 april 20119

MSD ONKOLOGI

STRÅLNING I KOMBINATION MED CYTOSTATIKA

De första studierna som belyste vinsten av kombinationsbehandling med cytostatika och extern strålbehandling började publiceras under 1970/80-talet, men den första studien (meta-analysen) som fick genomslag publicerades 1995. I denna studie där 3 033 patienter var inkluderade från 22 studier påvisades en signifikant minskning av dödligheten med tillägget av kemoterapi till strålbehandlingen. Studien inkluderade ett flertal olika cytostatika-kombinationer men de patienter som behandlades med cisplatin-baserad cytostatika uppvisade en minskad risk för död med fyra procent efter två års uppföljning och två procent efter fem års uppföljning[14].

SEKVENTIELL ELLER KONKOMITANT RADIOKEMOTERAPI

Ett flertal olika studier har genomförts där man har undersökt överlevnad samt toxicitet avseende sekventiell radiokemoterapi alternativt konkomitant radiokemoterapi. Med sekventiell behandling åsyftas cytostatika som ges separat i förhållande till radioterapin, så kallad sekventiell radiokemoterapi. Med konkomitant radiokemoterapi administreras cytostatikabehandling samtidigt som radioterapin. Den första meta-analysen som belyste denna frågeställning publicerades 2010 av Auperin *et al*[7]. Studierna i analysen var uppbyggda för att undersöka sekventiell cytostatikabehandling som i denna meta-analys inkluderade behandling före start av strålbehandlingen respektive efter genomförd strålbehandling eller konkomitant radiokemoterapi. Cisplatin utgjorde basen i cytostatikabehandlingarna och median uppföljningstid var sex år. Totalt 1 205 patienter inkluderades från sex kliniska studier.

Konklusionen var att konkomitant radiokemoterapi resulterade i en förlängd överlevnad vid jämförelse med sekventiell radiokemoterapi (HR 0,84; 95 % CI; 0,74 – 0,95; P = 0,004) samt även sjukdomsspecifik överlevnad (HR 0,77; 95 % CI; 0.62 - 0.95; P = 0,01, Figur 1).

När det gäller vetenskaplig stringens har meta-analyserna från Cochrane-institutet haft ett stort inflytande på klinisk praxis. I meta-analysen från 2010 konkluderar O´Rourke *et al*[6] att konkomitant radiokemoterapi uppvisar en absolut överlevnadsfördel på 10 procent vid två år i jämförelse med sekventiell radiokemoterapi. Avseende uppdaterade studier påvisar dessa även samma mönster, det vill säga att konkomitant radiokemoterapi är att föredra framför sekventiell radiokemoterapi och överlevnaden från nyligen publicerade studier påvisar en medianöverlevnad för denna patientgrupp som sträcker sig från 21 till 26 månader[15,16]. Avseende svenska riktlinjer är rekommendationerna från Socialstyrelsen för patienter med lokalt avancerad icke småcellig lungcancer som inte går att operera, att dessa ska erbjudas konkomitant radiokemoterapi (prioritet 3)[17]. Samma rekommendation ges även i nationella vårdprogrammet för lungcancer.

KONSOLIDERINGSBEHANDLING

2013 publicerade Tsujino et al en meta-analys i vilken samtliga tillgängliga konsolideringsstudier efter kurativt syftande radiokemoterapi som publicerats fram till 31 december 2011 medräknades. Totalt 41 studier inkluderades i meta-analysen och av dessa var sju randomiserade fas III-studier. Analysen visade att det inte förelåg någon statistisk signifikant skillnad mellan de patienter som erhöll konsolideringscytostatika (CCT+) efter kurativt syftande radiokemoterapi i jämförelse med de som ej erhöll konsolideringsterapi med cytostatika (CCT-) HR=0,94 (95 % CI; 0,81−1,09; p = 0,40) (19,0 mån; 95 % CI; 17,3−21,0) vs CCT− (17,9 mån; 95 % CI; 16,1−19,9)[18]. Tabell 1 visar aktuella studier där konsolideringsbehandling vs ej har undersökts.

Bradley et al. presenterade RTOG 0617 i vilken tillägget av cetuximab men även en ökad total stråldos studerades. I studien randomiserades patienter enligt 60 Gy, 74 Gy, 60 Gy och cetuximab alternativt 74 Gy och cetuximab. Samtliga patienter behandlades med veckovis konkomitant paklitaxel 45 mg/m2 och karboplatin (AUC 2) samt erhöll två veckor efter avslutad radiokemoterapi två cykler av konsolideringscytostatika i form av paklitaxel (200 mg/m^2) och

Författare	Konsolidering	Median OS	p-värde
Hanna *et al.*	Docetaxel 75 mg/m^2 3 cykler d21 vs ingen konsolidering	Konsolidering 21,2 mån vs 23,2 mån	p=0,88
Flentje *et al.*	Cisplatin 80 mg/m^2 d1, vinorelbin 60-80 mg/m^2 d1,8., 3 cykler d21	konsolidering 20,8 mån vs 18,5 mån	p=0,87
Ahn *et al.*	Cisplatin 35 mg/m^2 d1,8; docetaxel 35 mg/m^2 d1, 8, 3 cykler	konsolidering 21,8 vs 20,6 mån	p=0,87
Kelly *et al.*	Docetaxel 75 mg/m^2., 3 cykler och därefter randomiserades patienterna till gefitinib 250 mg dagligen under 5 år alt ej	Gefitinib 23 mån vs 35 mån placebo	

Tabell 1.

karboplatin (AUC 6). Patienter som randomiserades till cetuximab erhöll 400 mg/m^2 (initial behandling) följt av veckodoser med 250 mg/m^2 och denna dosering fortsatte under konsolideringsbehandlingen. Totalt inkluderades 544 patienter men studien påvisade att tillägget av konsolideringsbehandling ej förbättrade överlevnaden[10].

KONSOLIDERING MED IMMUNTERAPI

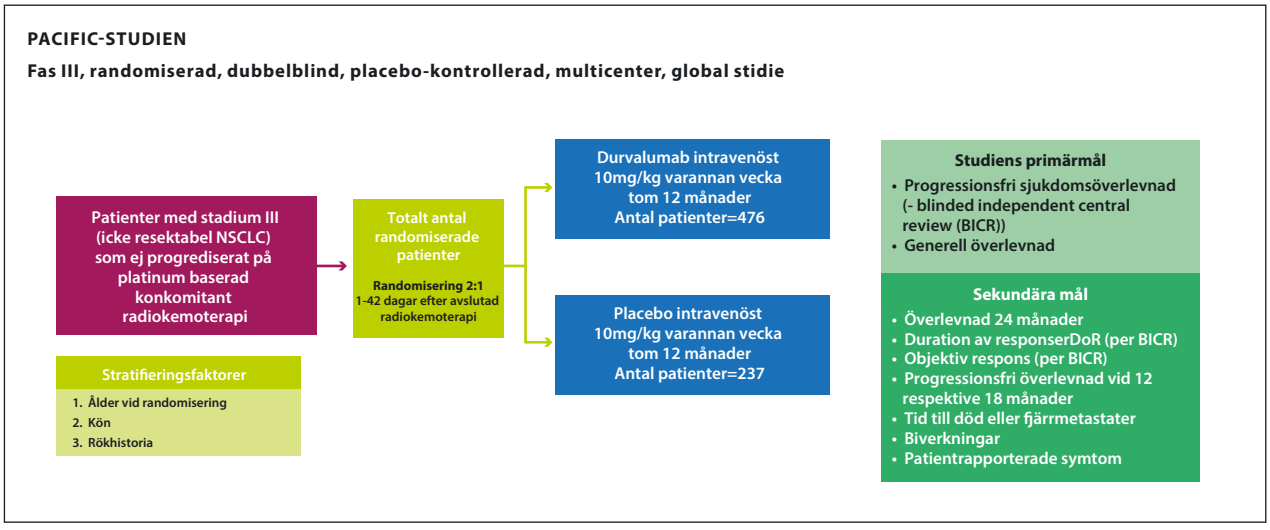
Immunterapi har de senaste åren successivt förändrat det sätt som vi behandlar patienter med lungcancer. En av de faktorer som har varit av intresse för att berättiga konsoliderande behandling med immunterapi efter kurativt syftande strålbehandling har varit den så kallade abskopala effekten. Abskopal effekt innebär i korthet att hos patienter med multipla metastaser kan tumörreduktion ske hos metastaser som ligger utanför det primära strålbehandlingsfältet (ab=från ; scopus=mål) och detta fenomen beskrevs redan 1953 av Mole et *al*[9]. Traditionellt har strålbehandling ansetts kunna försämra immunsystemet då leukocyter per definition är strålkänsliga, men ett flertal studier har påvisat att strålbehandling kan inducera en ökad ”mognad” av antigen-presenterande celler via inflammationsmedierade kaskader och överuttrycka antigener (sekundärt till tumöravdödande effekt) vilket sammantaget resulterar i ett ökat immunsvar[20].

Sekundärt till ovan initierades mindre studier avseende detta för cancerpatienter och för lungcancerpatienter presenterades 2014 den första större studien i vilken tillägget av immunterapi (som konsolidering) presenterades. I denna studie studerades tillägget med tecemotide (L-BLP25) efter kurativt syftande radiokemoterapi. Tecemotide är utvecklat för att inducera ett cellulärt immunsvar mot cancerceller som uttrycker MUC1. MUC1 är ett glykoprotein-antigen som är överuttryckt hos bland annat patienter med lungcancer. I studien inkluderades 1 513 patienter och av dessa randomiserades 1 006 till behandling med tecemotide. Radiokemoterapins upplägg var något divergerande och 65 procent av patienterna genomgick konkomitant radiokemoterapi medan motsvarande 35 procent fick sekventiell behandling; dock randomiserat 1:1 mellan bägge studiearmar. För att kunna inkluderas i studien krävdes initiering av behandling inom 4–12 veckor efter avslutad strålbehandling och radiologisk bekräftelse av stabil sjukdom alternativt respons. Av initialt inkluderade 1 513 patienter erhöll 829 patienter behandling med tecemotide och 410 patienter randomiserades till placebo. Överlevnadsanalysen påvisade att patienterna som behandlats med tecemotide uppvisade en medianöverlevnad på 25,6 månader medan motsvarande för placebo var 22,3 månader (HR =0,88, 95 % CI; 0,75–1,03; p=0123)[21].

Under maj månad 2014 initierades PACIFIC-studien i 236 länder globalt. Totalt inkluderades 983 patienter i studien och av dessa uppfyllde 713 patienter inklusionskriterierna och randomiserades enligt 2:1 förhållande, vilket medförde att 473 patienter fick behandling med PD-L1-hämmaren durvalumab och 236 erhöll placebo.

Studiepopulationen utgjordes av patienter som genomgått konkomitant radiokemoterapi och planerats initiera behandling med konsoliderande durvalumab inom 42 dagar efter avslutad konkomitant radiokemoterapi. Avseende definitionen kurativt syftande strålbehandling uppvisar resultatet från studien att majoriteten av patienterna behandlades till en slutdos av ≥54 Gy - ≤66 Gy (>90 procent av patienterna) men studien rapporterar även att tre patienter behandlats med en slutdos av <54 Gy och 49 patienter med en slutdos >66 Gy - ≤74 Gy. Den senare slutdosen följer de svenska riktlinjerna och resultatet från studien bekräftar den heterogenitet som ses avseende definitionen av kurativt syftande stråldoser. Under den konkomitanta radiokemoterapin skulle patienterna genomgå två cykler med platinumbaserad dubblettbehandling. I studien erhöll sålunda 55,9 procent en cisplatinbaserad dubblettbehandling medan 41,8 procent erhöll karboplatinbaserad dubblett. Av de 902 patienter som genomgick initial radiokemoterapi behandlades 191 patienter med induktionsbehandling med cytostatika före initiering av den konkomitanta radiokemoterapin.

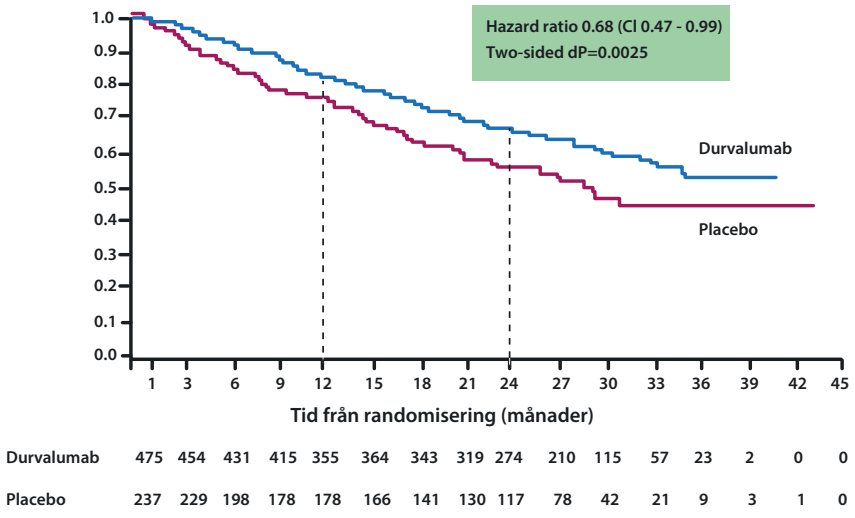
Behovet av induktionsbehandling är intressant ur flera perspektiv. I Sverige använder vi oss av en induktionsbe-



Figur 2.

ÖVERLEVNAD

	Antalet händelser	Median OS (95% CI) months	12-mån OS (95% CI) %	24-mån OS (95% CI) %
Durvalumab	183/476	NR	83.1	66.3 (61.7 - 70.4)
Placebo	116/237	28.7 (22.9 - NR)	75.3 (69.2 - 80.4)	55.6 (48.9 - 61.8)



Figur 3.

handling med främst cisplatinbaserad dubblett som administreras till patienterna under den tid som strålbehandlingen planeras och patienterna genomgår sedan två cykler med cisplatinbaserad dubblett under strålbehandlingen. Detta koncept bygger på de studier som den Svenska Lungcancerstudiegruppen (SLUSG) har genomfört[22,23] och följer sålunda det upplägg som PACIFIC-studien använde (Figur 2).

Kliniskt intressant att notera är att för att kunna erhålla konsolideringsbehandlingen definierade inklusionskriterierna att patienterna skulle ha ett gott allmäntillstånd (PS 0 alt 1) samt ej påvisa progression efter avslutad konkomitant radiokemoterapi. I studien skedde radiologisk utvärdering inom 42 dagar efter avslutad radiokemoterapi och därefter var åttonde vecka under första året (alternativt till progress), samt under år två och framöver var 12:e vecka. Utvärdering radiologiskt utgjordes av datortomografi (CT) alternativt magnetresonanstomografi (MRT) och respons värderades enligt RECIST 1:1-kriterierna. Studien tillät inklusion upp till 42 dagar efter avslutad strålbehandling för att möjliggöra för patienter som utvecklat toxicitet att återhämta sig före inklusion i studien, men trots detta var det 225 patienter av de 983 patienterna som inkluderades i studien som ej uppfyllde inklusionskriterierna för randomisering. Sannolikt progredierade en hel del av dessa patienter före avslutande av primärbehandlingen och såvitt undertecknade vet så var CT/MRT hjärna alternativt PET-undersökning inför beslut av kurativt syftande radiokemoterapi ej obligatoriskt. Patienter med blandad icke-småcellig lungcancerhistologi tilläts inklusion och av de 476 patienter som kom att behandlas med konsoliderande durvalumab hade 224 patienter skivepitelcancer. Avseendet toxicitet (inkluderande pneumonit i samband med strålbehandling) stipulerade inklusionskriterierna att CTCAE ≥grad 2 resulterade i exklusion vilket innebar att patienter med <CTCAE grad 2-pneumonit var inkluderbara i studien (såvida de ej stod på kortisonbehandling).

Baslinjedata avseende studiepopulationen visar att kurativt syftande radiokemoterapi resulterade i komplett respons hos 16 patienter, partiell respons hos 349 patienter samt 338 patienter med stabil sjukdom.

Totalt behandlades 473 patienter med durvalumab och 236 patienter erhöll placebo. Median uppföljningstid var 25,2 månader och vid progress genomgick 41 procent i studiearmen efterföljande behandlingar (second-line) medan motsvarande siffra för kontrollarmen var 54 procent.

Durvalumab påvisade en signifikant förbättrad totalöverlevnad vid jämförelse med kontrollarmen (HR 0,68, CI; 0,469–0,997; P=0,00251)(Figur 3). Andelen patienter som erhöll komplett respons alternativt partiell respons var 30 procent i durvalumab-armen och 17,9 procent i placeboarmen (baserat på utvärderingsröntgen vid inklusion i studien).

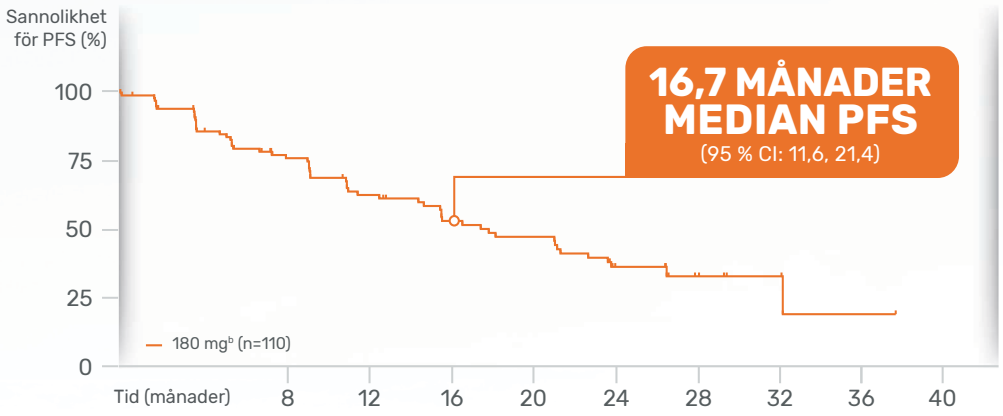
INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN

NY ALK-HÄMMARE

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare har behandlats med krizotinib.[1]

16,7 MÅNADERS PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD[1,2]



56 % av patienterna svarade på behandlingen[1]

67 % av patienterna med hjärnmetastaser vid baseline hade ett intrakraniellt behandlingssvar[1]

En tablett **en gång per dag,** med eller utan mat[1]

Ytterligare resultat: Den totala överlevnaden var 34,1 månader i median (CI: 27,7-NR) för patienter behandlade med 180 mg. I den tvåarmade registreringsgrundande ALTA-studien behandlades 222 patienter med 180 mg eller 90 mg dagligen. ALTA-studien var inte designad för att möjliggöra statistisk jämförelse mellan de olika doserna.[3]

Referenser: 1. Alunbrig Produktresumé www.fass.se. **2.** Huber RM, et al. J Clin Oncol 2018:36(suppl) (abstract 384). **3.** Kim DW, et al. J Clin Oncol 35:2490-2498.

▼ 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.

ALUNBRIG (brigatinib) tablett, L01XE43, Rx, F.
FARMAKOLOGISK GRUPP: Proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig finns i tre styrkor som innehåller 30 mg, 90 mg och 180 mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1–2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig. **FÖRPACKNING:** Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförslutning, förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Ingår i läkemedelsförmånen from 181214. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé 18 december 2018.

SE/ALU/1118/0021

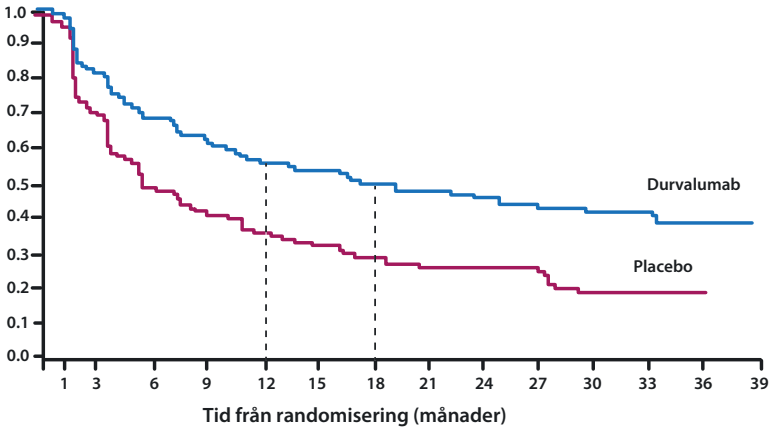
Takeda

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

ALUNBRIG®
BRIGATINIB

PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD

	Antalet händelser	Median OS (95% CI) months	12-mån OS (95% CI) %	24-mån OS (95% CI) %
Durvalumab	243/476	17.2 (13.1-23.9)	66.7 (50.9-60.2)	49.6 (44.6-64.2)
Placebo	173/237	5.6 (4.6 -7.7)	34.4 (28.2 - 40.7)	26.7 (20.9 - 32.9)



Durvalumab	475	377	352	365	213	155	153	143	115	83	43	23	0	0
Placebo	237	153	156	86	67	55	46	39	32	24	10	5	0	0

Figur 4.

För samtliga kliniska parametrar förelåg en fördel för behandling med durvalumab. Av specifikt intresse kan nämnas att patienter som initierade behandling med konsolideringsterapin inom 14 dagar efter strålbehandlingen föreföll ha en överlevnadsfördel. Orsaken till detta är något oklar, men dessa patienter kan möjligtvis ha haft ett bättre allmäntillstånd och mindre toxicitet jämfört med den övriga studiegruppen, men man kan inte heller utesluta att den abskopala effekten kan vara mer uttalad ju tidigare man initierar behandling.

Progressionsfri överlevnad påvisade en median på 17,2 månader för studiearmen och 5,6 månader för kontrollarmen (HR 0,53; 95 % CI; 0,41–0,63) (Figur 4).

Gällande toxicitet rapporterade Antonia et al. att studiegruppen uppvisade 30,5 procent grad 3/4 adverse events (AE) av alla orsaker medan kontrollarmen uppvisade 26,1 procent. Andelen CTCAE grad ≥3 pneumoniter (stråL- eller behandlingsorsakad) utgjorde 1,9 procent i behandlingsarmen medan motsvarande siffra för placeboarmen var 1,6 procent.

PD-L1 (PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1)-UTTRYCK

I studieprotokollet nämns att tillgång till tumörmaterial för analys ej är ett explicit krav för inklusion i PACIFIC-studien men trots detta insamlades 371 tumörklossar (av totala antalet patienter, 713) för analys av PD-L1-uttryck. Problematiken med PD-L1-uttryck är mångfacetterad men i aktuell studie analyserades uttrycket före det att strålbehandlingen initierades och sålunda kan man ej veta vilket uttrycket var i samband med att studien initierades (efter strålbehandlingen). Dessutom föreligger en tumörheterogenitet vilket ytterligare kan påverka resultatet. Baserat på en empirisk cut-off nivå ≥25 % alt ≤25 % i PD-L1-uttryck genomfördes överlevnadsanalyser som påvisade en fördel med behandling med durvalumab oavsett ovanstående. Inför godkännande i Europa begärde Committee for Medicinal Products for Human Use ytterligare analyser avseende uttrycket av PD-L1. I dessa nya analyser, baserat på de 148 tumörklossar som påvisade ≤1 % PD-L1-uttryck, såg man inte någon överlevnadsfördel för de patienter som uttryckte ≤1 % PD-L1 (HR=1,36; 95 % CI; 0,79–2,32), varför indikationen för behandling med durvalumab i Europa begränsades till patienter med PD-L1-uttryck ≥1 %, motsvarande krav föreligger ej i USA eller Japan.

SAMMANFATTNING

Behandling med konkomitant radiokemoterapi är en etablerad behandling för patienter med icke operabelt stadium III av icke-småcellig lungcancer. Durvalumab som konsolidering till radiokemoterapi för patienter med NSCLC stadium III kommer att öka behovet av samordning avseende radiologisk utvärdering efter strålbehandling samt initiering av behandling inom stipulerade 42 dagar hos patienter med gott allmäntillstånd samt ≥1 % PD-L1- uttryck. För dessa patienter får numera durvalumab anses vara standardbehandling.

REFERENSER

1. I., A. Primary malignant growths of the lungs and bronchi. Longmans, Green, and Company New York: (1912).

2. Socialstyrelsen. Cancer i Siffror 2018.

3. Janssen-Heijnen, M. L. & Coebergh, J. W. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 41, 245-258 (2003).

4. https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/

5. Morgensztern, D., Ng, S. H., Gao, F. & Govindan, R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 5, 29-33, doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5920c (2010).

6. O'Rourke, N., Roque, I. F. M., Farre Bernado, N. & Macbeth, F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews, CD002140, doi:10.1002/14651858.CD002140.pub3 (2010).

7. Auperin, A. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28, 2181-2190, doi:10.1200/jco.2009.26.2543 (2010).

8. Perez, C. A. et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 59, 1874-1881 (1987).

9. Grills, I. S. et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics 57, 875-890 (2003).

10. Bradley, J. D. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The Lancet. Oncology 16, 187-199, doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0 (2015).

11. Hallqvist, A. et al. Dose escalation to 84 Gy with concurrent chemotherapy in stage III NSCLC appears excessively toxic: Results from a prematurely terminated randomized phase II trial. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 122, 180-186, doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.020 (2018).

12. Guckenberger, M. Radiotherapy dose escalation in locally advanced NSCLC - The limits of conventional radiochemotherapy. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 126, 208-209, doi:10.1016/j.lungcan.2018.11.015 (2018).

13. Postmus, P. E. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 28, iv1-iv21, doi:10.1093/annonc/mdx222 (2017).

14. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ (Clinical research ed.) 311, 899-909 (1995).

15. Govindan, R. et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29, 3120-3125, doi:10.1200/jco.2010.33.4979 (2011).

16. Hanna, N. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26, 5755-5760, doi:10.1200/jco.2008.17.7840 (2008).

17. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för lungcancervård.

18. Tsujino, K. et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 8, 1181-1189, doi:10.1097/JTO.0b013e3182988348 (2013).

19. Mole, R. H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? The British journal of radiology 26, 234-241, doi:10.1259/0007-1285-26-305-234 (1953).

20. Kalbasi, A., June, C. H., Haas, N. & Vapiwala, N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. The Journal of clinical investigation 123, 2756-2763, doi:10.1172/JCI69219 (2013).

21. Butts, C. et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 15, 59-68, doi:10.1016/S1470-2045(13)70510-2 (2014).

22. Baumann, P. et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 27, 3290-3296, doi:10.1200/jco.2008.21.5681 (2009).

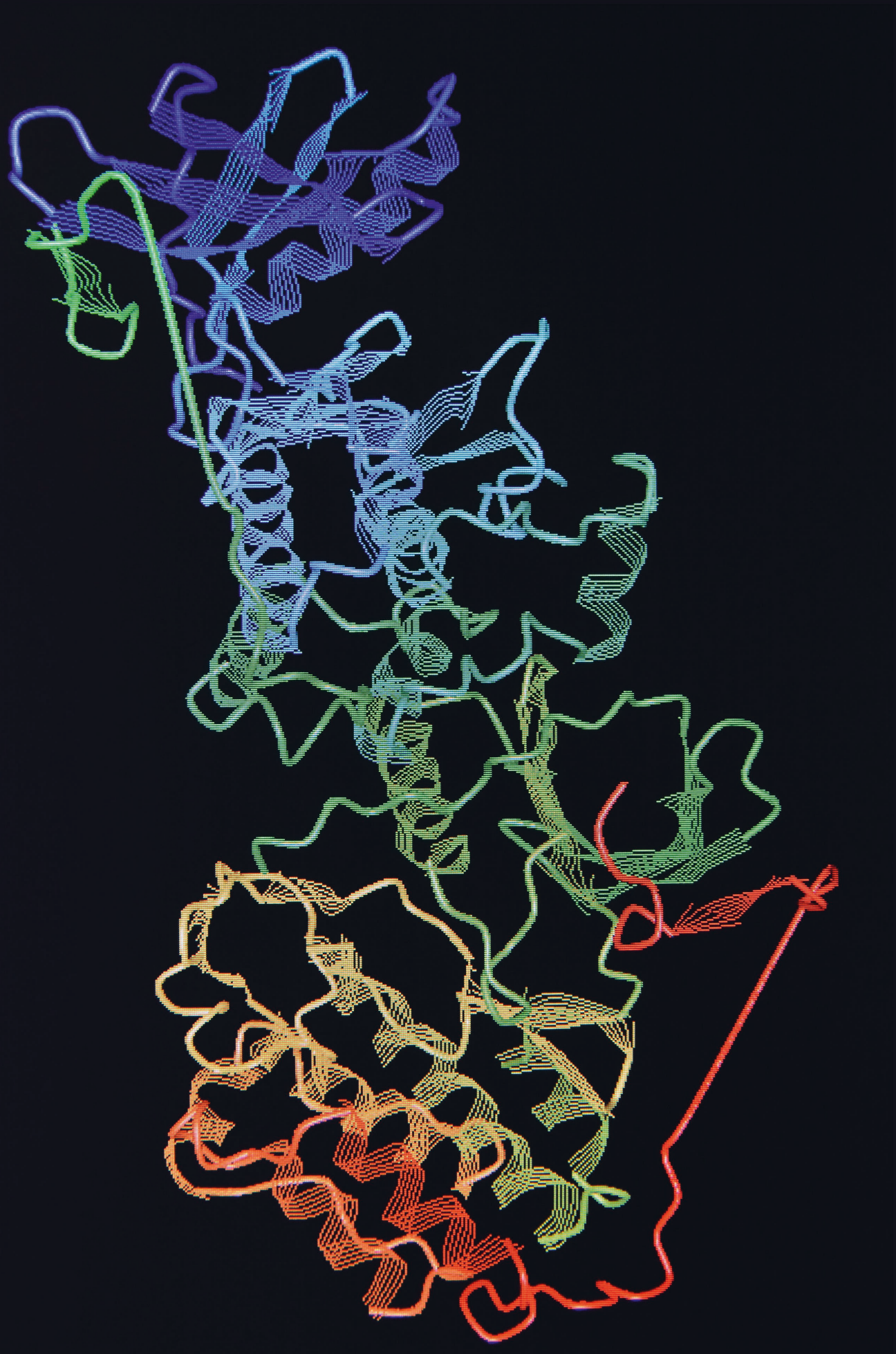
23. Hallqvist, A. et al. Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite--a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 71, 166-172, doi:10.1016/j.lungcan.2010.05.011 (2011).

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

SIMON EKMAN, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET SAMT ÖVERLÄKARE VID TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SIMON.EKMAN@KI.SE

GEORG HOLGERSSON MD, PHD, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET SAMT SPECIALISTLÄKARE VID SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, VO TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, GEORG.HOLGERSSON@AKADEMISKA.SE

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



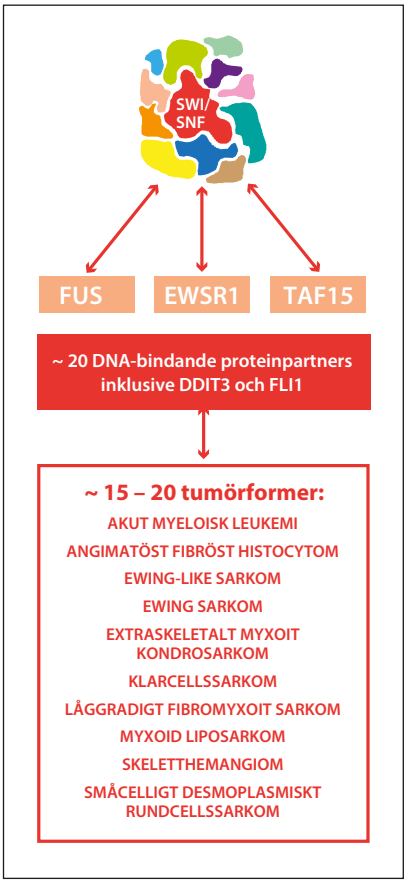
Okänd interaktion bakom genombrott i förståelsen av hur **vissa sarkom** uppstår

Uppkomsten av vissa cancersjukdomar inom gruppen sarkom är kopplad till en hittills okänd interaktion mellan olika proteiner. Fynden som presenteras öppnar för möjligheten att på sikt kunna pröva nya behandlingar mot dessa former av sarkom. Det skriver forskarna **Malin Lindén** och **Christoffer Vannas** vid Göteborgs universitet i en sammanfattning av de nya fynden.

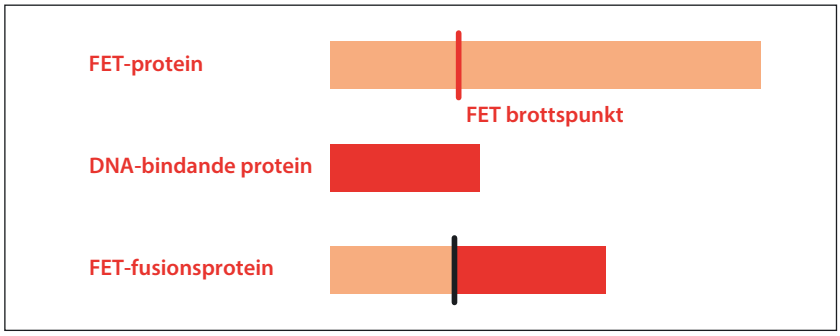
Sarkom är ett samlingsbegrepp för tumörsjukdomar som uppstår i kroppens skelett och stödjevävnad. De är förhållandevis ovanliga med en årlig incidens på ungefär 400 patienter i Sverige, vilket utgör lite mindre än en procent av den totala årliga cancerincidensen (*Cancer i siffror*, 2018). Av alla nydiagnostiserade sarkom utgår tre fjärdedelar ur skelett och en fjärdedel från mjukdelar som till exempel muskler, bindväv och fett. Nomenklaturen för sarkom baseras på den vävnad tumören utgår från, där till exempel tumörer med ursprung från skelett kallas för osteosarkom och tumörer med fettvävsliknade utseende kallas för liposarkom. Vidare subklassificering av tumörer är baserad på morfologi, där till exempel liposarkom kan delas upp i de fyra subgrupperna väldifferentierade liposarkom, myxoida liposarkom, dedifferentierade liposarkom och pleomorfa liposarkom. För vissa sarkom är ursprungscellen inte helt känd och då har tumören istället namngetts efter dess upptäckare. Så är fallet för sjukdomen Ewing sarkom, en sjukdom som upptäcktes av den amerikanska patologen James Ewing i början av 1920-talet.

> **”En fördjupad förståelse av de mekanismer som driver en tumörutveckling är av essentiell betydelse för att kunna utveckla tumörspecifik målriktad behandling, och flera forskningsgrupper över hela världen arbetar idag med att kartlägga mekanismer för sarkomuppkomst.**

Även om sarkom ofta klassificeras som en gemensam tumörfamilj bör det betonas att olika entiteter inom familjen ofta skiljer sig markant från varandra när det gäller tumörgenetik, symtombild, metastaseringspotential



Figur 1. Schematisk presentation av FET-fusionsproteiner och deras bindning till SWI/SNF med ett urval av de tumörformer som orsakas av FET-fusionsonkogener. Anpassad från (Lindén et al., 2019)



Figur 2. En kromosomtranslokation leder till att N-terminala delen på FET-proteinet sätts ihop med ett DNA-bindande protein.

och svar på onkologisk behandling. Det här innebär en utmaning vid utformning av kliniska studier då man ofta måste gruppera ihop många olika subdiagnoser för att få tillräckligt med patientmaterial för att kunna påvisa klinisk signifikans av en ny behandling. Utveckling av målriktad behandling mot sarkom är således komplicerat och i dagsläget finns ingen väletablerad målriktad terapi för behandling av subgrupper av sarkom. En fördjupad förståelse av de mekanismer som driver en tumörutveckling är av essentiell betydelse för att kunna utveckla tumörspecifik målriktad behandling, och flera forskningsgrupper över hela världen arbetar idag med att kartlägga mekanismer för sarkomuppkomst.

FET-FUSIONSONKOGENER

Den vanligaste uppfattningen är att cancer bildas efter ackumulation av DNA-skador i cellernas gener, så kallade mutationer. För de flesta cancerformer krävs många skadliga mutationer i en och samma cell för att en cancer ska utvecklas, vilket vanligen tar många år. En annan typ av genetisk förändring, fusionsonkogener, är överrepresenterade i tumörfamiljen sarkom. Fusionsonkogener uppstår i brottspunkterna av så kallade kromosomtranslokationer, när två delar av kromosomer bryts av och byter plats med varandra, vilket i många fall leder till uppkomst av fusionsproteiner. De senaste åren har även allt större fokus lagts på betydelsen av epigenetiska förändringar, det vill säga styrning av hur DNA packas och uttrycks, och hur felaktigheter i dessa system kan leda till en cancerutveckling.

Vi studerar FETonkogenorsakade sarkom som omfattar drygt 20 olika typer av sarkom (Figur 1). De två vanligaste av dessa cancerformer är myxoid liposarkom (MLS) och Ewing sarkom (EWS), se ruta här intill. Dessa tumörer orsakas av specifika fusionsonkogener som innehåller den främre delen av en av FET-generna *FUS*, *EWSR1* eller *TAF15* som fuseras med gener för DNA-bindande proteiner (transkriptionsfaktorer). Slutresultatet blir uttryck av tumördrivande fusionsproteiner som alltid innehåller den N-terminala delen av FETproteinet (Figur 1 och Figur 2). FETfusionsproteinerna är tillräckliga för att instruera de förändringar som leder till tumörbildning och är i vissa fall den enda genetiska förändringen som förekommer i tumörerna. Intressant nog är FETfusionsproteinerna tumörtyp-specifika vilket exempelvis innebär att fusionen FUS-DDIT3 bara återfinns i MLS och EWSR1-FLI1 bara i EWS.

OKÄND INTERAKTION

Nyligen nådde vi ett genombrott i förståelsen hur sarkom orsakade av FET-fusionsproteiner uppstår (Lindén et al., 2019). Uppkomsten av dessa cancersjukdomar kan förklaras av en hittills okänd interaktion med ett proteinkomplex som heter SWI/SNF (eller BAF) som reglerar aktivitet av gener. SWI/SNF är ett kromatinremodellerande komplex, det remodellerar kromatin eller, i enklare termer, omstrukturerar hur DNA packas i kromatinet. Detta gör gener mer, eller mindre, tillgängliga för transkription, en process då gener uttrycks och ger upphov till proteiner. I förlängningen påverkar SWI/SNF både cellmognad och tillväxt, vilket är essentiellt i canceruppkomst. SWI/SNF är ett stort proteinkomplex som består av ungefär 15 beståndsdelar. Många av beståndsdelarna finns i flera isoformer (varianter) och tillsammans kan dessa sättas ihop i över 1 000 olika SWI/SNF-kombinationer. Vissa av dessa komplex har olika funktioner i olika vävnader samt i olika stadier av utvecklingen men man vet inte så mycket om den exakta funktionen av de olika komplexen, varken i friska celler eller i cancerceller. En forskargrupp i USA gjorde en sammanställning av sekvenseringsdata från många olika tumörformer och visade att mutationer i SWI/SNF-komponenter förekommer i mer än 20 procent av humana tumörer (Kadoch et al., 2013), vilket understryker den generella betydelsen av SWI/SNF i cancer.

Målet med vår studie var att identifiera proteiner som interagerar med alla tre FETproteiner. Vi använde därför N-terminala delarna av FUS, EWSR1 och TAF15 som ”bete” i en pulldown-

TECENTRIQ®▼ + AVASTIN® + KARBOPLATIN/PAKLITAXEL

VID FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NSCLC, ICKE-SKIVEPITELTYP

Den enda immunterapikombinationen som även är indicerad för patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC, efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.

TECENTRIQ® I MONOTERAPI

VID TIDIGARE BEHANDLAD NSCLC

Den enda immunterapin som rekommenderas av NT oavsett histologi och PD-L1 uttryck*

TECENTRIQ®
atezolizumab

Indikation 1L lungcancer

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.

Indikation 2L lungcancer

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-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

* NT-rådet har jämställt de godkända PD-(L)1 hämmarna vid ett PD-L1-uttryck över 1 %. För samtliga korrelerar ett högt PD-L1-uttryck med högre sannolikhet för effekt, varför fortsatt testning rekommenderas. NT-rådet anser att det finns visst stöd även för behandling av patienter med PD-L1 uttryck under 1% vad gäller skivepitelcancer (TECENTRIQ och Opdivo) liksom cancer av icke-skivepiteltyp (endast TECENTRIQ). För den fullständiga rekommendationen se www.janusinfo.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. 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, L01XC32 (Rx, EF).
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 2019-07-08.
För fullständig information, se fass.se

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

SE/TCNL/0319/0007

MYXOID LIPOSARKOM – OVANLIG TUMÖRFORM

Myxoid liposarkom är en ovanlig tumörform som huvudsakligen drabbar medelålders personer, där män är lätt överrepresenterade. En typisk klinisk bild är en asymtomatisk knöl som långsamt tillväxer i en nedre extremitet, men tumören kan även tillväxa i höftregionen, i övre extremiteter, intra-abdominellt eller retroperitonealt. Vid tumörmisstänkt förändring utförs initialt en radiologisk utvärdering med DT eller MR, där tumörmisstanken kan bekräftas. Definitiv diagnos ställs genom biopsering av förändring för histopatologisk diagnostik och molekylärdiagnostik, där typisk PAD-bild i kombination med påträffande av fusionsonkogenen FUSDDIT3, eller i mer ovanliga fall EWSR1-DDIT3 ger diagnos. Behandlingen består huvudsakligen av kirurgi, men beroende på växtsätt och PAD kan antingen neoadjuvant eller adjuvant strålbehandling ges. MLS har i regel en god prognos, med ett rapporterat 12-års DSS (överlevnad från sjukdom) på 86 procent (Dalal, Kattan, Antonescu, Brennan, & Singer, 2006). Tumörer som har > 5 procent rundcellskomponent, det vill säga tumöromården innehållande snabbväxande celler med runda täta cellkärnor, har en sämre prognos med en 12-års DSS på 55 procent och en starkare indikation för adjuvant behandling. Vid inoperabla recidiv eller metastatisk sjukdom behandlas patienterna med palliativ cytostatika, då främst Doxorubicin. Vid progress trots Doxorubicinbehandling kan ytterligare behandlingslinjer med Trabectidin eller Eribulin övervägas (Abaricia & Hirbe, 2018; Dalal et al., 2006; *Nationellt vårdprogram skelett mjukdelssarkom Version 1.0, 2017)*.

EWING SARKOM – DRABBAR OFTAST UNGDOMAR

Ewing sarkom drabbar ett 20-tal individer årligen i Sverige. Till skillnad från MLS så drabbar EWS huvudsakligen den pediatriska populationen, där 70 procent av patienterna är yngre än 20 år vid diagnos med en lätt manlig överrepresentation. EWS kännetecknas av snabbväxande tumörer i skelett med rundcelliga celler som uttrycker markören CD99, och trots att sjukdomen har varit känd i snart 100 år så vet man fortfarande inte med säkerhet vilken celltyp som ger upphov till cancern. En typisk klinisk bild är en patient som söker för en knöl som tillvuxit väsentligen fort (inom loppet av några veckor) i extremiteter, höft eller i bålregionen. Radiologisk utvärdering med DT eller MR kan föranleda misstanke om malignitet, vilken bekräftas genom biopsi för histopatologisk bedömning samt molekylärdiagnostik, där EWSR1-FLI1 eller i mer ovanliga fall EWSR1-ERG fusionstranskript är diagnostiskt för sjukdomen. Patienterna genomgår en omfattande screening för utvärdering av organfunktion samt för att upptäcka eventuell metastasering inför behandling. Generellt behandlas patienterna med ett omfattande behandlingsprogram som inkluderar kombination av 9 månaders cellgiftsbehandling med olika preparat (bland annat Doxorubicin, Ifosfamide, Actinomycin, Etoposid, Vinkristin och Cyklofosfamid), kirurgi och ofta strålbehandling. Femårsöverlevnaden för hela gruppen ligger på 70–80 procent och negativa prognostiska faktorer för överlevnad är bland annat sjukdom i bäckenregion, dåligt svar på neoadjuvant behandling, ålder > 18 år samt metastaser vid diagnos. Även vid metastatisk spridning kan sjukdomen vara botbar, men prognosen är påtaglig försämrad. Vid metastaserad sjukdom behandlas patienterna med cytostatikabehandling där behandlingsalternativ beror på tidigare given behandling (Grunewald et al., 2018; *Nationellt vårdprogram skelett mjukdelssarkom Version 1.0, 2017)*.

teknik för att fiska ut interagerande proteiner ur cellextrakt. De proteiner som ”nappade” (band till betet och ”drogs ned” från övriga proteiner) kunde sedan identifieras med en kvalitativ analysmetod som kallas massspektrometri. Flertalet av proteinerna som fiskades upp visade sig tillhöra SWI/SNFkomplexet. Vi tog sedan bort flera av proteinets byggstenar, så kallade aminosyror, från FET-proteinets N-terminala del och använde kvarvarande bitar som bete för att se vilken del av FETproteinet som krävdes för interaktionen. Bindningen till SWI/SNF förlorades när aminosyrorna 31–67 togs bort. Denna del innehåller en sekvens som vi tidigare visat vara viktig för proteinbindning mellan normala FETproteiner (Thomsen, Grundevik, Elias, Ståhlberg, & Åman, 2013).

Därefter odlade vi stora mängder tumörceller, extraherade kärnproteiner (där den viktiga interaktionen äger rum) och använde SWI/SNF-komponenten BRG1 som ett handtag för att isolera SWI/SNF-komplexet med en teknik som kallas immunoprecipitation. Med hjälp av Western blot, en metod som använder antikroppar för att detektera specifika proteiner, kunde vi sedan identifiera andra proteiner som interagerar med komplexet. Vi upptäckte att stora delar (~80 procent) av de tumörförändrade FETfusionsproteinerna band till SWI/SNF jämfört med normala (oförändrade) FETproteiner (<40 procent, Figur 3). Eftersom både normala och tumörförändrade FETproteiner innehåller den N-terminala delen av FETproteiner är det rimligt att anta att de binder till samma bindningsficka på SWI/SNF. Vi undersökte därför om bindningen är kompetitiv, det vill säga om normala och tumörförändrade FET-proteiner tävlar om interaktionen med SWI/

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.[ᵖ1]

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] [ᵖ]Doseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.[1]

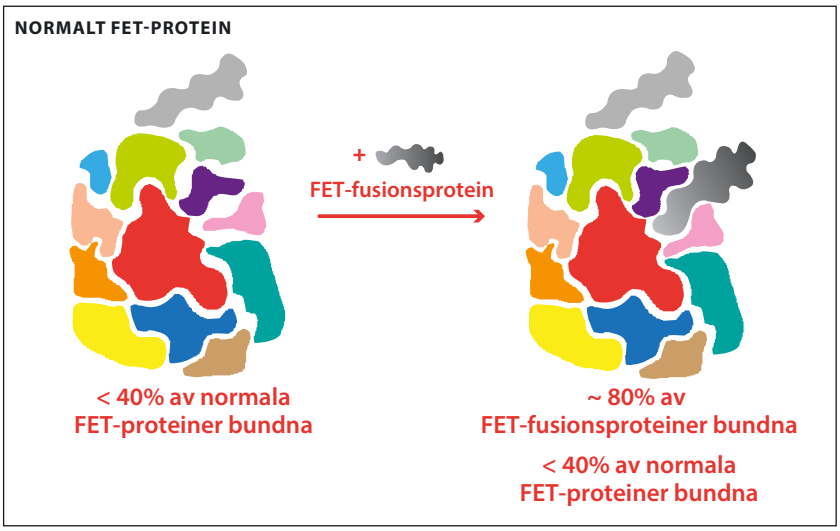
REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se **2.** www.tlv.se **3.** www.janusinfo.se **4.** Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

▼ 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



Figur 3. Bindningsmodell av SWI/SNF till normala FET-proteiner och FET-fusionsproteiner, notera att mängden normala FET-proteiner bundet till SWI/SNF inte ändras när fusionsproteinet är närvarande. Anpassad från (Lindén et al., 2019)

SNF. Vi blev överraskade av att så inte var fallet, mängden inbundet FET-protein påverkades inte av om FETfusionsproteinet var närvarande eller ej. Detta innebär att normala och tumörförändrade FETproteiner binder till olika delar på SWI/SNF alternativt olika typer av SWI/SNFkomplex, som nämns ovan. Vi använde sedan FETfusionsproteinet som handtag (DDIT3 eller FLI1) och analyserade de proteiner som interagerade med fusionsproteinet med masspektrometri. Denna analys visade att alla huvudbeståndsdelar hos SWI/SNF var närvarande. Detta betyder att interaktionen med FETfusionsproteiner inte verkar förstöra SWI/SNFs komposition såsom är fallet i vissa andra cancerformer (synovial sarkom och malign rhabdoid tumör).

Eftersom runt 80 procent av FETfusionsproteinet är bundet till SWI/SNF borde en stor del av dess tumörinstruerande verkan kunna förklaras av påverkan på SWI/SNF-komplexet. Vi undersökte därför nedströms effekter av SWI/SNF-komplex bundna till FET-fusionsproteiner. Vi använde Western blot för att analysera mängden stängt kromatin (heterokromatin) och öppet kromatin (eukromatin) i celler med eller utan fusionsprotein. Det visade sig att celler med fusionsprotein i hade mer packat/stängt kromatin, vilket leder till mindre uttryck av gener. Sammanfattningsvis, den nyfunna mekanismen går ut på att större delen av de tumörförändrade FET-proteinerna binder proteinkomplexet SWI/SNF. Denna interaktion leder till felreglering av SWI/SNF och därmed störningar i cellernas genuttryck och funktioner. Vad som sker i detalj är oklart men nu vet vi vilka mekanismer vi ska fokusera vidare studier på.

”Sammanfattningsvis, den nyfunna mekanismen går ut på att större delen av de tumörförändrade FET-proteinerna binder proteinkomplexet SWI/SNF. Denna interaktion leder till felreglering av SWI/SNF och därmed störningar i cellernas genuttryck och funktioner.

NYA MÖJLIGHETER I SIKTE

FET-onkogenorsakade sarkom är ovanliga sjukdomar men drabbar ofta barn och unga. Många av dessa sarkom, såsom EWS och MLS, behandlas med mer eller mindre aggressiv cytostatikabehandling som i sig själv är DNA-skadande och kan leda till utveckling av ny cancer såsom leukemi (Hamilton, Carlson, Hasan, Rassekh, & Goddard, 2017). Dagens behandling leder, i många fall, till allvarliga biverkningar med livslånga problem för överlevande patienter. Eftersom tumörerna i sig själva är genetisk stabila så vore det attraktivt att utveckla nya behandlingsmetoder som inte består av DNA-skadande droger eller strålning. Det epigenetiska systemet och SWI/SNFkomplexet skulle kunna vara ett sådant nytt läkemedelsmål. Målet är att utveckla en specifik, effektiv behandling mot cancercellerna med färre biverkningar som följd. Man skulle kunna tänka sig en behandling som bara riktar sig mot de celler där SWI/SNF har en förändrad funktion, alltså cancercellerna. Sådan behandling har också föreslagits vid andra tumörsjukdomar där SWI/SNF är förändrat.

Just nu finns ingen väletablerad målriktad terapi för behandling av subgrupper av sarkom och på grund av den låga incidensen är det komplicerat med kliniska studier på dessa sjukdomar. Men som tidigare nämnts är SWI/SNF muterat i minst 20 procent av cancer. Vi kan dra lärdom av studier gjorda i dessa vanligare tumörsjukdomar med motsvarande förändringar i SWI/SNF-komplexet både för att fortsätta studera hur funktionen av SWI/SNF är förändrat men också för att hitta, samt testa, nya läkemedel. Det finns flera läkemedelskandidater som påverkar SWI/SNF eller dess nedströms funktion som man nu testar på andra sjukdomar. En stor del av vårt fortsatta arbete syftar till att testa dessa nya läkemedelskandidater på modeller av de här formerna av sarkom såsom på etablerade cancercellinjer och på transplanterade humantumörer i möss. Det bör dock nämnas att det är tidskrävande arbete som måste göras grundligt prekliniskt innan eventuella kliniska studier kan påbörjas.

Dessa resultat leder till ökad förståelse för hur de 20-tal cancerformer som

bildas av FETfusionsproteiner uppstår och eventuellt vissa andra tumörformer där en SWI/SNF-enhet är muterad. Förhoppningsvis kan det leda till utveckling av gemensamma molekylärt baserade behandlingar för patienter med FET-onkogensorsakade tumörsjukdomar.

REFERENSER:

Abaricia, S., & Hirbe, A. C. (2018). Diagnosis and Treatment of Myxoid Liposarcomas: Histology Matters. Current Treatment Options in Oncology, 19(12), 64. doi:10.1007/s11864-018-0590-5

Cancer i siffror. (2018). Cancerfonden.

Grunewald, T. G. P., Cidre-Aranaz, F., Surdez, D., Tomazou, E. M., de Alava, E., Kovar, H., . . . Dirksen, U. (2018). Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers, 4(1), 5. doi:10.1038/s41572-018-0003-x

Hamilton, S. N., Carlson, R., Hasan, H., Rassekh, S. R., & Goddard, K. (2017). Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma. American Journal of Clinical Oncology, 40(4), 423-428. doi:10.1097/COC.0000000000000176

Kadoch, C., Hargreaves, D. C., Hodges, C., Elias, L., Ho, L., Ranish, J., & Crabtree, G. R. (2013). Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. Nature Genetics, 45(6), 592-601.

Lindén, M., Thomsen, C., Grundevik, P., Jonasson, E., Andersson, D., Runnberg, R., . . . Åman, P. (2019). FET family fusion oncoproteins target the SWI/SNF chromatin remodeling complex. EMBO Rep. doi:10.15252/embr.201845766

Nationellt vårdprogram skelett mjukdelssarkom Version 1.0. (2017). Regionalt Cancercentrum Syd.

Thomsen, C., Grundevik, P., Elias, P., Ståhlberg, A., & Åman, P. (2013). A conserved N-terminal motif is required for complex formation between FUS, EWSR1, TAF15 and their oncogenic fusion proteins. FASEB Journal, 27(12), 4965-4974.

MALIN LINDÉN, CIVILINGENJÖR I BIOTEKNIK, DOKTORAND VID SAHLGRENSKA CANCERCENTRUM, GÖTEBORGS UNIVERSITET, MALIN.LINDEN@GU.SE

CHRISTOFFER VANNAS, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH DOKTORAND VID SAHLGRENSKA CANCERCENTRUM, GÖTEBORGS UNIVERSITET, CHRISTOFFER.VANNAS@VGREGION.SE

Dropizol®
opiumtinktur

Vid svår diarré

Såsom diarré orsakad av

- Cytostatika
- Strålbehandling
- Neuroendokrina tumörer

När annan diarrébehandling inte har haft önskad effekt[1]

Indikation: Dropizol är avsett för behandling av svår diarré såsom diarré orsakad av cytostatika, strålbehandling eller neuroendokrina tumörer när annan diarrébehandling inte haft önskad effekt. **Läkemedelsform:** Orala droppar, lösning. **Dosering*:** Vuxna: 5–10 droppar, 2–3 gånger dagligen. En dos ska inte överskrida 1 ml och den totala dagliga dosen bör inte överstiga 6 ml. Pediatrisk population: Av säkerhetsskäl ska Dropizol inte användas till barn och ungdomar under 18 år. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, opiatberoende, glaukom, svårt nedsatt lever- eller njurfunktion, delirium tremens, svår huvudskada, risk för paralytisk ileus. **Varningar och försiktighet*:** Dropizol ska användas med försiktighet vid följande tillstånd/hos följande patienter: äldre, andningsinsufficiens, kronisk njur- och/eller leversjukdom, alkoholism, gallkolik, gallstenssjukdom, sjukdomar i gallgångarna, huvudskador eller förhöjt intrakraniellt tryck, nedsatt medvetandegrad, hjärtsvikt som följd av lungsjukdom, kardiorespiratorisk chock, samtidig användning av monoaminoxidashämmare (inklusive moklobemid) eller inom 2 veckor efter utsättning av dessa, nedsatt binjurebarkfunktion, hypotyreos, lågt blodtryck som beror på minskad blodvolym, bukspottkörtelinflammation, prostatahyperplasi och andra sjukdomar som orsakar risken för urinretention. Läkemedel mot diarré som hämmar tarmperistaltiken ska användas med försiktighet till patienter med infektion eller inflammatoriska tarmsjukdomar. Dropizol rekommenderas inte före operation eller inom 24 timmar efter operation på grund av risken för paralytisk ileus. Upprepad administrering kan orsaka beroende och tolerans och användning av opium leda till missbruk av substansen. Särskild försiktighet ska iakttas hos individer som tidigare missbrukat narkotika och alkohol. Ska endast användas med försiktighet till patienter i högriskgrupper såsom patienter med epilepsi och leversjukdom. **Interaktioner*:** Dropizol ska inte användas med andra morfinagonister/antagonister. Eftersom Dropizol innehåller etanol ska det inte användas samtidigt med disulfiram eller metronidazol. Midazolam ökar den smärtstillande effekten av morfin och buprenorfin och morfins effekt på andningsinsufficiens. Rifampicin inducerar CYP3A4 i levern och ökar därmed metabolismen av morfin, kodein och metadon. Effekten av dessa opioider minskar eller motverkas därmed. Cimetidin minskar morfins metabolism. **Graviditet*:** Ska användas med försiktighet till gravida kvinnor. Ska inte användas under den tredje trimestern. **Amning*:** Dropizol ska inte användas under amning eftersom morfin passerar över i bröstmjölk. **Fertilitet:** Eftersom morfin är en mutagen ska det endast ges till fertila kvinnor och män om användning av ett effektivt preventivmedel bekräftats. **Biverkningar:** *Mycket vanliga:* Sömnighet, förstoppning och muntorrhet. *Vanliga:* Yrsel, mios, bronkospasm, minskad hosta, Illamående, kräkningar, urinretention och kraftlöshet. *Mindre vanliga:* Andningsinsufficiens, kramp i urinröret, klåda och förhöjda leverenzymer. *Sällsynta:* Ortostatisk hypotension. *Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):* Takykardi, bradykardi, upprymdhet och ofrivilliga muskelsammandragningar. **Överdosering*:** Morfintoxicitet. Dödliga doser är huvudsakligen beroende av morfininnehållet. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Pharmanovia A/S, Jægersborg Allé 164, DK-2820 Gentofte, Danmark. Datum för senaste översyn av produktresumé oktober 2017. För fullständig produktinformation, förpackningstyp och aktuellt pris, se www.fass.se.

*** Dessa avsnitt har skrivits om och/eller förkortats i förhållande till produktresumén godkänt av Läkemedelsverket. Produktresumén kan erhållas gratis från Pharmanovia A/S.**

Referens: 1. Dropizol® produktresumé. Mars 2019

Pharmanovia

> *Leukemiutveckligen styrs alltså huvudsakligen av tillskott av specifika kromosomer, men mekanismerna bakom detta är idag relativt okända.*

Den vanligaste cancerformen hos barn är akut lymfatisk leukemi, ALL. Nu har forskare vid Lunds universitet i samarbete med Karolinska Institutet, SciLifeLab och University of Cambridge genomfört den största analysen av ALL på proteinnivå hittills, genom att studera aktiviteten i mer än 8 000 gener och proteiner. Resultatet visar en avvikande veckning i DNA-strängen, något som i sin tur påverkar genernas aktivitet. Här sammanfattar docent **Kajsa Paulsson** vid Lunds universitet de intressanta resultaten från den första stora studien av proteiner hos patienter med ALL.

Största studien av proteiner i barnleukemi – extra kromosomer

Akut lymfatisk leukemi (ALL) förekommer i alla åldrar men utgör den vanligaste cancerformen hos barn, med cirka 60–70 fall årligen i åldersgruppen 1–18 år i Sverige. Ungefär 85 procent av fallen är av så kallad B-cell precursor (BCP) fenotyp, där leukemicellerna liknar omogna förstadier till B-celler. Under de senaste årtiondena har överlevnaden i denna sjukdom förbättrats kraftigt och idag har barn-ALL en god prognos med långtidsöverlevnad på över 90 procent[1].

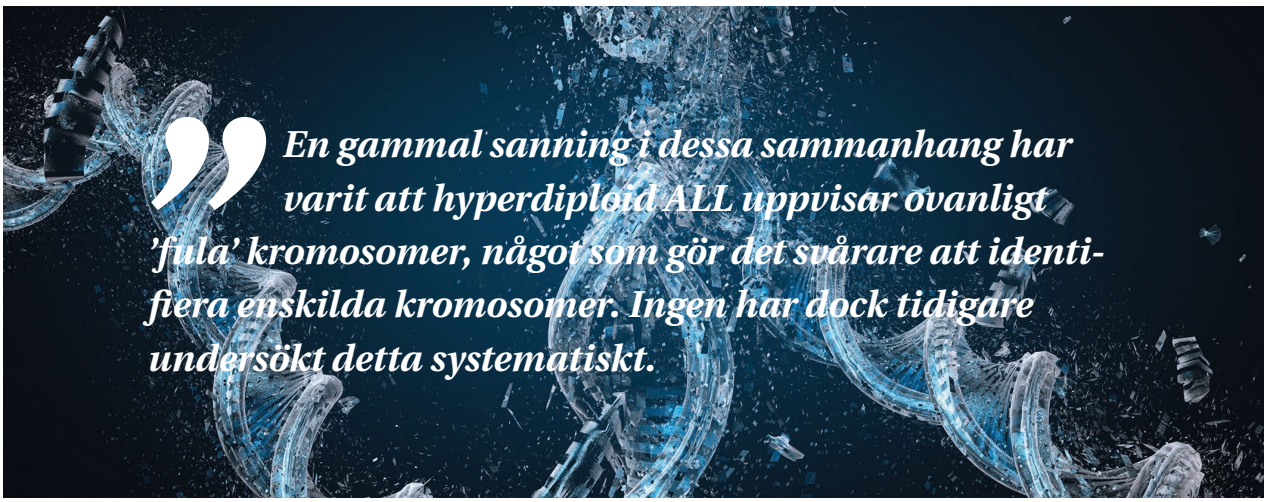
Redan i början av 1980-talet upptäckte man att BCP-ALL kan delas in i olika genetiska subtyper med stark koppling till kliniska parametrar och prognos. Subtyperna karakteriseras av specifika somatiska mutationer som initierat och driver leukemiutvecklingen. De två största genetiska subtyperna utgörs av fall med så kallad hyperdiploidi – 51–67 kromosomer – samt fall med *ETV6/RUNX1*-fusionsgen, vilka utgör ca 25 procent vardera av alla BCP-ALL. Båda dessa grupper har en stark koppling till åldersspannet 2–4 år och en mycket god prognos[2].

medför stor påverkan

FLER ÄN 46 KROMOSOMER

Hyperdiploidi innebär att cellen innehåller fler kromosomer än de normala 46. I hyperdiploid ALL har leukemicellerna 5–21 till synes normala extra kromosomer. De extra kromosomerna är inte slumpvis utvalda, utan mer än 75 procent av fallen har extra kopior av kromosomerna X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 och 21. I övrigt är arvsmassan relativt ”tyst” och innehåller få andra mutationer[3]. Leukemiutveckligen styrs alltså huvudsakligen av tillskott av specifika kromosomer, men mekanismerna bakom detta är idag relativt okända.

Man vet från studier av mRNA att uttrycket av gener på de extra kromosomerna är förhöjt i hyperdiploid ALL men exakt hur det påverkar leukemin har varit oklart. För att undersöka detta närmare utförde vi en så kallad proteogenomisk analys av hyperdiploid ALL[4]. Vi kunde studera nivåerna av mer än 8 000 proteiner i 18 fall av hyperdiploid ALL samt 9 fall av ETV6/RUNX1-positiva ALL, som vi använde som jämförelsegrupp. Dessutom hade vi data på mRNA-uttryck, mutationer och kopietal från samma fall samt en utökad serie av leukemier med mRNA-uttryck.



Proteiner är betydligt svårare att studera än RNA och det är först under senare år som det har blivit möjligt att studera många proteiner samtidigt. Vi använde oss av en metod baserad på masspektrometri, där peptiderna (delar av proteiner) först separeras baserat på pH, något som leder till större datamängder och en högre representation av biologiskt relevanta proteiner[5]. Data från masspektrometri matchades sedan mot databaser innehållande genetisk information och RNA-data för att identifiera vilket protein peptiden kom från. På detta sätt kunde vi alltså få fram information om nivåerna av mer än 8 000 proteiner i varje enskilt leukemifall, vilket motsvarade cirka 2/3 av de RNA som vi hittade i samma fall. Analysen gav alltså en mycket god bild av proteininnehållet i leukemicellerna.

Vi undersökte först hur väl proteinnivåerna korrelerade med mRNA-nivåerna för motsvarande gen. Här fann vi en positiv korrelation i majoriteten (75 procent) av mRNA/protein-paren, medan en signifikant ($P<0.05$ och justerat för multipla tester) korrelation bara kunde ses för 22 procent av paren. Liknande relativt låga korrelationer har tidigare observerats i andra cancerformer. För att se vad denna låga korrelation kunde bero på gjorde vi en rad analyser av olika processer involverade i regleringen av mRNA- och proteinnivåer. Vi fann att den relativt låga korrelationen orsakas av en kombination av flera olika processer, som till exempel en lägre korrelation för mRNA och proteiner som bryts ner snabbt i cellen och för gener som regleras av mikro-RNA. Vi kunde dra slutsatsen att mRNA-nivåer inte alltid går att direkt översätta till proteinnivåer och att proteinnivåerna alltså ger mer biologiskt relevant information än studier av mRNA-nivåer.

ASSOCIERADE MED DOSEFFEKTER

Som nämnts ovan förväntar vi oss att när vi får extra kopior av en kromosom kommer mRNA-uttrycket av de gener som finns på den kromosomen att gå upp, vilket i sin tur bör leda till ökade proteinnivåer, något som kallas *doseffekter*. Vi undersökte därför hur mRNA- och proteinnivåerna påverkades av de extra kromosomkopiorna. Mycket riktigt kunde vi se doseffekter både på mRNA- och proteinnivå även om inte alla gener och proteiner var påverkade på detta sätt. Vidare kunde vi se att de kromosomer som oftast förekommer i extra kopior – kromosom X, 14 och 21 – också var associerade med kraftigast doseffekter. Doseffekterna kan i sin tur påverka uttrycket av andra gener, vilket kallas *transeffekter*. Därför undersökte vi också hur extra kopior av enskilda kromosomer påverkade uttrycket av gener och proteiner på andra kromosomer. Vi kunde se tydliga transeffekter för samtliga undersökta kromosomer men mängden transeffekter skilde sig åt mellan olika kromosomer. Tillskott av kromosomer leder alltså både till direkt uppreglering av de gener/proteiner som kodas av de berörda kromosomerna samt i ett andra led till effekter på hela arvsmassan.

Ett sätt att undersöka vad som händer i en cell är att se vilka signalvägar som är aktiva och inaktiva. Vi gjorde detta genom att jämföra mRNA- och proteinnivåerna i hyperdiploida och *ETV6/RUNX1*-positiva leukemier. Vi såg bland annat att signalvägar involverade i translation och proteinmetabolism var relativt sett uppreglerade i hyperdiploid ALL, något som kan vara associerat med det högre uttrycket av gener som de extra kromosomkopiorna medför. I tidigare experimentella studier har man visat att förändringar i antalet kromosomer kan leda till så kallad proteotoxisk stress[6], där cellen inte hinner bryta ner felaktiga proteiner, och våra data skulle kunna tyda på att detta förekommer i hyperdiploida leukemier.

Våra data kunde också användas för att titta på uttrycket av enskilda proteiner av speciellt intresse för leukemiutveckling. Vi kunde därvid bland annat se att genen FLT3, som tidigare visats ha ett högt mRNA-uttryck i hyperdiploid ALL, också uppvisade ett högt uttryck på proteinnivå i dessa leukemier. FLT3 är en känd leukemi-associerad gen som ofta är muterad i ALL och våra resultat tyder på att den kan vara viktig för utvecklingen av hyperdiploid ALL också när den inte är muterad. Vidare noterade vi låga nivåer av proteinet CTCF samt medlemmar av proteinkomplexet cohesin i hyperdiploid ALL. CTCF och cohesin binder till kromatin (DNA-strängen samt strukturproteiner som binder till den) i interfasdelen av cellcykeln och styr hur kro-

ONC_2019_0012_SE 08.2019

PROSPER-studien visar att behandling med XTANDI:

- ger en signifikant längre metastasfri median-överlevnad på 21,9 månader jämfört med placebo (p<0.001)[2]
- signifikant fördröjer stigande PSA-värde med >33 månader jämfört med placebo (p<0.001)[2]
- signifikant fördröjer tiden till antineoplastisk behandling med 21,9 månader vid nmCRPC, jämfört med placebo (p<0.001) [2]

XTANDI är godkänt för behandling av vuxna män med:

- högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC).[1]
- metastaserad CRPC som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.[1]
- metastaserad CRPC vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.[1]

Referenser: 1. XTANDI SPC 10.2018. **2.** Hussain M et al. NEJM. 2018;378:2465–74.

Xtandi™ enzalutamid

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

matinet veckas i cellkärnan. Kromatinet veckas normalt i öglor innehållande <1 Mb av DNA, så kallade *topologically associating domains* (TADs), med CTCF och cohesin i basen av öglan. TADs är i stort sett konstanta mellan celltyper och spelar stor roll för regleringen av vilka gener som ska transkriberas eftersom promotorer och enhancers i samma TAD interagerar i större utsträckning[7]. Låga nivåer av CTCF och cohesin kan därför påverka det globala genuttrycket.

AVVIKANDE TAD-STRUKTUR

Vi undersökte hur mRNA-uttrycket av närliggande gener korrelerade utifrån om generna förväntades finnas i samma TAD eller i angränsande TADs. I *ETV6/RUNX*1-positiva ALL samt i flera andra kontrollvävnader som vi undersökte kunde vi se det förväntade mönstret med en högre korrelation för gener i samma TAD jämfört med gener i olika TADs. I de hyperdiploida leukemierna såg vi däremot ingen sådan skillnad. Det tyder på att de hyperdiploida leukemierna har en avvikande TAD-struktur, med en global dereglering av genuttrycket som följd. För att undersöka om så var fallet använde vi oss av en teknik kallad high resolution chromatin conformation capture (Hi-C). I denna metod behandlar man först cellerna med formaldehyd, vilket skapar bindningar mellan DNA-molekyler som fysiskt befinner sig nära varandra i cellkärnan. Efter flera fragmenterings- och ligeringssteg gör man en storskalig sekvensering[8]. Av de resulterande sekvenserna kan man med bioinformatisk behandling göra en karta över vilka delar av kromatinet som interagerar med varandra, vilket visar bland annat TAD-strukturen. Hi-C är en ganska avancerad och dyr metod och för att kunna göra detta samarbetade vi med forskare vid University of Cambridge som utvecklat en metod för att göra Hi-C på primärt patientmaterial. Vi undersökte fyra fall av hyperdiploid ALL samt två fall av *ETV6/RUNX1*-positiv ALL och gjorde två olika sorters analyser för att studera TAD-strukturen. I den ena analysen uppvisade två av fyra hyperdiploida fall en avvikande TAD-struktur och i den andra tre av fyra hyperdiploida fall, medan övriga prover visade normal TAD-struktur. Resultaten tydde alltså på att åtminstone en del hyperdiploida ALL har förändringar i hur kromatinet veckas i cellkärnan, men fler fall skulle behöva undersökas för att vi helt säkert ska kunna säga att så är fallet.

Ursprungligen gjordes genetiska analyser främst genom att man tittade på infärgade kromosomer i mikroskop, så kallad G-bandsanalys eller cytogenetisk analys; något som också fortfarande används i klinisk verksamhet. En gammal sanning i dessa sammanhang har varit att hyperdiploid ALL uppvisar ovanligt ”fula” kromosomer, något som gör det svårare att identifiera enskilda kromosomer. Ingen har dock tidigare undersökt detta systematiskt. Med tanke på att ”fula” kromosomer skulle kunna tyda på att hyperdiploid ALL också har avvikande metafaskromosomer gjorde vi en uttömmande analys där vi klassificerade kromosomer från cirka 40 hyperdiploida och 40 *ETV6/RUNX1*-positiva leukemier utifrån hur kontraherade kromosomerna var, hur distinkta gränser de hade och hur tydligt bandningsmönstret framträdde. Resultaten visade tydligt att kromosomerna i hyperdiploid ALL faktiskt signifikant oftare har en avvikande morfologi. Vi kan dock idag inte säga att detta orsaksmässigt hänger samman med de låga nivåerna av CTCF och cohesin, men vi planerar att undersöka detta vidare i kommande studier.

Sammanfattningsvis har vi genomfört den hittills största studien av proteiner i barnleukemi. Våra resultat visar att extra kromosomer medför stor påverkan på uttrycket av gener och proteiner, både i form av doseffekter och genom dessas påverkan på övriga gener. Vidare har hyperdiploid barn-ALL ett lågt uttryck av CTCF och cohesin, vilket verkar leda till en dereglering av genuttrycket som möjligtvis är kopplat till en förändring i kromatinets veckning. Varför CTCF och cohesin finns i så låga nivåer vet vi inte idag men det verkar inte vara associerat med mutationer i dessa gener. Vår studie visar att mätningar av proteinnivåerna är mer biologiskt relevanta än mätning av mRNA-nivåer. All proteindata vi har genererat är fritt tillgängliga för andra forskare och vi hoppas att de ska vara till nytta i många framtida studier.

REFERENSER

1. Toft N, et al. (2018) Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 32(3):606-615.

2. Harrison CJ (2000) The management of patients with leukaemia: the role of cytogenetics in this molecular era. Br J Haematol 108(1):19-30.

3. Paulsson K, et al. (2015) The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 47:672-676.

4. Yang M, et al. (2019) Proteogenomics and Hi-C reveal transcriptional dysregulation in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Commun 10(1):1519.

5. Branca RMM, et al. (2014) HiRIEF LC-MS enables deep proteome coverage and unbiased proteogenomics. Nat Methods 11(1):59-62.

6. Santaguida S & Amon A (2015) Short- and long-term effects of chromosome mis-segregation and aneuploidy. Nature reviews. Molecular cell biology 16(8):473-485.

7. Merkenschlager M & Nora EP (2016) CTCF and cohesin in genome folding and transcriptional gene regulation. Annu Rev Genomics Hum Genet 17:17-43.

8. Nagano T, et al. (2015) Comparison of Hi-C results using in-solution versus in-nucleus ligation. Genome Biol 16:175.

KAJSA PAULSSON, DOCENT, UNIVERSITETSLEKTOR I MEDICINSK GENETIK,
AVDELNINGEN FÖR KLINISK GENETIK, LUNDS UNIVERSITET,
KAJSA.PAULSSON@MED.LU.SE

Subventioneras endast för:

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

XTANDI™ 40 mg kapslar och tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC 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 CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresuméet. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresuméet). **Varningar och försiktighet**: Risk för krampanfall: Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). 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 (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). 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 (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresuméet). 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 (se avsnitt 4.5 i produktresuméet) 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 (se avsnitt 4.5 i produktresuméet). 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 enzalutamid 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 (se avsnitt 4.5 i produktresuméet) 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) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥ 45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. 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 (se avsnitt 4.5 i produktresuméet), 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 (se avsnitt 4.5 i produktresuméet); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. Hjälpämnen: XTANDI kapslar 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, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). **Biverkningar:** Sammanfattning av säkerhetsprofilen: De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,4 % 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 (se avsnitt 4.4 i produktresuméet). Lista över biverkningar i tabellform: 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 allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni
	ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest
	mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben-syndrom
	mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall¥
	ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom†
	ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresuméet)
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	mycket vanliga: frakturer‡
	ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

¥ Utvärderade genom avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med ”konvulsioner”, inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade genom avgränsade SMQs med ”hjärtinfarkt” och ”andra ischemiska hjärtsjukdomar”, inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlsyndrom, instabilt angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet ”fraktur” av skelettet.

Beskrivning av utvalda biverkningar: *Krampanfall:* I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 13 av 3179 patienter (0,4 %) 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 den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), 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 behandlingens längd 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. *Ischemisk hjärtsjukdom:* I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 2,5 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT. 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 CRPC 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 CRPC 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 2018-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Så kan koncentrationsstyrd dosering förbättra onkologiska behandlingar

Dosjustering av läkemedel baserad på exponeringsgraden kan minska riskerna och/eller förbättra effekterna för flera cancerläkemedel som metotrexat, tiopuriner 6-merkaptopurin och 6-tioguanin, 5-fluorouracil (5-fu) samt imatinib. Individualiserad dosering av dessa medel kommer på ett kostnadseffektivt sätt att förbättra behandlingsresultaten. Det skriver **Alan Fotoohi**, biträdande överläkare i klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset, i en översikt av ämnesområdet.

”Individanpassad medicin” är idag en accepterad princip men har ännu inte fått riktigt genomslag i onkologisk praxis[1]. Idag väljs och doseras läkemedel enbart utifrån genetisk karakteristik av patienternas tumörer. Koncentrationsstyrd dosjustering (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) av cytostatika tillämpas i ringa grad. Cancerläkemedel har liksom många andra läkemedel ett terapeutiskt fönster definierat som intervallet mellan den minsta effektiva och den maximalt säkra koncentrationen. Det krävs en effektiv koncentration av läkemedlen i tumörmiljön för att uppnå behandlingseffekt. Det är förvånande att individualiserade val och dosering av läkemedel bara sker utifrån tumörens och patientens genetiska egenskaper. Det etablerade sättet att beräkna dosen av ett cancerläkemedel garanterar inte att koncentrationen av ett visst läkemedel uppnår sitt terapeutiska intervall. Att säkerställa detta blir särskilt viktigt när det terapeutiska intervallet är smalt eller vid stor interindividuell variation i exponeringen genom

”Det etablerade sättet att beräkna dosen av ett cancerläkemedel garanterar inte att koncentrationen av ett visst läkemedel uppnår sitt terapeutiska intervall.

framförallt ärftligt betingade skillnader i omsättning och transport av läkemedel mellan patienter[2].

Läkemedel lämpliga för TDM har flera, eller alla, av följande egenskaper: avsaknad av enkelt mätbara effekter (alternativt biomarkörer), stor interindividuell variation i läkemedelskoncentration på samma dos, smalt terapeutiskt intervall, tydligt koncentrations- och effekt- eller biverkningssamband, validerad och genomförbar strategi för dosanpassning samt alltid validerad och känslig bioanalytisk analysmetod.

TDM används inom rutinsjukvården vid dosjustering av flera klasser av läkemedel, bland annat antibiotika, immunsuppressiva, antiepileptika och HIV-läkemedel[1]. Många cancerläkemedel borde också vara lämpliga kandidater för

TDM. Idag är evidensnivån otillräcklig för klinisk tillämpning av TDM för de flesta potentiella kandidater av cancerläkemedel. Rapporterad korrelation mellan koncentration och effekt/toxicitet in vitro och in vivo finns för många cancerläkemedel, till exempel flera cytotostatika (mitotan, busulfan, cisplatin, karboplatin, cyklofosfamid, och tiotepa), och många målinriktade cancerläkemedel inklusive flera tyrosinkinashämmare (erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, sorafenib, pazopanib, lapatinib), några monoklonala antikroppar (rituximab, trastuzumab, cetuximab), endoxifen (tamoxifens aktiva metabolit), och mTOR-hämmaren everolimus)[1-3].

För vissa cancerläkemedel finns dock goda belägg för att TDM-baserad dosoptimering är fördelaktig. Detta gäller metotrexat vid akut lymfatisk leukemi hos barn, tiopuriner 6-merkaptopurin och 6-tioguanin vid behandling av leukemi, 5-fluouracil (5-fu) mot metastaserad kolorektalcancer, imatinib vid kronisk myeloisk leukemi (KML) och vid gastrointestinalstromal tumör (GIST)[1-3]. Förutom de redan rutinmässigt etablerade analyserna av metotrexat och tiopuri-

ner rekommenderar vi att onkologer och hematologer i högre grad använder TDM-baserad dosoptimering-behandling för läkemedlen 5-fu och imatinab.

TDM AV 5-FLUOROURACIL

Många studier har visat att TDM-baserad dosjustering av 5-fu, särskilt vid långtidsinfusioner vid kombinationsbehandlingarna FOLFOX (kombination av folinsyra, 5-fu och oxaliplatin) och FOLFIRI-regimer (kombination av folinsyra, 5-fu och irinotecan), kan minska risken för toxicitet[4-8]. En studie på patienter med metastaserande kolorektal cancer behandlad med 5-fu visade att TDM (n=104) jämfört med konventionell dosering (n=104) fördubblade objektiv responsfrekvens (ORR, 34 % vs 18 %), och var associerad med sex månaders längre total överlevnad (22 månader vs 16 månader, p=0,8) och mildare toxicitet och färre fall av grad 3/4 toxicitet. (Grad 3/4 diarré inträffade hos 4 % i TDM-armen och hos 18 % vid konventionell dosering[4].

TDM, Therapeutic Drug Monitoring, används inom rutinsjukvården vid dosjustering av flera klasser av läkemedel, bland annat antibiotika, immunsuppressiva, antiepileptika och HIV-läkemedel. Många cancerläkemedel borde också vara lämpliga kandidater för TDM.

IMATINIB – TDM VID KML

För imatinib finns studier som har visat att jämviktsnivåer över 1000 ng/ml vid kronisk myeloisk leukemi (KML)[9-14], är positivt korrelerad med cytogenetiskt eller molekylärt svar (inklusive fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) och betydande molekylärt svar (MMR) vid vanligen 12 månaders kontroll. En randomiserad studie utvärderade optimering av imatinibdoser baserad på övervakning av dalkoncentration-nivåer hos 133 KML-patienter i kronisk fas. Hos 86 patienter (65 %), var initialt dalvärde <1000 ng/ml. Dessa patienter randomiserades i två grupper A1 (n = 43) och A2 (n = 43), och de återstående patienter vars dalkoncentration> 1000 ng/ml placerades i armen A3. Imatinibdoser justerades i A1 så att de nådde 1 000 ng/ml. MMR uppnåddes hos 63 % av patienter (CI 49-77) i A1-gruppen jämfört med 37 % av patienter (95 % CI 23-51) i A2-gruppen (p = 0,031). Frekvensen av MMR var inte statistiskt olika mellan A1 och A3 (p = 0,12). Den här studien visade att TDM ökade andel patienter som nådde MMR utan att öka förekomsten av biverkningarna[15].

IMATINIB – TDM VID GIST

Vid GIST förknippas koncentrationer av imatinib över 1 100 ng/ml med bättre resultat[16]. Förhållandet mellan imatinib-plasmaexponering och kliniskt utfall undersöktes genom att gruppera 73 patienter i kvartiler baserat på imatinib dalkoncentrationen. Median TTP (Time To Progression, tiden från diagnos eller början av behandlingen tills sjukdomen börjar bli värre eller sprider sig till andra delar av kroppen) var 11,3 månader för patienter i den lägsta kvartilen (Q1, <1110 ng/ml) jämfört med mer än 30 månader för Q2 till Q4 (P = 0,003).

Vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare eller *CYP3A4-hämmare:*

Imatinib metaboliseras huvudsakligen av enzymet CYP3A4 vilket gör att samtidig behandling av läkemedel som inducerar enzymets aktivitet (till exempel rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, efavirenz, Johannesört) eller hämmar aktiviteten (till exempel itrakonazol, vorikonazol, indinavir, atazanavir, verapamil, erytromycin, clarythromycin) påverkar koncentrationen av imatinib i plasma och därmed behandlingsresultaten. Rifampicin (en CYP3A4 inducerare) minskade exponering för imatinib med 74 % och ketokonazol (en CYP3A4 hämmare) vid en dos av 400 mg ökade den maximala koncentrationen (Cmax) och AUCn för imatinib (200 mg engångsdos) med 26 % respektive 40 %. På grund av detta bör man överväga TDM av imatinib även vid samtidig administrering med CYP3A4-påverkande läkemedel under en lång tid.

KONTROLL AV FÖLJSAMHET

Dålig följsamhet är ett stort problem vid självadministrering av orala läkemedel under långa tider. Imatinib-behandlingen är inget undantag. Tre års uppföljning av 91 KML-patienter som behandlades med imatinib visade en dålig följsamhet, de tog drygt 80 % av förskriven dos[17]. Hos dessa patienter kan dålig följsamhet vara en dominerande orsak till otillräckligt molekylärt svar[18]. Misstänkt dålig följsamhet kan därför också vara skäl för kontroll av imatinibkoncentrationen.

HÄLSOEKONOMISKA ASPEKTER

5-FU används berett i cytostatikaterapi av kolorektal cancer. Många patienter som doseras konventionellt drabbas tyvärr av svåra inklusive fatala biverkningar. Det kostar vården mycket att ta hand om de patienter som drabbas av allvarlig toxicitet vid behandling med 5-fu. TDM kommer att kunna minska denna kostnad, bland annnat genom minskat behov att behandla med högt prissatta läkemedelskombinationer.

Imatinibs pris sjönk till cirka 10 procent av originalpreparatets pris vid årsskiftet 2016/2017, när patentet löpte ut. Optimering av behandling med imatinib kan minska risken för att imatinibbehandling avbryts på grund av dålig effekt, och minska antal patienter som behöver behandlas med de mycket dyrare tyrosinkinashämmarna, till exempel nilotinib. En fas III-studie på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas (n=846) jämförde nilotinib (300 mg eller 400 mg dagligen) och imatinib (400 mg dagligen) mot varandra. Den primära slutpunkten var graden av betydande molekylärt svar (MMR) vid 12 månader.

Nilotonib visade sig att vara mer effektiv än imatinib vid dessa doseringar[19]. Andel KML-patienter som vid 12-månaderskontroll fick MMR med nilotinib 300 mg dagligen, nilotinib 400 mg dagligen och imatinib 400 mg dagligen var 51 %, 55 % och 27 %, respektive[19]. Det finns dock evidens från TOPS-studien (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) för att exponering för tillräckligt höga koncentrationer av imatinib medför en mycket bättre effekt. 92 av 158 patienter (58 %) som vid 12-månaderskontroll hade plasmakoncentrationer av imatinib över 1165 ng/ml fick MMR[10].

Omnämnande: Lars L Gustafsson, professor och överläkare, har bidragit med värdefulla synpunkter på artikeln.

REFERENSER:

1. Gao B, Yeap S, Clements A, et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30:4017-25.

2. Paci A, Veal G, Bardin C, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. European journal of cancer. 2014;50:2010-9.

3. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies. European journal of cancer. 2014;50:2020-36.

4. Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26:2099-105.

5. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. The oncologist. 2014;19:959-65.

6. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, et al. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101:1543-52.

7. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, et al. Prospective, Multicenter Study of 5-Fluorouracil Therapeutic Drug Monitoring in Metastatic Colorectal Cancer Treated in Routine Clinical Practice. Clin Colorectal Cancer. 2016;15:381-8.

8. Yang R, Zhang Y, Zhou H, et al. Individual 5-Fluorouracil Dose Adjustment via Pharmacokinetic Monitoring Versus Conventional Body-Area-Surface Method: A Meta-Analysis. Therapeutic drug monitoring. 2016;38:79-86.

9. Gotta V, Buclin T, Csajka C, et al. Systematic review of population pharmacokinetic analyses of imatinib and relationships with treatment outcomes. Therapeutic drug monitoring. 2013;35:150-67.

10. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. Haematologica. 2012;97:731-8.

11. Koren-Michowitz M, Volchek Y, Naparstek E, et al. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC. Hematological oncology. 2012;30:200-5.

12. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood. 2008;111:4022-8.

13. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2007;109:3496-9.

14. Takahashi N, Wakita H, Miura M, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. Clinical pharmacology and therapeutics. 2010;88:809-13.

15. Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper81670.html

16. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27:3141-7.

17. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, et al. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. PloS one. 2013;8:e56813.

18. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28:2381-8.

19. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine. 2010;362:2251-9.

ALAN FOTOOHI, MD, PHD, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE I KLINISK FARMAKOLOGI,
AVDELNINGEN FÖR KLINISK FARMAKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ALAN.FOTOOHI@KI.SE

Arvika visar vägen med både kurativ och palliativ

Arvika sjukhus är inte bara småskaligt, lugnt och idylliskt beläget i den fina värmländska naturen. Här finns också en ovanlig och välfungerande sjuksköterskeledd verksamhet för regionens cytostatikapatienter – på enheten ges både kurativ och palliativ behandling och de som behöver får även palliativ vård i hemmet av det särskilda teamet som består av läkare, certifierade cytostatikasjuksköterskor och en fysioterapeut.

SÅ ÄR TEAMET I ARVIKA ORGANISERAT

Sjukhuset i Arvika (SiA) har ett stort geografiskt upptagningsområde och tar emot omkring 45 000 patienter per år.

På sjukhuset finns sedan 80-talet en särskild enhet – Cytostatikamottagningen/palliativa teamet Arvika – som hör till den idag delvis nedlagda kirurgkliniken.

Teamet består av läkare, sex palliativt utbildade och cytostatikacertiferade sjuksköterskor och en fysioterapeut. Enheten som arbetar inom både öppen- och slutenvård erbjuder både kurativ och palliativ vård och har runt 100 inskrivna patienter per år.

Att teamet möter cancerpatienter tidigt i sjukdomsprocessen och vid behov följer dem vidare till palliativ vård borgar för en av patienterna mycket uppskattad kontinuitet i vården.

Det korrekta namnet på den låga tegelbyggnaden som ligger på en höjd strax utanför stadens centrum är Sjukhuset i Arvika (SiA). Här tar man emot cirka 45 000 patienter om året, men i likhet med många andra sjukhus i landet har det skett stora förändringar i verksamheten här under senare år. 2018 stängde till exempel stora delar av kirurgkliniken, men man utför fortfarande smärre, planerade operationer där patienten får gå hem samma dag.

enhet som ger behandling

Susann Plate, kirurg och specialist i palliativ medicin, är medicinskt ledningsansvarig för Cytostatikamottagningen/palliativa teamet där samtliga sjuksköterskor har cytostatikakörkort.

Tack vare att teamet arbetar med alla slags cytostatikabehandlingar, både kurativa och palliativa, erbjuds cancerpatienter kontinuitet genom hela sjukdomsprocessen.

Den speciella enhet vi ska besöka heter cytostatikamottagningen/palliativa teamet Arvika och vi möts i entrén av överläkaren Susann Plate som är dubbelspecialist – kirurg med inriktning på bröstkirurgi och specialist i palliativ medicin.

– Jag har arbetat i Arvika sedan början av 80-talet då jag gjorde min AT-tjänstgöring här, berättar hon. Det som har gjort att jag har stannat kvar så länge är omväxlingen, att man som kirurg på ett litet sjukhus får göra allt från akuta ingrepp till ortopedi och mag-tarmoperationer.

Arbetet som bröstkirurg ledde så småningom till ett stort intresse för palliativ vård. Susann Plate var med i den kull läkare som 2005 gick den första nordiska specialkursen i palliativ medicin.

– Som kirurg såg jag att det fanns ett behov av att fånga upp en stor grupp patienter som ofta ”glömdes bort” efter avslutad kirurgisk vård, så under 80-talet startade vi som ett projekt ett palliativt team på kirurgkliniken, säger hon och anger ytterligare ett skäl till varför det är så trevligt att arbeta på ett litet sjukhus:

– De korta beslutsvägarna. Det är en enorm fördel om man vill förändra och utveckla något. Vi kunde visa att teamet tillförde mycket och därför blev det snart en permanent enhet under kirurgkliniken.

ERBJUDER KONTINUITET

Sedan något år arbetar hon inte längre som operativ kirurg men är fortfarande en del av det palliativa konsultteamet som finns kvar och har utökats. Idag består teamet av sex palliativt utbildade och cytostatikacertifierade kontaktsjuksköterskor och en fysioterapeut. Enheten leds av en sjuksköterska. Susann Plate har inget behov av att vara administrativ chef, hon är en hands on-person som trivs bäst när hon får arbeta nära patienterna. Hon är dock medicinskt ledningsansvarig.

– I den här enheten där vi har runt 100 inskrivna patienter per år får alla vara beredda att göra många olika saker, beroende på vad patienten behöver. Vi känner patienterna och de känner oss. Det finns inget ASIH eller hospice i Arvika men genom det palliativa teamet erbjuder vi kontinuitet och ett slags skyddsnät både inom sluten- och öppenvården.

– Teamet arbetar bara kontorstid men vi har ett nära samarbete med distriktsjuksköterskorna i våra kommuner. Vi gör hembesök, även på särskilda boenden och gör konsultbesök inom slutenvården. Sedan cirka 15–20 år anordnar vi regelbundet även utbildningar för all personal i palliativ vård i hela vårt distrikt.

Hon tillägger att omkring 85 procent av de patienter som är anslutna till teamet dör hemma om de så önskar, inte på sjukhuset och det är en statistik som hon är nöjd med.

Men det unika med det här teamet är att de inte bara arbetar med palliativ utan även kurativ vård.

– Cancerpatienter som hör till vårt upptagningsområde behöver inte åka in till Karlstad för att få cytostatikabehandling. Alla våra sjuksköterskor är certifierade för att ge cytostatika och samtliga är även utbildade i smärt-och symtomlindring. Vi träffar alltså cancersjuka patienter under olika stadier i sjukdomsprocessen, inte bara i livets slutskede, vilket borgar för kontinuitet och trygghet för patienterna.

SAMMANSVETSAT TEAM

Det sammansvetsade teamet arbetar även på ett lite ovanligt sätt med flexibla arbetstider och ingen drar sig för att göra hembesök trots ofta mycket långa avstånd.

– Patientens behov kommer alltid först, betonar Susann Plate. Och vi försöker att anpassa oss efter deras önskemål när det gäller tider för behandlingar och hembesök. Vi vill att de ska vara både hörda och sedda av oss, säger hon. Och vi är glada över att landstinget också har sett och hört oss och varit villiga att ge vår enhet, som egentligen är två enheter i samma lokal, tillräckliga resurser.

– Det verkar som om budskapet att det inte kostar mer att erbjuda kontinuitet har gått fram, säger hon med ett leende och tillägger att hon hoppas att det arbetssätt som skapats här ska inspirera flera att arbeta på samma sätt.

– Vi vet att alla våra cancerpatienter vill ha kontinuitet.

När vi går runt i de ljusa och tysta lokalerna får vi en pratstund med var och en av teammedlemmarna. Först ut är Pernilla Nyrén-Eliasson.

– Jag blev färdig sjuksköterska 1993 och har arbetat här på enheten i fyra år. Jag är utbildad kontaktsjuksköterska, har läst onkologi (7,5 högskolepoäng) och har 30 högskolepoäng i palliativ vård. Och i likhet med alla mina kollegor här har jag cytostatikakörkort. Vi är en liten enhet vilket innebär att vi arbetar både kurativt och palliativt. Fördelen med det är att både patienter och anhöriga känner sig trygga om det blir aktuellt med inskrivning i det palliativa teamet eftersom samma personer arbetar där. Det känns bra att växla mellan båda typerna av behandling och för mig är det viktigt att jag kan göra skillnad för de patienterna som vårdas på vår enhet.

Karin Porath är kontaktsjuksköterska, cytostatikacertifierad och utbildad i palliativ vård.

– Jag har arbetat här i 14 år, tidigare arbetade jag på kirurgkliniken. Jag har gått den långa vägen och har nu även en vidareutbildning som distriktsjuksköterska. Onkologi har alltid intresserat mig och här arbetar vi på ett ovanligt sätt eftersom vi behandlar patienter i olika stadier, både de som beräknas bli botade och de som sedan eventuellt går vidare till palliativ vård. Alla har fått sina diagnoser innan de kommer till oss. Jobbet är väldigt roligt och stimulerande och det känns bra att kunna skapa trygghet för patienterna som vet att vi bara är ett telefonsamtal bort.

LÄR KÄNNA ÄVEN ANHÖRIGA

Även kontaktsjuksköterskan Maria Carlstedt har arbetat här i 14 år och även hon har en bred yrkeserfarenhet bakom sig.

– Jag har arbetat på både BVC och vårdcentral under de 40 år jag varit anställd av landstinget. Det har tagit tid att lära sig att bli självgående och jag är mycket nöjd med vårt arbete här på enheten, det utpräglade palliativa tänket som genomsyrar verksamheten. Skillnaden mot när jag började för 14 år sedan är att patienterna kan leva längre med sin sjukdom idag tack vare nya läkemedel. Och eftersom vi både ger cytostatika och är ett palliativt team kan vi träffa samma patient från diagnos, genom flera behandlingar och ända in i döden. Vi får på så sätt tid att lära kän-

Till vänster: Sjuksköterskan Pernilla Nyrén-Eliasson trivs med att växla mellan kurativ och palliativ behandling.

Ovan: Karin Porath, som är kontaktsjuksköterska och utbildad i palliativ vård, anser att det ovanliga arbetssättet på enheten skapar trygghet för patienterna.

Till höger: Kontaktsjuksköterskan Maria Carlstedt, som har arbetat 40 år inom landstinget, uppskattar det palliativa tänket som genomsyrar verksamheten.

na dem och deras anhöriga, på ett personligt plan, vilket ger trygghet och minskar oron.

– Jag upplever att många inom vården idag är rädda för att knyta an till patienten. Jag tror själv tvärtom och tycker att man idag borde prata mycket mer om anknytning inom vården. För patientens, de anhörigas OCH även för personalens skull. Arbetet blir roligare och jag har större möjlighet att göra patientens sjukdomstid så trygg och bra som möjligt. Det här jobbet ger verkligen mycket mer än det tar, men nu har jag snart vårdat färdigt, jag går i pension i år.

Ingmarie Hedlund har bara arbetat här i ett drygt år.

– Jag sökte mig hit från medicinmottagningen och akuten. Att snabbt efter jobbstart få gå utbildningen till cytostatikacertifiering var en förmån och jag lockades också hit av det ovanliga arbetssättet. Tack vare att vi arbetar med olika patientgrupper får vi verkligen använda hela vår kompetens.

Till höger: Ingmarie Hedlund har arbetat i teamet i ett år och uppskattar det ovanliga arbetssättet där man kan skapa långa nära relationer med patienterna.

Nedan: Sjuksköterskan Maria Norén-Eriksson har varit enhetens avdelningschef sedan 2004 och är mycket nöjd med teamets höga kompetens och det öppna arbetsklimatet.

Jag har ansvar för och följer mina patienter hela vägen från inskrivning till eventuell palliativ vård. Många patienter som får cytostatika blir friska och/eller går till strålning/operation. Jag trivs också med att få lägga upp arbetsdagarna själv. Detta arbetssätt är så totalt olikt arbetet på akuten där det bara handlar om att springa, springa… Här skapar vi långa, nära relationer med patienterna som alla har ett direktnummer till oss. Hembesöken är så viktiga när det gäller att lära känna dem och det är viktigt att vara medveten om att helt andra spelregler gäller när vi befinner oss i patienternas hem. Som gammal chef har jag redan en gedigen utbildning i samtalsmetodik och vet att information är A och O för en bra vård.

PALLIATIVA OMBUD I GLESBYGD

Sedan 2004 är sjuksköterskan Maria Norén-Eriksson enhetens avdelningschef på halvtid.

– De andra 50 procenten arbetar jag med annat, bland annat i det palliativa rådet. De palliativa ombuden i vår glesbygdsregion blir allt fler vilket är glädjande. Jag tycker att vår arbetsgrupp fungerar utmärkt, den samlade kompetensen är mycket hög och arbetsklimatet är öppet. Min uppgift som chef är att sälja in oss till ledningen, att se till att vi får tillräckliga resurser till vår heltäckande vård där patienten alltid är central. Det är också mitt ansvar att vid behov ordna handledning till personalen.

Fysioterapeuten Regin Dahl erbjuder förebyggande, symtomlindrande träning till alla cytostatikapatienter och arbetar även med rehabilitering för patienter i palliativ vård.

Fysioterapeuten Regin Dahl som har arbetat på enheten i snart åtta år tycker att arbetssättet här är mycket spännande och utvecklande.

– Eftersom vårt team träffar cancerpatienter i både kurativ och palliativ fas kommer vi in tidigt i sjukdomsprocessen vilket innebär att man kan förebygga symtom och förbereda patienten på bästa sätt. Vi har skapat två egna modeller för rehabilitering – en för under och efter cytostatikabehandling med fokus på träning och fatigue, och en modell för palliativ vård med fokus på funktionell träning i hemmet, till exempel fallprevention.

– Forskning har visat att fysisk aktivitet är bra för cancerpatienter, oavsett vilken fas de befinner sig i, fortsätter han. Och här i Arvika har vi lyckats omsätta forskningen i praktiken.

– Patienterna mår bättre under cytostatikabehandlingen om de erbjuds fysioterapi och rehabilitering tidigt i processen och det blir samtidigt mycket lättare att behålla patientens aktivitetsnivå och motivera dem att träna för att lindra symtomen.

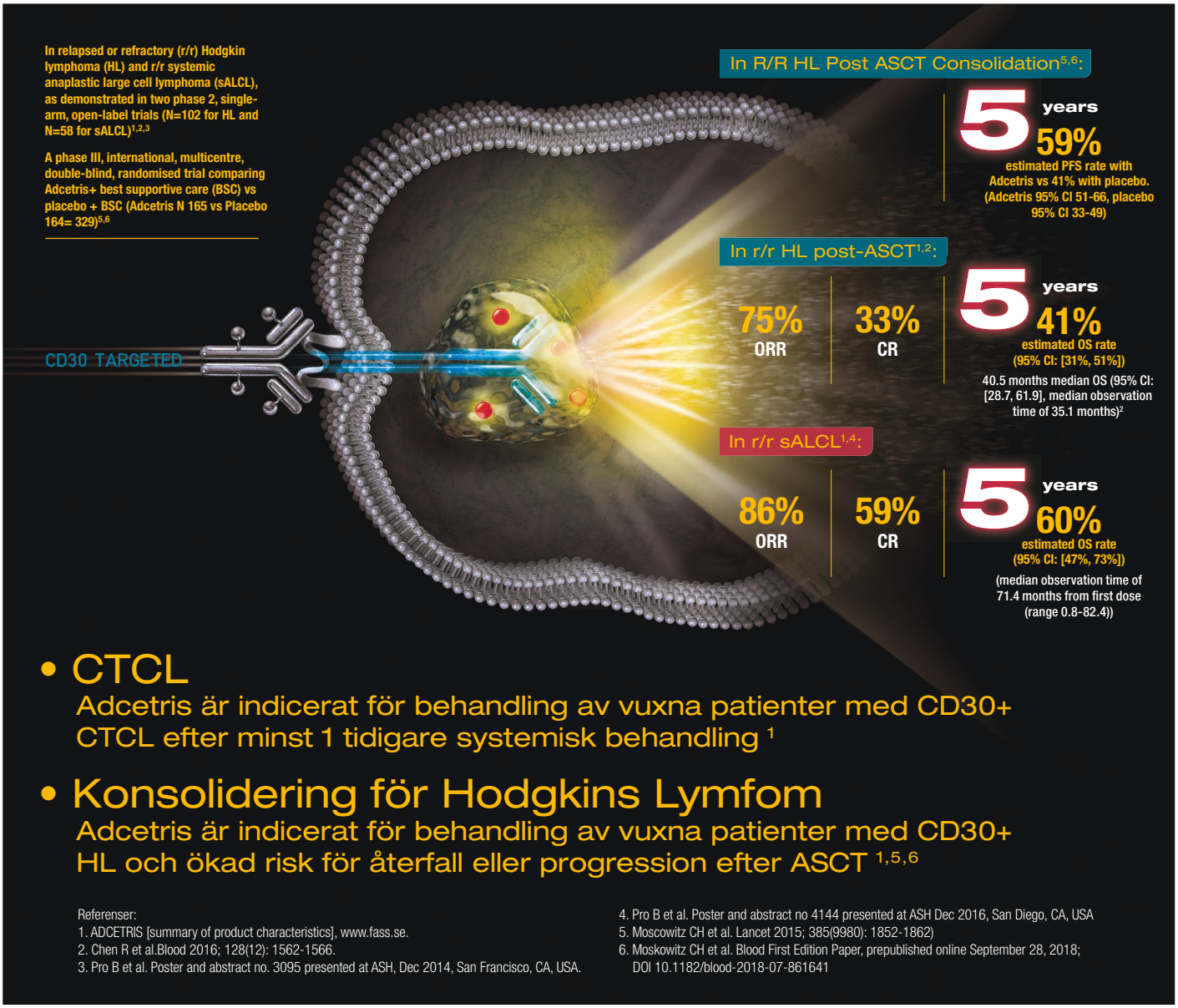
– Det ovanliga med vårt arbetssätt är att vi erbjuder ett initialt samtal om förebyggande träning till alla när behandlingen startar. Inte så många vet hur man måste träna för att få maximal hälsoeffekt och god symtomlindring. När patienten klarar av rekommenderad aktivitetsnivå blir hjärntröttheten/kroppströttheten hanterbar eller obefintlig. Olika symtom i fötterna som stickningar, kuddkänsla, svullnader och dålig balans blir lindrigare eller försvinner helt.

Detta innebär att både patienten och familjen mår mycket bättre under och efter behandlingen, säger Regin Dahl.

EVELYN PESIKAN

FOTO: JOHANNA SVENSSON

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



- **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. Moskowitz CH et al. Blood First Edition Paper, prepublished online September 28, 2018; DOI 10.1182/blood-2018-07-861641

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 vuxna patienter med tidigare obehandlat CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i stadium IV i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD)

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

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):
1. efter 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 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 eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD] administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. **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, kontraindikation, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 6 februari 2019

SE/ADC/0619/0016 juni 2019

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

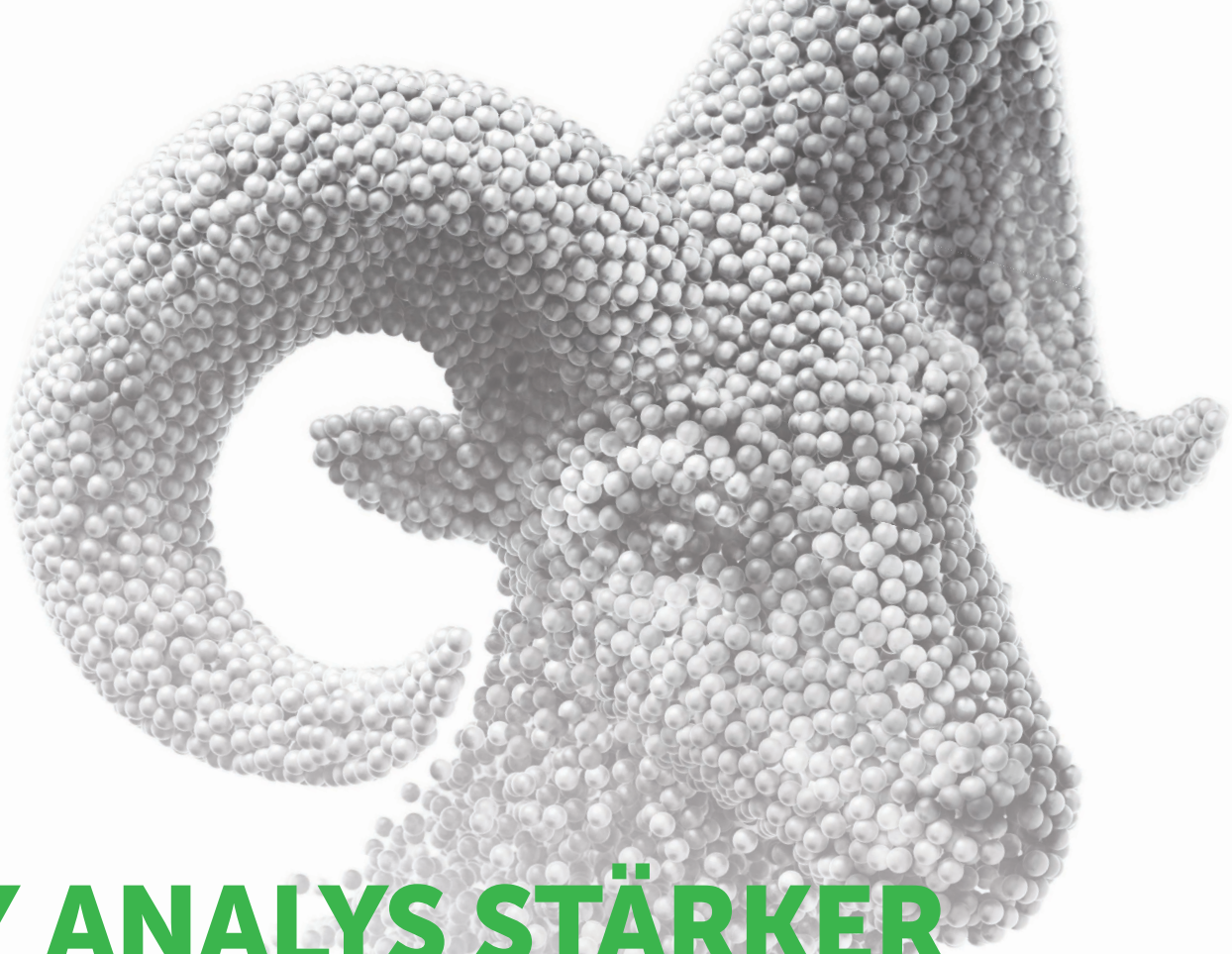
onivyde®
liposomal irinotecan

SAMMANSÄTTNING* ONIVYDE 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning: En 10 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller motsvarande 50 mg irinotekan-hydrokloridtrihydrat (som irinotekan-sukrosofatsalt i en pegylerad liposomal blandning), vilket motsvarar 43 mg irinotekan. **INDIKATIONER*** 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. **DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT*** ONIVYDE (liposomalt irinotekan) får endast ordineras och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av cancerbehandling. Rekommenderad dos och regim för ONIVYDE är 80 mg/m2 som en intravenös infusion under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m2 intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m2 intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka. ONIVYDE får inte ges som enda medel. En minskad startdos av ONIVYDE om 60 mg/m2 bör övervägas för patienter som är känt homozygota för allelen UGT1A1*28. En dosökning av ONIVYDE till 80 mg/m2 bör övervägas om den tolereras i påföljande cykler.** Dosjusteringar rekommenderas för att hantera biverkningar av grad 3 eller 4 relaterat till ONIVYDE. **KONTRAINDIKATIONER*** Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne. Amning. **VARNINGAR*** ONIVYDE (liposomalt irinotekan) är inte detsamma som, och inte utbytbart mot, andra icke-liposomala irinotekanblandningar. Myelosuppression/neutropeni: Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med ONIVYDE. Patienter bör vara medvetna om risken för neutropeni och innebörden av feber. Febril neutropeni bör behandlas akut på sjukhus med bredspektrumantibiotika. För patienter som upplevt allvarliga hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion eller avbruten behandling. Patienter med allvarlig skada i benmärgen ska inte behandlas med ONIVYDE. Immunosuppressiva effekter och vaccin: Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar kan medföra allvarliga eller dödliga infektioner. Asiatiska patienter löper större risk för allvarlig och febril neutropeni. Personer som är 7/7 homozygota för UGT1A1*28-allelen löper högre risk för neutropeni. Interaktioner med potenta CYP3A4-induktorer, potenta CYP3A4-hämmare eller potenta UGT1A1-hämmare: ONIVYDE bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzyminduktorer (t.ex. antiepileptika, rifampin, rifabutin, johannesört), CYP3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol) eller UGT1A1-hämmare såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ. Potenta CYP3A4-hämmare bör sättas ut minst en vecka före starten av ONIVYDE-behandlingen. Diarré: Hos patienter med tidig diarré (börjar ≤24 timmar efter start med ONIVYDE) bör terapeutisk och profylaktisk behandling med atropin övervägas, såvida det inte finns kontraindikationer. Patienter bör vara medvetna om risken av försenad diarré (> 24 timmar) som kan ha en försvagande och vid sällsynta fall livshotande effekt. Om diarrén fortsätter trots att patienten använt loperamid under mer än 24 timmar, bör ytterligare oral antibiotika övervägas. ONIVYDE-behandlingen bör skjutas upp tills diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen). ONIVYDE får inte administreras på patienter med tarmobstruktion eller kronisk inflammatorisk tarminflammation, tills den är åtgärdad. Reaktioner från kolinergika: Tidig diarré kan följas av rinit, ökad salivavsöndring, rodnad, diafores, bradykardi, mios och hyperperistaltik. Atropin ska administreras. Akut infusion och relaterade reaktioner: ONIVYDE bör utsättas vid fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner. Tidigare total pankreatektomi: Högre risk för allvarliga infektioner. Patienter bör övervakas för tecken på infektioner. Lungtoxicitet: ILD-liknande händelser (interstitiell lungsjukdom) som lett till dödlighet har förekommit på patienter som fått icke-liposomalt irinotekan. Patienter med riskfaktorer (tidigare lungsjukdom, användning av pneumotoxiska läkemedel, kolonistimulerande faktorer eller tidigare genomgången strålningsbehandling) bör övervakas noga för respiratoriska symtom före och under ONIVYDE-behandling. Ny eller progressiv dyspné, hosta och feber bör leda till omedelbart avbrytande av ONIVYDE-behandling, och diagnostisk utvärdering bör inväntas. ONIVYDE bör sättas ut hos patienter med en bekräftad diagnos på ILD. Nedsatt leverfunktion: Patienter med hyperbilirubinemi hade högre koncentrationer av totalt SN-38 och därför ökad risk för neutropeni. Regelbunden övervakning av blodstatusen ska genomföras på patienter med totalt bilirubin på 1,0–2,0 mg/dl. Försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 2 gånger övre gränsen för normalvärdet [ULN], transaminaser >5 gånger ULN). Nedsatt njurfunktion: Inte fastställt. Underviktiga patienter (BMI (body mass index) <18,5 kg/m2): Försiktighet ska iakttas. Hjälpämnen: Varje ml ONIVYDE innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium. **INTERAKTION(ER)*** Varningar: Samtidig administrering av ONIVYDE och CYP3A4-induktorer kan minska den systemiska exponeringen för ONIVYDE. Samtidig administrering av ONIVYDE och CYP3A4- och UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) kan öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE. **FERTILITET* GRAVIDITET*** Rekommenderas inte. **Amning*** Kontraindicerat. **PREVENTIVMEDEL*** 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. **FRAMFÖRA FORDON & ANVÄNDA MASKINER*** Iaktta försiktighet under behandlingen. **BIVERKNINGAR*** Mycket vanliga: Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, hypokalemi, hypomagnesemi, uttorkning, minskad aptit, yrsel, diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, stomatit, alopeci, pyrexi, perifert ödem, slemhinneinflammation, utmattning, asteni, viktminskning. Vanliga: Septisk chock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenterit, oral kandidos, lymfopeni, hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi, insomnia, kolinergt syndrom, dysgeusi, hypotoni, lungemboli, emboli, djup ventrombos, dyspné, dysfoni, kolit, hemorrojder, hypoalbuminemi, akut njursvikt, infusionsrelaterad reaktion, ödem, förhöjt bilirubin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd internationellt normaliserad kvot. Mindre vanliga: Biliär sepsis, överkänslighet, trombos, hypoxi, oesofagit, proktit, makulopapulära utslag, missfärgade naglar. **ÖVERDOSERING* VERKNINGSMEKANISM*** Irinotekan (topoisomeras-I-hämmare) inkapslad i en vesikel av lipidbilager eller liposom. Irinotekan är ett derivat av kamptotecin. Kamptoteciner agerar som specifika hämmare av enzymet DNA-topoisomeras I. Irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38 binder reversibelt mot topoisomeras-I-DNA-komplexet och framkallar lesioner med ena DNA-kedjan, vilka blockerar DNA-replikationen och är ansvariga för cytotoxiciteten. Irinotekan metaboliseras av karboxylesteras till SN-38. SN-38 är cirka 1 000 gånger mer potent än irinotekan som hämmare av topoisomeras I och är renat från tumörcellinjer från människa och gnagare. **FÖRPACKNINGSINFORMATION*** Förpackningsstorlek 1 injektionsflaska med 10 ml koncentrat. **INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankrike, www.servier.com . Nummer på godkännande för försäljning: EU/1/16/1130/001. Senaste godkända SPC; December 2018. **KONTAKTINFORMATION**; Servier Sverige AB, Box 725, 169 27 Solna, 08-522 508 00, www.servier.se

ÖVRIG INFORMATION: Rx. EF. Vänligen se www.fass.se för fullständig information.

Ref.: 1. Chen et al. Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. European Journal of Cancer. 2018;105:71-78. **2.** Wang-Gillam 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: 545–57. **3.** Wang-Gillam et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. European Journal of Cancer. 2019; 108:78-87. **4.** Ducreaux et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; 26 (Supplement 5): v56–v68.

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



NY ANALYS STÄRKER EFFEKTPROFILEN AV ONIVYDE®

VID BEHANDLING AV mPaCA!

- Per protokoll analys av den registreringsgrundande studien NAPOLI 1 visar att ONIVYDE/5-FU/LV ger 74% förlängd totalöverlevnad i median jämfört med enbart 5-FU/LV* (8,9 månader vs 5,1 månader, p=0,012, HR=0,67).[1]

  Det kan jämföras med resultaten i ITT-populationen som gav 45% förlängd totalöverlevnad (6,1 månader vs. 4,2 månader, p=0,012; HR=0,67).[2]

- Värt att notera är att 26% av patienterna som fick ONIVYDE + 5-FU/LV levde >1 år jämfört med 16% av de som enbart fick 5-FU/LV.[3]

- ONIVYDE i kombination med 5-FU/LV* är den av läkemedelsverket enda godkända behandlingen för vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. ONIVYDE/5-FU/LV rekommenderas dessutom i de europeiska riktlinjerna (ESMO) som andra linjens terapi vid metastaserad pankreascancer.[4]

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

SERVIER

M-PRO-19-ONC-029-LG Aug

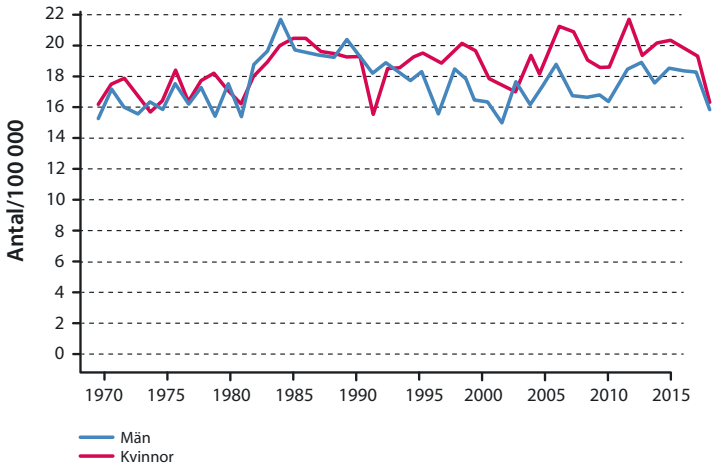
ELEKTRISKA FÄLT och IMMUNTERAPI – nya möjligheter mot glioblastom

Den statistiska prognosen är fortfarande dyster för de som drabbas av glioblastom, den svåraste formen av hjärntumör, men under 2000-talet har det ändå skett väsentliga framsteg som förlängt överlevnaden och förbättrat livskvaliteten. De senaste åren har en ny behandlingsmetod med elektriska fält (TTFields, tumour treating fields) introducerats och godkänts, och det pågår en rad fas III-studier med bland annat olika immunterapeutiska metoder. Vilka framtidsperspektiv kan skönjas inom glioblastomområdet? Onkologi i Sverige har intervjuat två av landets ledande experter på hjärntumörer, **Roger Henriksson**, senior professor vid institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet och **Sara Kinhult**, överläkare vid verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus.

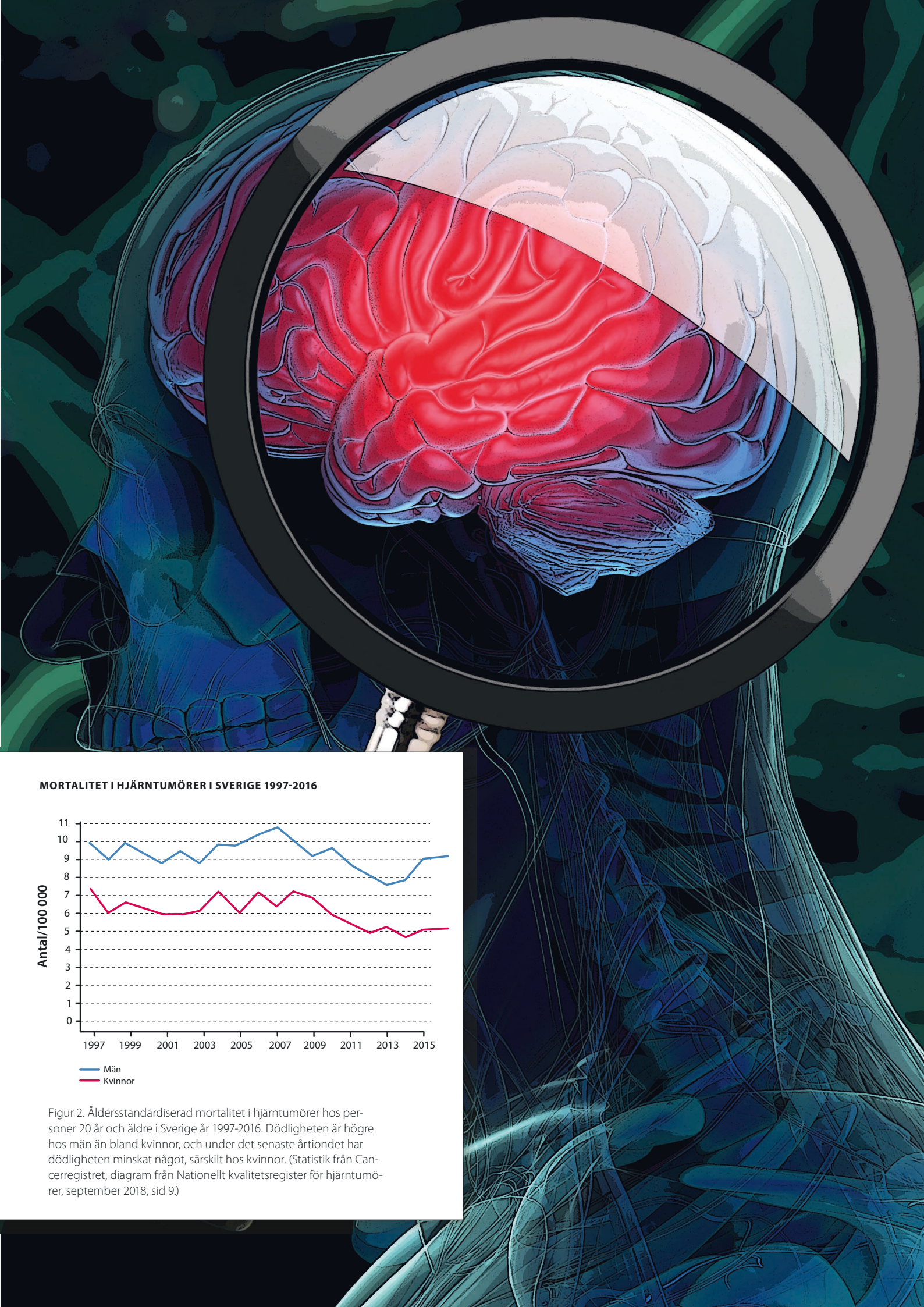
Varje år diagnostiseras i Sverige cirka 1 400 fall av tumörer i hjärna och ryggmärg, ungefär lika många hos män som hos kvinnor. Den åldersstandardiserade incidensen har ända sedan 1960-talet varit relativt konstant, cirka 15-20 fall per 100 000 invånare och år (figur 1). Detsamma gäller dödligheten, som (av hittills okänd anledning) är högre för män, omkring 8-10 dödsfall per 100 000 invånare och år jämfört med ungefär 5-7 dödsfall per 100 000 för kvinnor (figur 2). Numera avlider i vårt land cirka 600 personer årligen på grund av hjärntumör och cancer i övriga nervsystemet.

Enligt modern diagnosklassifikation finns det mer än hundra olika former av hjärntumörer. De fyra mest kända huvudtyperna är astrocytom WHO grad I, astrocytom WHO grad II, astrocytom WHO grad III och astrocytom WHO grad IV (som också kallas glioblastom eller glioblastoma multiforme). Klassifikationen kan ibland vara lite förvirrande; exempelvis slår man i vissa forskningssammanhang och statistiska tabeller ihop astrocytom grad III och IV till en gemensam diagnosgrupp som kallas högmaligna gliom, medan grad I och II betecknas som lågmaligna gliom (som har betydligt bättre prognos). Den här artikeln kommer så gott som uteslutande att handla om astrocytom grad IV, och i fortsättningen används benämningen glioblastom.

INCIDENS AV HJÄRNTUMÖRER I SVERIGE 1970-2016



Figur 1. Den åldersstandardiserade incidensen av alla former av hjärntumörer och cancer i övriga nervsystemet hos personer 20 år och äldre har varit tämligen konstant i vårt land ända sedan 1970-talet. Ungefär lika många fall diagnostiseras hos kvinnor som hos män. (Statistik från Cancerregistret, diagrammet hämtat från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 6.)



MORTALITET I HJÄRNTUMÖRER I SVERIGE 1997-2016

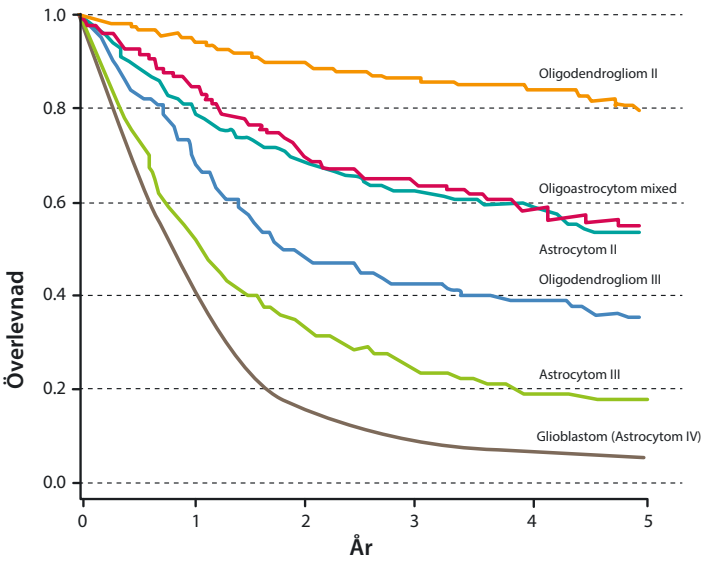
Figur 2. Åldersstandardiserad mortalitet i hjärntumörer hos personer 20 år och äldre i Sverige år 1997-2016. Dödligheten är högre hos män än bland kvinnor, och under det senaste årtiondet har dödligheten minskat något, särskilt hos kvinnor. (Statistik från Cancerregistret, diagram från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 9.)

Glioblastom är både den vanligaste och svåraste formen (figur 3) och svarar för cirka 35 procent av de primära maligna hjärntumörerna hos vuxna. I vårt land får varje år omkring 400 personer diagnosen glioblastom, och vanligaste insjuknandeålder är 55–75 år. Trots de förbättringar som skett[1,2] är medianöverlevnaden inte längre än cirka 15 månader. Ungefär en fjärdedel av glioblastompatienterna lever längre än två år efter diagnosen och femårsöverlevnaden är cirka fem procent. Men det finns också exempel på långtidsöverlevare som har sluppit återfall och som kan betraktas som helt botade från sin svåra sjukdom.

– De allra flesta fall av glioblastom är sporadiska, det vill säga orsakerna till att tumörerna har uppkommit är okända, säger Sara Kinhult. Det finns ingen stark ärftlighet, men i ungefär fem procent av fallen har en annan person inom familjen också drabbats av någon form av hjärntumör. Man har inte identifierat någon enskild genetisk faktor som förklarar detta; troligen är det fråga om en kombination av flera olika genvarianter som var och en medför mycket låg risk men som tillsammans kan ge denna riskökning i vissa familjer.

Sara Kinhult betonar att de flesta patienter med glioblastom behöver både neurologisk rehabilitering och cancerrehabilitering, och det är viktigt att sjukvården inte försummar sådana insatser.

ÖVERLEVNAD I OLIKA HJÄRNTUMÖRER 1999-2017



Figur 3. Överlevnaden upp till fem år i några olika former av hjärntumörer i Sverige. Diagrammet baseras på data från samtliga registrerade fall mellan år 1999 och 2017 från fyra av de sex sjukvårdsregioner som ingår i det nationella kvalitetsregistret (Norra, Uppsala, Stockholm och Sydöstra). Glioblastom är den typ av hjärntumör som har sämst prognos. Men behandlingen har förbättrats, i synnerhet efter år 2005. Därför är överlevnaden för de som numera drabbas (och för de som diagnostiserades under den senare delen av tidsperioden 1999-2017) bättre än vad den nedersta kurvan i detta diagram visar. (Från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 64.)

Det finns dock en del mycket ovanliga ärftliga sjukdomar som orsakas av mutationer som samtidigt ökar risken för glioblastom och även för flera andra cancerformer. Några exempel är neurofibromatos typ 1 och typ 2 (som orsakas av mutationer i *NF1* och *NF2*), Li-Fraumenis syndrom (mutationer i *TP53*), Turcots syndrom (mutationer i *MLH1, PMS2, MSH2, MSH6* och *APC*) och tuberös skleros (mutationer i *TSC1* och *TSC2*). Om någon sådan orsak till hjärntumören misstänks kan utredning och uppföljning vid cancergenetisk mottagning bli aktuell.

JONISERANDE STRÅLNING – EN KÄND RISKFAKTOR

– Den enda yttre miljöfaktor som vi säkert vet ökar risken för glioblastom är joniserande strålning, fortsätter Sara Kinhult. Det kan till exempel vara strålning från kärnvapenprov, relativt höga doser av röntgenstrålning och strålning som avges från vissa radioaktiva ämnen. När det gäller flera andra cancerformer vet vi att risken att drabbas påverkas av våra levnadsvanor, till exempel tobaksrökning och alkoholkonsumtion, men man har inte funnit någon sådan koppling mellan livsstilsfaktorer och glioblastom.

Vår ökade användning av mobiltelefoner och dess eventuella samband med uppkomsten av hjärntumörer har under många år livligt debatterats. Den elektromagnetiska strålning som avges från mobiltelefoner är icke-joniserande, och den bedöms vara betydligt mindre hälsofarlig än joniserande. Men även icke-joniserande strålning med hög intensitet (stor fältstyrka) kan vara potentiellt skadlig, till exempel genom att ett strömflöde induceras i kroppen eller genom att en viss vävnad värms upp.

Det har gjorts flera större och mindre undersökningar som försökt klarlägga om strålning från mobiltelefoner och trådlösa hemtelefoner ökar risken för hjärntumörer, och studierna har gett varierande resultat. En orsak till detta kan vara att det är ett svårt forskningsområde. Användningen av mobiltelefoner har länge varit så allmän att det är svårt att få fram tillförlitliga, ”matchande” kontrollgrupper. Och vid fall-kontrollstudier kan skattningen av den tid som man tror sig ha pratat i mobiltelefonen skilja sig åt mellan grupperna, exempelvis så att de som drabbats av hjärntumör omedvetet ”minns bättre” och överskattar sin användning av mobiltelefonen jämfört med de som inte har fått några hälsoproblem.

– Om det skulle finnas en riskökning förknippad med mobiltelefoner så är den i så fall liten, säger Roger Henriksson. Men det kan inte uteslutas att onormalt hög och långvarig användning av vissa trådlösa hemtelefoner eller mobiltelefoner som avger mycket strålning kan vara en bidragande riskfaktor i enskilda fall. Det pågår nu flera studier som försöker utvärdera vilka effekter som användning av mobiltelefoner kan ha på lång sikt, och förhoppningsvis kan resultaten från dessa ge klarare besked.

”Om behandling med TTFields visar sig ge lika goda resultat i den kliniska verkligheten som i den publicerade randomiserade studien är det ett stort framsteg”, säger Roger Henriksson.

HÖG RISK FÖR VENTROMBOS

Flera epidemiologiska studier har visat att risken för glioblastom och övriga gliom är betydligt lägre för personer som har astma och andra former av allergier[3]. Enligt en metaanalys[4] hade allergi/astma-patienterna närmare 40 procent lägre risk att drabbas jämfört med de som inte hade allergiska sjukdomar.

– Den lägre risken för personer med astma och allergi är ett fynd som ofta återkommer i epidemiologiska studier, men än så länge vet vi inte exakt vad detta beror på, kommenterar Sara Kinhult. En hypotes är att personer med allergi och astma har ett överaktivt och mer aggressivt immunförsvar som gör att vissa immunologiska celler har större möjlighet att på ett tidigt stadium attackera och eliminera glioblastomceller innan de hinner bilda tumörer.

Det är väl känt att de flesta cancersjukdomar och behandlingen av dessa medför ökad risk för ventrombos. Enligt en stor engelsk databasstudie var genomsnittsrisken för alla typer av cancerpatienter att drabbas av VTE (venös tromboembolism) 3,6 gånger högre än för åldersmatchade kontrollpersoner. För patienter med hjärntumörer var risken mer än tjugo gånger förhöjd, och allra högst risk hade patienterna med glioblastom; man räknar med att mellan 24 och 30 procent av dessa drabbas av ventrombos.[5,6]

Varför glioblastom är förenat med så hög risk för blodpropp är inte klarlagt. Orsaken är inte bara att hjärntumörpatienter ofta får neurologiska problem och därför blir mer immobiliserade än andra cancerpatienter, utan glioblastomet i sig tycks stimulera uppkomsten av tromboser i högre grad än andra cancerformer. Det anses bland annat bero på att sjukdomen medför en uppreglering av en rad faktorer som aktiverar koagulationskaskaden, exempelvis tumörrelaterade proteiner som TF (tissue factor) och cirkulerande mikropartiklar[7].

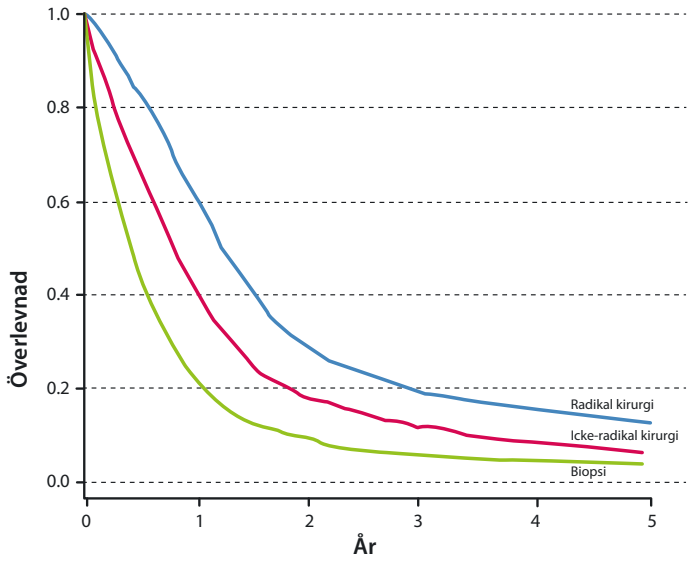
ALLTMER FÖRFINADE TEKNIKER

Kirurgi, strålbehandling och cytostatika är grundpelarna i nuvarande standardbehandling av glioblastom.[8,9] Operation har sedan länge varit den primära behandingen, med undantag för de patienter som av olika skäl inte kan opereras.

– Eftersom glioblastom är aggressiva och snabbväxande tumörer bör operationen göras så snart som möjligt efter diagnosen, säger Sara Kinhult, som är ordförande i den stora arbetsgrupp som på uppdrag av Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) har utarbetat det senaste nationella vårdprogrammet för hjärntumörer[10]. I vårdprogrammet anger vi att målet bör vara att patienten opereras inom två veckor från radiologisk diagnos. Den basala diagnostiska undersökningen är oftast datortomografi hjärna, men numera görs som regel en kompletterande undersökning med magnetkamera för att få mer exakt inforation om tumörens utbredning, spridning och karaktär. Sedan några år tillbaka utförs också inom ett par dygn en postoperativ MR-undersökning för att kontrollera om det finns kvarvarande tumörvävnad.

De neurokirurgiska teknikerna har alltmer förfinats, och vid operation används idag ofta så kallad neuronavigation och ultraljud för att öka precisionen och säkerheten. År

BETYDELSEN AV KIRURGISK RADIKALITET 1999-2017



Figur 4. Överlevnaden upp till fem år vid högmaligna gliom (där glioblastom är den största gruppen) hos patienter som genomgått radikal respektive icke-radikal kirurgi. Högst överlevnad hade de patienter där tumören helt kunde opereras bort, medan överlevnaden var sämre hos de patienter som genomgått icke-radikal kirurgi eller enbart biopsi. Diagrammet baseras på kvalitetsregisterdata från år 1999-2017 från de fyra sjukvårdsregionerna Norra, Uppsala, Stockholm och Sydöstra. (Från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 67.)

2000 publicerades en undersökning[11] som visade att en aminosyra som finns naturligt i kroppen, 5-ALA (5-aminolevulinsyra), kan användas som ett hjälpmedel vid hjärntumörkirurgi. Patienten får ett antal timmar före operationen dricka en lösning med 5-ALA (Gliolan®), som omvandlas till porfyrin, ett ämne som ackumuleras i cancerceller, bland annat glioblastomceller. När tumören belyses med blått ljus sänder porfyrinet ut ett rödviolett flourescerande ljus som gör det lättare för neurokirurgen att skilja tumörvävnad från normal hjärnvävnad.

– Numera är användning av 5-ALA standard vid glioblastomoperationer i vårt land, kommenterar Sara Kinhult. Det finns visserligen inga prospektiva randomiserade studier som bevisar att radikal operation förlänger patienternas överlevnad, men vårt nationella kvalitetsregister och flera retrospektiva studier talar för att patienternas chans till längre överlevnad ökar om så stor del som möjligt av tumören avlägsnas (figur 4).

”Behandling med temozolomid samtidigt med strålterapin är det enskilt största genombrott som skett inom glioblastomområdet under de senaste årtiondena”, säger Sara Kinhult.

I en sådan studie[12] analyserades resultaten från operationer av 416 glioblastompatienter med bland annat MR-undersökningar. Uppföljningen visade att överlevnaden var betydligt längre för de patienter vars tumör till 98 procent eller mer hade avlägsnats (och detta oberoende av övrig behandling). Deras medianöverlevnad var 13 månader, jämfört med 8,8 månader för de patienter där mindre än 98 procent av tumören hade opererats bort.

STRÅLBEHANDLING OCH CYTOSTATIKA

Strålbehandling och cytostatika efter operationen har också visat sig förlänga överlevnaden för patienter med glioblastom. Fram till början av 2000-talet gavs vanligen strålbehandling med start några veckor efter operationen, och först när strålbehandlingen hade avslutats påbörjades adjuvant cytostatikaterapi, vanligen cytostatikakombinationen PVC (prokarbizin, vinkristin och lumustin/CCNU).

År 2005 skedde dock ett genombrott, då det publicerades en randomiserad fas III-studie[13] som visade kraftigt förbättrade resultat när behanding med temozolomid (75 mg/m^2 dagligen) gavs samtidigt med strålbehandlingen (2 Gy per tillfälle, fem dagar i veckan under sex veckor, totalt 60 Gy). Därefter följde adjuvant behandling med temozolomid (sex kurer med 150-200 mg/m^2 dagligen i fem dagar under varje 28-dagarscykel).

I studien ingick 573 glioblastompatienter från 85 olika behandlingscentra. Majoriteten, 84 procent, hade genomgått kirurgi. Därefter fick 286 av patienterna strålbehandling. Den andra gruppen, 287 patienter, fick dessutom samtidigt med strålbehandlingen temozolomid och därefter adjuvant terapi med temozolomid.

Resultaten visade stora fördelar för den grupp som fått tilläggsbehandling med temozolomid. I denna grupp var tvåårsöverlevnaden 26,5 procent jämfört med endast 10,4 procent i den grupp som fått enbart strålbehandling. Medianöverlevnaden var 14,6 månader jämfört med 12,1 månader.

En uppföljande studie publicerad fyra år senare[14] visade att dessa positiva resultat höll i sig även på längre sikt. I den grupp som fått temozolomid samtidigt med strålbehandlingen var femårsöverlevnaden 9,8 procent jämfört med endast 1,9 procent för den grupp som inte fått detta tillägg till strålbehandlingen.

– Temozolomid samtidigt med strålterapin blev snabbt standardbehandling i hela världen och är det enskilt största genombrott som skett inom glioblastomområdet under de senaste årtiondena, säger Sara Kinhult. Behandlingen är lätt att genomföra och dessutom relativt skonsam, vilket gör att även äldre och skörare patienter klarar av att genomgå den.

Angiogeneshämmaren bevacizumab har i FASS flera indikationer som tilläggsbehandling vid ett antal cancersjukdomar, dock inte glioblastom. I en internationell fas III-studie[15] omfattande 458 patienter gavs bevacizumab som tillägg till strålbehandling och temozolomid vid nydiagnostiserat glioblastom. Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden förlängdes hos den grupp som fick tillägg med bevacizumab; 10,6 månader jämfört med 6,2 månader för kontrollgruppen. Bevacizumab-patienterna behöll också förhållandevis god livskvalitet under längre tid, och deras behov av kortisonbehandling var lägre. Däremot kunde man inte påvisa några signifikanta skillnader i total överlevnad.

– Även om bevacizumab inte förlänger den totala överlevnaden så ser man vissa positiva effekter på livskvaliteten, kommenterar Roger Henriksson, som är en av författarna till studien. Man kan säga att bevacizumab är ”ett dyrt kortison”, men läkemedlet kan snabbt minska det intrakraniella trycket vid hjärnödem utan att man får de besvärliga biverkningar som höga doser kortison orsakar, vilket har stor betydelse för många patienters livskvalitet.

TUMOUR TREATING FIELDS – NY BEHANDLINGSMETOD

De senaste åren har det utvecklats en helt ny behandlingsmetod mot glioblastom, TTFields (Tumour Treating Fields, Optune®). Metoden innebär att en bärbar apparat genererar vågformade elektriska växelfält som riktas mot tumörområdet via keramiska plattor som fästs på det rakade huvudet. De alternerande elektriska fälten har intermediär frekvens (200 kHz) med låg intensitet och påverkar bland annat elektriska laddningar i cellerna så att mikrotubuli och cellspolen skadas i snabbväxande cancerceller. Det bidrar till att bromsa celldelningen och inducera apoptos i glioblastomcellerna men anses inte påverka friska, vilande celler.

I en öppen randomiserad fas III-studie[16] med sammanlagt 695 nydiagnostiserade glioblastompatienter från 83 centra utvärderades effekterna av TTFields som tillägg till underhållsbehandlingen med temozolomid efter sedvanlig operation samt strålterapi kombinerat med temozolomid. Två tredjedelar (466 patienter) fick underhållsbehandling med både TTFields och temozolomid, medan en tredjedel (229 patienter) enbart fick temozolomid. TTFields gavs under minst 18 timmar per dygn och pågick i upp till 24 månader, alltså även efter det att de 6-12 cytostatikakurerna med temozolomid hade avslutats. Uppföljningstiden var minst 24 månader, medianuppföljningstid 40 månader.

Resultaten visade att den progressionsfria medianöverlevnaden från tidpunkten för randomisering var 6,7 månader i den grupp som fick TTFields plus temozolomid och 4,0 månader för de som enbart fick temozolomid som underhållsbehandling. Den totala medianöverlevnaden var 20,9 månader i TTFields/temozolomid-gruppen och 16,0 månader i temozolomid-gruppen. Biverkningarna var ungefär likvärdiga i de båda grupperna, bortsett från att cirka hälften av de som behandlades med TTFields/temozolomid fick milda till måttliga hudbesvär av de strömgivande keramiska plattor (”transducerarray gelpads”) som fästs på huvudet och förmedlar de elektriska fälten.

I en senare publicerad livskvalitetsanalys[17] baserad på denna randomiserade studie konstaterar forskarna att den hälsorelaterade livskvaliteten inte signifikant skiljde sig mellan de båda behandlingsgrupperna. Detta med undantag för att de patienter som fick tillägg med TTFields hade betydligt mer besvär med kliande hud där de keramiska plattorna fästs, en förväntad konsekvens av behandlingen.

TTFields har godkänts av läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) i USA för behandling av

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Nyhet!

Den första och enda godkända behandlingen vid avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC).[1]

En ny PD-1-hämmare

LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.[1]

Responsfrekvens (ORR):

- ORR var 49,2 %, 43,6 % och 39,3 % i respektive behandlingsgrupp.*

Tid till respons:

- Mediantid till respons var uppnåd vid första uppföljning, vilket var 8 eller 9 veckor.

Responsduration (DOR):

- Median DOR uppnåddes inte vid tiden för cut-off.**
- 89 % av responserna (76 av 85) var pågående vid sista uppföljningen.

*Grupp 1: metastaserad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=59; 95 % CI: 35,9-62,5 %); Grupp 2: lokalt avancerad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=78; 95 % CI: 32,4-55,3 %); Grupp 3: metastaserad CSCC 350 mg var tredje vecka (N=56; 95 % CI: 26,5-53,2 %)

**I grupperna 1, 2, och 3 var median uppföljningstid 16,5 mån, 9,3 mån och 8,1 mån respektive.

Referens: 1. LIBTAYO produktresumé.

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01XC33. Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikation:** LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar kan inträffa under behandlingen men också efter att behandlingen avslutats. Beroende på biverkningsgraden ska LIBTAYO dosjusteras eller avbrytas och kortikosteroider administreras. Patienter som behandlas med LIBTAYO måste få patientguiden och patientvarningskortet som ska hjälpa till att identifiera och rapportera symtom på biverkningar från behandlingen med LIBTAYO. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för LIBTAYO är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion under 30 minuter. **Förpackning:** Injektionsflaska innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumé: juni 2019.

▼ 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.

SANOFI GENZYME | REGENERON

Sanofi och Regeneron samarbetar i ett globalt forsknings- och utvecklingsprogram samt med marknadsföringen av Libtayo® (cemiplimab).

© 2019 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. SASE.LIB.19.08.0253_AUG 2019

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockhom, Telefon 08-634 50 00, Infoavd@sanofi.com, www.sanofi.se

Behandlingen med TTFields bygger på att en bärbar apparat alstrar vågformade elektriska växelfält. Dessa överförs till tumörområdet via keramiska plattor som fästs på det rakade huvudet. Behandlingen ges under minst 18 timmar per dygn. De elektriska fälten anses bland annat bidra till att inducera apoptos i glioblastomcellerna.

glioblastom hos vuxna och fick CE-märkning i Europa år 2015. I Sverige har Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, gjort en hälsoekonomisk utvärdering[18] av TTFields som tilläggsbehandling för patienter med nydiagnostiserat glioblastom. Baserat på denna har det nationella rådet för nya terapier, NT-rådet, i ett yttrande till landstingen i juni 2018 rekommenderat att metoden ”bör användas vid underhållsbehandling av nydiagnostiserade patienter med supratentoriellt glioblastom tillsammans med temozolomid efter genomgången maximal resektion samt avslutad strålbehandling och konkomitant kemoterapi”[19].

”BÖR ERBJUDAS PATIENTERNA MEN NOGGRANN UPPFÖLJNING KRÄVS”

Både Roger Henriksson och Sara Kinhult var i början tveksamma till TTFields-metoden men är nu ”försiktigt optimistiska”.

– Metoden kan verka lite ”hokus-pokus”, men den bygger på bra grundvetenskap och en kontrollerad klinisk studie, säger Roger Henriksson. Om den förlängda progressionsfria och totala överlevnaden som påvisats i den publicerade randomiserade studien även visar sig gälla när me-

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

SOM FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/DÅLIG PROGNOS

NU REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET OCH I DET NATIONELLA VÅRDPROGRAMMET[1,2]

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

– Kombinationen av Opdivo och Yervoy bör användas till vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.

Nationellt vårdprogram för njurcancer rekommenderar:

– Vid intermediär och hög risk rekommenderas kombinationen ipilimumab + nivolumab i första hand.

1 Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) vid avancerad njurcellscancer, NT-rådets yttrande till regionerna 2019-06-14 .
2 Nationellt vårdprogram för njurcancer, 2019-06-10 Version: 3.0.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy 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 med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande 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 Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo 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 Opdivo 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: 27 maj 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:**
- Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 01 feb 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb
immunonkologi.se AUGUSTI 2019 1506SE1905203

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

toden börjar användas i den kliniska verkligheten är det ett stort framsteg. Jag tycker därför att vi måste börja erbjuda TTFields till de glioblastompatienter som uppfyller inklusionskriterierna i studien. Med de utmärkta kvalitetsregister inom cancerområdet[20,21] som vi har i vårt land har vi goda möjligheter att följa upp effekterna och biverkningarna av nya behandlingsmetoder.

– Det är också viktigt att vi noggrant beaktar och följer upp den påverkan på livskvaliteten som behandling med TTFields innebär, fortsätter Roger Henriksson. Även om den publicerade livskvalitetsstudien inte visade på några större skillnader förutom hudbesvären så innebär metoden en kraftig påverkan på patientens vardagsliv. Huvudet måste rakas ofta, de keramiska plattorna ska bytas ett par gånger i veckan, batterier måste bytas och utrustningen ska bäras och användas minst 18 timmar per dygn. Patienterna och de anhöriga måste därför inför ställningstagande till behandling få ordentlig information om den påverkan som metoden medför, något som ska vägas mot den ökade chansen till förlängd överlevnad.

”I det uppdaterade nationella vårdprogrammet kommer vi att rekommendera att TTFields bör erbjudas till nydiagnostiserade glioblastompatienter som uppfyller inklusionskriterierna i studien.

Sara Kinhult instämmer:

– TTFields-metoden skiljer sig helt från den typ av behandling som vi läkare är vana vid, säger hon. Om det hade kommit en studie som visat att ett peroralt läkemedel förlänger medianöverlevnaden vid glioblastom med mer än fyra månader hade alla tyckt att det varit fantastiskt. Ingen har hittills kunnat belägga att det gjorts några väsentliga fel i den vetenskapliga studie om TTFields som har publicerats. Men i och med att det är fråga om en mer komplicerad och besvärlig metod som påtagligt griper in i patientens vardagsliv finns en tveksamhet hos flera inom professionen.

– I det uppdaterade nationella vårdprogrammet kommer vi att rekommendera att TTFields bör erbjudas till nydiagnostiserade glioblastompatienter som uppfyller inklusionskriterierna i studien, fortsätter Sara Kinhult. Än så länge är det bara ett fåtal patienter i Sverige som har provat metoden, och det är viktigt att vi gör noggranna uppföljningar och även inhämtar information om läkares och patienters erfarenheter i andra länder där metoden har använts betydligt mer, bland annat i USA.

IMMUNTERAPI I FRAMTIDEN?

På senare år har olika former av immunterapi visat bra effekt mot vissa cancerformer. Det gäller exempelvis de Nobelprisbelönade PD1-hämmarna (bland annat nivolumab och pembrulizumab) samt CTLA-4-hämmaren ipilimumab, som bland annat gett goda resultat vid behandling av metastaserat malignt melanom. Tilläggsbehandling med PD1-hämmare har också prövats mot glioblastom, men hittills har resultaten varit nedslående. Det pågår dock studier där man med olika kombinationer av PD1-hämmare och andra substanser försöker förbättra behandlingseffekten, och resultaten av dessa kommer inom kort.

Behandling med CAR-T-celler riktade mot CD19 har varit mycket framgångsrik mot de svåraste formerna av vissa hematologiska sjukdomar, exempelvis akut lymfatisk leukemi.

– CAR-T-cells-terapi har även prövats mot glioblastom, säger Sara Kinhult. Enstaka positiva resultat har rapporterats, men det har ännu inte gjorts några stora studier med denna förhållandevis dyra och komplicerade metod. CAR-T-celler passerar blodhjärnbarriären, men i glioblastomtumörerna råder en immunosuppressiv miljö som gör det till en betydligt större utmaning att eliminera cancercellerna än vid exempelvis hematologiska sjukdomar.

– Flera olika typer av vacciner prövas också mot glioblastom, fortsätter Sara Kinhult. Man söker brett efter olika målmolekyler och tumörmarkörer som dessa vacciner kan riktas emot. Det kan till exempel vara avdödade celler eller proteiner tagna från patientens egen tumör som modifieras och sedan används för att inducera ett kraftigt immunsvar mot glioblastomcellerna, men hittills har det bara publicerats några små fas I-studier.

ALECSAT (Autologous Lymphoid Effector Cells Specific Against Tumour Cells) är en svensk studie som leds av forskarstuderande Katja Werlenius, avdelningen för onkologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. I studien försöker man med så kallad adoptiv immunterapi förstärka attacken mot glioblastomcellerna. Från ett blodprov från patienten isoleras immunologiska celler och behandlas på olika sätt så att de blir cytotoxiska T-celler och mördarceller som riktas mot specifika antigen (tumörmarkörer) på cancercellerna. De aktiverade immunologiska cellerna injiceras sedan i patienten i syfte att attackera glioblastomcellerna.

Projektet består av två delar: i en öppen randomiserad fas II-studie[22] med 62 nydiagnostiserade glioblastompatienter undersöker man effekterna och säkerheten av ALECSAT som tillägg till sedvanlig standardbehandling (strålbehandling plus temozolomid). I en preklinisk studie[23] försöker man närmare kartlägga verkningsmekanismerna för ALECSAT i syfte att optimera effekterna.

– Jag tror att immunterapeutiska metoder kommer att spela en viktig roll i den framtida behandlingen av glioblastom, men samtidigt ska vi inte vara överoptimistiska, kommenterar Sara Kinhult. Tyvärr finns det många exempel på substanser som i fas II-studier visat god effekt mot glioblastom men där de följande fas III-studierna har gett negativa resultat. En orsak till att stora förhoppningar ofta har vänts till besvikelser kan vara att glioblastom är en så hete-

rogen tumör och att det är mycket svårt att med behandlingen komma åt alla subkloner av tumörceller.

Sara Kinhult påpekar också att det är viktigt att inte bara fokusera på att utveckla nya behandlingsmetoder.

– Vi måste även studera hur beprövade läkemedel och metoder kan kombineras och användas på ett effektivare sätt, vilket bland annat genombrottet med den ändrade behandlingsregimen för strålbehandling och temozolomid visar, säger hon. Det är viktigt att det inte bara görs företagsinitierade fas III-studier av nya läkemedel utan även akademiska studier med kombinationer av etablerade cytostatika, där det inte finns samma kommersiella intressen. Nyligen har det till exempel publicerats en tysk fas III-studie[24] som tyder på att tillägg med lomustin till standardbehandlingen med temozolomid och strålbehandling förlänger överlevnaden för vissa patienter med nydiagnostiserat glioblastom.

”Jag tror att immunterapeutiska metoder kommer att spela en viktig roll i den framtida behandlingen av glioblastom, men samtidigt ska vi inte vara överoptimistiska. En orsak till att stora förhoppningar ofta har vänts till besvikelser kan vara att glioblastom är en så heterogen tumör och att det är mycket svårt att med behandlingen komma åt alla subkloner av tumörceller.

”BÄTTRE MARKÖRER BEHÖVS”

Molekylärgenetiska analyser används i allt högre utsträckning vid diagnostik och klassificering av olika cancersjukdomar, och en del av de genetiska förändringarna kan användas för att bedöma prognosen och förutsäga patientens svar på behandlingen. När det gäller glioblastom finns ett fåtal sådana biomarkörer. Man vet till exempel att tumörer med låga nivåer av det DNA-reparerande enzymet MGTM (06-metylguanin-DNA-metyltransferas) svarar bättre på behandling med alkylerande cytostatika, till exempel temozolomid. I 40–50 procent av alla glioblastom är promotorn till genen för detta enzym metylerad. Det leder till låga nivåer av MGTM, vilket är förenat med gynnsammare prognos och bättre respons på cytostatikaterapi.

Den mest etablerade biomarkören är Ki-67, som visar graden av proliferation och ger ett mått på tumörens aggressivitet. Suppressorgenen *TP53* har stor betydelse för programmerad celldöd, och mutationer i *TP53* är mycket vanliga i hjärntumörer (liksom i andra cancerformer). *IDH* (isocitratdehydrogenas), deletion av *1p19q* och *ATRX* är exempel på andra biomarkörer som brukar analyseras vid diagnostik av hjärntumörer.

– Det finns ett stort behov av bättre och mer specifika biomarkörer för glioblastom, säger Roger Henriksson. Vi känner till exempel inte till några prognostiska markörer som kan förklara varför en del glioblastompatienter avlider bara några månader efter diagnosen, medan ett fåtal patienter blir långtidsöverlevare och helt botade från sin sjukdom. Om vi med hjälp av biomarkörer, symtombild och andra faktorer kan identifiera subgrupper som skiljer sig vad gäller prognos och svar på olika terapier kan vi bättre undvika såväl underbehandling som överbehandling.

LIVSKVALITETEN I FOKUS

Trots de framsteg som skett under senare årtionden är det fortfarande en majoritet av de som drabbas av glioblastom som avlider inom ett par år. Både Roger Henriksson och Sara Kinhult betonar att all vård och behandling vid glioblastom måste ha patienternas livskvalitet i fokus.

– Vi kan inte bara inrikta oss på att förbättra överlevnaden utan måste också forska om och väga in de psykiska och sociala konsekvenserna av sjukdomen och dess behandling, säger Roger Henriksson. Det är mycket viktigt att patienterna får så bra livskvalitet som möjligt under den tid de har kvar i livet. Man kan tala om ”time of daily life” kontra ”time of disease” – tyvärr är det många glioblastompatienter som efter diagnosen nästan bara får sjukdomstid och inte mycket normalt dagligt vardagsliv. Om chanserna till förbättring är mycket små kan det därför ibland vara klokt att i samråd med patienten avstå från en påfrestande och uppenbart utsiktslös behandling och istället ge en så god palliativ vård som möjligt.

Sara Kinhult betonar att rehabiliterande åtgärder betyder mycket för glioblastompatienters livskvalitet.

– Vården och rehabiliteringen av patienter med glioblastom är speciell eftersom de flesta patienter får kroppsliga handikapp och därför behöver både neurologisk rehabilitering och cancerrehabilitering. Det är viktigt att sjukvården inte försummar sådana insatser, avslutar Sara Kinhult.

REFERENSER:

1. Asklund T, Björ O, Malmström A, Blomquist E, Henriksson R. Överlevnaden vid maligna gliom har ökat senaste tio åren. Analys av kvalitetsregisterdata. Läkartidningen 2012; 17-18(109): 875-8

2. Asklund T, Malmström A, Bergqvist M, Björ O, Henriksson R. Brain tumors in Sweden: data from a population-based registry 1999-2012. Acta Oncol 2015 Mar; 54(3): 377-84

3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE et al. The epidemiology of glioma in adults: a ”state of the science” review. Neuro Oncol 2014; 16(7): 896-913

4. Linos E, Raine T, Alonso A et al. Atopy and risk of brain tumours: a meta analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99(20): 1544-50

5. Walker AJ, West J, Card T, Crooks C, Grainge MJ. Rate of venous thromboembolism by cancer type compared to the general population using multiple linked databases. Thrombosis Res 2012; 129 (suppl 1): S155-6

6. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, Yuan Y, Webre C, Pawar TA et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. J Neurooncol 2015 Aug; 124(1): 87-94

7. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. Neuro Oncol 2012 Sep; 14: iv73-iv80

8. Primära maligna hjärntumörer. Standardiserat vårdförlopp (16 s). Regionala cancercentrum i samverkan 2017-04-27. www.cancercentrum.se

9. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R et al: European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncology 2017; 18(6): e315-e329

10. Tumörer i hjärna och ryggmärg. Nationellt vårdprogram (154 s). Regionala cancercentrum i samverkan 2018-05-07. www.cancercentrum.se

11. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Flourescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid induced porphyrins: a study in 52 consecutive patients. J Neurosurgery 2000 Dec; 93(6):1003-13

12. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokasian ZL, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of recection, and survival. J Neurosurgery 2001; 95(2): 190-8

13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 205; 352(10): 987-96

14. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised pthase II study: 5-year analysis of the EORTIC-NCIC trial. Lancet Oncology 2009; 10(5): 459-66

15. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014; 370(8): 709-22

16. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trail. JAMA 2017 Dec; 19; 318(23): 2306-16

17. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S et al. Influence of Treatment With Tumour-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trail. JAMA Oncol 2018 Apr; 4(4): 495-504

18. Underlag för beslut i landstingen. Optune – medicinteknisk produkt som genererar "tumor treating" fields för behandling av glioblastom. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2017-10-03. www.tlv.se

19. Optune för behandling av glioblastom. NT-rådets yttrande till landstingen 2018-06-28. Rekommendationer och sammanvägd bedömning (uppdaterad 2019-03-29). Landstingens samverkansmodell för läkemedel. www.janusinfo.se

20. Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer. Nationell rapport 1999-2017 (85 s). Regionala cancercentrum i samverkan september 2018. www.cancercentrum.se

21. Bergenheim T, Malmström A, Bolander H, Michanek A, Stragliotto G, Damber L, Björ O, Henriksson R. Registrering av primära hjärntumörer mått på nationell vårdkvalitet. Regionala skillnader avslöjade. Läkartidningen 2007; 5(104): 332-41

22. Experimentella behandlingar vid glioblastom – kliniska och prekliniska studier. Projektnummer: 226021 (uppdaterad 2019-07-09). Västra Götalandsregionen. www.researchweb.org/is/vgr/project/226021, www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02799238#studydesc

23. Wenger A, Werlenius K, Hallner A, Bergh Thoren F, Farahmand D, Tisell M et al. Determinants for Effective ALECSAT Immunotherapy Treatment on Autologous Patient-Derived Glioblastoma Stem Cells. Neoplasia 2018; 20: 25-31

24. Herrlinger U, Tzaridis, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019 Feb 16; 393 (10172): 678-688

TEXT: **ANDERS NYSTRAND**, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT

FOTO: **LINA HASKEL, BOSSE JOHANSSON, HANS GEORG UNRAU**

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: Mars 2019.

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

M-PRO-19-LON-023-PF-Jun

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

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

SERVIER

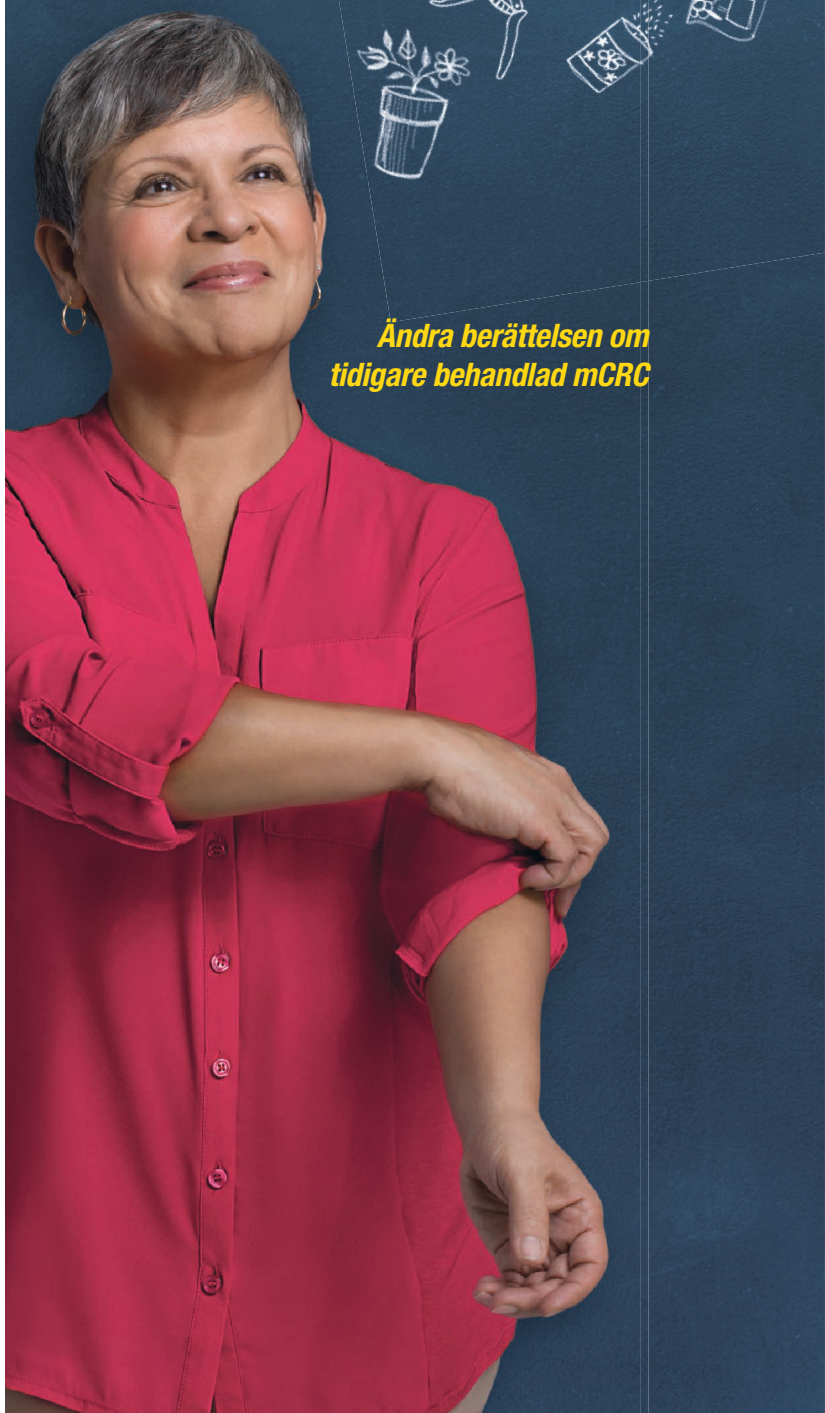
TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®▼

trifluridin/tipiracil



Ändra berättelsen om tidigare behandlad mCRC

Stimulerande möte i vackra Bergen när SSG firade 40 år

SSG, Skandinaviska Sarkomgruppen, firade sitt 40-årsjubileum genom ett välarrangerat möte i Bergen där ett gediget program gav deltagarna ny kunskap, inspiration och även viss optimism. Mötet refereras här av **Elisabet Lidbrink**, **Li Jalmsell** och **Antroula Papakonstantinou**, samtliga vid Sarkomcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset.

Glada gänget från Karolinska Universitetssjukhuset beundrar utsikten från Flöjen i Bergen.

Att det 40:e SSG-mötet hölls i Bergen var ett fantastiskt gott val. Mötet riskerade visserligen att ställas in på grund av SAS-strejken men i grevens tid löste det sig och folk kom iväg till denna otroligt vackra stad. Det är Europas regnigaste stad har vi läst, men regnet lättade och utsikten över hela staden och skärgården från Flöyen där första middagen hölls var enastående. Tack vare det fuktiga kimatet prunkar växter överallt. Blommande träd och mängder av stora rhododendron. Mötet hölls i Hotell Terminus. Våra blickar föll då och då på den stora tavlan i föreläsningssalen som var en påminnelse om sprängningen under andra världskriget då Bergen var ockuperat av Tyskland. Det skedde en explosion i hamnen i slutet av kriget som ledde till att massor av fönsterglas krossades. Många Bergenbor som stod vid sina fönster och tittade fick glassplitter i ögonen och blev blinda.

Mötet inleddes med en session om bensarkom. Först på plats var **H.K Haugland från Bergen**. Challenges in Bone Sarcoma var titeln på hans föredrag.

Överlevnad i bensarkom hos barn i Norge är låg jämfört med alla övriga barntumörer. 57 patienter diagnostiserades under åren 2008–2017 och 5-årsöverlevnaden anges som 69 procent och har ej förbättrats jämfört med de som fick diagnos under åren 1993–2002. Det går bättre för barn under 10 år jämfört med barn mellan 11 och 17 år. Euramosprotokollet är det som används för osteogent sarkom och därvidlag har ingen utveckling skett. Förhoppning om att nya droger som PDL-1-hämmare ska vara av nytta även vid sarkom är givetvis stor. Vad har då immunterapi för plats i sarkombehandling? Osteogent sarkomvävnad har i studie visat 23,7 procent högt och i 50 procent intermediärt uttryck av PD-L1. I SARC 028-studien var besvikelsen dock stor när bara en av 22 patienter responderade på PDL-1-hämmare. Lite mer hoppingivande är resultaten från en fallbeskrivning för två patienter med ASPS (alveolar soft part sarcom) som fått kombinationen durvalamab och tremelimumab. Här fick man både partiell respons och lång remission. I en studie fann man att 39 procent av undersökta Ewingtumörer överuttryckte PD L1 och att det var korrelerat till behandlingseffekt. Förväntningar hos sjuka patienter och anhöriga att immunterapi ska förbättra och till och med bota deras sarkom är stor, speciellt efter 2018 års Nobelpris, men än är vi långt från rutinanvändning av immunterapi vid sarkom. H.K:s kloka slutord var att så länge det inte finns tillräckligt med data är det ett misstag att teoretisera om vem som ska erhålla immunterapi. ”Defining multi-factorial biomarker algorithms for immuntherapy requires new approaches and methodo-

Nina Jebsen och Kirsten Sundby Hall, onkologer från Norge. Kirsten Sundby Hall har länge varit den absolut viktigaste personen för SSG och oändligt uppskattad. Nu avgick hon som ordförande efter väl förrättat värv.

logies that use deep molecular and cellular profiling of the tumor microenviroment, systemic immunity with clinical metadata from clinical trials and other databases."

SSG – EN FÖREBILD

Robert Grimer, Royal Orthopedic Hospital, Brimingham, redogjorde för utmaningarna avseende sarkomkirurgi, Challenges in bone sarcoma surgery.

På 70-talet amputerades patienterna för det mesta och överlevnaden låg på 10–15 procent. Han gratulerade SSG på 40-årsdagen och betonade att SSG var den första nationella multidisciplinära grupp som bildats och att SSG är förebild för den brittiska sarkomgruppen BSG. Under de 40 år som passerat har det skett en otrolig utveckling på många fronter: som limb saving surgery, avancerad röntgen, cytostatika, strålbehandling, MDT-konferenser, samarbete, informationsexplosion och involvering av patienter. Tyvärr kvarstår dock problem. Den förbättring av prognos man såg med införandet av kemoterapi på 80-talet står och stampar. Fortfarande upptäcks många tumörer onödigt sent. Kirurgiska komplikationer är fortfarande en utmaning. Man saknar bra idéer vad man ska göra med poor responders. Robert berättade om en flicka med osteogent sarkom i knät och med en mycket resursstark pappa som reste runt till olika sarkomcentra i världen i syfte att hans dotter skulle få absolut bästa behandling. De kirurgiska möjligheter som fanns var flera: amputation, rotationsplastik, EPR (ledbesparande eller extendable), allograft, fibula graft eller bio expand implant. Flickan blev till sist opererad med en bio expand prosthesis. På en consensuskonferens där 19 länder deltog kunde man enas om vissa saker, men inte om vad som ska räknas som säker marginal. Däremot var man ense om att det inte finns indikation för «debulking surgery», alla tyckte att man ska exidera all uppenbar kvarvarande tumörvävnad. Strålbehandling ska ges om marginal är mindre än 2 mm och tumören samtidigt uppvisar mindre än 90 procent nekros eller om det finns viabalceller i snittytan. Ewing i bäckenet är en svårbehandlad Ewingvariant som hanteras på olika ofta mindre bra sätt. I Roberts eget bäcken-Ewingmatetrial fick 23 procent av patienterna lokalrecidiv (8 av 25). Det gick signifikant bättre för de som fick preoperativ jämfört med de som fick postoperativ strålbehandling. De flesta hade fått protonbehandling i syfte att minska skador på omgivande vävnad. Robert beskrev med praktiska exempel alla svårigheter och avväganden tumörortopeden står inför när det gäller att behålla någorlunda funktion och att minska risken för lokalt recidiv och återfall och död i sjukdomen. En intressant bild visades på antalet som var radikalt opererade med vid marginal inom Euramosstudien. De där ingående COSS- och COG-grupperna rapporterade att 93 respektive 95 procent var opererade radikalt och motsvarande siffra i EOI-gruppen var 55 procent och SSG rapporterade 73 procent. Onekligen märkligt och när man tittade på antalet lokala återfall var det ungefär samma i alla fyra ingående grupperna (mellan 6,6 och 7,5 procent). I Birmingham eftersträvas minst 2 mm marginal. Robert raljerade om svårigheterna att avgöra vad som är benignt och malignt avseende chondrosarkom. Broskförändringar upptäcks ofta en passent och en regel som en del gått efter har varit att så länge de är mindre än fem centimeter är de benigna. Patologerna litar på radiologerna och radiologerna litar på patologerna och klinikern litar på båda. Om man kallar alla broskförändringar chondrosakrom får man i alla händelser god statistik! Ett signifikant problem vid kirurgi av dessa tumörer är infektioner och i syfte att minska infektioner kan protes täckt med silverhinna användas. Om detta är ett bra sätt eller inte vet man inte ännu – viktigt att patienterna följs länge. Robert nämnde även jättecellstumörer där denosumab betytt mycket för de inoperabla fallen, men att förbehandla större tumörer innan de skrapas ur har dock inte givit goda resultat. Roberts sista bild handlade om att det fortfarande är så att man i många fall inte vet vad som är bäst – fler studier och gott samarbete är nödvändigt för framtiden!

GENOMISKT KAOS

Ole Myklebost, Haukelands sjukhus, Bergen, redogjorde för det genomiska kaos som råder inom området osteogena sarkom. BRCA- och HRR-muterade tumörer är känsliga för PARP-hämmare. En grupp av sarkomforskare (där Ole ingår) inom ramen för ICGC har fördjupat sig i osteogena sarkoms genom. Det föreligger en enorm variation i dessa genom. Intressant in vivo-studie har gjorts där man testat en PARP-hämmare och sett att den har förmåga att inhibera tillväxt av osteogena sarkomceller. Förhoppningsvis kan en studie göras där man hittar bra biomarkörer att följa. Tänkbara biomarkörer är genomabberationer, mutationsspectrum, mutationer i HRR-genen. Känslighet för PARP-hämmare och platinum ska också undersökas.

Øyvind Bruland, Radiumhospitalet, Oslo, delgav oss sina åsikter om utmaningarna inom bensarkomonkologi. En sjukdom som är så ovanlig (bara 0,2 procent av all cancer) gör det svårt att genomföra bra studier. Det rör sig om 3 nya fall per år per en miljon invånare. Som primära bensarkom räknas osteogent sarkom, Ewing, chondrosarkom och chordom. En av utmaningarna är att det är svårt att få ihop tillräckligt med pengar för studier av bensarkom. Recist, det röntgenologiska system som används för bedömning av behandlingseffekt är bara bra för Ewing, men fungerar ej för de andra tre bensarkomen. De behandlingsprogram som är standard för bensarkom baserar sig mestadels på fas II-studier till skillnad från tumörer som är vanliga då behandlingsstrategier har tillkommit från stora fas III-IV-studier. Glädjande är att det pågår en studie för chordompatienter. Chordom drabbar en på miljonen per år. Tumören är ganska indolent men 20–30 procent får metastaser till sist. Kirurgi är vanligen den primära behandlingen med vetskap att det är stor risk för inkontinens och impotens. I en studie såg man att 77 procent inte hade utvecklat lokalt recidiv efter lättjonsstrålbehandling vilket bedöms som mycket lovande. För att ta reda på vilket som är bäst, kirugi eller lättjonstrålning eller både och, har man initerat en klinisk randomiserad europeisk

multicenterstudie. I studien får man välja om man vill bli opererad och strålas postop om knapp marginal, eller bara strålbehandlas eller om man accepterar att bli randomiserad mellan dessa två behandlingsmodaliteter. Så här långt har man inkluderat 33 patienter. Tyvärr är inte Sverige med. Som exempel på lyckad randomiserad studie nämnde Øyvind EuroEwingstudien, efter att resultaten publicerades är det standard att genomföra högdosbehandling och stamcellstransplantation på bad responders – de får då nästan lika bra prognos som good responders. Som exempel på en mindre lyckad studie nämnde han EURAMOS (osteogent sarkom). Man står och stampar, de senaste dryga tjugo åren har ingenting hänt. Den toxiska MAP-terapin är fortfarande standard. Man registrerade 2 260 patienter men bara 1 334 randomiserades. Randomiseringen plus minus interferon har därför inte givit något säkert svar på frågan om interferonterapi gör nytta i den adjuvanta situationen. Tillägget av ifosfamid för bad responders bidrog ej till någon nytta och den hemska sanningen är att man inte har något effektivt att erbjuda till bad responders. Nya och bättre studier behövs och många center måste delta!

Antroula Papakonstantinou, Karolinska Universitetsjukhuset, redogjorde för ett pågående forskningsprojekt där celler från tumörvävnad odlas och testas mot ett stort antal droger. Man har så här långt lyckats med bensarkomcellodlingen från sex Ewingtumörer, fem osteogena sarkom och ett chondrosarkom. 525 olika droger testas i 5 olika koncentrationer. Forskningsprojektet är i sin linda så här långt, men förhoppning finns att man ska komma längre i sin ambition att finna droger som gör nytta vid dessa svårbehandlade extremt heterogena tumörer.

FÖRBÄTTRAD STRÅLBEHANDLING

Jon Espen Dale, Haukelands universitetssjukhus, Bergen, gav oss en inblick i hur lätta joner och protonterapi kan förbättra strålbehandling av sarkom. Dosplanerna blir riktigt eleganta med protoner jämfört med fotoner. Att slippa strålbehandla omgivande vävnad är onekligen en stor vinst.

Man får också högre biologisk effekt med partikelstrålning – protoner är 10 procent effektivare och jonterapi 200 procent effektivare än fotonterapi. Man minskar signifikant risken för sekundär malignitetsutveckling (HR 0,52). Jons åsikt var att alla barn med kurativt syftande behandling och behov av strålbehandling ska strålas med protoner eller lätta joner. Vinsten med sådan strålbehandling är extra stor när det man ska strålbehandla är omgivet av riskorgan som skallbas och ryggmärg. Strålbehandling med lätta joner kan vara av nytta för tumörer som anses vara strålresistenta. Fotoner rekommenderade han för hjärnstamstumörer och om metall-artefakter finns i anslutning till behandlingsområdet. För chordom rekommendeade han avancerad tomoterapi.

Ninna Aggerholm-Pedersen från Århus redogjorde för den palliativa nyttan av pazopanib vid metastaserat bensarkom. Femårsöverelvnad för metastatiskt bensarkom är 25 procent i Danmark. I den aktuella studien fick 19 patienter med spritt bensarkom testa pazopanib. Sex patienter (32 procent) uppvisade partiell respons och för sju (37 procent) var sjukdomen stabil. Konklusionen var att pazopanib är rimligt att testa vid spritt bensarkom (oavsett typ av bensarkom).

Sist ut under första dagen var **David Thomas, ända från Sydney**. Bensarkom – genetik och onkologisk terapi, var titeln på hans föreläsning. Det var intressant att höra vad de gör i andra änden av världen när det gäller sarkom. I Australien är kostnaden för att få fram ett nytt läkemedel cirka 2,6 biljoner dollar och det tar i medel 10 år att få fram en ny drog. Bara 12 procent av de droger som testas i kliniska studier leder till ett godkänt läkemedel. Kostnaden per patient för ett deltagande i en fas III-studie beräknas till 75 000 dollar. Bara 7 procent av cancerpatienterna deltar i en klinisk prövning. Han beskrev sin kliniks ambitiösa program för molekylär screening av sarkom och i förlängningen möjlighet att finna ut målinriktade behandlingar för sarkom. Programmet kallas MoST. Även andra ovanliga tumörer screenas i programmet. Den massiva screeningen leder till nya problem, man erhåller nya data i en takt som skapar en kris i godkännandet av nya droger. David Thomas åsikt var att man måste lätta på de gamla ganska rigida bestämmelser som man rättar sig efter i Australien avseende införande av nya läkemedel. Han vill att man ska kunna få ett villkorligt godkännande anpassat till real word-data trots att det råder osäkerhet om en drogs verkan. Det var stimulerande att få lyssna på David Thomas – hans optimism och tro på möjligheterna att förbättra behandlingen av sarkompatienter var som en vitamininjektion.

PÅGÅENDE FORSKNING

Under konferensens andra dag låg fokus på utredning och behandling av mjukdelssarkom samt behandling av eventuell lungmetastasering.

Bland annat presenterades pågående forskning i CircSarc-studien av **Leonardo Meza-Zepeda vid Oslo Universitetssjukhus**. Syftet med studien är att klarlägga klinisk signifikans avseende cellfritt tumör-DNA vid sarkom. Studien har en longitudiell design och man har samlat in material (plasma och tumörmaterial) från både patienter med mjukdelssarkom (CircSarc STS) och patienter med GIST (CircSarc GIST). De resultat man hittills fått fram visar att det vid snabb tumörutveckling ofta går att se tumör-DNA i blodet tidigt i förloppet, vilket väcker förhoppningen om att vi i framtiden ska kunna använda denna metod som komplement till annan diagnostik. Tyvärr har resultaten inte varit lika lovande vad gäller små tumörer där det fortsatt är svårt att detektera tumör-DNA i blodet. Förutom tecken på tumörtillväxt kan cellfritt tumör-DNA tillhandahålla ytterligare genetisk information om den aktuella tumören och data talar för att uppföljning under pågående behandling kan visa hur tumören utvecklas och ge oss stöd i att välja rätt preparat baserat på tumörens genetiska profil (exempelvis gällande val av TKI vid behandling av GIST).

Oskar Angenete, radiolog vid S:t Olavs universitetssjukhus i Trondheim, repeterade de viktigaste aspekterna vid biopsitagning av misstänkt sarkom, något som bör diskuteras i tätt samarbete

Antroula Papakonstantinou, Christina Linder Stragliotto och Li Jalmsell på torget i Bergen.

mellan kirurg, radiolog och vid behov även patolog för att säkerställa att de prover som behövs tas, och kan tas om hand om, på rätt sätt. På grund av risk för ”tumor seeding” är det alltid av stor vikt att kirurg och radiolog bedömer bästa väg för biopsi utifrån anatomiska förhållanden och utifrån eventuell planerad kirurgi.

Bodil Engelmann från Herlev Hospital i Danmark presenterade en systematisk genomgång av ”low grade fibromyxoid sarcoma” (LGFMS), en ovanlig typ av sarkom som främst återfinns hos unga vuxna i bål eller proximala extremiteter och kan vara svår att diagnostisera. Med incidens 0.18/1 000 000 är erfarenheten begränsad, men sammanställningar hittills talar för kirurgi som viktigaste behandlingsmodalitet. Det finns en risk för sena metastaser och man har sett vissa gynnsamma resultat vid kompletterande radioterapidoser om 50Gy preoperativt alternativt 60Gy postoperativt. Cytostatika tycks ha begränsad effekt men kan utgöra ett behandlingsalternativ vid avancerad sjukdom, liksom behandling med tyrosinkinashämmare där enstaka patienter har haft långvarig effekt. Erfarenheterna är dock begränsade.

Radikal kirurgi fortsätter att vara den viktigaste prediktorn för långtidsöverlevnad och **Michael Mörk-Petersen från Rigshospitalet i Köpenhamn** visade att man tack vare bättre bilddiagnostik idag ofta kan planera operationen mer i detalj än för 10–20 år sedan även om kirurgin i sig görs på likartat sätt som då. Där preoperativ diagnostik inger misstanke om att det kan vara svårt att nå radikalitet kan man ha nytta av preoperativ behandling som får planeras i samråd med onkolog. Det kan röra sig om preoperativ strålbehandling eller cytostatika som är relativt vanligt i klinisk praxis, men även i vissa fall om brachyterapi eller isolerad ”limb perfusion” när detta bedöms mer lämpligt. Varje sådant fall måste diskuteras noggrant.

Catherine Rechnitzer, baronkolog vid Rigshospitalet i Köpenhamn, repeterade riskerna för infertilitet efter genomgången cytostatikabehandling, som är relaterad till typ av cytostatika och dos samt till patientens ålder. Alla män ska erbjudas att frysa in spermier och kvinnor bör erbjudas samtal med specialist i reproduktionsmedicin för att diskutera vilka möjligheter som finns när det gäller att frysa oocyter, embryon eller ovarialbiopsier. För män finns inom ramen för studier möjlighet att frysa testisbiopsi.

MÖJLIG THORAXKIRURGI

Under eftermiddagen låg fokus på lokal behandling av lungmetastaser. **Philip Ryom, thoraxkirurg vid Rigshospitalet i Köpenhamn**, presenterade möjligheterna för thoraxkirurgi vid isolerade lungmetastaser. Kirurgi av lungmetastaser bör övervägas när komplett resektion bedöms möjlig och patientens övriga tillstånd så tillåter. VATS behandling ger mindre smärta efter operation än öppen thoraxkirurgi samt minskad risk för postoperativa komplikationer som luftläckage, pneumoni eller arytmi. **Jacob Engellau, onkolog vid Region Skåne**, redogjorde för strålbehandling som alternativ till kirurgi och för varje patient med oligometastatisk sjukdom i lungorna bör SBRT övervägas som kan ge god kontroll och vid begränsad spridning även ges med kurativ intention. En sammanställning av data gällande strålning av hela lungfältet presenterades, och det är ett område som man bör titta närmare på. I den presentation som gjordes talar moderna tekniker för att stråldosen till hjärtat kan minskas betydligt jämfört med tidigare och det kan vara motiverat att erbjuda denna typ av strålbehandling hos patienter med hög risk för metastatisk sjukdom, exempelvis vid hög-risk osteosarkom eller Ewing sarkom som svarar med komplett remission på cytostatika.

Eftermiddagen avrundades med poster-presentationer innan en paneldebatt för att fira SSGs 40-årsjubileum tog vid. Här blev det en genomgång av framsteg under de år som gått och hur samarbetet stärkts. Samtidigt blickades det framåt med förhoppningar om ett fortsatt gott samarbete och en gemensam önskan om att vi kan fortsätta utveckla såväl utredning som behandling och monitorering av sarkom framåt. Kvällen avslutades med en gemensam jubileumsmiddag på Grieghallen.

Den tredje och sista dagen ägnades bland annat åt flera inbjudna internationella föreläsare. Även en sarkompatient från Norge medverkade genom att visa en applikation för mobilen. Målgruppen för applikationen är sarkompatienter i åldersgruppen 13–35 år och deras närstående och den syftar till att göra informationen om sjukdomen, behandling, olika praktiska detaljer och annat mera tillgängligt. Ett mentor-program från Norge presenterades också – tanken är att hjälpa patienter med re-socialisering. Programmet baseras på frivilliga som agerar som mentorer för den enskilda patienten och där olika möten och aktiviteter planeras och satsningen avslutas med en gemensam utlandsresa för hela gruppen.

Robin Jones från London presenterade framgångar avseende metastaserande mjukdelssarkom. Har presenterade aktuella studier som PICASSO 3, GEDDIS och SARC21 som har förstärkt användningen av antracykliner som första linje i metastatisk sarkom och visat brist på överlevnadsvinst med kombinationsbehandlingar. Ett antal pågående eller nyligen publicerade studier som undersökt nya läkemedel nämndes, exempelvis avapritinib (BLU-285) och ripretinib (DCC-2618) för GIST, crizotinib för ALK-rearrangerad inflammatorisk myofibroblastisk tumör, selinexor för dedifferentierad liposarkom, EZH2 inhibitorer för INI-loss sarkom, pexidartinib för tenosynovial jättecellstumör, sorafenib och pazopanib för aggressiv fibromatos och NTRK-inhibitorer för sarkom som visar NTRK-fusion. Några positiva resultat med immunterapi från studier i tidig fas avseende alveolär soft part sarkom och odifferentierad pleomorft sarkom (UPS) togs upp. Inter-patient-variationer som olika åldrar, samtidigt behandling med andra läkemedel och farmakogenomik diskuterades med särskilt fokus på sarkom hos äldre. De äldre patienterna utgör 16 procent av alla sarkompatienter (ålder 75 – 84 år) (Garbay et al, Ann Oncol 2013). Ökad ålder är relaterad till diagnos i senare stadium, större tumörstorlek, mindre intensiv behandling och därmed sämre prognos jämfört med yngre patienter. Samtidigt har studier visat att effekten av antra-

Zytiga®
abiraterone acetate

Nationellt Vårdprogram Prostatacancer NU UPPDATERAT!

I version 4.0 rekommenderas Zytiga® (abirateronacetat) vid såväl metastaserad nydiagnosticerad hormonkänslig som metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.[1]

ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES[2]

Nationellt Vårdprogram Prostatacancer Version 4.0
Information gällande Zytiga®

NYTT:

Primär behandling av fjärrmetastaser
(sektion sektion 12.5.3):

”Tillägg av abirateron vid start av kastrationsbehandling kan erbjudas patienter med nydiagnosticerad sk högrisk fjärrmetastaserad prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt … **De som inte bedöms lämpliga ska värderas för abirateron.”**[1]

Zytiga® är rekommenderat som tidigare vid mCRPC som första linjens och andra linjens behandling.[1]

ZYTIGA® (abirateronacetat)
Filmdragerade tabletter 500 mg. ATC-kod: L02BX03. Rx. ZYTIGA ingår i läkemedelsförmånen för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) när docetaxel inte är lämpligt samt för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. **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. **Kontraindikation:** Överkänslighet. Gravt nedsatt leverfunktion. Kontraindicerat i kombination med Ra-223. För varningar och försiktighet samt rekommenderad övervakning under behandling var god se fullständig produktinformation. **Biverkningar:** I fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos ≥ 10% av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas.Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit.Datum för senaste översyn av produktresumé 02/2019. 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. Nationellt Vårdprogram Prostatacancer, Version 4.0
2. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, feb 2019, www.fass.se

CP-76755 JC-190022-2

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

cykliner hos äldre ligger i jämförbara nivåer som hos yngre och säkerhetsprofilen med trabectedin hos äldre som får trabectedin liknar profilen hos yngre. EPAZ-studien presenterades och visade att progressionsfri överlevnad med pazopanib inte är sämre än doxorubicin för patienter äldre är 60 som diagnostiseras med mjukdelssarkom. Således, ålder i sig borde inte avgöra kriterium för systemisk behandling.

Därefter, presenterade **Matthew Sydes från UCL** nya typer av design för kliniska prövningar som MAMS (multi-arm, multi-stage) och platform-studier. MAMS kan testa flera alternativ samtidigt och ge möjlighet att stänga eller lägga till behandlingsarm. Platformprotokollen kan undersöka flera olika alternativa forskningsfrågor under samma administration och ändringar kan göras kontinuerligt. Han sammanfattade sin mycket intensiva föreläsning med att med en MAMS Platform kan man undersöka flera delar av en fråga samtidigt (multi-arm), man kan stänga de behandlingsalternativ som inte visar effekt (multi-stage) och lägga till andra viktiga frågor under samma projekt.

PREOPERATIV OPTIMERING

Ismail Gögemur från Köpenhamn presenterade data om hur allmäntillstånd hos cancerpatienter inför operation kan påverka prognosen. Han redogjorde för vikten av pre-operativ optimering med bland annat korrigering av anemi och att patienten genomfört fysisk träning. **Carrol Swallow från Toronto** presenterade data om kirurgiska aspekter av buksarkom och beskrev den transantlantiska retroperitoneala sarkomarbetsgruppen (TARPSWG). Hon redogjorde exempelvis för tidiga icke-randomiserade, retrospektiva data som indikerat att preoperativ strålbehandling av retroperitoneala sarkom var genomförbar och av nytta i form av bättre lokal kontroll. Detta blev grunden till den randomiserade STRASS fas 3-studie där randomisering mellan direkt operation versus preoperativ strålbehandling utfördes. Studien inkluderade 266 patienter från mer än 25 centra. Ingen skillnad observerades beträffande biverkningar; effektmått presenterades inte. Inklusion i studien hade varit mycket komplicerad och en retrospektiv studie (STREXIT) genomfördes på de centra som ingick i STRASS för att undersöka patient- och tumörkarakteristiska för de patienter som inte inkluderades i STRASS. Den visade att det kan ha funnits visst bias i studien då till exempel patienter med väldifferentierad liposarkom var överrepresenterade i STRASS studien. Efteråt kom **Alexander Lazar, patolog från MD Anderson** och diskuterade olika aspekter av individ-anpassad behandling för sarkom. Sarkom är mer relaterade till förlust av tumörsuppressorgener än till aktivering av onkogener. Olika sarkom kan klassificeras enligt en genomklassificering till antingen enkel karyotyp (translokationssarkom, GIST, desmoid) intermediär (WD/DD liposarkom) eller komplex typ (UPS, pleomorf liposarkom). Förmiddagen avslutades med **Ane Gerda Z Eriksson från Oslo** som fokuserade på uterus-sarkom. Brist på evidens om nyttan med adjuvant behandling togs upp, likaså den bekanta GOG277-studien som fick avslutas till följd av dålig rekrytering. Samtidigt visar retrospektiva data att i USA ökar användning av adjuvant behandling med, framförallt, gemcitabine/docetaxel. Första linjebehandling med doxorubicin- eller gemcitabininnehållande regim för metastatisk uterus-sarkom och därefter andra alternativ presenterades. Även letrozol för fall med liten tumörbörda och indolent biologi kan vara ett alternativ.

Mötet fortsatte efter lunch den tredje dagen med en föreläsning om radiologiska aspekter av buksarkom av **Anne Marit Wiedswang, Oslo**. Huvudbudskapet var att team-arbetet är oerhört viktigt och den kliniska bilden är en integrerad del av bedömningen samt att mellannålsbiopsi bör tas vid eventuell preoperativ onkologisk behandling. **Toto Hølmebakk från Oslo** presenterade därefter en studie från Oslo med en ny klassificering av riskfaktorer för GIST med hänsyn till peritoneal tumörinfiltration. Studien visade att peritoneal infiltration utan tumörruptur inte var förknippad med sämre prognos och påverkade inte heller återfallsmönstret. **Alessandro Gronchi, Milano** fortsatte sedan med en föreläsning om bålsarkom. Återfall av sarkom i bålen leder oftast till död i tumörsjukdomen. Individanpassad behandling med preoperativt kemo/radioterapi beroende på den histologiska typen kan vara nödvändig för att öka sannolikheten för bra marginal. Dock är det så att ju mer revben som excideras för sarkom i thorax, desto större blir risken för allvarliga komplikationer. I samma anda som andra sarkomlokalisationer är det multidisciplinära samarbetet ytterst viktigt.

Mötet avslutades med en mycket inspirerande och intressant föreläsning av **S Bauer, Essen** avseende onkologiska utmaningar gällande buksarkom. Vanligaste histologi bland buksarkom är liposarkom och om operation sker vid specialiserade sjukhus får man bättre resultat. Han presenterade även den behandlingsstrategi som andvänds i Essen där pre-operativ kemoterapi kan övervägas för stora tumörer med doxorubicin/ifosfamid för UPS, synoviala sarkom och pleomorf liposarkom. Doxorubicin/DTIC ges till liposarkom och leiomyosarkompatienter.

Sammanfattningsvis var det ett mycket stimulerande möte i en härlig stad och hem kom vi på fredagskvällen fyllda av nya intryck, idéer och en viss optimism.

ELISABET LIDBRINK, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ELISABET.LIDBRINK@SLL.SE

LI JALMSELL, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LI.JALMSELL@SLL.SE

ANTROULA PAPAKONSTANTINOU, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ANTROULA.PAPAKONSTANTINOU@SLL.SE

2 LINJEN

VENCLYXTO® + RITUXIMAB

VENCLYXTO® (venetoklax) NU MED SUBVENTION I KOMBINATION MED RITUXIMAB VID KLL

VENCLYXTO+rituximab är den första tidsbestämda kemofria kombinationsbehandlingen vid KLL

Den 27 april 2019 beslutade Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) att VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR) hämmare, samt hos patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

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 i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **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 28 juni 2019. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR)-hämmare, samt hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

SE-VNCCLL-190014 v1.0 2019

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

FOKUS LUNGCANCER PÅ ASCO

Nu fortsätter immunterapi

Under årets ASCO-möte presenterades 477 vetenskapliga arbeten inom lungcancerområdet som täckte allt från basal biologi till randomiserade studier. Mötet hölls i Chicago och var mycket välbesökt med mer än 45 000 delegater från hela världen, varav cirka 25 från Sverige. Här refereras de mest intressanta presentationerna inom lungcancerfältet av överläkare **Michael Bergqvist**, Gävle sjukhus, och **Lisa Villabona**, ST-läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

att förbättra överlevnaden

Ur lungcancerperspektiv presenterades ett antal studier avseende neoadjuvant immunterapi som uppvisade imponerade responser, men även en uppdatering av PACIFIC-studien som ytterligare belyser överlevnadsvinsten med denna behandling. Nedan återfinns ett antal av de studier som författarna, helt enligt egen bias, valt ut ur det stora urvalet.

NEOADJUVANT BEHANDLING:

Kwiatkowski och kollegor (abstrakt 8503) studien LCMC3. I denna undersöktes neoadjuvant atezolizumab och inkluderade patienter genomgick initialt en extensiv basalutredning inkluderande PET samt MRT hjärna och följaktligen insamling av tumörmaterial. Inkluderade 101 patienter uppvisade tumörstadiet IB-IIIB och genomgick initialt 2 kurer med atezolizumab följt av ånyo PET CT samt MRT hjärna och blodinsamling varefter kirurgi genomfördes och ytterligare tumörvävnad och blodprover insamlades. Därefter adjuvant cytostatikabehandling (och insamling av blodprover efter avslutad behandling) och även möjlig adjuvant ate-

zolizumab under 12 månader förelåg även i studieupplägget. Vid progress genomgick patienterna ånyo insamling av tumörvävnad samt blodprovsinsamling. Studien syftade till att korrelera en mängd olika faktorer till MPR (mikroskopisk patologisk respons (som definierades som ≤ 10 % levande tumörceller)). Författarna visade vid interimsanalysen (som presenterades detta år) att MPR ej korrelerades till vare sig PD-L1-uttryck eller till tumour mutational burden (TMB), och att det ej förelåg signifikanta associationer mellan olika genuttryck och MPR. Kliniskt svarade dock patienter bra på behandlingen och 5 % uppvisade vid kirurgi komplett patologisk respons och 19 % MPR vilket måste ses som lovande, något som ytterligare stegrar förväntningarna på kommande IMpower030-studien.

NEOSTAR-studien i vilken 44 patienter med stadium I-IIIA randomiserades mellan neoadjuvant nivolumab 3 mg/kg dag 1, 15, 29 alternativt samma regim + ipilimumab 1 mg/kg dag 1 följt av kirurgi inom 3–6 veckor efter avslutad behandling presenterades av Cascone et al (abstrakt 8504). Även i denna studie förelåg en extensiv biomarkörinsamling. Studien var positiv och bland de patienter som randomiserades till kombinationsbehandlingsarmen uppvisade 38 % patologisk komplett respons vilket är imponerande. Uttrycket av PD-L1 korrelerade till respons i denna studie. Författarna lyfte även fram ett radiologiskt fenomen, Nodal immune flair (NIF) som innebär misstänkt radiologisk progress men biopsiverifikation påvisar ej tumörtillväxt utan granulombildning.

Reuben et al (abstrakt 8532) sekvenserade CDR3-kedjan (som är involverade i antigenbindning) i T-cellsreceptorn från 20 patienters tumörmaterial från NEOSTAR-studien. Mångfalden av sekvensvarianterna i patienterna som behandlats med kombinationen nivolumab och ipilimumab var 3,3 gånger så hög jämfört med patienterna som nivolumab singelbehandling. Denna mångfald diskuteras i tumörimmunologiska kretsar tala för ett mer robust immunsvar mot tumören. Vidare analyserades även mängden cirkulerande T-celler i blodet på patienterna före och efter behandling. Resultaten visar en korrelation mellan lägre antal cirkulerande T-celler och sämre patologisk respons.

ADJUVANT BEHANDLING:

Abstrakt 8500 av Tsutani och kollegor undersökte i ett retrospektivt material 1 278 inkluderande patienter med patologiskt stadium 1 (8'nd TNM klassifikationen) som genomgått lobektomi, rollen av adjuvant cytostatika. I patientmaterialet undersökte de den invasiva tumörkomponenten, eventuellt visceralt engagemang, kärlinväxt samt inväxt av tumörceller i lymfkärlen samt sedvanlig stadieindelning. I materialet bedömdes 973 patienter vara i stadium IA medan motsvarande siffra var 305 för stadium IB. Författarna delade sedan in patientmaterialet i en högriskgrupp inkluderande patienter med kärlinväxt, en invasiv tumörkomponent >2 cm, inväxt av tumörceller i lymfkärlen, visceralt engagemang; i en högriskgrupp avseende risk för recidiv samt en lågriskgrupp utan dessa karaktäristiska. Högriskgruppen uppvisade en statistiskt signifikant försämrad sjukdomsfri överlevnad (76,7 %) medan motsvarande för lågriskgruppen var 96 % (HR=6,62, p<0,001). När tillägget med adjuvant cytostatika undersöktes var sjukdomsfri överlevnad vid 5 år 81,4 % för de patienter som genomgått adjuvant cytostatikabehandling medan motsvarande för de patienter med högrisk som ej genomgått adjuvant cytostatika enbart 73,8 % (HR=0,63, p=0.023). Motsvarande resultat för lågriskgruppen påvisade att sjukdomsfri överlevnad för patienter som genomgått adjuvant cytostatikabehandling är 98,1 % respektive 95,7 % för de som ej genomgått adjuvant cytostatikabehandling. Resultatet avseende generell överlevnad för lågriskgruppen som erhöll adjuvant cytostatikabehandling var 98 % och för de som ej genomgått adjuvant cytostatika 95,6 % (HR=0,5, p=0.35). För högriskgruppen var generell överlevnad vid 5 år 92,7 % och motsvarande resultat för de som ej genomgick adjuvant cytostatikabehandling var 81,7 % (HR=0,28, p<0,001). Författarna undersökte även om det förelåg skillnader avseende cytostatikakombinationer och konkluderade att platinumdubletter inte föreföll vara bättre än monoterapi för patienterna i högriskgruppen. Antalet patientfall i denna sistnämnda analys var dock begränsat (129 patienter erhöll monoterapi och 91 patienter platinumdubletter. Studien är retrospektiv men påvisar ett behov av att individanpassa även den adjuvanta behandlingen till denna patientgrupp och framtida studier kommer sannolikt att utvecklas åt mer individanpassad adjuvant behandling och termen, one size fits all, kommer sannolikt att vara passé inom några år.

Kenmotsu och kollegor presenterade JIPANG-studien som var en randomiserad fas III-studie (abstrakt 8501) i vilken 804 patienter, stadium IIB-IIIA randomiserades enligt 1:1 till att erhålla Pemetrexed (500 mg/m^2, D1) och Cisplatin (75 mg/m^2, D1) alternativt Vinorelbine (25 mg/m^2, D1 och D8) och Cisplatin (80 mg/m^2, D1), 4 kurer. Studiens mål var att definiera vilken av dessa regimer som hade längst tid till återfall (RFS). Studien uppnådde inte detta mål, median RFS för Vinorelbine-kombinationen var 37,3 månader och motsvarande värde för Pemetrexed-kombinationen var 38,9 månader. Median överlevnad vid 36 månader var 83,5 % för Vinorelbine medan motsvarande värde för Pemetrexed-kombinationen var 87,2 % (HR=0,98, p=0.86). Däremot var Pemetrexed-kombinationen bättre tolererad, 92 % genomgick stipulerade 4 kurer medan enbart 72,7 % av de patienter som randomiserades till Vinorelbin-kombinationen genomgick 4 kurer. Även toxicitetsprofilen var till fördel för Pemetrexed-behandlingsarmen och författarna konkluderade att fastän inte studien uppnådde sitt primära mål (det vill säga visa på en skillnad i RFS) i och med att toxicitetsprofilen var gynnsammare för Pemetrexed-behandlingsarmen kan denna regim vara att föredra för de patienter som är aktuella för behandling med adjuvant cytostatika efter kurativt syftande kirurgi.

PALLIATIV BEHANDLING:

Noronha et al (abstrakt 9001) presenterade en randomiserad fas III-studie i vilken patienter med EGFR-mutationer i exon 18,19 samt 21, avancerad/palliativ situation, randomiserades i förhållande 1:1 till gefitinib 250 mg dagligen eller gefitinib 250 mg dagligen samt pemetrexed 500 mg/m2 +

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

carboplatin AUC 5 (21 dagars cykel), totalt 4 kurer följt av maintenance pemetrexed 500 mg/m² var 3:e vecka. Studien utfördes vid Tata Memorial Cancer Center i Indien som även var enda inkluderande sjukhus. Förekomst av hjärnmetastaser var för gefetinib-armen 19 % medan motsvarande för kombinationsarmen var 17 %. Patienter som inkluderades uppvisade performance status (PS) 0–2, där andelen patienter med PS 2 var 21 % i kombinationsarmen och 22 % i singel-behandlingsarmen. Median PFS för gefitinib var 8 månader och motsvarande för kombinationsarmen var 16 månader (HR=0,51, p<0,001). Data avseende överlevnad visade en median överlevnad för gefitinib på 17 månader medan överlevandsdata avseende kombinationsarmen inte ännu hade erhållits (HR=0,45, p<0,001).

RELAY-studien i vilken tillägget av ramucirumab som tillägg till erlotinib hos EGFR-mutationspositiva patienter (EGFR-mutationer i exon 19+21) presenterades av Dr Nakagawa.

Totalt inkluderades 449 patienter som randomiserades enligt ovan. Studien var global men i och med att mellan 40 och 60 % av lungcancerpatienterna uppvisar EGFR-mutationer i Asien dominerades studiepopulationen av patienter från Sydostasien. Totalt randomiserades 224 patienter till kombinationsbehandling med ramucirumab och erlotinib och PFS påvisade en klar förbättring för kombinationsarmen vid jämförelse med erlotinib singelbehandling (19,4 månader vs 12,4 mån (HR=0,59, p<0,001)). Biverkningsprofilen påvisade att patienter som behandlades med kombinationsarmen uppvisade en ökad biverkningsprofil med 64 % av patienter som uppvisar någon form av grad 3 Treatment Emerged Adverse Event (TEAE) där hypertension utgjorde den dominerande händelsen (24 %).

Seto och kollegor presenterade COMPASS-studien (abstrakt 9003). I denna studie var målet att definiera vilken av två olika maintenance-regimer (bevacizumab singel) alternativt (bevacizumab+pemetrexed) som uppvisade förlängd generell överlevnad hos patienter med avancerad sjukdom och utan aktiverande EGFR-mutationer. Studien randomiserade 907 patienter som initierade cytostatikabehandling med kombinationen carboplatin (AUC6)+ Pemetrexed (500 mg/m²)+ bevacizumab (15mg/kg) var 3:e vecka, totalt 4 cykler. Av dessa patienter kunde sedan 625 patienter randomiseras till maintenance-behandling och i detta fall, mellan bevacizumab (15mg/kg) var 3:e vecka alternativt pemetrexed (500 mg/m²)+ bevacizumab (15mg/kg) var 3: vecka. Median PFS var 5,7 vs 4,0 månader till fördel för kombinationsarmen (HR=0.67, p<0,001) samt median generell överlevnad var 23,3 månader för kombinationsarmen medan motsvarande värde för singelarmen var 19,6 (HR= 0.87, p=0,069)

Vid årets möte presenterade även Gray och kollegor en uppdatering av PACIFIC-studien (abstrakt 8526). Denna studie undersökte tillägget med konsolideringsterapi med durvalumab efter kurativt syftande extern strålbehandling till patienter med lokalt avancerad, icke operabel, icke-småcellig lungcancer som uppvisade ett gott allmäntillstånd efter avslutad extern konkomitant strålbehandling (med minst 2 platinabaserade kurer) och vars tumörer uppvisade ≥1% PD-L1-uttryck. Uppdateringen baserade sig på 3 års uppföljning och vid denna levde 57 % av de patienter som randomiserades till konsolideringsbehandling medan motsvarande värden för de patienter som randomiserades till placebo var 43 %.

Nytt hopp för framtiden tändes också när Fakih et al (abstrakt 3003) presenterade en fas 1-studie av ett nytt läkemedel för KRAS-muterad lungcancer. Läkemedlet är en liten hämmande molekyl som testades i 22 patienter, varav 6 hade NSCLC, 15 med *kolorektalcancer* samt 1 okänd primärtumör. Majoriteten hade redan fått flera linjers behandling. Toxiciteten var tolerabel, 10 patienter rapporterades ha endast grad 1–2 biverkningar. Av de patienter som utvärderats hade 1 patient partiell respons, 6 patienter stabil sjukdom och 2 patienter progress. Då KRAS varit ett svårträffat mål de senaste 30 åren, ser vi fram emot vidare studier.

Sammantaget var årets ASCO-möte välbesökt avseende antalet delegater (>45 000) och Chicago visade sig från sin bättre sida med soliga men lätt kyliga dagar. Författarna önskar även framföra ett tack till Cancerakademi Norr och framförallt till Monica Sandström för hennes engagemang med att få resa, boende och logistik att fungera så bra.

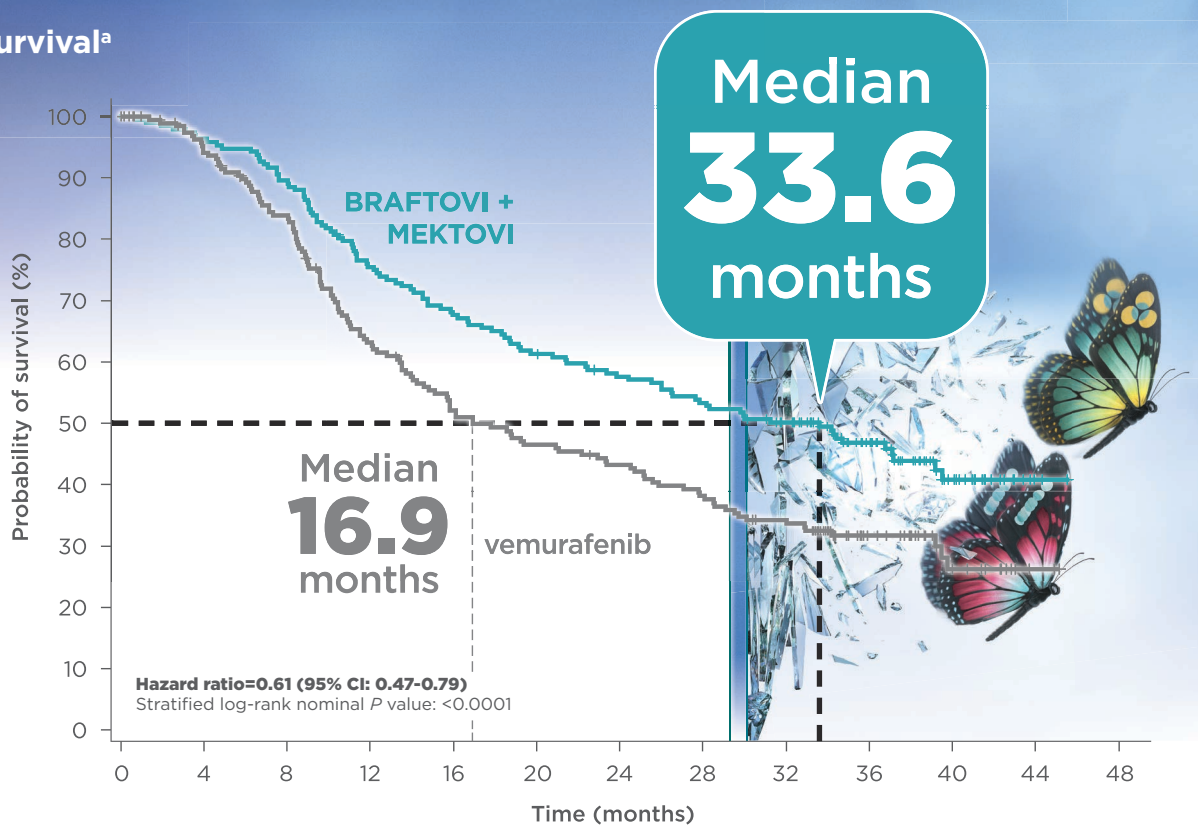
LISA VILLABONA M.D., PH.D., ST-LÄKARE, TEMA CANCER, PO HHLH, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

MICHAEL BERGQVIST, ADJ. PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, DIVISIONEN FÖR OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS/INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET

Ingår i läkemedels-förmånen

BRAFTOVI in combination with MEKTOVI is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation

Overall survival[a]



Patients at risk													
BRAFTOVI + MEKTOVI	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

PFS was the primary endpoint of the COLUMBUS study. OS interim analysis was a secondary endpoint with a nominal P value.[1,2]

[a] Median follow-up for OS was 36.8 months (95% CI: 35.9-37.5).[2]

For complete information, please refer to the SmPCs of BRAFTOVI and MEKTOVI. Enco-Bini_41_1812 12/18

Referenser: 1. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6. **2.** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online September 12, 2018. doi:10.1016/.S1470-2045(18)30500-X.

1% grade 3 photosensitivity[1]

4% grade 3 pyrexia

An oral treatment that could be taken with or without food

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-04-23.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod:L01XE41
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter á 15 mg. **Verksamma beståndsdelar**: binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mektovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre-Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/04/19/0005

Linda Adwall, Linda Zetterlund och Catharina Ihre Lundgren, ordförande i Kicki Waller-stiftelsen, på väg upp för att testa backarna i Åre.

”Ökning av neoadjuvant kemoterapi förändrar det kirurgiska panoramat”

Årets Kicki Waller-möte i Åre bjöd som vanligt på ett gediget och uppskattat program. Här refereras mötets höjdpunkter i form av viktig ny kunskap, reflektioner och presentationer av nya och pågående studier av bröstkirurgen **Hanna Fredholm**, Karolinska Universitetssjukhuset och **Anne Andersson**, onkolog vid Norrlands Universitetssjukhus.

Genexpression delar in bröstcancer i distinkta molekylära subtyper (Luminal A, Luminal B, Basal-like, HER2-enriched och normal-like) som har visat sig ha starkt prognostiskt och behandlingsprediktivt värde. För att utröna vilka luminala tumörer som behöver kemoterapi är genexpression under införande i Sverige, men än så länge baseras subtypsindelning på proteinuttryck (immunhistokemi) av biomarkörerna ER, PR, HER2 och proliferationsmarkören Ki67. Bröstpatologen *Johan Hartman, Södersjukhuset*, uppdaterade åhörarna på rådande metoder för mätning av HER2 som är i linje med internationella guidelines. HER2 analyseras först med immunhistokemi (0/1+/2+/3+) där fall graderade 0 och 1+ är negativa och fall med 3+ är positiva. För fall med 2+ kontrolleras genuttryck med in situ hybridisering. Kvalitets- och standardiseringskommittén inom Svensk Förening för Patologi (KVAST) ihop med företaget Equalis skickar regelbundet ut 10 typfall av bröstcancer till alla patologkliniker i Sverige för bedömning av histologisk typ, subtyp, biomarkörer och grad. Utskicket 2018 visar preliminärt en god överenstämmelse mellan bedömare gällande HER2. Samtidigt presenterades retrospektiva data från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) 2013–2017 där andelen HER2-positiva fall varierade mellan 7 och 14 procent mellan olika patologkliniker. Vad är orsaken och hur påverkar det läkemedelsbehandlingen? Framtida metoder som digital bildanalys och sekvensering av tumörernas mRNA och DNA kan medföra en mer robust subtypsindelning.

STRÅLBEHANDLING – BRA FÖR ALLA SUBTYPER

Bröstkirurgen *Åsa Wickberg, Örebro,* disputerade 2018 med en avhandling om betydelsen av adjuvant behandling för lokalrecidiv av bröstcancer (LR), där ett av arbetena rörde subtyper och risk för LR. Kvinnor som genomgick bröstbevarande kirurgi under 1981–1988 för bröstcancer under 2 cm av grad I-II utan spridning till lymfkörtlar inkluderades. De fick ingen endokrin behandling eller kemoterapi men randomiserades till strålbehandling eller ej. Efter 20 års uppföljning och med subtypsindelning baserat på immunhistokemi av alla tillgänliga fall (223 av 381, 59 procent) fann man att risken för LR halverades med strålbehandling. Riskreduktionen med strålbehandling sågs i alla subtyper (Luminal A; 14 procent, Luminal B/HER2 neg; 17 procent och för HER2+ och trippelnegativa fall; 22 procent). I jämförelse med Luminal A, hade de med Luminal B/HER2-neg tumörer 3 gånger högre risk för LR; för de som fick strålbehandling var risken 2,6 gånger högre, för de som inte fick strålbehandling var risken 5 gånger högre.

VID LOKALRECIDIV – GÖR NY SLND MED LYMFSCINTBILDER

Äkta recidiv eller en ny primärtumör? Hur ska vi behandla LR? Det gav bröstkirurgen *Irma Fredriksson, Karolinska*, oss tydliga svar på under sin föreläsning i ämnet. Lokalisation nära tidigare tumöromåde, kort tid från primärt insjuknande, samma eller liknande tumörkarakteristika och genuttryck som tidigare tumör talar för ett äkta LR.

LR är förenat med en ökad risk för både fjärrmetastasering och död i bröstcancer men är glädjande nog en alltmer ovanlig händelse! I studier efter år 2000 beräknas risken till ca 0,5 procent per år; ingen skillnad i risk beroende på typ av bröstkirurgi. Studier indikerar att förändrade kemoterapiregimer har haft en större betydelse för den minskade andelen LR än förändrad endokrin terapi. Detta samtidigt som kirurgin blivit mindre omfattande. Utredning av tumörutbredning, core-biopsi för biomarkörer och fjärrmetastasutredning ska göras före behandlingsbeslut vid LR. Neoadjuvant behandling vid lokalt avancerade LR eller där uppenbar terapisvikt misstänks av den primära behandlingen. Mastektomi är standardingreppet efter LR men ett nytt bröstbevarande ingrepp kan vara ett alternativ i selekterade fall. Gällande axillkirurgin vid LR har det fram till nyligen varit standard att göra axillutrymning om primäringreppet gjordes med sentinel lymf node dissektion (SLND) och att avstå ytterligare axillingrepp om primäringreppet var axillutrymning. Irma Fredriksson presenterade våra nya svenska rekommendationer; vid LR, gör nytt försök till SLND eller i alla fall försök till det oavsett typ av tidigare genomgången bröstkirurgi eller typ av tidigare genomgången axillkirurgi (SLND eller axillutrymning). Då körteln i nära hälften av fallen har ett ovanligt läge såsom parasternalt eller i kontralaterala axillen rekommenderas lymfscint med bildtagning.

”Vi ser en ökande trend för neoadjuvant kemoterapi (NACT) både i Sverige och internationellt och det förändrar det kirurgiska panoramat”. Det var bröstkirurgerna *Hanna Fredholm, Karolinska (undertecknad)* och *Linda Zetterlund, Capio St Görans sjukhus* eniga om när de talade om bröst- och axillkirurgi efter NACT. Aktuella svenska guidelines rekommenderar NACT vid 1) HER2-positiva och trippelnegativa tumörer över 2 cm, 2) andra ER-positiva tumörer över 2 cm som rekommende-

ras kemoterapi till exempel på grund av lymfkörtelspridning, grad 3 eller hög Ki67, 3) lokalt avancerad bröstcancer. I den första gruppen är chansen för att tumören helt försvinner ur bröst och axill, så kallad pCR 30–60 procent, medan motsvarande siffra för Luminal B-tumörer ligger på 16 procent. pCR är en viktig prognostisk och prediktiv markör men ej likställd med bröstcancerspecifik överlevnad. ”Att hitta patienterna som inte får pCR och kunna erbjuda dem ytterligare behandling är det viktigaste med NACT, men ur ett bröstkirurgiskt perspektiv blir operationen svårare när det inte finns tumör kvar i bröstet”, säger Hanna Fredholm. Markering av tumörutbredning och radiologisk kartläggning av tumören före och efter behandling, gärna med MR om bröstvävnaden är tät. En livlig diskussion följde angående hur stor del av bröstet som ska opereras bort, är det säkert att göra bröstbevarande ingrepp? Rekommendationen är att vid pCR operera bort det ursprungliga tumörområdet inklusive markeringar utan marginal och vid kvarvarande invasiv tumör ta bort tumören med marginal som vid primär kirurgi, det vill säga ”no ink on tumor”. Mikroförkalkningar ska opereras bort fullständigt.

FÄRRE AXILLUTRYMNINGAR MED SLND EFTER NACT VID CN0

Gällande axillkirurgin har vi i Sverige tillämpat att göra SLND före start av NACT för patienter med kliniskt och radiologiskt fri axill (cN0) och för cN+ patienter axillutrymning efter NACT. ”På detta sätt har vi dock missat att dra nytta av downstaging av axillstatus och behövt göra många axillutrymningar i onödan då ca 50 procent av patienterna med cN0 faktiskt har axillmetastaser vid diagnos”, säger Linda Zetterlund som baserar uttalandet på den prospektiva studie hon disputerade på 2017 och som stöds av andra författare. Att göra SLND efter NACT innebär dock att det är något svårare att hitta rätt körtlar vilket underlättas genom ”dual mapping” och att operera bort minst tre SLN. I årets kommande uppdatering av det svenska nationella vårdprogrammet rekommenderas att göra SLND efter NACT vid cN0. Gällande patienter med cN+ görs utanför Sverige ofta så

Ulrik Narbe föreläste om lobulär bröstcancer, en form som oftare kräver re-operation eller mastektomi.

kallad ”targeted axillary dissection” (TAD) där man markerar en axillmetastas som efter NACT selektivt opereras bort. I Sverige och Tyskland pågår nu TATTOO, en metodstudie som förbereder oss för TAD.

Onkologen *Ulrik Narbe, Jönköping och Lund*, doktorerar på biomarkörer vid lobulär bröstcancer, den ovanligare typen av bröstcancer (10–15 procent) som är svårare att upptäcka både kliniskt och mammografiskt. Den lobulära formen är oftare multifokal och bilateral och kräver oftare re-operation eller mastektomi. Den är nästan obligat ER-positiv och HER2-negativ, har sämre effekt av cytostatika men bra effekt av endokrin behandling, framför allt aromatashämmare. Trots dess mer prognostisk gynnsamma profil har lobulär och duktal bröstcancer likvärdig långtidsprognos, något som förbryllar Ulrik Narbe. Kan det vara så att patienter med lobulär bröstcancer får en sämre medicinsk behandling? Aktuella studier som inkluderar fall med lobulär bröstcancer studerar palbociklib i kombination med endokrin terapi (PELOPS, USA), fulvestrand ihop med en målriktad terapi mot CDH1-genen som ofta är förändrad vid lobulär bröstcancer (ROLO, Storbritannien) och immunterapi i kombination med kemoterapi (GELATO, Nederländerna). Ännu saknas dock data för att basera behandlingen av bröstcancer på histologisk typ.

FLER BEVARADE BRÖST

Trenden går mot att försöka erbjuda ännu fler kvinnor än idag att bevara sitt bröst vid bröstcancer då mastektomi inte är förenat med någon överlevnadsvinst jämfört med bröstbevarande ingrepp vid unifokala tumörer. Större tumörer krymps nu oftare med neoadjuvant terapi samtidigt som kunskapen inom onkoplastikkirurgiska bröstbevarande tekniker såsom reduktionsplastik blir bättre. Hos patienter med stor tumörstorlek i förhållande till bröstvolymen blir defekten efter bröstbevarande ingrepp dock ibland så omfattande att volymssubstitution behövs och då finns alternativet intercostal perforantlambå (t ex LICAP). En till bröstet närliggande lambå av fett och hud svängs in i defekten. Bröstkirurgen *Amelia Chiorescu, Karolinska*, redogjorde för tekniken och erfarenheterna från de första 18 fallen gjorda på sitt sjukhus. Noggrann preoperativ kartläggning av tumörutbredning är viktigt liksom risken för postoperativ fettvävsnekros i lambån, påpekar hon. Bröst- och plastikkirurgen *Tor Svensjö, Kristianstad*, leder en av landets mest aktiva onkoplastikkirurgiska enheter som också har en av Sveriges högsta andel av bröstbevarande kirurgi, hela 77 procent av kvinnorna fick behålla sitt bröst under 2018. Han redogjorde för deras bröstbevarande ingrepp genomförda under 2018 där 35 procent gjordes med vanlig sektor, 54 procent med onkoplastiksektor och 11 procent med perforantlambå. Han konkluderar att perforantlambå är indicerad framförallt vid avgränsbara tumörområden i laterala delen av bröstet där en sedvanlig adaptation av vävnaden synes svår eller omöjlig med bevarad kosmetik.

Trots att vi gör mer bröstbevarande kirurgi var andelen mastektomi i Sverige 32 procent under 2018. I 14 procent av fallen gjordes en omedelbar bröstrekonstruktion (samtidigt med mastektomin), en siffra som fördubblats sedan 2009 (NKBC). De första fallen av omedelbar bröstrekonstruktion gjordes 1971 och då placerades bröstimplantaten direkt under huden.

Amelia Chiorescu, Tor Svensjö och Fredrik Lohmander, tre av många nöjda besökare på årets Kicki Waller-möte.

På grund av problem med sårläkning och kapselkontraktur övergick man på 1990-talet till att placera implantaten under pectoralismuskeln, men då blev det svårare att uppnå en naturlig bröstkontur. Sedan cirka 10 år har flera olika typer av matrix introducerats på marknaden, som i kombination med pectoralismuskeln kan täcka implantatet så att rätt storlek kan opereras in direkt. Matrix syftar till att minska antalet operationer, minska risken för kapselkontraktur och förbättra kosmetiken samtidigt som en ökad frekvens av infektioner, sårvätska och implantatförlust har rapporterats. Bröstkirurgen *Fredrik Lohmander, Karolinska*, leder en randomiserad studie som jämför omedelbar bröstrekonstruktion med och utan matrix (ADM, acellulärt dermalt matrix). Han visade att vid 6-månaders uppföljningen var ADM associerat med ökad risk för kirurgiska komplikationer såsom förlängd sårläkning och hudnekros men att risken för implantatförlust var lika i bägge grupperna (6 procent). Det primära utfallet av studien är antal genomgångna operationer utöver själva bröstrekonstruktionen och väntas efter 2 års uppföljningstid.

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

Instruktionsfilmer
inom **ONKOLOGI**

– för dig och dina patienter

Även som APP

***Ett* enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

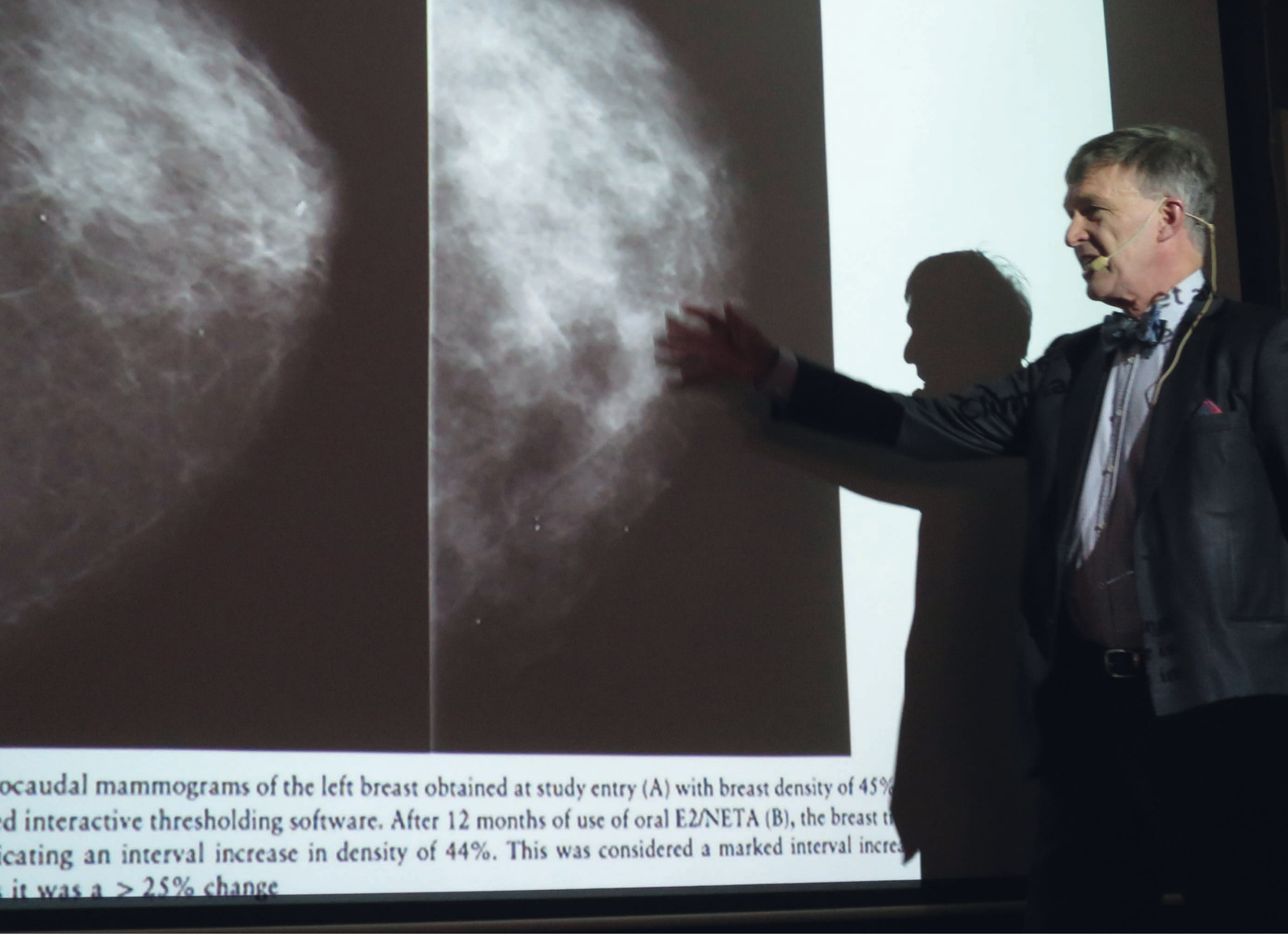
Malin Backman och Wiveca Åberg, tillträdande respektive avgående sekreterare i Kicki Waller-stiftelsen.

Från fysisk aktivitet till ny forskning om

kärlbiverkningar av aromatashämmare

Malin Backman, onkologisjuksköterska på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, disputerade 2017 på ämnet ”Fysisk aktivitet under adjuvant cytostatikabehandling”. Det var detta som den första föreläsningen på årets Kicki-Wallermöte handlade om.

Vid fysisk aktivitet kan man se såväl fysiska hälsoeffekter (till exempel minskad fatigue och smärta, bättre sömnmönster, förbättrad/bibehållen muskelstyrka och kondition, bättre rörlighet och koordination, minskad viktuppgång) som psykiska (gladare humör, mindre oro, ångest och depression, bättre självkänsla och kognition, högre skattad livskvalitet). Fysisk aktivitet har också visat minskad risk att drabbas av cancer och andra sjukdomar (till exempel depression, övervikt, hypertoni), minskad risk för återfall i cancer och förbättrad överlevnad. Dessutom ser man en samhällsekonomisk vinst, till exempel snabbare återgång i arbete, mindre behov av sjukskrivning osv. Det förekommer ingen evidens om att träning under behandling kan vara farligt på något sätt. Den rekommenderade träningsdosen är 150 minuter/vecka, vilket få cancerpatienter uppnår. Många



Jonas Bergh fokuserade i sitt föredrag på frågan om det finns plats för immunterapi vid behandling av Her2-positiv bröstcancer.

beskriver sämre ork/kondition efter behandling jämfört med före. I Opti-Trainstudien, som Malin Backman skrivit sitt avhandlingsarbete på, studeras hur fysisk aktivitet påverkar hälsa och livskvalitet hos personer under adjuvant cytostatikabehandling efter bröstcancer. 240 patienter delades in i 3 lika stora grupper där man erbjöd 2 aktiva grupper: kombinerad styrke- och konditionsträning eller enbart konditionsträning. Den tredje gruppen var en kontrollgrupp utan särskilda rekommendationer. Patienterna följdes upp efter 1, 2 och 5 år postoperativt. Patienterna i båda grupperna med aktiv träning visade positiva resultat vad gäller kondition, ben- och handstyrka samt vardagsfunktion jämfört med kontrollgruppen. Efter 1 år sågs färre sjukskrivningar eller minskad sjukträningsgrad i träningsgrupperna. En reflektion är att detta är något som borde erbjudas alla cancerpatienter men frågan är hur det praktiskt skulle gå till utifrån tillgängliga lokaler, ledare osv.

REVOLUTIONERAD PROGNOS

Kicki Waller Memorial Lecture hölls av professor *Heikki Joenssu*, onkologkliniken i Helsingfors, Finland, där han gav oss en uppdatering om behandling av Her2-positiv tidig bröstcancer 2019 och i framtiden. Anti-Her2-behandling har revolutionerat prognosen för kvinnor med tidig Her2-positiv bröstcancer och förbättrat DFS och OS med 40 procent. Cleopatra-studien visade en avsevärd förlängd överlevnad med docetaxel, trastuzumab och pertuzumab jämfört med enbart docetaxel och trastuzumab, vid metastaserad Her2-positiv bröstcancer. Neo-spere-studien visade en ökad andel patienter med pCR när trastuzumab och docetaxel kombinerades med pertuzumab neoadjuvant (46 vs 29 procent). Det var därför en stor besvikelse när data från Aphinity-studien presenterades eftersom den inte visade någon förbättring vad gäller OS vid tillägg med pertuzumab till trastuzumab adjuvant. Vidare presenterade Heikki Joenssu resultat från ett antal studier som jämfört 3 eller 6 vs 12 månader adjuvant behandling med trastuzumab. Gemensamt för samtliga studier var att den långa armen hade en fördel vad gäller sjukdomseffekt men den korta armen betydligt mindre kardiotoxicitet. I ExteNET-studien undersöker man värdet att efter 1 år trastuzumab lägga till 1 år med neratinib, en tyrosinkinashämmare, där man ser en liten fördel vid tillägg av neratinib. Skillnaden var störst hos patienter med Her2+ ER+ sjukdom. Armen med neratinib gav dock diarré grad 3 hos cirka 40 procent av patienterna vilket förstås kan påverka tolerans för behandlingen. Även i tidigare studier där man kombinerat trastuzumab med tyrosinkinashämmare (lapatinib) har diarré varit en vanlig biverkan. I den neoadjuvanta studien sågs viss ökad pCR men den adjuvanta studien visade ingen signifikant vinst. I San Antonio 2018 presenterades data från Katherine-studien där man jämförde adjuvant behandling med trastu-

zumab-emtansin med enbart trastuzumab till patienter som inte uppnått pCR på neoadjuvant behandling. Studien inkluderade 1 500 patienter och visade en iDFS vid 3 år 88 vs 77 procent (HR 0,50). Inga OS-data finns ännu. Man såg samma effekt i alla subgrupper och som väntat var det mer toxicitet i armen med trastuzumab-emtansin. Slutligen presenterades aktuella studier som pågår, bland annat BOLD-1 där kort behandling (3 kurer) med dubbelblockad (trastuzumab och pertuzumab) jämförs med 1 år adjuvant trastuzumab.

IMMUNTERAPINS ROLL?

Efter denna presentation om Her2-behandling spekulerade *Jonas Bergh*, professor på Karolinska, om huruvida det finns en plats för immunterapi vid Her2-positiv bröstcancer. De cancersjukdomar som svarat bäst på checkpoint-hämmare har en hög mutationsbörda, till exempel malignt melanom. Bröstcancer som entitet har inte så hög mutationsbörda, men östrogenreceptornegativa, Her2-positiva och trippelnegativa subtyper har visat en ökad immunogenicitet jämfört med luminala Her2-negativa tumörer. I I-SPY-studien sågs en ökad pCR vid neoadjuvant behandling när man lade till pembrolizumab till standardbehandling vid trippelnegativ bröstcancer. Impassion-130 visade en ökad PFS och OS vid tillägg med atezolizumab till nab-paklitaxel i första linjens behandling vid PDL-1 positiv metastaserad trippelnegativ bröstcancer. Hur är det då vid Her2-positiv sjukdom? I neoadjuvanta studier har man visat att effekten av Her2-blockad ökar vid kombination med cytostatika. Däremot har tillägg med endokrin behandling vid luminal (östrogenreceptorpositiv) Her2 positiv behandling inte visat något tilläggsvärde. Under 2019 startar en neoadjuvant studie, Predix II Her2, i Sverige där värdet av tillägg med atezolizumab till standardbehandling vid primär Her2-posi-

Tord Naessen, professor i obstetrik och gynekologi, tog med åhörarna till tiden då östrogensubstitution enbart ansågs ha fördelar, och hur synen på behandlingen senare ändrades.

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 opioidbehandling.[1]
- MOVENTIG® kan användas tillsammans med alla opioider oavsett dos och administrationsform.[1]

REFERENSER:
1. MOVENTIG Summary of Product Characteristics, December 2018.
* Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.

Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39 | SE-164 40 Kista | Sweden
Tel +46 8 50 90 74 10 | E-post: productse@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 Dec 2018.

MOV031-2-FEB2019SE

tiv bröstcancer som har ett uttryck av PD-L1 > 1 procent, kommer att studeras. Dessutom kommer man att, i enlighet med resultat från Katerine-studien, ge trastuzumab-emtansin adjuvant till de som ej gått i pCR vid kirurgi, i stället för enbart trastuzumab.

Runt östrogenet - ”livets” hormon kontra risken för bröstcancer spekulerade *Tord Naessen*, professor i obstetrik och gynekologi vid universitetet i Uppsala. Tidigare och fram till slutet av 90-talet hade många kvinnor östrogensubstitution under många år trots avsaknad av östrogenbrist-symtom. Östrogen ansågs i studier enbart ha fördelar på såväl det allmänna måendet som hjärta och benhälsa. Vid millennieskiftet kom nya data som helt ändrade vår syn på östrogen, där de flesta studier visade en liten ökad risk för bröstcancer vid långvarig HRT (hormone replacement therapy). I The Million Women Study (Lancet 2003) studerades över 1 miljon brittiska kvinnors användande av HRT och man såg en ökad risk vid användande av kombinationspreparat samt ökad risk med durationslängd vid pågående behandling. Efter detta har användandet av HRT minskat i såväl frekvens som duration. Efter detta har studier visat att incidensen ER-positiv bröstcancer har minskat medan ER-negativ bröstcancer varit oförändrad. Detta skulle kunna betyda att det är ER-positiv bröstcancer, med lägre risk för recidiv och död, som ökar vid användning av HRT. Hur är det då med HRT till kvinnor som haft bröstcancer? I Lancet 2009 presenterades Tibolone-studien som visade en tydligt ökad risk för bröstcancerrecidiv efter 3 år vid behandling med tibolone jämfört med kontrollgruppen. Liknande fynd har även visats i till exempel HABITS-studien (Lancet 2004). Tord Naessen spekulerade över om orsaken till att recidivökningen kommer så tidigt är att det finns små mikroinvasiva foci hos de flesta kvinnor efter bröstcancer som via östrogenets stimulering av kärl och ökad vaskularisering stimulerar tillväxt.

NY NEOADJUVANT STUDIE VID TRIPPELNEGATIV BC

Niklas Loman, onkolog i Skåne, presenterade NordicTrip, en ny neoadjuvant multicenterstudie i Sverige och Danmark, som ska studera neoadjuvant behandling vid tidig trippelnegativ bröstcancer. Studien har planerats under en tid med finjustering av designen och ska nu starta hösten 2019. Utifrån data från publicerade studier där tillägg med karboplatin har visat en fördubblad pCR och förväntas bli standard vid trippelnegativ bröstcancer, har det slutligen mynnat ut i en tvåarmad studie med dostät EC (epirubicin och cyklofosfamid) i den ena armen vs CEX (cyklofosfamid, epirubicin och kapecitabine) i den andra. Karboplatin ska ges i båda armarna. 820 patienter kommer att inkluderas under 3 års tid. Primärt utfallsmått är andel pCR. Man kommer även att titta på respons, livskvalitet och långtidsutfall. På senaste San Antonio-mötet visade studier att non basal like bröstcancer har större nytta av kapecitabine än basal like. Ur ett translationellt perspektiv kommer man att titta på grad av HRD (homolog reparationsdefekt), som skulle kunna vara den markör som skulle kunna säga vem som har nytta av kapecitabine. Germlinetestning för BRCA kommer att tas som kliniskt prov och mutationspositiva kommer att hanteras enligt befintlig nationell rutin.

Slutligen berättade docent *Henrik Lindman*, onkologkliniken i Uppsala, om ett forskningsprojekt som handlar om kärlbiverkningar vid behandling med aromatashämmare (AI). Frågeställningen är om behandling med AI ökar risken för kardiovaskulär sjukdom (CVD)? De första randomiserade studierna på AI visade en försämrad lipidbild i blodet och en numerär ökning av CVD. Vad gäller risk för hjärtinfarkt ses en närmare fördubblad risk vid behandling med AI jämfört med tamoxifen. Poolade resultat av randomiserade studier har dock inte visat på en signifikant ökad risk för hjärtdöd efter 10–14 års uppföljning. Den överlevnadsvinst man kan se på AI jämfört med tamoxifen avtar med tiden, samtidigt som antalet bröstcancerrecidiv fortsätter vara färre vid AI. Är det så att annan orsak till död ökar över tid vid behandling med aromatashämmare? Man har i Uppsala tittat på om man med högfrekvent ultrakänsligt ultraljud av a carotis och a radialis kan hitta tidiga tecken på kärlskador hos patienter som behandlas med AI. Med ultraljud bedöms intiman i blodkärlsväggen där ett förtjockat intimalager och ökad intima/mediakvot är tidiga tecken på kärlskada. Totalt 150 kvinnor med bröstcancer som antingen behandlats med AI eller TAM i minst 3 år eller inte erhållit någon endokrin behandling studerades, antalet var jämnt fördelat mellan grupperna. Det gjordes en mätning av intiman 3 år efter start av behandling där man såg att den var signifikant tjockare i AI-gruppen medan den var identisk i TAM-gruppen och de som inte erhöll någon endokrin behandling. Man såg även signifikant skillnad i intima/media-kvot mellan AI och övriga grupper. I AI-gruppen sågs såväl tidiga tecken på kärlskada som högre kolesterolnivåer i serum. Durationen av behandling med AI korrelerade med tjockleken av intiman. Vidare såg man också fler CVD i AI-gruppen jämfört med övriga grupper, där de som fick CVD dessutom hade signifikant tjockare intimalager än de som inte fick CVD. Dessa resultat är samstämmiga med rapporter om ökad risk för CVD efter adjuvant behandling med AI och ger stöd till att ge sekventiell behandling med AI och TAM istället för enbart AI. Frågan är om vi rutinmässigt ska kolla blodfetter vid användande av AI och kanske använda tamoxifen vid förlängd endokrin behandling till samtliga, om inte kontraindikation föreligger.

ANNE ANDERSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, ANNE.ANDERSSON@REGIONVASTERBOTTEN.SE

The Incyte Grant for Hematological Research

Grant available for hematological research

Incyte Biosciences Nordic AB funds an annual unrestricted Grant of up to 20,000 USD for hematological research with the aim to:

- Stimulate interest for research into hematological malignancies
- Encourage young clinicians/researchers to participate in scientific advancement by supporting high quality research and development projects

http://grant.incytenordics.eu

Who is eligible to apply?

Applicants for the Grant must be researchers active at a Nordic unit and performing research primarily taking place in the Nordic region

What types of projects are funded?

Preclinical and clinical projects within malignant hematology are eligible for funding, with a priority on projects focusing on Philadelphia chromosome positive diseases

Deadline

Applications must be submitted by the 1st of October 2019 to be considered for the 2019 Grant

More details of how to apply for the Grant can be found at the application website (Terms and Conditions apply):

Incyte Biosciences Nordic AB
Barnhusgatan 3, 4th floor
111 23 Stockholm, Sweden

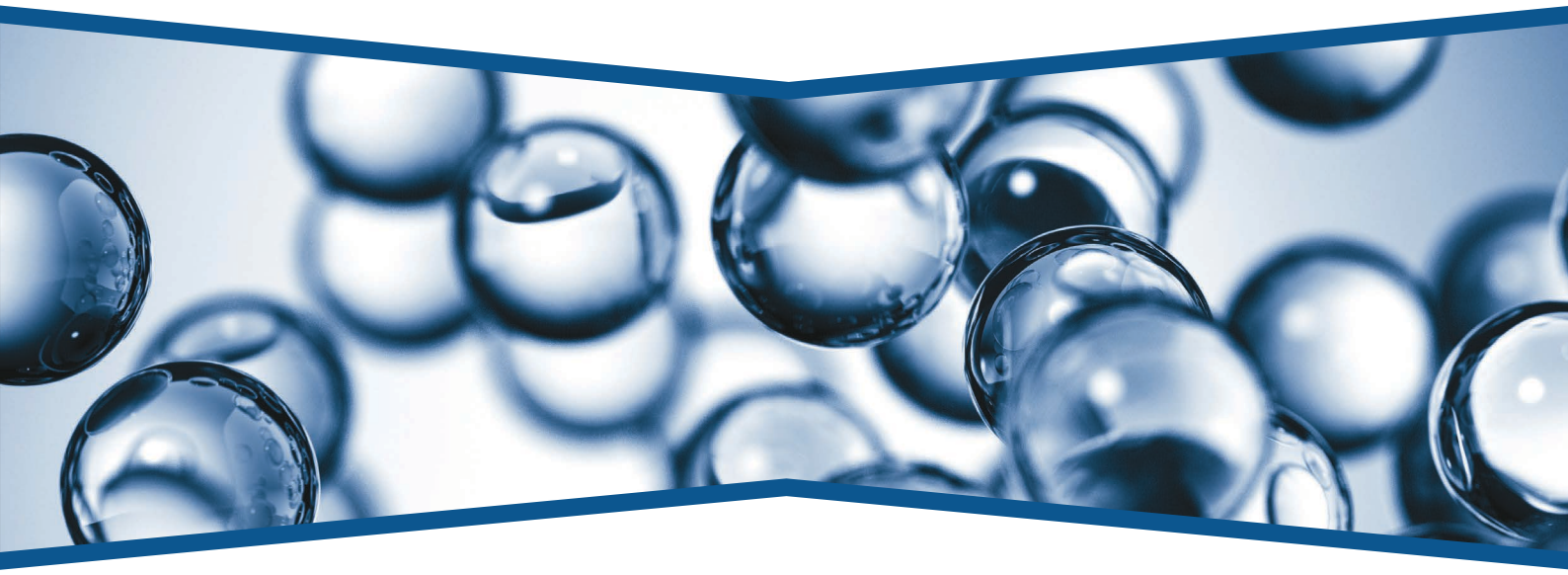
T +46 8 511 615 10
thenordicgrant@incyte.com
www.incyte.com

Copyright © 2018 Incyte Biosciences Nordic AB. All rights reserved.
Date of preparation: September 2018; DK/CORP/P/18/0017

KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI 9 – 10 OKTOBER 2019

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



Sheraton Hotel, Hagasalongen, Tegelbacken 6, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

- Immunologi – introduktion
- Tumörimmunologi
- Cancervacciner
- Immunoscore
- Antikroppsterapi
- Adoptiv cellterapi
- CAR-T-celler
- Kärl- och fibroblast-påverkan på immunkontroll av tumörtillväxt
- Immunterapi i kliniken
- Gruppdiskussioner

Sista anmälningsdag: 27 september 2019

FÖRELÄSARE

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

Arne Östman, *professor vid institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet*

Giuseppe Masucci, *docent och överläkare vid Onkologiska kliniken, NKS. Forskare vid institutionen för onkologi-patologi*

Gustav Ullenhag, ö*verläkare vid Onkologikliniken, Akademiska Sjukhuset och forskare vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala Universitet*

Lisa Westberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

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

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

Tanja Lövgren, *forskare, Uppsala Universitet*

FRÅGOR

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

ANMÄLAN

Anmälan sker till Karina Roos via epost till **karina.roos@bms.com**

Avgift för resa och logi betalas av deltagarna.
Bristol-Myers Squibb står för fika, lunch och middag.

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se FEB 2019 ONCSE1900967

PRECISION MEDICINE BREAST CANCER SYMPOSIUM 2019

October 25, 2019
Scandic Continental, Stockholm

WELCOME

As chairmen of the coming Precision Medicine Breast Cancer Symposium, it is our pleasure to invite you to join us on October 25, 2019, at Scandic Continental, Stockholm.

Karolinska Institutet

Lunds Universitet

PROGRAM

9.00	Registration and coffee
09.30-09.40	Welcome and introduction *MD PhD Ana Bosch, Professor Jonas Bergh*
09.45-10.15	PREDIX data in relation to molecular profiling, efficacy and safety *Docent Thomas Hatschek*
10.15-10.30	Discussion
10.30-11.00	Physical activity - How to use in the era of Precision Medicine – Data from a prospective and randomized study *Professor Yvonne Wengström*
11.00-11.15	Discussion
11.15-11.45	Intermediate biopsy in the neoadjuvant setting, is it worth the price? *Professor Mitch Dowsett*
11.45-12.00	Discussion
12.00-13.00	Lunch
13.00-13.30	Prime time for new treatment algorithms in adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer *Professor Michael Untsch*
13.30-13.45	Discussion
13.45-14.15	Is there anything new on ER positive breast cancer this year? *Professor Per Eystein Lönning*
14.15-14.30	Discussion
14.30-15.00	Coffee
15.00-15.30	Biomarker drivers and how to treat triple negative breast cancer *Dr Alexios Matikas*
15.30-15.45	Discussion
15.45-16.15	Molecular testing in the era of check-point blockade *Docent Johan Hartman*
16.15-16.30	Discussion
16.30-16.45	Closure *MD Phd Ana Bosch Campos, Professor Jonas Bergh*

Registration
Registration must be carried out by using the link:
reg.akademikonferens.se/pmbc2019
no later than October 11

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

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

This symposium is supported by Roche.

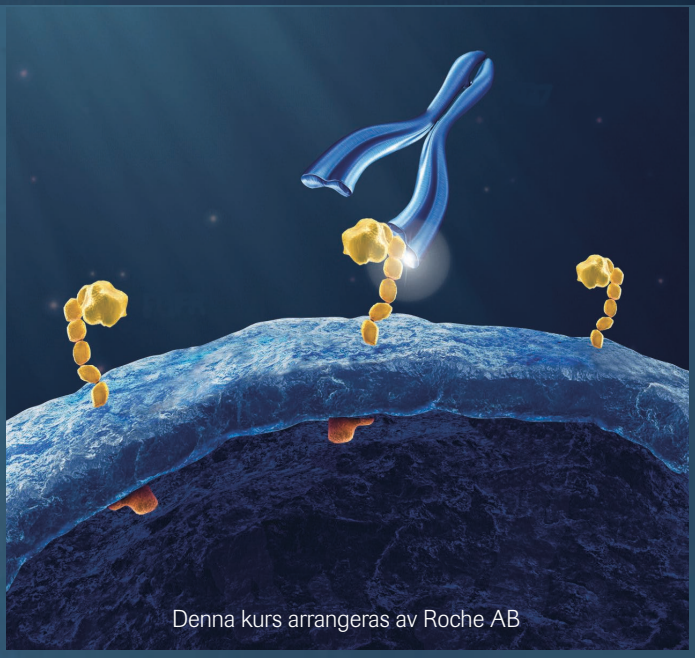
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 12 – 13 mars 2020

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

SE/HAEM/0619/0023a

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund
Birgitta Sander, Stockholm
Björn Wahlin, Stockholm

Daniel Molin, Uppsala
Kristina Drott, Lund
Per-Ola Andersson, Borås

Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Torsdag 12 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.30	Molekylär lymfompatologi
12.30 – 13.30	Lunch
13.30 – 14.30	Basal lymfomimmunologi
14.30 - 15.00	B-cellsreceptorn – genetik
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 17.30	BTK-hämmare
19.00	Middag

Fredag 13 mars

08.30 - 09.30	BCL2 hämmare: Andra målriktade behandlingar
09.30 – 10.00	PI3K-hämmare
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Immun-checkpointhämmare CAR -T -celler kliniska resultat
12.00 - 13.00	Lunch
13.00 - 14.30	Epigenetik
14.30 – 15.00	Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna?
15.00	Samling / avslut kaffe

Vid frågor är du välkommen att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-post ulla.klinga@roche.com

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

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20190097

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**

Ingår 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*,[1,2]

Nu godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos[1,3]

*Cabometyx vs everolimus:
Progressionsfri överlevnad (PFS). 7,4 vs 3,9 m. P=0,0001.
Total överlevnad (OS). 21,4 vs 16,5 m. P=0,0003.
Objektiv responsfrekvens (ORR). 24 vs 4%. P=0,0001.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27. **3.** 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. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (Hepatocellular Carcinoma, HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. 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. Avvikelser i leverfunktionstester har ofta observerats vid behandling med cabozantinib, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. 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. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktminskning. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och 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 måste utredas noggrant innan behandling med cabozantinib inleds. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av cabozantinib anpassas. 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 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. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med cabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib och 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: 2018-11-12. 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-000108 2019-08