

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Specialist-
sjuksköterskor i
**GÄVLE VISAR
VÄGEN**

Avlastar läkarna och
gör vården mer
tillgänglig

MILITÄRA STRATEGIER SOM
inspiration i cancerforskning

Prostatacancercentrum
navet i framtidens vård

**POSITIVA EFFEKTER
AV TRÄNING UNDER**
cytostatikabehandling

AML: Jakt på bättre behandling



DET ÄR INTE MIN HOBBY DET ÄR MITT LIV

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

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


Votrient[®]
pazopanib

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

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

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



Lyckat försök i Gävle blir permanent

Välkommen till nummer 3 av *Onkologi i Sverige*!

Den sjuksköterskeledda mottagningen vid onkologkliniken på Gävle sjukhus startades som försök för två år sedan. Syftet var att göra vården mera tillgänglig och satsningen har slagit så väl ut att den nu permanentats. Onkologi i Sverige har träffat sjuksköterskorna Karin Horn och Helene Henriksson som både tar emot patienter på bokade besök och arbetar med telefon-uppföljning av kliniskens patienter. Vi har också intervjuat Linda Willén, specialistläkare inom onkologi, som till en början var skeptisk till försöket men som nu tycker mottagningen är ett värdefullt komplement som avlastar läkarna. Följ med till Gävle på sidorna 52-58.

Att prostatacancersjukvården är inne i en omvälvande fas har stått klart en tid. Framstegen kräver nu avancerad samverkan och fler kliniska studier. Allt mer avancerad diagnostik och behandling ställer krav på specialiserad multidisciplinär och multiprofessionell samverkan. På sidan 82 ges en översikt av utvecklingen av prostatacancersjukvården och förslag på hur den skulle kunna organiseras inom ramen för ett nätverk av specialiserade prostatacancercentrum, PCC. Prostatacancer är ämnet för ytterligare en intressant artikel som belyser biverkningarna av olika typer av behandlingar – både på kort och lång sikt. Läs mer på sidan 60!

Det här numret bjuder också på flera gedigna och kunskapspäckade referat. Det gäller "Frontiers in Cancer Research and Therapy", en av Karolinska Institutets ambitiösa satsningar, och Onkologidagarna som i år arrangerades i Örebro. Referatet från KI-symposiet hittar du på sidan 26 och sammanfattningarna av SOF-veckan på sidorna 66-80.

En studie som fått stor uppmärksamhet på senare tid är onkologisjuksköterskan Malin Backmans kartläggning av effekterna av träning under cytostatikabehandling. Patienterna, som behandlades för bröstcancer, blev inte bara starkare av styrke- och konditionsträning – de rapporterade också mindre besvärande symtom och bättre fysisk och psykisk hälsa. Läs om studien och de hoppningivande resultaten på sidan 38.

På sidan 44 ställer vi oss frågan om militär doktrin kan inspirera framtidens cancerforskning? Lundapatologen David Gisselsson redogör för hur ett stort historientresse och en bok om det senaste Irakkriget satte fart på tankarna för det han betecknar som ett "debatterande hobbyprojekt".

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: Sören Andersson

redaktionsråd



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



Arne Östman
Professor
Cancer Centrum Karolinska
Inst. för onkologi-patologi,
Karolinska Institutet



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet,
Karolinska Universitets-
sjukhuset



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



Ola Bratt
Docent
Lunds universitet
Consultant Urological Surgeon
Cambridge University
Hospital, UK

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
VD: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Gitte Strindlund
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
E-post: ois@pharma-industry.se
Webbplats: www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8600 exemplar

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

NSCLC första linjen

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

NSCLC andra linjen

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

Maligt melanom

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

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

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

KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF, SPC 05/2017

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för:

- behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) maligt melanom hos vuxna.
- första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 1\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 1\%$) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.
- behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV.

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

Varningar och försiktighet:

- För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall.
- De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab.
- Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoadidos, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopati.
- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet.
- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid:
 - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer
 - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopati som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter.
- Komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid cHL: Fall av GVHD och hepatisk venös oklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter som genomgått allogen HSCT efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgänglig, bör noggrant övervägande av de potentiella fördelarna med HSCT och den eventuella ökade risken för transplantsationsrelaterade komplikationer göras från fall till fall.

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

Fertilitet, graviditet och amning: Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Det är ökat om pembrolizumab utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. För fullständig information se www.fass.se

Referenser 1. Keytruda (pembrolizumab) SPC 05/2017

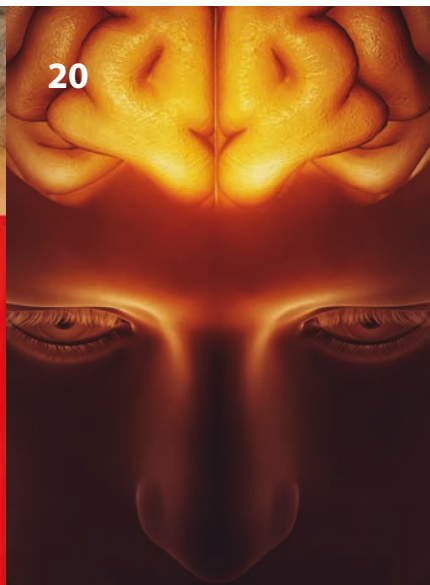
2. NT rekommendation 1 april 2017

3. NT rekommendation 1 april 2017

4. NT rekommendation 1 april 2017

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

innehåll



Akut myeloisk leukemi		Nya perspektiv		Onkologidagarna	
Nytt terapeutiskt mål för bättre behandling	14	Från evolution till revolution	44	Höjdpunkterna från SOF-veckan i Örebro	66
<i>Nikolas Herold</i>		<i>David Gisselsson</i>		<i>Johan Ahlgren & medarbetare</i>	
Immunterapi		Kliniken i fokus		Utbildning	
Möjlighet även vid svåra hjärntumörer	20	Sjuksköterskeledd mottagning i Gävle	52	Karolinska Hematology Seminar XV	89
<i>Michael Bergqvist, Jonas Nilsson, Stefan Bergström</i>		<i>Helene Wallskär</i>		HER2 – State of the Art Symposium	90
Forskningsfronten		Prostatacancer		Redaktörens rader	3
Frontiers in Cancer Research and Therapy	26	Kunskap saknas om biverkningar av behandling på längre sikt	60	Redaktionsråd	4
<i>Adam Sierakowiak, Per Hydrbring, Petra Hååg, Kristina Viktorsson</i>		<i>Jon Fridriksson</i>		Notiser	8
Bröstcancer		PCC – navet i framtidens vård	82		
Starkare av träning under behandling	38	<i>Ola Bratt & medarbetare</i>			
<i>Malin Backman</i>					

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

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

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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

FDA godkänner ribociclib mot spridd bröstcancer

USA:s läkemedelsmyndighet, FDA, har godkänt ribociclib i kombination med hormonhämmande läkemedel som första linjens behandling mot spridd HR-positiv/HER2-negativ bröstcancer hos kvinnor som genomgått klimakteriet. Godkännandet bygger på resultat från fas III-studien MONALEESA-2 där tillägg med ribociclib gav signifikant bättre progressionsfri överlevnad jämfört med standardbehandling med hormonhämmande läkemedel.

Resultatet från MONALEESA-2 visar att kombinationen ribociclib-letrozol minskar risken för sjukdomsprogression eller död med 44 procent jämfört med patienter som behandlades med enbart letrozol. En analys av studien efter ytterligare elva månaders uppföljning visar att det tog i median 25,3 månader innan sjukdomen förvärrades hos patienter som behandlats med ribociclib i kombination med letrozol medan motsvarande tid för gruppen som enbart behandlades med letrozol var 16 månader. Behandlingen gavs till patienter med HR-positiv/HER2-negativ bröstcancer vilket utgör cirka 80 procent av alla nya bröstcancerfall och således är den klart vanligaste formen av bröstcancer.

–Det här är en nyhet som skänker nytt hopp för kvinnor med spridd bröstcancer och bekräftar att kombinationen CDK4/6-hämmare som ribociclib och hormonhämmande läkemedel kommer att ha en viktig plats i första linjens behandlingar mot den vanliga hormonkänsliga och HER2-negativa bröstcanceren i de fall tumören har spridit sig i kroppen, säger docent Henrik Lindman, onkolog vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och en av prövarna i studien. Källa: Novartis Onkologi

Fler läkemedel behövs till utsatt grupp med ovanlig lungcancer

ALK-positiv icke-småcellig lungcancer är en ovanlig cancerform som oftare drabbar yngre varav många aldrig rökt. En typ av målinriktat läkemedel, så kallade ALK-hämmare, kan fördröja sjukdomens förlopp. Trots denna och andra behandlingar, får ungefär hälften även metastaser i hjärnan. Det finns ett stort behov av nya alternativ inom denna grupp av läkemedel eftersom tumören riskerar att utveckla resistens mot nuvarande behandling. Läkemedlet Alecensa visar positiva resultat för patienter med denna svåra cancerform.

Ungefär fem procent av dem som drabbas av icke-småcellig lungcancer får så kallad ALK-positiv lungcancer. I Sverige motsvarar det knappt 100 personer om året. Vid denna cancerform har det uppstått en genetisk avvikelse som innebär att det produceras ett särskilt protein som stimulerar tumörtillväxt. ALK-hämmande läkemedel riktar in sig på att blockera aktiviteten hos detta abnorma protein och därmed dämpa cancercellernas tillväxt.

– ALK-positiv icke-småcellig lungcancer drabbar oftare yngre varav många inte har rökt. Det är en sjukdom med snabbt förlopp som ofta upptäckts först när sjukdomen hunnit sprida sig till andra organ. Om tumören utvecklar resistens mot behandlingen är det oerhört viktigt att kunna sätta in en annan behandling, säger Mira Ernkvist, medicinsk terapiområdeschef på Roche.

Källa: Roche

Barncancer: 62 miljoner till forskartjänster



Nu är det klart vilka projekt som får ekonomiskt stöd i Barncancerfondens årliga tjänsteutlysning. Helena Carén i Göteborg är en av de 26 forskare som får en tjänst finansierad.

– Nu kan jag satsa på större studier som tar längre tid att genomföra, säger hon.

Totalt delas nästan 62,8 miljoner kronor ut till forskartjänster.

– Barncancerfondens vision är att utrota barncancer och för att lyckas måste forskningen fortsätta drivas framåt. Syftet med tjänsteutlysningen är dels att rekrytera fler forskare till barncancerområdet och dels att möjliggöra forskning för kliniskt verksamma personer med anställning inom svensk sjukvård, säger Kerstin Sollerbrant, forskningschef på Barncancerfonden.

I årets tjänsteutlysning går 63,5 procent av de beviljade medlen till kvinnliga forskare. Helena Carén är en av de forskare som får en fyraårig tjänst finansierad av Barncancerfonden. Hon leder en grupp som forskar om tumörepigenetik på Sahlgrenska Cancer Center i Göteborg.

– Det betyder jättemycket. Att få anslag till sin egen lön är i princip en förutsättning för att kunna bedriva forskning som ung gruppledare. En fyraårig tjänst gör att jag har en större stabilitet. Nu kan jag se längre fram i tiden och satsa på större studier som tar längre tid att genomföra, säger Helena Carén.



EU-godkänt för Keytruda vid Hodgkins lymfom

EU-kommissionen godkänner Keytruda (pembrolizumab) för behandling av patienter med återfall av svårbehandlat klassiskt Hodgkins lymfom, som inte svarat på stamcellstransplantation och brentuximab vedotin (BV) eller de som inte kan få transplantation och inte svarat på BV. Detta är det första europeiska godkännandet för pembrolizumab inom hematologiska sjukdomar.

EU-kommissionen har meddelat att de godkänner MSD:s PD-1-hämmare pembrolizumab för behandling av patienter med återfall av svårbehandlat klassiskt Hodgkins lymfom.

– Vi är stolta och glada över att kunna erbjuda en relativt ung patientgrupp med en besvärlig sjukdom ett nytt behandlingsalternativ, säger Marc Gailhardou, vd, MSD Sverige.

Källa: MSD



IBRANCE[®]

palbociklib

Ny behandling vid avancerad HR+/HER2-bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.¹

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;

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

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

Ibrance[®] (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, EF. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2016-11**

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

1. IBRANCE SmPC.

Storsatsning på precisionsmedicin

Sjöbergstiftelsen har beslutat om en stor satsning för att stärka svensk forskning om precisionsmedicin vid cancer. Samverkan med RCC ger snabb tillgång till infrastruktur som möjliggör för hela landet att delta i det nya forskningsprogrammet.

För att få starkare kliniska och translationella studier, givet patientunderlaget i Sverige, avser stiftelsen att stödja forskningsinsatser byggda på lokal och nationell samverkan via infrastruktur som redan är tillgänglig eller som är under uppbyggnad.

Lungcancer är fokusdiagnos till en början, men avsikten är att senare även stödja motsvarande verksamhet gällande ytterligare tumörformer. Sjöbergstiftelsen avser att i framtiden kanalisera huvuddelen av sitt stöd till cancerforskning genom detta program.

Universitetens dekaner, universitetslandstingens FoU-direktörer och sjukvårdsregionernas RCC-chefer är inbjudna att gemensamt ansöka om deltagande i forskningsprogrammet senast den 15 juni 2017.

– Vi hoppas med denna satsning ge sjukvården en möjlighet att bli mer likvärdig i Sverige vad gäller diagnostik och behandling, säger Ingemar Sjöberg, ordförande i Sjöbergstiftelsen.

– Vi ser mycket positivt på Sjöbergstiftelsens initiativ. Stiftelsen satsar på ett angeläget forskningsområde och har sett värdet av att samverka med RCC för att säkra en infrastruktur som möjliggör för hela Sverige att delta, säger Gunilla Gunnarsson, ordförande för RCC i samverkan.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

Lungcancerstipendium till Umeåläkare

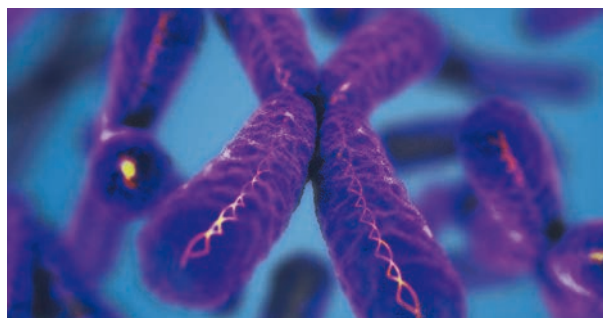


Överläkare Mikael Johansson, verksam vid Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, tilldelas SLUSG-stipendiet 2017. Stipendiet har instiftats av Svenska Lungcancerstudiegruppen (SLUSG) och AstraZeneca och uppmärksammar personer som bidrar med betydande insatser inom lungcancerområdet.

Stipendiet, som i år utdelas för nionde året, syftar till att uppmärksamma personer som gör extraordinära insatser inom ett av våra svåraste sjukdomsområden, lungcancer. Stipendiaten utses av styrelsen i Svenska lungcancerstudiegruppens samlingsstiftelse. Stipendiesumman är 75 000 kronor och har instiftats för att möjliggöra framtida insatser till fördel för svenska lungcancerpatienter.

Ur motiveringen till SLUSG-stipendiet 2017: Mikael Johansson har som universitetslektor vid Umeå Universitet och överläkare vid Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, ägnat sig åt forskning rörande bland annat LRRIG-proteiner kopplade till cancer och studier rörande lungcancerpatienter. Hans anknytning både till kliniken och laboratoriet ger honom utomordentliga förutsättningar att fortsatt utveckla sin translationella forskning, ett område av vital betydelse för förbättrad cancerbehandling.

Källa: AstraZeneca



Epigenetiska förändringar av DNA i stor kartläggning

I en ny studie i Science kartlägger forskare vid Karolinska Institutet hur genreglerande proteiner i mänskliga celler reagerar på särskilda biokemiska modifieringar i DNA-molekylen. Forskarna visar att vissa av proteinerna har förmågan att aktivera regioner i genomet som normalt är inaktiva till följd av epigenetiska förändringar. Fynden bidrar till bättre förståelse för genreglering, embryonal utveckling och olika sjukdomsprocesser.

DNA-molekylen innehåller instruktioner i form av sekvenser uppbyggda av fyra nukleotidbaser, adenin (A), cytosin (C), guanin (G) och tymin (T), som kan betraktas som bokstäverna i det genetiska språket. Korta sekvenser av dessa bokstäver formar "DNA-ord" som avgör när och var proteiner i kroppen tillverkas.

I nästan alla celler i människokroppen är ordningsföljden av bokstäverna densamma. Olika gener aktiveras (uttrycks) dock i olika celltyper vilket ger cellerna specialiserade roller och möjlighet att fungera som till exempel hjärnceller eller muskelceller. Nyckeln till denna genreglering ligger hos specialiserade DNA-bindande proteiner – transkriptionsfaktorer – som binder till gensekvenser och aktiverar eller hämmar genuttrycket.

DNA-bokstaven C förekommer i två former, cytosin och metylcytosin, som kan ses som samma bokstav med eller utan accent (C och Ç). Metylering av DNA-baser är en typ av epigenetisk förändring, en biokemisk modifiering av genomet som inte ändrar bokstavsordningen i DNA-sekvensen. Vilken variant av C som förekommer påverkar inte vilken typ av protein som bildas men kan däremot ha stor betydelse för när och var proteinerna produceras. Tidigare forskning har visat att regioner i genomet där C är metylerat vanligen är inaktiva och att många transkriptionsfaktorer är oförmögna att binda till sådana sekvenser.

Genom att analysera hundratals olika transkriptionsfaktorer har forskare vid Karolinska Institutet nu funnit att vissa av dessa genreglerande proteiner faktiskt föredrar metylerat Ç. Flera av dessa är viktiga för embryonal utveckling eller inblandade i utveckling av cancer i prostata och tjocktarm.

– Resultaten antyder att det finns en typ av "styrande" transkriptionsfaktorer som kan aktivera delar av genomet som normalt är inaktiva, och på så sätt möjliggöra bildandet av nya organ under embryonal utveckling eller igångsättning av skadliga förändringar i celler som leder till sjukdomar såsom cancer, säger professor Jussi Taipale vid institutionen för medicinsk biokemi och biofysik på Karolinska Institutet som lett forskningen.

Fynden banar väg för att knäcka den genetiska kod som styr uttrycket av gener och har stor betydelse för förståelsen av embryonal utveckling och olika sjukdomsprocesser. Tillgången till sjukdomsrelaterad information om genomet ökar snabbt och exponentiellt.

Källa: Karolinska Institutet

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

MALIGNT MELANOM

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

HUVUD- OCH HALSCANCER

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

LUNGCANCER

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

KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

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

NJURCELLSCANCER

OPDIVO vid avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

¹ IMS försäljningsdata April 2017.

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

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

lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade

med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 28 april 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE MAJ 2017 1506SE17PR04393

OPDIVO
(nivolumab)

+ YERVOY
(ipilimumab)

REGIMEN

OPDIVO
(nivolumab)

Amazona-ordförande kan bli Årets eldsjäl

Varje dag får 26 kvinnor i Sverige en bröstcancerdiagnos. Maria Wiklund Karlsson är, sedan hon själv drabbades av bröstcancer för 20 år sedan, en dedikerad och tongivande eldsjäl inom Bröstcancerföreningen Amazona i Stockholm. Hon har varit ordförande i föreningen sedan 2002 och ägnar stor del av sin tid åt att hjälpa och stötta bröstcancerdrabbade kvinnor och deras anhöriga, såväl som de många volontärerna inom föreningen.

Maria Wiklund Karlsson brinner för att sprida kunskap och driver frågor för att ständigt förbättra bröstcancer vården.

Bröstcancerföreningen Amazona anordnar en mängd olika aktiviteter för sina medlemmar, till exempel matlagningskurser, smyckes-tillverkning, föreläsningar och friskvårdshelger. De senaste åren har föreningen fokuserat lite extra på kvinnor med spridd bröstcancer och anordnar många aktiviteter speciellt för dem som tvingas leva med kronisk cancer.

– Vår verksamhet handlar mycket om att bygga broar – och om att ingen någonsin ska behöva känna sig ensam. Genom våra aktiviteter får alla möjlighet att träffa medsystor. Våra stödpersoner finns alltid till hands, och många knyter nya vänskapsband hos oss, säger Maria Wiklund Karlsson.

Utöver ordförandeskapet i Bröstcancerföreningen Amazona är Maria Wiklund Karlsson engagerad i ledningsgruppen och ett antal arbetsgrupper för bröstcentrum på Karolinska Universitetssjukhuset.

– Maria hjälper och stöttar drabbade och deras anhöriga med outsinlig kraft och energi. Hennes engagemang är både beundransvärt och inspirerande. En sann eldsjäl som är värd varenda röst, säger Marit Jensen, generalsekreterare på BRO.

Maria Wiklund Karlsson är en av fyra finalister till Årets Eldsjäl 2017 i kategorin Hälsa. Vinnaren koras under Folkspels stora Eldsjälsgala i mars 2018.

Källa: BRO



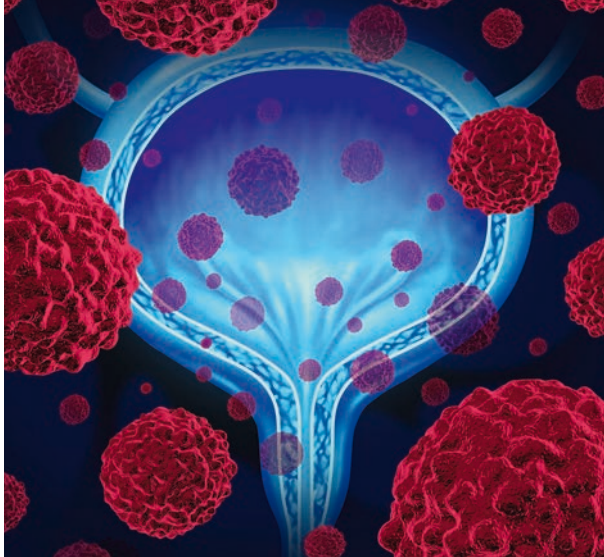
Hon är Årets sjuksköterska i cancervård

Elisabeth Rados, sjuksköterska på Bröstenheten vid Västmanlands sjukhus Västerås, är Årets sjuksköterska i cancervård 2017. Hon får utmärkelsen för sitt engagemang och patientfokus som lett till viktig utveckling av verksamheten inom flera områden.

Priset Årets sjuksköterska i cancervård delas ut av den ideella yrkesföreningen Sjuksköterskor i cancervård. Yrkesföreningen, med knappt 1 000 yrkesverksamma cancersjuksköterskor i Sverige, arbetar aktivt för att förbättra svensk cancervård.

Förutom priset fick Elisabeth ett stipendium på 5 000 kronor att använda för till exempel kompetensutveckling eller fortsatt nätverkande. Priset delades ut på Bröstenheten i Västerås av bland andra Anna-Karin Ax, styrelseledamot i yrkesföreningen Sjuksköterskor i cancervård.

Källa: Region Västmanland



Vassare diagnostik vid urinblåsecancer

– Med den här metoden upptäcker vi även mindre tumörer som ofta är svåra att se i vanligt ljus. Det minskar risken för återfall, säger Per-Uno Malmström, professor och överläkare.

Metoden innebär att urinblåsan fylls av ett läkemedel som tas upp av cancercellerna. I cancercellerna skapas då en tillfällig samling av fotoaktiva substanser som påverkas av ljus. När man undersöker urinblåsan med ett blått ljus återreflekteras cancercellerna i rött.

– Inom operationsverksamheten har metoden använts i över tio år under narkos, men nya instrument har gjort att det nu är möjligt att använda den även på vakna patienter på mottagningen. Det är både tryggare och enklare, berättar Per-Uno Malmström.

Urinblåsecancer drabbar tusentals personer i Sverige varje år. Antalet fall har ökat med 40 procent de senaste 20 åren. De vanligaste symtomen är blod i urinen, att det svider när man kissar eller att man får återkommande urinvägsinfektioner.

Man är ännu inte säker på exakt vad som orsakar cancer i urinblåsan, men både livsstil och miljö har betydelse. Rökning är den vanligaste riskfaktorn. Cancerformen är vanligare hos män än kvinnor och flertalet diagnoser ställs i 60–80-årsåldern.

Källa: Akademiska sjukhuset

Mångmiljonstöd från Vinnova ska vässa prioriterade områden

Svensk konkurrenskraft inom cell- och genterapi/onkologi samt digitalisering inom personalised medicine stöts upp till 38 miljoner kronor de kommande fyra åren. Innovationsmyndigheten Vinnova har gett grönt ljus för två förslag från innovationsprogrammet Swelife. Finansieringen bygger på extramedel ur regeringens forskningsproposition.

Projekten ska öka Sveriges konkurrenskraft inom två områden med stor betydelse för framtidens hälso- och sjukvård: cell- och genterapi respektive hantering av patientdata för individanpassad vård. – Båda är områden där utvecklingen går i rasande fart. Vill Sverige hänga med, både i vårdkvalité och i tillväxt, måste alla delar hålla jämn takt, oavsett om det gäller infrastruktur, juridiska och regulatoriska delar eller affärsmodeller. Därför behövs de här satsningarna, säger Peter Nordström, programdirektör för Swelife.

Källa: Swelife, nationellt innovationsprogram för life science



NYHET

NINLARO® (ixazomib) - den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex.^{1*}
 - -6 månaders förlängd PFS för hela studiepopulationen (20,6 vs 14,7 mån, HR 0,74, P=0,01)
 - -12 månaders förlängd PFS för högriskpatienter (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad.^{1**}
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar.^{2***}
- En kapsel en gång i veckan.^{1****}



*len = lenalidomid, dex = dexametason **1,9 mån för placebo+len+dex.¹ *** 47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.² **** Doserar en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

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

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

NINLARO® (ixazomib) Hård kapsel, L01XX50, R_x, EF. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO® i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocyttal har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttalet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 21 november 2016.



Terapiframgången för behandlingen av akut myeloisk leukemi, AML, beror på cancercellernas förmåga att ackumulera ara-CTP, den aktiva metaboliten till cytarabin som tillsammans med antracykliner är det viktigaste läkemedlet i kampen mot AML. Vi har nyss upptäckt att SAMHD1 besitter en ara-CTPas-aktivitet, vilket gör att ara-CTP bryts ned och därmed skyddar de leukemiska blasterna från cytarabins cytotoxiska effekter. SAMHD1 kan därmed bli en biomarkör för att styra cytarabindosen för varje enskild patient. Men utöver det är SAMHD1 ett nytt terapeutiskt mål, och framtida SAMHD1-hämmare kan i kombination med cytarabin möjligen förstärka dess effekter. Det skriver **Nikolas Herold** vid Barncancerforskningsenheten, Karolinska Institutet, i en översikt av nya behandlingsmöjligheter vid AML.



Den årliga globala incidensen av leukemi är ungefär 350 000, varav de flesta fall är akut myeloisk leukemi (AML)¹. Även om pediatrika patienter har en ganska bra prognos med en 5-årsöverlevnad av ~70%, så uppgår den genomsnittliga överlevnaden för vuxna patienter bara till ~20% med ännu sämre siffror för äldre patienter^{2,3}. En betydande förbättring

av AML-behandling med avseende på överlevnad var införandet av högdos-cytarabinkurer under konsolideringsfasen. Men denna studie rapporterades för mer än två decennier sedan⁴, och med stigande antal patienter som drabbas av AML är behovet av bättre behandlingar större än någonsin. Även idag består standardbehandlingen av AML av en kombinations-

cellgiftbehandling med cytarabin och en sorts antracyclin^{2,5}. Det har varit känt i många år att det kliniska resultatet av AML-behandling korrelerar starkt med AML-cellernas förmåga att ackumulera den aktiva trifosfatformen av cytarabin, ara-CTP⁵. Dock har den underliggande mekanismen som skiljer resistent från känsliga leukemiska kloner förblivit okänd.

A young boy with short brown hair, wearing a red polo shirt, is seen from the back and side, looking out a window. The background is a blurred view of green foliage and a white wall.

SAMHD1

– ett nytt terapeutiskt mål i jakt på bättre behandling mot AML

DRAMATISK ÖKNING AV CYTARABIN-KÄNSLIGHET

Genen kodande för Sterile alpha-motif and HD-domain containing protein 1 (SAMHD1) var känd för att vara muterad i vissa fall av det hyperinflammatoriska interferonopatin Aicardi-Goutières syndrom och har även beskrivits som restriktionsfaktor för humant immunbrist-virus 1 (HIV-1), men det var

Goldstone *et al.* som upptäckte att SAMHD1 besitter en unik deoxynukleosid-trifosfat (dNTP) trifosfohydro-lasaktivitet mot alla kanoniska dNTPs (dvs dGTP, dATP, dTTP och dCTP)⁶. I en senare studie demonstrerade Arnold *et al.* att utöver de endogena dNTPs även artificiella dNTP-analoger, såsom den aktiva metaboliten av anticancerläkemedlet klofarabin, Cl-F-ara-

ATP, kan hydrolyseras av SAMHD1⁷. Detta ledde till att vi formulerade hypotesen att även ara-CTP skulle kunna vara ett substrat för SAMHD1, eftersom ara-CTP skiljer sig från dCTP endast då det gäller konfiguration av hydroxylgruppen vid 2'-C-atomen³. Med hjälp av rekombinant SAMHD1 kunde vi visa att ara-CTP faktiskt är ett substrat för SAMHD1. Om SAMHD1

också hade ara-CTPas-aktivitet i celler, så skulle cytarabintoxiciteten minskas genom att minska intracellulära mängder av ara-CTP. Vi testade denna hypotes genom att jämföra cytarabineffekten i AML- och lymfomcellinjer i när- eller frånvaro av SAMHD1. Vi använde oss av två olika strategier för att avlägsna SAMHD1. För det första behandlade vi celler med virusliknande partiklar (VLP) för att leverera det lentivirala proteinet Vpx, vilket är känt att förmedla en dosberoende SAMHD1-degradering^{3,6}. För det andra förstörde vi båda allelerna av SAMHD1-genen med hjälp av CRISPR/Cas9-knockout-teknologi. I båda fall såg vi en dramatisk ökning (>>100 gånger) av cytarabinkänslighet i frånvaron av SAMHD1. När vi överuttryckte vildtyp-SAMHD1 i dessa celler, kunde vi upphäva effekten av SAMHD1-knockouten, vilket inte var fallet med katalytiskt inaktiv punktmuterat H233A-SAMHD1. I cel-

planterade cellerna. Sedan behandlade vi AML-blastar från både diagnos och återfall med Vpx-VLPs ex vivo och observerade då både minskning av SAMHD1-uttrycket och ökning av cytarabinkänslighet. Detta tolkade vi inte bara som bekräftelse av de föregående experimenten i primärt patientmaterial, men också som konceptvalidering att SAMHD1-hämmare kan ha klinisk relevans för framtida kombinationsbehandlingar med cytarabin.

Vi analyserade även retrospektivt SAMHD1-uttryck och överlevnad i två väl karakteriserade kohorter av barn (n=145) och vuxna (n=147) med AML. Detta visade en ~ 20% absolut skillnad i överlevnaden 12 till 18 månader efter diagnos. För övrigt var uttrycket av faktorer som är involverade i ara-C metabolism och som tidigare hade rapporterats som potentiella biomarkörer inte signifikant korrelerat med överlevnaden i dessa patientkohorter.

”I celler som saknar SAMHD1-protein mätte vi en ~ 10-faldig ökning av intracellulär ara-CTP jämfört med isogena cellinjer som uttrycker SAMHD1, och viktigare, inkorporering av ara-CTP i DNA ökade i dessa celler.”

ler som saknar SAMHD1-protein mätte vi en ~ 10-faldig ökning av intracellulär ara-CTP jämfört med isogena cellinjer som uttrycker SAMHD1, och viktigare, inkorporering av ara-CTP i DNA ökade i dessa celler. Detta korrelerade med minskad DNA-syntes, uppmätt genom tymidininkorporering, och en åtföljande ökning av DNA-skador och apoptotisk signalering. Att ara-CTPas-aktivitet också har betydelse *in vivo* visade vi med hjälp av AML xenograftmusmodeller. AML-möss som behandlats med cytarabin visade en dramatisk ökning av överlevnaden när SAMHD1 var frånvarande i de trans-

SAMHD1 SOM ANGREPPSMÅL

Sammantaget visar våra resultat att det terapeutiska svaret hos AML till ara-C styrs av SAMHD1, och föreslår att detta kan vara fallet även för andra hematologiska maligniteter. Dessutom föreslår vi SAMHD1 som angreppsmål för att göra antimetabolit-baserade terapier mer effektiva. Intressant är att SAMHD1 också har beskrivits som möjlig tumörsuppressorer i ett flertal cancerformer, såsom kronisk lymfatisk leukemi (KLL), lungcancer och koloncancer^{3,8}, även om mekanismen inte är fullständigt kartlagd. Därför skall framtida SAMHD1-hämmare helst en-

bart användas tillsammans med cytotoxiska läkemedel för att undvika risken för cancerprogression.

En avgörande roll för SAMHD1 för cytarabinmetabolism vid AML bekräftades av en forskargrupp i Frankfurt, Tyskland⁹. Dock finns en väsentlig skillnad mellan vår och deras studie som – enligt vår uppfattning – skulle kunna ha viktiga konsekvenser för när och hur SAMHD1-hämmare ska implementeras i behandlingsprotokollet för AML. AML-behandlingen består, förenklat, av minst två terapifaser, nämligen induktionsfasen vars mål är att snabbt minska antal leukemiceller i benmärgen till under 5 % (så kallad remission), och konsolideringsfasen som ska upprätthålla remissionen genom att rensa kroppen från alla resterande tumörceller. När vi analyserade de två patientkohorterna med sammanlagt 292 patienter, upptäckte vi ingen skillnad i SAMHD1-uttrycket mellan patienter vars AML gick i remission under induktionsfasen och patienter med resistent sjukdom³. Med andra ord: överlevnadsfördelen för patienter med mindre SAMHD1-mängder blev bara tydlig efter induktionsfasen. Detta kan förklaras med det faktum att antracykliner som kombineras med låga doser av cytarabin under induktionsfasen har mer vikt än cytarabin vid detta behandlingsstadium, och antracykliner har inte någon SAMHD1-modulerad effekt³. Samtidigt har tidigare visats att cytarabin har störst betydelse under konsolideringsfasen⁴. Därför skulle vi förvänta oss störst nytta och minst risk av att inkorporera SAMHD1-hämmare under konsolideringsfasen med högdos-cytarabin. Den tyska studien analyserade SAMHD1-uttrycket i 150 patienter och ser en korrelation mellan SAMHD1-uttrycket och remission. Till skillnad från vår studie som analyserade SAMHD1-mRNA-data, undersökte de proteinuttryck med hjälp av immunhistokemi med en polyklonal antikropp mot SAMHD1. Om diskrepansen beror på skillnader i metodologin eller i patientmaterialet, kommer nya undersökningar att klarlägga, och vi har redan en pågående uppföljande studie som bland annat undersöker detta.

”Detta betyder i så fall att SAMHD1 är en resistensfaktor för tre viktiga AML-läkemedel: fludarabin, clofarabin och cytarabin.”

RESISTENSAKTOR FÖR VIKTIGA LÄKEMEDEL

Ytterligare en studie visade att ara-CTP kan brytas ner av SAMHD1. Hollenbaugh *et al.* använde sig av *in silico*-tekniker för att predicera vilka nukleosidanaloger i bruk för cancerbehandlingar som skulle kunna fungera som substrat för SAMHD1¹⁰. Med hjälp av *in vitro*-försök med rekombinant SAMHD1 validerade de också några av de predicerade substraten. Arabinosvarianter (såsom ara-CTP, ara-ATP, ara-UTP) och mer komplexa arabinosantimetaboliter som clofarabin-trifosfat och fludarabin-trifosfat skall enligt

Hollenbaugh *et al.* vara SAMHD1-substrat (även om de alla inte är validerade). Detta betyder i så fall att SAMHD1 är en resistensfaktor för tre viktiga AML-läkemedel: fludarabin, clofarabin och cytarabin. Möjligen kan SAMHD1 förklara varför fludarabin och clofarabin hittills inte har kunnat bota fler av de patienter som inte svarar på cytarabinbehandling. Hollenbaugh *et al.* inkluderade dessutom nelarabin-trifosfat, decitabin-trifosfat, floxuridin-trifosfat och trifluridin-trifosfat i sina analyser. Nelarabin är en prodrog till ara-G, en antimetabolit som framförallt används för återfallspatienter av

akut T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) och lymfom (T-LBL). Vi har kunnat bekräfta att ara-GTP kan hydrolyseras av SAMHD1 och att avlägsnandet av SAMHD1 kraftigt ökar känsligheten för nelarabin i leukemiceller. Eftersom bara 30 % av T-ALL och T-LBL-patienter svarar på behandlingen med nelarabin analyserar vi nu huruvida SAMHD1 har lägre uttryck hos just dessa patienter jämfört med de patienter som inte svarar tillräckligt. Decitabin används för behandlingen av myelodysplastiskt syndrom (MDS) och AML, framförallt som palliativ behandling för äldre patienter. Också här har vi både *in vitro* och celldata som bekräftar att SAMHD1 bryter ner decitabin-trifosfat och därmed avgiftar cellen. I detta fall skulle SAMHD1 möjligen kunna användas som biomarkör för att möjliggöra att decitabin endast ges till patienter med låga nivåer av SAMHD1. Floxuridin (och dess prodrog 5-FU) samt trifluridin är cancerläkemedel för solida tumörer. Solida

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- ▶ **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play

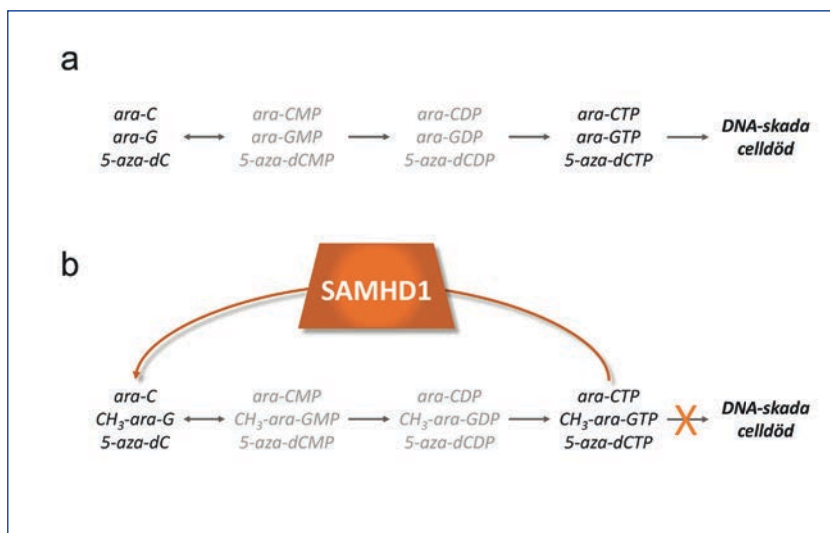


Beställ kostnadsfria påminnelsekort via info@medicininstruktioner.se

Inom ONKOLOGI finns instruktionsfilmer för vårdpersonal som administrerar på klinik och för patienter som behandlar sig själva

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt





Figur 1: SAMHD1 avgiftar celler från aktiverade antimetaboliter.

a, Aktivering av cytarabin (ara-C), nelarabin (ara-G) och decitabin (5-aza-dC) sker via tre fosforyleringssteg till ara-CTP, ara-GTP och 5-aza-dCTP som orsakar DNA-skada.

b, SAMHD1 hydrolyserar ara-CTP, ara-GTP och 5-aza-dCTP och förhindrar därmed DNA-skada.

tumörer (förutom vissa sarkom hos barn) betraktas i princip bara som botbara om inga fjärrmetastaser finns och en fullständig lokal kontroll är möjlig. Jag hoppas dock att en bättre förståelse för cancerbiologi och läkemedelsresistens kan ge ledtrådar till hur en kombination av lämpliga cellgifter kan bli mer effektiva tillsammans, och även kombineras med hämmare av proteiner som till exempel SAMHD1. Tillsammans med nya målinriktade strategier och immunterapi kommer förhoppningsvis också metastaserade solida cancerformer att kunna botas.

Sammantaget har SAMHD1 tre viktiga betydelser för onkologin: (i) som resistensfaktor mot en hel rad olika antimetaboliter, (ii) som biomarkör för att styra doseringen av antimetaboliter som varje patient behöver (ju högre SAMHD1-uttryck, desto högre dos) och (iii) som terapeutiskt mål för att göra cellgiftsbehandlingar mer effektiva.

Detta arbete har stötts av Barncancerfonden och jag vill även tacka Jan-Inge Henter för vetenskapligt och kliniskt stöd och Elina Erikson för lingvistisk rådgivning.

REFERENSER

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. Mar 1 2015;136(5):E359-386.
2. Ossenkopp G, Lowenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. Jan 29 2015;125(5):767-774.
3. Herold N, Rudd SG, Ljungblad L, et al. Targeting SAMHD1 with the Vpx protein to improve cytarabine therapy for hematological malignancies. *Nat Med*. Jan 09 2017.

4. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. The New England journal of medicine*. Oct 6 1994;331(14):896-903.

5. Plunkett W, Iacoboni S, Estey E, Danhauser L, Liliemark JO, Keating MJ. Pharmacologically directed ara-C therapy for refractory leukemia. *Seminars in oncology*. Jun 1985;12(2 Suppl 3):20-30.

6. Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, et al. HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature*. Dec 15 2011;480(7377):379-382.

7. Arnold LH, Kunzelmann S, Webb MR, Taylor IA. A continuous enzyme-coupled assay for triphosphohydrolase activity of HIV-1 restriction factor SAMHD1. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 2015;59(1):186-192.

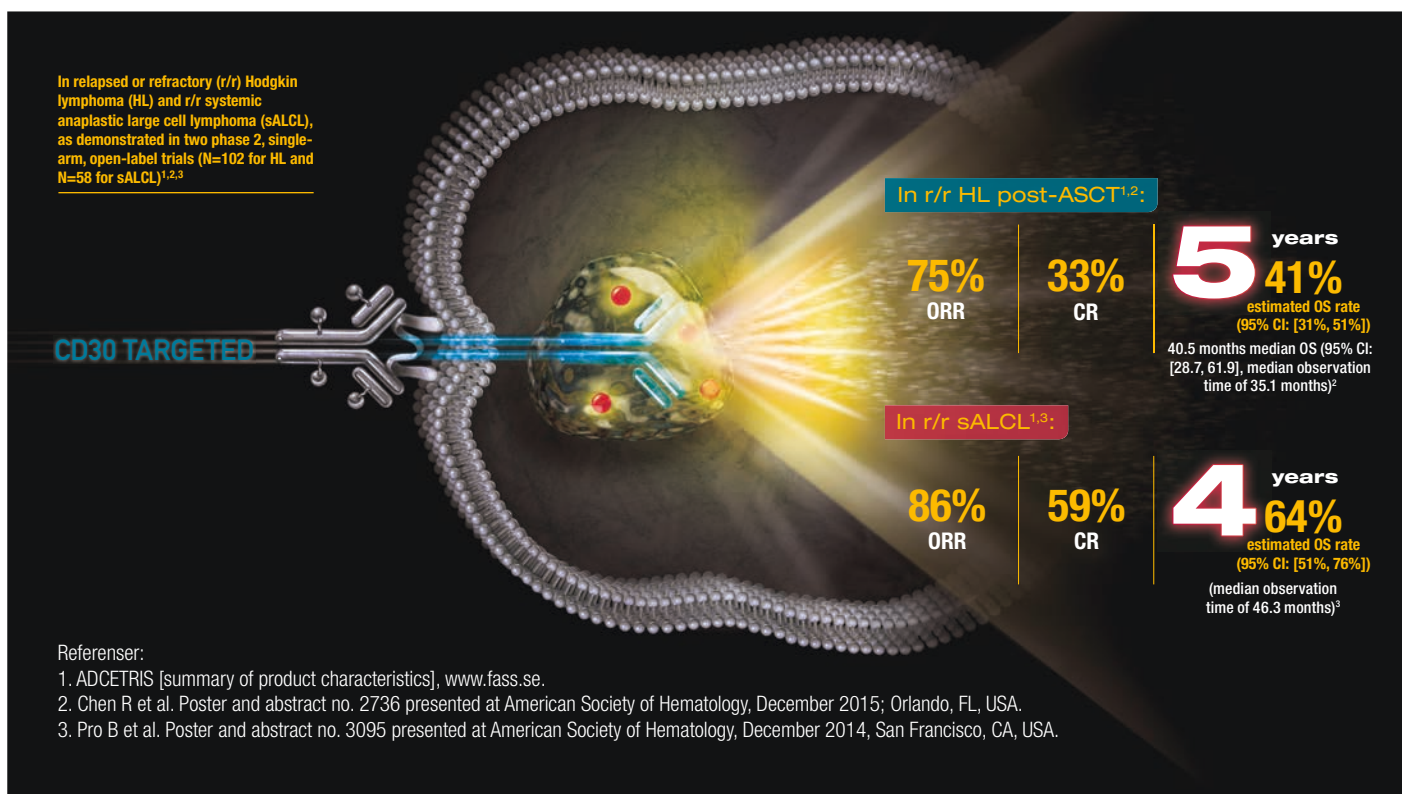
8. Rentoft M, Lindell K, Tran P, et al. Heterozygous colon cancer-associated mutations of SAMHD1 have functional significance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 11 2016.

9. Schneider C, Oellerich T, Baldauf HM, et al. SAMHD1 is a biomarker for cytarabine response and a therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Nat Med*. Dec 19 2016.

10. Hollenbaugh JA, Shelton J, Tao S, et al. Substrates and Inhibitors of SAMHD1. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169052.

NIKOLAS HEROLD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTION FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE





• Ny indikation för Hodgkins Lymfom

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

• Nu 5 års överlevnadsdata

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

• Upprepad behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

••• immunoterapi



IMMUNCHECKPOINT- MODULERANDE TERAPIER

möjlig-
het vid högmaligna
hjärntumörer?

Ny kunskap om immunterapi visar nu att det är fullt möjligt att inkludera patienter med högmaligna hjärntumörer och bedriva studier även på ett område med hårt drabbade och svårt sjuka personer. Det skriver överläkarna **Michael Bergqvist** och **Stefan Bergström** samt ST-läkaren **Jonas Nilsson** vid Gävle sjukhus. Vilken roll som immunterapi kommer att spela för den här gruppen är svårt att sia om, menar de tre författarna, men de ser med stort intresse fram emot resultaten av kommande studier.

Det har under flera år funnits oklarheter om patienter med högmaligna hjärntumörer har nytta av immunterapi sekundärt till osäkerhet om fri diffusion av celler och molekyler över blod-hjärnbarriären och avsaknad av ett konventionellt lymfdränage¹. Calzascia et al² påvisade i studier av intrakraniella tumörmodeller, att antigener från hjärntumörer kan dräneras från cerebrospinalvätskan in i cervikala lymfkörtlar för att stimulera specifika T-celler. Masson et al³ visade 2007 att dessa kan, efter amplifiering, effektivt migrera in i CNS och döda tumörceller och ett flertal studier har initierats inom vaccinations- och cellbaserade terapier, inom vilka olika angreppssätt studeras för att stimulera immunsystemet att motverka tumörsjukdomen⁴.

En av de behandlingsmodaliteter som har väckt stort intresse inom onkologin är immuncheckpoint-inhiberande behandlingar där det idag finns behandlingsindikationer för ett flertal olika maligniteter^{5,6}. Gällande tumöruttryck av PD-L1, visade Berghoff et al⁷ i ett material bestående av 135 patienter med glioblastom att 88 procent av nydiagnostiserade patienter påvisade ett uttryck av PD-L1 och motsvarande data för reopererade patienter (sekundärt till recidiv) var 72 procent. I en studie av Ndoum et al⁸, baserad på 94 patienter med glioblastom, visade författarna att majoriteten av patienterna (61%) uttryckte >1% PD-L1 positiva

celler samt 38% påvisade > 5% uttryck av PD-L1. I denna studie påvisades även att ett högre uttryck av PD-L1 var korrelerat till sämre prognos.

”Neuroonkologin har till viss del legat efter de ”stora cancerformerna” gällande tillgång till nya behandlingsmodaliteter och när Checkmate 143-studien initierades rönne den därför stort intresse.”

NEUROONKOLOGIN STEGET EFTER

Neuroonkologin har till viss del legat efter de ”stora cancerformerna” gällande tillgång till nya behandlingsmodaliteter och när Checkmate 143-studien initierades rönne den därför stort intresse. I denna studie inkluderades patienter med recidiverande glioblastom. I första delen av studien inkluderades 20 patienter med progredierande glioblastom och randomiserades till:

Nivolumab 3 mg/kg varannan vecka (n = 10) vs nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka (minst 4 doser) följt av ”underhållsbehandling” med nivolumab 3 mg/kg varannan vecka (n = 10).

I den andra delen av Checkmate 143 inkluderades patienter med progredierande glioblastom och 20 patienter inkluderades till behandling med nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka (minst 4 doser), följt av ”underhållsbehandling” med nivolumab 3 mg/kg varannan vecka.

Data som presenterades vid ASCO-mötet 2016 av Reardon et al.⁹ påvisade en 12-månaders generell överlevnad för de patienter som randomiserades till nivolumab 3 mg/kg varannan vecka på 40% (95% CI: 12-67). Motsvarande data för de patienter som randomiserades till nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka (minst 4 doser) följt av nivolumab 3 mg/kg varannan vecka var 30% (95% CI: 7-58). Patienterna som randomiserades till behandling med nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka (minst 4 doser), följt av nivolumab 3 mg/kg varannan vecka uppvisade en 12 månaders generell överlevnad av 25% (95% CI: 8-48). Gällande den andra delen av studien, bedömningen av treatment related adverse events (TRAEs), förelåg inga grad 3+4-händelser för nivolumab monoterapi i armarna men däremot uppvisade kombinationsbehandling grad 3+4 biverkningar, främst i form av diarré och trötthet (samt även serum lipas-ökning). Tumörutvärdering (Investigator-Assessed Objective Responses Per RANO Criteria) påvisade att ≥40% av patienterna erhöLL stabil sjukdom och en patient i monoterapi nivolumab, erhöLL partiell regress.

I steg två av checkmate 143, inkluderades i en fas III-studie, 340 patienter med recidiverande glioblastom. Dessa patienter randomiserades i förhållande 1:1 till nivolumab 3 mg/kg varannan vecka alternativt, Bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka. Data från denna studie presenteras vid WFNOS (World Federation of Neuro-Oncology Societies möte i Zurich den 3-7 maj i år men enligt ett pressmeddelande av data från BMS den 4 april 2017, meddelas att studiens mål, som var att visa förlängd överlevnad för patienter som behandlats med nivolumab vid jämförelse med bevacizumab, ej uppnåddes.

Strålbehandling har visat sig öka antigenpresentationen och gynna en pro-inflammatorisk tumör-mikromiljö. I en preklinisk tumörmodell har behandling med anti-PD1 och stereotaktisk strålning visat en signifikant ökning beträffande överlevnad i kombinationsbehandlingsarmen¹⁰. Angående primärbehandling vid glioblastom (vilket inkluderar strålbehandling samt konkomitant temozolomide¹¹) pågår två studier med nivolumab, checkmate 548 samt checkmate 498. Checkmate 548 är en randomiserad fas II-studie i vilken 320 patienter ska inkluderas och där det finns svenskt studiedeltagande i form av Skånes universitetssjukhus samt Karolinska Universitetssjukhuset. I denna studie testas man om tillägg av nivolumab till strålbehandling med samtidig temozolomid förbättrar överlevnaden för vuxna patienter med nydiagnostiserat glioblastom samt metylerat MGMT. Studien rekryterar fortfarande och om det finns lämpliga patienter rekommenderas kontakt med deltagande studiecentra. I Checkmate 498 planeras 550 patienter att inkluderas och i denna studie, som är en randomiserad öppen fas III-studie där man studerar om strålbehandling med tillägg av nivolumab är bättre än strålbehandling med temozolomid för patienter med nydiagnostiserat glioblastom med ometylerat MGMT. Även denna studie har svenskt deltagande och om det finns lämpliga patienter finns kontaktuppgifter på <http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/studier/checkmate-ca209-498/>

”Strålbehandling har visat sig öka antigenpresentationen och gynna en pro-inflammatorisk tumör-mikromiljö.”

I Keynote 028 i vilken ett flertal tumörentiteter inkluderades i recidiv-situationen (även glioblastom) och erhöLL behandling med pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka (och där inklusionskriterierna påvisade PD-L1 positivitet) redovisade Reardon et al¹² vid SNO-mötet 2016 att de glioblastompatienter som inkluderades påvisade en 6-månaders progressionsfri överlevnad (PFS) av 44%, median progres-



innohep[®]
tinzaparin

Flest styrkor!*



*Innohep[®] (tinzaparin) är det lågmolekylära heparin som har flest styrkor förfyllda sprutor.¹

LEO[®]



innohep[®], injektionsvätska, lösning 10 000 anti-Xa IE/ml samt 20 000 anti-Xa IE/ml. Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta 2.500 anti-Xa IE, 3.500 anti-Xa IE, 4.500 anti-Xa IE, 8.000 anti-Xa IE, 10.000 anti-Xa IE, 12.000 anti-Xa IE, 14.000 anti-Xa IE, 16.000 anti-Xa IE samt 18.000 anti-Xa IE. **ATC-kod:** B01AB10. Antitrombosmedel. **Aktiv substans:** Tinzaparin. **Indikationer:** Behandling av djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell hos vuxna. Patienter med cancersjukdom. Förlängd behandling av symptomatisk venös tromboembolism samt prevention av återfall hos vuxna. Innohep injektionsflaskor 10.000 anti-Xa IE/ml; Innohep förfyllda sprutor 2.500 anti-Xa IE, 3.500 anti-Xa IE, 4.500 anti-Xa IE är även indicerade för: Trombosprofilax vid allmän och ortopedisk kirurgi hos vuxna. Trombosprofilax – antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation av blod under hemodialys och hemofiltration hos vuxna. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Aktuell eller anamnes på immunmediert heparin-inducerad trombocytopeni (typ II). Allvarlig blödning eller tillstånd som predisponerar för allvarlig blödning, d v s a) uppkommer på kritiskt område eller organ (ex. intrakraniellt, intraspinnt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt, intrauterint eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom), b) orsakar en minskning av hemoglobinnivå på 20 g/L (1,24 mmol/L) eller mer, eller c) leder till transfusion av två eller fler enheter av blod eller röda blodceller. Svår koagulationsrubbnig. Akut gastroduodenalt ulcus. Septisk endokardit. Det får ej ges till prematura barn och nyfödda med anledning av risken för "Gaspig syndrome". **Varningar och försiktighetsmått:** Neuraxial anestesi: Patienterna bör övervakas noga för tecken och symtom på neurologisk skada. Blödning: Försiktighet rekommenderas vid administrering av Innohep till patienter som löper risk för blödning. Kombinationen med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen eller koagulationssystemet bör undvikas eller noga övervakas. Intramuskulär injektion: Innohep ska inte administreras genom intramuskulär injektion på grund av risken för hematom. På grund av risken för hematom, ska även samtidiga intramuskulära injektioner av andra läkemedel undvikas. Hyperkalemi: Heparinprodukter kan hämma sekretionen av aldosteron, som kan leda till hyperkalemi. Riskfaktorer inkluderar diabetes mellitus, kronisk njursvikt, befintlig metabol acidos, ökad plasma-kalium under inledande behandling, samtidig behandling med läkemedel som kan höja plasma-kalium, och långvarig användning av Innohep. Hjärtklaffsproteser: Innohep rekommenderas inte för att förhindra klaffrombos hos patienter med hjärtklaffsproteser. Nedsatt njurfunktion: Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut). Äldre: Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre med nedsatt njurfunktion. Hjälpämnen varningar: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d v s är näst intill "natriumfritt". Bensylalkohol kan orsaka förgiftning och anafylaktiska reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder. Vissa formuleringar av Innohep innehåller natriummetabisulfid. Metabisulfid kan i sällsynta fall orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm. Innohep formuleringar innehållande natriummetabisulfid måste användas med försiktighet hos patienter med astma. **Graviditet:** Antikoagulerande behandling av gravida kvinnor kräver involvering av specialist. För fullständig produktinformation och priser se www.fass.se

Datum för översyn av produktresumén 2015-11-09

Referenser: 1) Produktresuméer för Innohep[®] (tinzaparin), Fragmin[®] (dalteparin) och Klexane[®] (enoxaparin)

LEO[®] 201395 © LEO Pharma AB NOV 2016 DIX Org.nr. 556075-4318. ALLA LEO VARUMARKEN SOM NÄMNS ÄGS AV LEO GROUP.

www.leo-pharma.se

sionsfri överlevnad var imponerande 3 månader och medianöverlevnaden var 14 månader i denna begränsade patientpopulation.

LOVANDE RESULTAT

Durvalumab är en monoklonal antikropp som blockerar PD-L1. I NCT02336165 som är en fas II-studie i vilken patienter inkluderats med antingen nydiagnostiserade glioblastom med ometylerad MGMT-promotor (n = 37) (grupp 1), recidiverande glioblastom som ej behandlats med bevacizumab (n=30) (grupp 2) samt recidiverande glioblastom som är bevacizumab-refraktära (n = 17)(grupp 3). I data som presenterades vid SNO-mötet 2016 av Reardon et al¹³ presenterades framförallt data som rörde grupp 2, som behandlades med Durvalumab 10 mg/kg varannan vecka. Data från denna subgrupp påvisade lovande resultat med 6 månaders progressionsfri överlevnad på 20,0% samt median progressionsfri överlevnad var 13,9 veckor.

Sammanfattningsvis förefaller intresset för patientgruppen med högmaligna hjärntumörer att öka och studier med immunterapi visar att det är fullt möjligt att inkludera patienter och bedriva studier inom detta område. Vilken roll som immunterapi kommer att spela för dessa hårt drabbade patienter är i nuläget svårt att sja om men resultaten av kommande studier kommer att bli mycket intressanta att ta del av.

REFERENSER

1. Carson, M. J., Doose, J. M., Melchior, B., Schmid, C. D. & Ploix, C. C. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* 213, 48-65, doi:10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x (2006).
2. Calzascia, T. et al. Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. *Immunity* 22, 175-184, doi:10.1016/j.immuni.2004.12.008 (2005).
3. Masson, F. et al. Brain microenvironment promotes the final functional maturation of tumor-specific effector CD8+ T cells. *J Immunol* 179, 845-853 (2007).
4. Reardon, D. A., Wen, P. Y., Wucherpennig, K. W. & Sampson, J. H. Immunomodulation for glioblastoma. *Curr Opin Neurol*, doi:10.1097/WCO.0000000000000451 (2017).
5. Mashima, E. et al. Nivolumab in the treatment of malignant melanoma: review of the literature. *Onco Targets Ther* 8, 2045-2051, doi:10.2147/OTT.S62102 (2015).
6. Keating, G. M. Nivolumab: a review in advanced squamous non-small cell lung cancer. *Drugs* 75, 1925-1934, doi:10.1007/s40265-015-0492-9 (2015).
7. Berghoff, A. S. et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol* 17, 1064-1075, doi:10.1093/neuonc/nou307 (2015).
8. Nduom, E. K. et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro Oncol* 18, 195-205, doi:10.1093/neuonc/nov172 (2016).
9. David A. Reardon, J. H. S., Solmaz Sahebjam, Michael Lim, Joachim M. Baehring, Gordana Vlahovic, Timothy Francis Cloughesy, Lewis C. Strauss, Robert Raymond Latek, Prashni Paliwal, Christopher T. Harbison, Alfredo Daniel Voloschin, Antonio Marcilio Padula Omuro. Safety and activity of nivolumab (nivo) monotherapy and nivo in combination with ipilimumab (ipi) in recurrent glioblastoma (GBM): Updated results from checkmate-143. ASCO meeting Abstract 2014 (2016).
10. Zeng, J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86, 343-349, doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.025 (2013).
11. Stupp, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987-996, doi:10.1056/NEJMoa043330 (2005).
12. Reardon DA, K. T.-M., Frenel J-S, Santoro A., Lopez J, S. D., Siu L, Rodon J, Tamura K & Saraf S, M. A., Stein K, Soria J-C. Results of the phase Ib KEYNOTE-028 multiATIM-35 cohort trial of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent PD-L1-positive glioblastoma multiforme (GBM). SNO meeting 2016 ATIM 035 (2016).
13. Reardon DA, K. T., Dietrich J, Lim M, Dunn G, Gan H., Cloughesy T, C. J., Park A, Macri M, Ryan A, & Ricciardi T, R. V., Venhaus R. Phase 2 study to evaluate the clinical efficacy and safety of MEDI4736 (durvalumab [DUR]) in patients with glioblastoma (GBM): results for cohort B(DUR monotherapy), bevacizumab (BEV) naïve patients with recurrent GBM. SNO meeting 2016 ATIM04 (2016).

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, ADJUNGERAD PROFESSOR INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



JONAS NILSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION OCH DIAGNOSTIK, SEKTIONEN FÖR BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER UMEÅ UNIVERSITET, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOCENT INSTITUTIONEN IMMUNOLOGI, PATOLOGI GENETIK, UPPSALA UNIVERSITET, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE



Vectibix®

panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.



BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC*

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

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

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

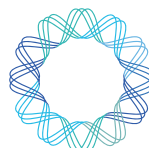
- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande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

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

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

*metastaserande kolorektalcancer

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



BIOTECHNOLOGY
BY **AMGEN**®



”Frontiers in Cancer Research and Therapy”

– från basal cancerforskning till nya terapeutiska vägar och biomarkörer

Konferensen "Frontiers in Cancer Research and Therapy" på Nobel Forum bjöd under två dagar i februari på spännande föredrag från nationella och internationella toppforskare inom basal och translationell cancerforskning. Vi fick lyssna till hur fynd från cancermetabolism, cancerstamcellsforskning, tumörsignalering och immunonkologi nu lett fram till nya terapeutiska strategier, biomarkörer och kliniska prövningar. Här refereras mötet av **Adam Sierakowiak, Per Hydbring, Petra Hååg** och **Kristina Viktorsson**, samtliga verksamma vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet.

Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet arrangerade 23–24 februari sin årliga konferens "Frontiers in Cancer Research and Therapy" på Nobel Forum. Prefekt **Dan Grandér** hälsade ett fullsatt Nobel Forum välkomna till ett mycket intressant program där toppforskare inom fälten cancermetabolism, cancergenetik, cancerstamceller, nya cancerbehandlingar och biomarkörer inbjöds från USA, Europa, Stockholm och från Karolinska Institutet. Ett särskilt fokus låg på lungcancer – aktuella terapier, biomarkörer och signalvägar för denna tumörform belystes. Programmet i sin helhet återfinns på <http://ki.se/onkpat/kalendarer/frontiers-in-cancer-research-and-therapy-0> och här ges referat från några av presentationerna som gavs på mötet.

Konferensen började med en session om **metabolism** hos olika former av

"Att kunna aktivera eller öka uttrycket av FBP1 skulle kunna bli en intressant framtida terapi för att kunna behandla denna typ av syrefattiga tumörer."

cancer och hur det kan ge nya terapeutiska tillvägagångssätt. **Dr M. Celeste Simon**, från University of Pennsylvania, USA, visade att tumörer som lever i en syrefattig miljö uppreglerar transportörer som hjälper tumörcellerna att lättare ta upp socker. Vidare kunde Dr Simon visa att nedbrytningen av socker är viktig för tumörcellernas överlevnad i denna syrefattiga miljö och även att produktionen av aminosyran aspartat, vilken tillverkas av tumörcellernas mitokondrier spelar en nyckelfunktion.

Studier på en typ av njurcancer, klarcellscarcinom och som kännetecknas av syrefattig miljö, visade att om man tillsatte Fruktos-1,6-bisfosfat (FBP1) så kunde tumörtillväxten hämmas¹. Dr Simon och forskargruppen hade studerat cirka 1 000 olika cancerprover från patienter med denna typ av cancer och sett att FBP1-uttrycket var nedreglerat. Att kunna aktivera eller öka uttrycket av FBP1 skulle kunna bli en intressant framtida terapi för att kunna behandla denna typ av syrefattiga tumörer.

**BLOCKERA MED VITAMIN C
– EN NY TERAPEUTISK VÄG?**

Dr Lewis C. Cantley, Weill Cornell Medical College, USA, gav i sin presentation en överblick av signaleringsvägarna som styrs av proteinet FosfoInositid 3-Kinas (PI3K) i cancermetabolism. Dr Cantley påminde om att mutationer i PI3K har en stor roll i varför tumörer konsumerar glukos i en onormalt hög takt. Han lyfte vidare fram resultat från användandet av flera farmakologiska hämmare av PI3K som bland annat har testats i kliniska prövningar på patienter med bröst- och äggstockscancer med lovande resultat. Dr Cantley pratade också om hur vitamin C kan användas för att selektivt blockera tillväxt hos tumörer som är beroende av en hög glukoskonsumtion. Han presenterade här resultat från studier på cancerceller med mutationer i generna KRAS och BRAF, gener som är frekvent muterade i tjocktarmscancer. Resultaten från dessa visade att ett ökat upptag av vitamin C ledde till avstängning av det metabola proteinet GAPDH och därmed till en energikris med efterföljande celldöd i dessa tumörer². Dr Cantley beskrev också hur dessa resultat nu lett fram till kliniska prövningar där patienter med KRAS- eller BRAF-muterade tumörer från tjocktarm, bukspottkörtel eller lunga kan få vitamin C-behandling.

Nyheter kring metabolismen i bukspottkörtelcancer pankreatiskt adenocarcinom, presenterades av **Dr Sophie Vasseur**, Inserm, Marseille, Frankrike. Dr Vasseur förklarade att denna typ av cancer formas genom att körtelgångscellerna i bukspottkörteln genomgår förändringar som gör att de blev mer lika körtelceller i och med att de interagerar med de kringliggande bindvävs-cellerna. Hon uppmärksammade att kollagen (ett fiberprotein som finns i hela kroppen, mestadels i kroppens stödjevävnad såsom ben, brosk och blodkärl) bryts ner för att frigöra en av dess viktigaste byggnadsstenar, nämligen prolin. Prolin används av mitokondrierna och hon visade att denna process är associerad med bättre överlevnad och celledelning hos tumörcellerna. Dr Vasseur kunde visa att enzymer som bryter ner kollagen återfinns i tumörcellernas mikromiljö. Intressant



Lewis C. Cantley Weill, verksam vid Cornell Medical College, föreläste bland annat om hur vitamin C kan användas för att selektivt blockera tillväxt hos tumörer som är beroende av hög glukoskonsumtion.

var att i de mest aggressiva tumörcellerna hade Dr Vasseur och hennes forskargrupp funnit att prolin bröts ner till en annan aminosyra som heter glutamat. Denna var essentiell för tumörcellernas överlevnad då en blockad av prolinupptaget resulterade i celldöd. Dr Vasseur påpekade också att bukspottkörtelcancer celler som sätter metastaser i levern får en förändrad tillgång till syre och näringsämnen. Som ett resultat av detta förändras dessa tumörcellers metabolism vilket också bör beaktas i behandlingen av denna typ av cancer.

**METASTASER FÖRÄNDRAR
SIN METABOLISM**

Dr Sarah-Maria Fendt från VIB Center for Cancer Biology, Leuven, Belgien följde upp detta i sitt anförande där fokus var metabolism i bröstcancer vid metastasering. Dr Fendt visade hur bröstcancer celler som sprider sig till lungorna och bildar nya tumörer anpassar sig till den nya miljön. Genom att använda celler i 3D-celldyrningar där cellerna växer som en klump har Dr Fendt kunnat öka förståelsen kring de signalvägar som bröstcancer celler an-



Metabolism i metastaserande bröstcancer var ämnet för en intressant föreläsning av Sarah-Maria Fendt från Leuven i Belgien.

vänder för att kolonisera ny vävnad såsom i lungorna. Dessa omfattar bland annat studier kring enzymet pyroglutamatkarboxylas och metabolismen av glutamin.³ Dr Fendt var inne på samma spår som Dr Vasseur, och påpekade att behandlingen som ämnar döda bröstcancer celler inte skulle fungera framgångsrikt om man försöker behandla cancer som spritt sig till lungorna beroende på att de har ställt om hela sin ämnesomsättning för att överleva i den nya miljön. Sammantaget visar dessa studier att en ökad kunskap om de signalvägar som driver metastaser sannolikt kan ge effektivare cancerbehandlingar framgent.

**NY GENOMIKTEKNOLOGI MÖJLIGGÖR
SYNLIGGÖRANDE AV TUMÖRERS
HETEROGENETIK**

Under sessionen som handlade om **cancer genomik** gavs presentationer som rörde immunterapi vid cancerbehandling och signalvägar i prostatacancer men även hur ny teknologi ger oss möjlighet att studera genuttrycket i tumör in situ från histologiska snitt. Denna teknologi, ”spatial transkriptomik” har utvecklats av **Dr Joakim Lunde-**

STIVARGA® (regorafenib) –
Peroral monoterapi i 3:e linjen vid mCRC^a och GIST^b

NYHET – nu fullt subventionerat
av TLV för både mCRC och GIST

ACT IN TIME

Vid mCRC:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant överlevnadsvinst i två fas III-studier^{2,3}
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering^{2,4}
- För mCRC rekommenderat i 3:e (4:e) linjen⁵

Vid GIST:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie⁶
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering⁶
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen⁷

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

STIVARGA (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. F. Indikationer:** STIVARGA är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med STIVARGA. Allvarliga biverkningar av STIVARGA är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på www.fass.se. **Pris:** Se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** Januari 2017. För övrig information se www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket. L.SE.MKT.03.2017.2689

Referenser: 1. STIVARGA produktresumé, 2014. 2. Grothey A. *et al. Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li J. *et al. Annals of Oncology* 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu 193.232. 4. De Wit M. *et al. Support Care Cancer* (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E. *et al. Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. *et al. Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.



Bayer

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

Stivarga®
(regorafenib) tablets



Joakim Lundeberg, professor vid KTH, fick många frågor om utvecklingen av det som kallas spatial transkriptomik.

ID-märkta så vet man precis vart ifrån signalen från det RNA som detekteras kommer ifrån i vävnaden och man kan på så vis överlappa genuttrycket med exempelvis tumörens histologi som fångas med infärgning av vävnadssnittet. Med bioinformatik rangordnas sedan de olika genuttrycken för att se uttrycket på olika platser men man kan även jämföra uttrycket i olika regioner av vävnaden med så kallad klusteranalys. Därmed kan tumörheterogenitet visualiseras på genexpressionsnivå in situ. Dr Lundeberg har visat teknologins användbarhet bland annat i vävnadssnitt från bröstcancer där han funnit att vävnadens genuttryck är heterogent trots att histologin är likartad. Dr Lundebergs teknologi har en plats i såväl tumördiagnostik som vid val av målriktad cancerterapi. Dr Lundeberg beskrev även att man med denna teknologi kommer att kunna studera 3D-strukturer såsom exempelvis blodkärl

upptäckta prostatatumörer ska behandlas/tas bort omedelbart eller om bieffekterna kommer att påverka livskvaliteten för mycket hos dessa patienter då en del av dessa män också har hög ålder. I många fall väljer man därför att ”hålla koll” på tumören och inte ge någon behandling så länge tumören inte börjar växa snabbare. Tyvärr finns det i dagsläget ingen etablerad metod att särskilja de tumörer som kommer att fortsätta växa långsamt från dem som riskerar att bli aggressiva. **Dr Gail Risbridger**, Monash Universitet Melbourne, Australien, diskuterade just detta, hur man kliniskt ska kunna identifiera vilka lokalt växande prostatatumörer som kommer att utvecklas till aggressiv sjukdom. Dr Risbridger har fokuserat en del av sin forskning kring BRCA2-mutationer och dess betydelse som biomarkör vid aggressiv prostatacancer. BRCA2 är ett protein som medverkar i reparation av DNA dubbelsträngsbrott framför allt i homolog reparations repair (HRR). Mutationer i BRCA2 förekommer i ärftlig bröstcancer där de ger upphov till ett icke-funktionellt enzym. Dr Risbridger och hennes forskargrupp har visat att mutationer i BRCA2 ger en aggressiv prostatacancer^{5,6}. En förklaring som Dr Risbridger beskrev är att tumörernas genom blir instabilt när DNA-skadorna inte kan repareras korrekt till följd av defekt BRCA2-funktion. Dr Risbridger visade att BRCA2-defekta primära prostatatumörers genom mer liknar det som finns i metastaser medan de utan BRCA2-mutation har ett mer normalcellsliknande genom. Dr Risbridger föreslog därför att prostatacancerpatienter med BRCA2-mutation borde behandlas omedelbart, även om tumören som upptäckts är liten och växer lokalt i prostatakörteln.

Prostatacancerpatienter med BRCA2-mutation borde behandlas omedelbart, även om tumören som upptäckts är liten och växer lokalt i prostatakörteln.”

berg och hans kollegor vid Kungliga Tekniska Högskolan (KTH), i Stockholm⁴ (Se Onkologi i Sverige, nummer 1/2017). Dr Lundeberg beskrev hur nya framsteg inom fältet för gensekvensering samt bioinformatik har gjort det möjligt att utveckla spatial transkriptomik. Metoden går ut på att man fångar upp genuttrycket i form av mRNA via ett chip med ID-märkta strängar, vilka man sedan använder för att skapa dubbelsträngat så kallat cDNA som sedan klyvs från chipet och sekvenseras. Ett vävnadssnitt från exempelvis en tumör placeras på detta chip, och sedan löses vävnaden upp så att innehållet frigörs och man kan fånga upp vävnadens mRNA till chipet. Eftersom strängarna på chipet är

i tumörer eller områden med låg syresättning genom att ta flera efterföljande vävnadssnitt och sedan göra en 3D-modell av alla snitts genexpressionsuttryck. Ett annat område för denna teknologi är att förstå kopplingen mellan tumör- och immuncell eller tumör och omgivande stroma.

BRCA2-MUTATIONER – MÖJLIG BIOMARKÖR VID AGGRESSIV PC?

Prostatacancer, den vanligaste cancerformen hos män, växer inledningsvis lokalt i prostatakörteln men kan med tiden sprida sig, oftast till lymfkörtlar och skelett. Många patienter har initialt en långsamt växande tumör och flertalet utvecklas aldrig till allvarlig sjukdom. Det diskuteras därför om alla

PATIENTENS EGNA IMMUNCELLER – NY VÄG FÖR ATT BEKÄMPA TUMÖRER?

Kopplingen mellan tumör och immunförsvaret var i fokus för **Dr Elaine Mardis**, Nationwide Children’s Hospital, USA. Att med hjälp av antikroppar mot CTLA-4/PD1/PD-L1 återställa T-cellers förmåga att attackera tumörer har rönt stora framgångar i malignt melanom men även i andra tumörformer såsom icke-småcellig lungcancer

(NSCLC). Dr Mardis har tagit en annan väg fram där målet är att skapa individanpassade tumörvacciner och bygga en terapi där patientens egna immunceller används för att bekämpa tumören. Forskning från Dr Mardis och andra i fältet har visat att tumörers mutationer ger ett annat uttryck av antigen på dess yta, så kallade neoantigen vilka gör att immunceller ser dem som främmande och angriper dem. Dr Mardis beskrev här hur man med DNA-sekvensering och bioinformatiska algoritmer kan förstå vilka av tumörens mutationer som ger uttryck av antigener med god immuncellstimulerande kapacitet, det handlar om att koppla de muterade antigenen till specificiteten hos immuncellernas receptor⁷. Dr Mardis har använt denna metod och har på så sätt kunnat identifiera de antigen hos trippelnegativa bröstcancer celler som skulle kunna utgöra mål för patientens egna T-celler. Med denna kunskap har sedan Dr Mardis och forskargruppen skapat DNA-baserade vaccin och kliniska studier pågår nu med dessa vaccin i patienter med trippelnegativ bröstcancer.

MINIATYRORGAN I LABORATORIET – ETT VERKTYG FÖR ATT IDENTIFIERA NY TERAPI?

I nästa session presenterades hur tumör celler med stamcellsegenskaper bidrar till tumörers förmåga att bildas och överleva terapi. Vi fick lyssna till nya fynd från såväl kolorektalcancer som hematologiska sjukdomar. Ett föredrag hölls av **Dr Hans Clevers**, Hubrecht Institute, Nederländerna med titeln "*Lgr5 stem cell-based organoids in cancer*" där han i en visuellt imponerande presentation av förökande epitelstamceller från magtarmkanalen beskrev hur dessa stamceller kan användas för att skapa miniatyrorgan i laboratoriet, så kallade organoider. Dr Clevers visade resultat från en studie där han och forskargruppen hade skapat organoider av stamceller från magtarmkanalen och levern. Han kunde visa att dessa stamceller ackumulerade mutationer med identisk frekvens oavsett organursprung eller ålder på donator. Slutligen presenterade Dr Clevers flera molekylära exempel på hur man etablerar tumör-organoider, eller miniatyr tumörer, i kultur från cancer-

stamceller. Fynden från ett av dessa visade att friska epitelstamceller från magtarmkanalen är beroende av signalering via WNT-proteiner medan cancerstamceller i samma modellsystem förökar sig utan WNT. Genom att ta bort tillförandet av WNT i kulturerna för tillväxt av organoider på laboratoriet kan man anrika för etablering av tumör-organoider. Dr Clevers beskrev att dessa miniatyr-tumörer sedan kan användas för att på ett systematiskt sätt undersöka terapeutiska effekter av nya läkemedel.

Den andra dagen av konferensen startade med en session där temat var **nya biomarkörer och cancerterapi** och där presentationerna rörde såväl kemoterapi som immunologiska- och målsökande läkemedel men även hur tumörer kan studeras *in vivo* med nya bildanalysmetoder baserade på PET. Sessionen inleddes med **Dr Theodoros Foukakis** från Karolinska Institutet som beskrev sina resultat från en stor multicenterstudie där de undersökt effekterna av optimering av kemoterapibehandling på basis av biverkningsprofil hos cirka 2 000 bröstcancerpatienter och som nyligen publicerades i tidskriften JAMA⁸. Studien utfördes vid drygt 80 kliniker 2007–2011 i Sverige, Tyskland och Österrike under åren där **Dr Jonas Bergh** var huvudprövare. Målet med studien var att behandla patienter som kan ha enstaka cancer celler kvar, men som är svåra att detektera. I studien har man tittat på hur återfallsfri överlevnad hos patienterna påverkas av om man individualiserar och optimerar kemoterapibehandling på basis av de biverkningar man ser. Den jämförande behandlingen var den standardbehandling som ges i klinik. Intressant nog visade resultaten att det inte fanns någon skillnad i återfallsfri överlevnad mellan de två behandlingsprotokollen. I gruppen med den individualiserade behandlingen såg man dock att 21 procent av patienterna hade en sjukdomsfri femårsöverlevnad vilket visar på att denna typ av behandling är att föredra.

Dr Cecilia Söderberg Naucler, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet visade data på att humant cytomegalovirus spelar en roll för signalering av flera tumörtyper, bland annat glioblastom. Dr Söderberg Nauclers

forskning har nu lett fram till bland annat en klinisk studie där patienter med glioblastom och cytomegalovirus behandlades med Valganciclovir, en antiviral medicin för behandling av infektion med cytomegalovirus⁹. Dr Söderberg Naucler beskrev hur behandlingen med Valganciclovir ledde till en markant ökad överlevnad hos dessa patienter.

ÖKAD FÖRSTÅELSE AV NK-CELLERS FUNKTION I TUMÖRER GER NY TERAPI

Två andra föredrag av **Dr Johanna Olewus**, Oslo Universitet, Norge och **Dr Hans-Gustaf Ljunggren**, Institutionen för medicin, Huddinge, Karolinska Institutet visade på hur immunceller påverkar tumörens utveckling och kan användas för att skapa nya terapier. Dr Olewus fokuserade sitt anförande på hur patientens egna T-celler kan användas för att bekämpa cancer. Dr Ljunggren visade på hur han och forskargruppens arbete kring Natur Killer (NK)-cellers funktion i tumörer nu lett till klinisk prövning där man återinför aktiverade NK-celler till patienter med olika former av blodcancer. Studien har så långt inkluderat 16 patienter varav majoriteten har svarat på behandlingen. Man har bland annat observerat att patienter som svarar uppvisar lägre nivåer av blodcancerstamceller.

Dr Renata Pasqualini New Mexico Universitet, USA, beskrev hur man med hjälp av tekniken *in vivo* phage display kan skapa såväl målsökande behandlingar som verktyg för att visualisera tumörer *in vivo* för såväl prostatacancer, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och bröstcancer. För just bröstcancer har Dr Pasqualini skapat en ligand-baserad teranostisk plattform, det vill säga en vektor som kan användas för såväl bildanalys av tumör som för terapi¹⁰. Denna bygger på GRP78, ett protein som uttrycks på bröstcancer cellers yta. Dr Pasqualini beskrev hur hon med phage display-teknologi skapat en ligand mot GRP78 som de med PET-metodologi använde för diagnostik av bröstcancer, det vill säga för att påvisa tillväxt av bröstcancertumörer i möss. Dr Pasqualini visade också hur hon och forskargruppen genom att skapa ett adenoviralt fagpartikelsystem (AAVP) där promotorn för GRP78 an-



Med ett fullsatt Nobel Forum blev det trångt vid kaffeborden, men pauserna utnyttjades intensivt för diskussioner och erfarenhetsutbyte.

vänds för att uttrycka humant Herpes simplex virus tymidinkinas-genen specifikt i bröstcancer celler byggt en ny form av terapi. Det virala kinaset kan då det uttrycks omvandla läkemedlet ganciclovir (GCV) till toxisk substans som dödar bröstcancer cellerna. På så sätt har man också en terapeutisk applikation som bygger på GRP78-uttrycket.

NYA RÖN KRING HUR VILANDE TUMÖRCELLER GER UPPHOV TILL METASTASER

Dr Joan Massagué, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA, presenterade sina spännande resultat kring hur tumör celler från lung- eller bröstcancer kan ligga vilande i kroppen och ge upphov till metastaser genom så kallad immune escape¹¹. Dr Massagué och hans forskargrupp kunde genom avancerade studier i möss isolera och påvisa att det finns en tumör cellspopulation, så kallad Latency competent cancer (LCC) celler som kännetecknas av tumör-initierande förmåga, låg tillväxttakt, aktivering av stamcellsliknande signaler såsom Sox-2 och Sox-9, och inaktivering av WNT-signaler via uttryck av liganden DKK1. De hittade denna tumör cellspopulation i flera organ där lung- respektive bröstcancer sätter metastaser i njure och hjärna. In-

tressant nog kunde Dr Massagué visa att dessa LCC-celler kunde undkomma den antitumorala effekt som NK-celler normalt utövar genom att de via ett förändrat uttryck av DKK1 inte längre uttryckte de ytmolekyler som behövs för att NK-celler ska fungera. De fann också att LCC-celler hade mindre uttryck av de effektsignalvägar som NK-celler nyttjar såsom TRAIL och FAS. Dr Massagués forskning ger oss nya potentiella biomarkörer för metastaser men hans fynd kan också på sikt skapa nya behandlingsstrategier.

Den sista sessionen på konferensen fokuserade på **lungcancer**, dess genomiska förändringar, existerande målsökandeterapier och resistensutveckling men även nya behandlingsvägar.

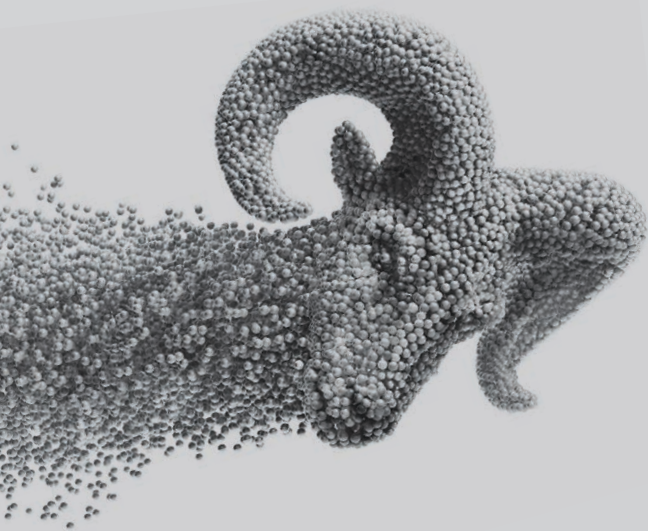
NYA ANGREPPSSÄTT FÖR EGFR-DRIVEN LUNGCANCER

Möjligheten att ge varje cancerpatient en skräddarsydd effektiv behandling med få bieffekter är målet för många cancerforskare. En av dessa är **Dr Rafael Rosell**, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, och hans forskargrupp som fokuserat på icke-småcellig lungcancer (NSCLC), den dominerande subkategorin av lungcancer och den cancerform som orsakar flest dödsfall i världen. Genom att karaktärisera varje

NSCLC-patientens tumör bland annat med avseende på mutationer som aktiverar särskilda tillväxtvägar är Dr Rosells mål att optimera behandlingen av NSCLC genom målsökande terapi. Det har visats att ca 10 procent av all NSCLC har mutation i epidermal growth factor-receptorn (EGFR) som resulterar i en tillväxtfaktorreceptor som är konstitutivt aktiv. Tyrosinkinasiinhibitorer har tagits fram som selektivt kan blockera denna muterade form av EGFR (EGFR-TKI) vilket har möjliggjort en skräddarsydd behandling för dessa NSCLC-patienter. Tyvärr återfaller ofta patienten efter en tids behandling till följd av antingen kompensatoriska mutationer i EGFR som gör att läkemedlet inte kan binda eller som ett resultat av förändrad signalering i tumören som gör att den kan kringgå läkemedlets blockad. Dr Rosells arbete syftar till att förstå vilka dessa signalvägar är i EGFR-muterad NSCLC och om man genom en kombination av läkemedel som påverkar olika signalvägar kan få fram en ny effektivare behandling. I linje med detta visade Dr Rosell att en blockad av EGFR med 1st och 3rd generationens EGFR-TKI kan leda till anrikning av tumör celler med stamcells fenotyp. Genom att kartlägga olika kinasvägars aktivering i EGFR-

NYTT LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV PANKREASCANCER

ONIVYDE® (liposomalt irinotekan) – i kombination med 5-FU/LV*
– för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas hos
patienter som progredierat efter en gemcitabinbaserad behandling.¹



- Onivyde förlängde medianöverlevnaden med 45% jämfört med enbart 5-FU/LV* (6,1 vs 4,2 mån, $p=0,0122$; $HR = 0,67$)²
- Patienters livskvalitet bibehölls jämfört med enbart 5-FU/LV^{2*}
- Väldefinierad säkerhets- och tolerabilitetsprofil²

ONIVYDE (liposomalt irinotekan)

förlänger exponeringen av aktiv metabolit i tumören jämfört med konventionell irinotekan.¹



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

ONIVYDE, irinotekan-hydrokloridtrihydrat (liposomalt irinotekan), ATC-kod L01XX19. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ONIVYDE är indicerat för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. Kontraindikationer: Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6). Rx. EF. Datum för senaste översyn av SPC 2016-10-14. För ytterligare information www.fass.se.

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

Shire

Vasagatan 7, 111 20 Stockholm
Tel. +46 8 544 964 00
info.sweden@shire.com



onivyde
pegylated liposomal irinotecan
hydrochloride trihydrate



Celeste Simon från University of Pennsylvania, inledde sessionen om metabolism och Julien Sage, till vänster, avslutade hela konferensen med en hoppfull presentation av nya möjligheter att behandla småcellig lungcancer.

”Det kommer att bli spännande att följa om denna terapeutiska strategi når in i klinik för SCLC, en tumörform där behovet av nya terapier är stort och där framstegen hittills varit blygsamma.”

murerad NSCLC som inte längre svarar på EGFR-TKI:s har Dr Rosell identifierat att aktivering av STAT3 och YAP-1 är avgörande för tumörens överlevnad¹². Han föreslog därför en trippelkombinerad behandling för att stänga av inte bara EGFR utan även STAT3 och YAP-1 och kunde också visa att denna behandling reducerade tumörens tillväxt. Det blir intressant att följa framgent om detta koncept håller in i klinik för NSCLC som drivs av muterad EGFR.

PLK1 – NYTT BEHANDLINGSMÅL VID NSCLC?

Dr Faye M. Johnson, M.D. Anderson CC, University of Texas, USA, har ock-

så i sitt forskningsprojekt studerat NSCLC men då tumörer som inte drivs av muterad EGFR men som har mutationer i KRAS. Genom molekylär signalvägsanalys av NSCLC-patientmaterial och celllinjer har hon identifierat Polo Like Kinase 1 (PLK1) som ett av de kinas som kan driva tumören. Dr Johnson hade slagit PLK1 med siRNA-metodologi och kunde då påvisa en blockad av NSCLC-cellernas överlevnad vilket visar att det är ett möjligt målsökande behandling av NSCLC som drivs av KRAS¹³. Hon såg även i in vivo-modeller av NSCLC som hade muterad EGFR att de var mer känsliga för kombinationsbehandling som slog ut såväl EGFR och PLK1 än mot respektive

singelbehandling. Dr Johnson kommer nu att testa detta koncept i klinik.

Rökning är en av orsakerna till lungcancer men rökning orsakar också andra sjukdomar i lungan såsom kronisk bronkit, lungemfysem samt kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Kan man hitta biomarkörer hos patienter med dessa sjukdomar som kan förutsäga deras risk att utveckla lungcancer och genom att följa dessa tidigare upptäckta lungcancerfall därmed också förlänga överlevnad? Detta är frågor som är fokus för **Dr Ping Yang**, Mayo Clinic, MN, USA. Dr Yang kunde visa att om man har kronisk bronkit så är risken att få lungcancer 160 procent högre än hos en frisk person och om man har förstadium till KOL som kallas emfysem, har risken för lungcancer ökat till 250 procent jämfört med en frisk individ. Dr Yang visade också att lungcancer var mer vanligt förekommande i områden med emfysem medan godartade tumörer inte återfanns i dessa områden. Dr Yang hade också funnit två markörer, RGS6 och PARK2, i KOL-patienter som verkade kunna förutsäga risk för att utveckla lungcancer. Även om validering i oberoende kohorter av KOL-patienter kvarstår är resultaten lovande och Dr Yangs förhoppning är att dessa i framtiden ska utgöra nya biomarkörer för risk för lungcancerutveckling.

NYA BEHANDLINGSVÄGAR FÖR SMÅCELLIG LUNGANCER I SIKTE

Konferensen avslutades med en presentation om vad som driver småcellig lungcancer (SCLC), en tumörtyp som utgör ca 15 procent av alla lungcancerfall och som kännetecknas av hög metastaseringsförmåga och resistens mot kemoterapi. Här beskrev **Dr Julien Sage**, Stanford University, USA, hur han och forskarteamet använder genetiska musmodeller av SCLC för att försöka förstå vilka förändringar som driver SCLC och hur man kan utnyttja dessa förändrade signalvägar till ny målsökande terapi. Dr Sage har funnit att SCLC-tumörer har en förändrad funktion av Notch-signalvägen. Genom att återskapa Notch-signalering via så kallade knock-in-experiment i mössen kunde de förhindra att SCLC-tumörer uppkom men även minska

existerande tumörers tillväxt. Dr Sage har också studerat material från SCLC-patienter och kunde visa att ungefär 25 procent av fallen har minst en mutation i Notch vilket illustrerar att de fynd Dr Sage gjort i möss kan få terapeutisk relevans vid SCLC¹⁴. SCLC är dock en heterogen sjukdom, Dr Sage berättade om att helt motsatta resultat kommit från en annan forskarkonstellation, alltså att inaktivering av Notch gav mindre tumörer. Dr Sage och hans team fördjupade därför sin kartläggning av Notch i SCLC och kom då fram till att SCLC förenklat sett består av två olika cellpopulationer. En snabbväxande population med neuroendokrina celler som inte uttrycker Notch och en långsamväxande population med icke-neuroendokrina celler som hade Notch-signalering. De snabbväxande neuroendokrina SCLC-cellerna kan bli långsamväxande icke-neuroendokrina celler genom att aktivera Notch-vägen och de två celltyperna stödjer också varandra till fortlev-

nad. Från sina fynd föreslog Dr Sage två behandlingar för SCLC, en som omfattar kemoterapi och är effektiv mot de snabbväxande neuroendokrina cellerna och en som blockerar Notch för att komma åt de icke-neuroendokrina cellerna som har en mer långsam tillväxttakt. Det kommer att bli spännande att följa om denna terapeutiska strategi når in i klinik för SCLC, en tumörform där behovet av nya terapier är stort och där framstegen hittills varit blygsamma.

Sammantaget kan man konkludera från "Frontiers in Cancer Research and Therapy" att man genom den fördjupade förståelsen av signalering inom en tumör, mellan tumör och stroma- och immunceller nu ser bäring in i translationella projekt. Dessa projekt inriktade på biomarkörer såväl som nya terapeutiska strategier har som mål att vidareutveckla fältet mot individualiserade cancerbehandlingar.

REFERENSER

[1]. Li B, Qiu B, Lee DS, Walton ZE, Ochocki JD, Mathew LK, Mancuso A, Gade TP, Keith B, Nissim I, Simon MC. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):251-5. doi: 10.1038/nature13557. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25043030

[2]. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K, Roper J, Chio I, Giannopoulou EG, Rago C, Muley A, Asara JM, Paik J, Elemento O, Chen Z, Pappin DJ, Dow LE, Pappadopoulos N, Gross SS, Cantley LC. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 2015 Dec 11;350(6266):1391-6. doi: 10.1126/science.aaa5004. Epub 2015 Nov 5. PubMed PMID: 26541605; PubMed Central PMCID: PMC4778961.

[3]. Christen S, Lorendeau D, Schmieler R, Broekaert D, Metzger K, Veys K, Elia I, Buescher JM, Orth MF, Davidson SM, Grünwald TG, De Bock K, Fendt SM. Breast Cancer-Derived Lung Metastases Show Increased Pyruvate Carboxylase-Dependent Anaplerosis. *Cell Rep*. 2016 Oct 11;17(3):837-848. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.042. PMID: 27732858

Sildenafil Orion

Sildenafil

Hårda erektioner hela sommaren lång?

Med Sildenafil Orion kan du erbjuda dina patienter ett generiskt alternativ med ett lågt pris* som lagerhålls av majoriteten av apoteken.¹⁻² Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som originalläkemedlet.

* Jämfört med originalläkemedlet

Referenser: 1) AUP 2017-02-01 www.apoteket.se, www.apotekhjartat.se, www.kronansapotek.se. Fri prissättning råder för Sildenafil och respektive apotekskedja sätter sitt egna konsumentpris.

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

Sildenafil Orion (sildenafil) [Rx]. Ej Förmån. Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet. För att Sildenafil Orion ska vara effektivt krävs sexuell stimulering. Tabletter 25 mg, 50 mg, och 100 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2016-08-03. För ytterligare information se www.fass.se.

Orion Pharma AB • Box 520 • 192 05 Sollentuna • www.orionpharma.se



ORION
PHARMA

4]. Ståhl PL, Salmén F, Vickovic S, Lundmark A, Navarro JF, Magnusson J, Giacomello S, Asp M, Westholm JO, Huss M, Mollbrink A, Linnarsson S, Codeluppi S, Borg Å, Pontén F, Costea PI, Sahlén P, Mulder J, Bergmann O, Lundeberg J, Frisén J. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science*. 2016 Jul 1;353(6294):78-82. doi:10.1126/science.aaf2403. PubMed PMID: 27365449.

[5]. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, Espiritu SM, Thorne H, Huang V, Lo W, Shiah YJ, Yamaguchi TN, Sliwinski A, Horsburgh S, Meng A, Heisler LE, Yu N, Yousef F, Papargiris M, Lawrence MG, Timms L, Murphy DG, Frydenberg M, Hopkins JF, Bolton D, Clouston D, McPherson JD, van der Kwast T, Boutros PC, Risbridger GP, Bristow RG. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun*. 2017 Jan 9;8:13671. doi: 10.1038/ncomms13671. PubMed PMID: 28067867; PubMed Central PMCID: PMC5227331.

[6]. Hunter SM, Rowley SM, Clouston D; KCon Fab Investigators., Li J, Lupat R, Krishnananthan N, Risbridger G, Taylor R, Bolton D, Campbell IG, Thorne H. Searching for candidate genes in familial BRCA mutation carriers with prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016 Mar;34(3):120.e9-16. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.10.009. Epub 2015 Nov 14. PubMed PMID: 26585945.

[7]. Hundal J, Carreno BM, Petti AA, Linnette GP, Griffith OL, Mardis ER, Griffith M. pVAC-Seq: A genome-guided in silico approach to identifying tumor neoantigens. *Genome Med*. 2016 Jan 29;8(1):11. doi: 10.1186/s13073-016-0264-5. PubMed PMID: 26825632; PubMed Central PMCID: PMC4733280.

[8]. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, Brandberg Y, Wallberg B, Fornander T, Mlineritsch B, Schmatloch S, Singer CF, Steger G, Egle D, Karlsson E, Carlsson L, Loibl S, Untch M, Hellström M, Johansson H, Anderson H, Malmström P, Gnant M, Greil R, Möbus V, Bergh J; Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), the German Breast Group (GBG), and the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 8;316(18):1888-1896. doi: 10.1001/jama.2016.15865. PMID: 27825007

[9]. Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G. Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):985-6. doi: 10.1056/NEJMc1302145. PubMed PMID: 24004141

[10]. Dobroff AS, D'Angelo S, Eckhardt BL, Ferrara F, Staquicini DI, Cardó-Vila M, Staquicini FI, Nunes DN, Kim K, Driessen WH, Hajitou A, Lomo LC, Barry M, Krishnamurthy S, Sahin A, Woodward WA, Prossnitz ER, Anderson RL, Dias-Neto E, Brown-Glaberman UA, Royce ME, Ueno NT, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Marchiò S, Gelovani JG, Sidman RL, Arap W, Pasqualini R. Towards a transcriptome-based theranostic platform for unfavorable breast cancer phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 24. pii: 201615288. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27791177; PubMed Central PMCID: PMC5111698.

[11]. Malladi S, Macalinao DG, Jin X, He L, Basnet H, Zou Y, de Stanchina E, Massagué J. Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT. *Cell*. 2016 Mar 24;165(1):45-60. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.025. PubMed PMID: 27015306; PubMed Central PMCID: PMC4808520.

[12]. Karachaliou N, Chaib I, Pilotto S, Codony J, Cai X, Li X, Marin S, Zhou C, Cao P, Rosell R. 76P An innovative co-targeting of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and Src-YAP pathways in EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2016 Apr;11(4 Suppl):S87-8. doi:10.1016/S1556-0864(16)30189-7. Epub 2016 Apr 15. PubMed PMID: 27198431.

[13]. Wang Y, Singh R, Wang L, Nilsson M, Goonatilake R, Tong P, Li L, Giri U, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J, Wistuba I, Wang J, Heymach JV, Johnson FM. Polo-like kinase 1 inhibition diminishes acquired resistance to epidermal growth factor receptor inhibition in non-small cell lung cancer with T790M mutations. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47998-48010. doi:10.18632/oncotarget.10332. PubMed PMID: 27384992; PubMed Central PMCID: PMC5216995.

[14]. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, Leenders F, Lu X, Fernández-Cuesta L, Bosco G, Müller C, Dahmen I, Jahchan NS, Park KS, Yang D, Karnezis AN, Vaka D, Torres A, Wang MS, Korbel JO, Menon R, Chun SM, Kim D, Wilkerson M, Hayes N, Engelmann D, Pützer B, Bos M, Michels S, Vlastic I, Seidel D, Pinther B, Schaub P, Becker C, Altmüller J, Yokota J, Kohno T, Iwakawa R, Tsuta K, Noguchi M, Muley T, Hoffmann H, Schnabel PA, Petersen I, Chen Y, Soltermann A, Tischler V, Choi CM, Kim YH, Massion PP, Zou Y, Jovanovic D, Kotic M, Wright GM, Russell PA, Solomon B, Koch I, Lindner M, Muscarella LA, la Torre A, Field JK, Jakopovic M, Knezevic J, Castaños-Vélez E, Roz L, Pastorino U, Brustugun OT, Lund-Iversen M, Thunnissen E, Köhler J, Schuler M, Botling J, Sandelin M, Sanchez-Cespedes M, Salvesen HB, Achter V, Lang U, Bogus M, Schneider PM, Zander T, Ansén S, Hallek M, Wolf J, Vingron M, Yatabe Y, Travis WD, Nürnberg P, Reinhardt C, Perner S, Heukamp L, Büttner R, Haas SA, Brambilla E, Peifer M, Sage J, Thomas RK. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015 Aug 6;524(7563):47-53. doi: 10.1038/nature14664. Epub 2015 Jul 13. PubMed PMID: 26168399; PubMed Central PMCID: PMC4861069.

ADAM SIERAKOWIAK, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ADAM.SIERAKOWIAK@KI.SE



PER HYDBRING, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, PER.HYDBRING@KI.SE



PETRA HÅÅG, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, PETRA.HAAG@KI.SE



KRISTINA VIKTORSSON, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, KRISTINA.VIKTORSSON@KI.SE



VÅRT GEMENSAMMA MÅL: BESEGRA CANCER.



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

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

LÄS MER OM VÅRA SAMARBETEN PÅ ABBVIE.SE

MÄNNISKOR. MEDKÄNSLA. MÖJLIGHETER.

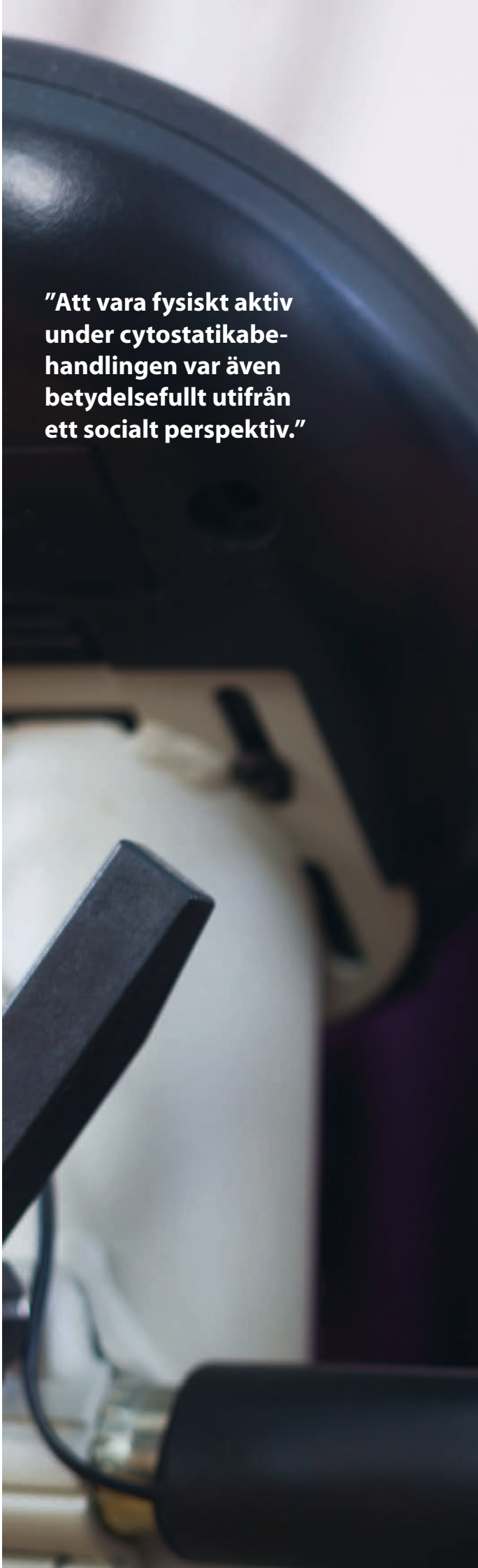
abbvie

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

Kan styrke- och konditionsträning hjälpa kvinnor med bröstcancer till bättre livskvalitet med lindrad fatigue och andra symtom? Det var den grundläggande frågan för onkologisjuksköterskan Malin Backmans avhandlingsarbete – och svaret är inget annat än ett rungande ja. Patienterna blev inte bara starkare av styrke- och konditionsträning – de rapporterade också mindre besvärande symtom och bättre fysisk och psykisk hälsa. Resultatet innebär nu att **Malin Backman** vill inspirera kliniskt verksam personal att uppmuntra till fysisk aktivitet under pågående behandling. Här sammanfattar hon den hoppningivande studien som omfattat 240 kvinnor med bröstcancer.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige, med cirka 9 700 fall per år. Adjuvant cytostatikabehandling är en vanligt förekommande behandlingsmetod som har bidragit till en ökad överlevnad i sjukdomen¹. Cytostatika orsakar också svåra fysiska och psykiska symtom som i stor utsträckning påverkar en persons hälsa och livskvalitet negativt. Det är även känt att graden av symtombörda, och hur väl symtomen går att behandla, har en direkt koppling till upplevd livskvalitet². Därför är det viktigt att minimera cytostatikarelaterad symtombörda för att undvika onödigt lidande, försämrad hälsa och nedsatt livskvalitet efter en cancerdiagnos. Detta var också utgångspunkten i mitt avhandlingsarbete.

Det är många symtom som kan relateras till cytostatikabehandling. Utöver fatigue som upp till 90 procent drabbas av³, är illamående, oro, sömnproblem, muskelsmärk och nedsatt fysisk kapacitet vanligt förekommande. Symtombörda är också en stor orsak till att bli fysiskt inaktiv. Fysisk inaktivitet är en betydande riskfaktor för en rad olika hälsoproblem som medför en ökad risk för ohälsa – och regelbunden fysisk aktivitet har sedan länge visat sig vara centralt för att upprätthålla en god fysisk och psykisk hälsa hos människor⁴.



”Att vara fysiskt aktiv under cytostatikabehandlingen var även betydelsefullt utifrån ett socialt perspektiv.”



**TRÄNING UNDER
CYTOSTATIKABEHANDLING?**

Ny studie visar bara positiva effekter



Kvinnorna som tränade både kondition och styrka rapporterade mindre besvärande symtom av behandlingen – och bättre fysisk och psykisk hälsa.

FYSISK AKTIVITET KAN LINDRA

Fysisk aktivitet i olika former har studerats vid ohälsa och sjukdom och flertalet studier visar att fysisk aktivitet bland annat kan minska depressionssymtom⁵ och positiva hälsoeffekter har även konstaterats vid typ 2-diabetes⁶, benskörhet⁷ och kronisk smärta⁸. Intresset för hur fysisk aktivitet inverkar på människors hälsa vid en cancersjukdom har ökat de senaste decennierna. Allt fler vetenskapliga underlag visar att symtomet fatigue – men också andra fysiska och psykiska symtom som uppkommer vid cytostatikabehandling – kan förebyggas och lindras genom att vara fysiskt aktiv. Det är fortfarande relativt oklart vilken typ och

omfattning av fysisk aktivitet som är optimal under perioden av cytostatikabehandling⁹ och denna frågeställning ville vår forskargrupp svara på. En av delstudierna – vi kallar studien OptiTrain – syftade till att undersöka och jämföra hur olika former av fysisk aktivitet påverkar hälsa och livskvalitet hos personer med bröstcancer under perioden med adjuvant cytostatikabehandling. Vi ville även undersöka hur kvinnorna upplevde att vara fysiskt aktiva under den långa och krävande cytostatikabehandlingen och därför intervjuades 13 kvinnor om sina upplevelser kring träning under behandlingen.

RANDOMISERADES TILL TRE GRUPPER

OptiTrain är en randomiserad kontrollerad studie och inkluderar totalt 240 kvinnor upp till 70 år med diagnosen bröstcancer. Kvinnorna randomiserades till en av tre grupper; kombinerad styrke- och konditionsträning; enbart konditionsträning eller kontrollgrupp. Träningen var övervakad, individuellt anpassad (ej gruppträning) och genomfördes i ett gym på rehabiliteringsenheten i nära anslutning till sjukhuset. Träningen bestod av olika former av muskelstärkande träning för samtliga stora muskelgrupper, konditionsträning samt nedvarvning och stretchning. Träningen pågick i 16 veckor, 2 gånger/vecka (45–60 minuter per gång). Kombinationsgruppen tränade styrketräning (till exempel hantlar, skivstång, benpress, kettelbell) på en intensitetsnivå av 70–80 procent av sin maximala muskelstyrka och konditionsträningen bestod av en kort och högintensiv intervallcyklning (3x3 minuter) på 80–90 procent av sin maximala puls. Konditionsgruppen utförde enbart konditionsträning under sina träningspass, exempelvis på motionscykel, löpband eller crosstrainer med måttlig intensitetsnivå (20 minuter) samt samma högintensiva intervalldel på cykel (3x3 minuter) som kombinationsgruppen.

Eftersom fatigue är det vanligaste förekommande symtomet vid cytostatikabehandling, och dessutom svårbehandlat, var vi särskilt intresserade av att undersöka om och vilken av dessa två former av fysisk aktivitet som möjligen kunde påverka graden av upplevd fatigue. Vi ville också undersöka om dessa former av fysisk aktivitet kunde påverka den fysiska kapaciteten (kondition och muskelstyrka) och andra symtom och hälsorelaterad livskvalitet, jämfört med en kontrollgrupp. För att utvärdera effekter av fysisk aktivitet fick alla deltagare (oavsett grupp) genomföra fysiska tester som till exempel submaximalt konditionstest på cykel och muskelstyrkatest (ben- och armstyrka), samt svara på enkätfrågor om fatigue, symtom och hälsorelaterad livskvalitet. Baslinjemätningarna genomfördes före andra cytostatikakuren och eftermätningen genomfördes efter 16 veckor (det vill säga 3 veckor efter avslutad cytostatikabehandling). Nedan sammanfattas några av studiens viktigaste resultat och slutsatser.

PROBLEM MED FATIGUE MINSKADE

Med avseende på symtomet fatigue rapporterade kvinnor som deltagit i kombinerad styrke- och konditionsträning under sin cytostatikabehandling inte någon ökning av fatigue efter avslutad intervention, jämfört med både konditions-

”Resultaten indikerar därmed att en kombination av styrke- och konditionsträning är mer effektiv för att minska fatigue jämfört med enbart konditionsträning.”

och kontrollgruppen som rapporterade en signifikant ökad grad av fatigue. Resultaten indikerar därmed att en kombination av styrke- och konditionsträning är mer effektiv för att minska fatigue jämfört med enbart konditionsträning. Denna kunskap är mycket värdefull, först och främst för den enskilde individens hälsa, eftersom en minskning av fatigue har en positiv inverkan för upplevd hälsorelaterad livskvalitet, både under och efter behandlingen hos personer med cancersjukdom¹⁰. Kvinnorna i båda träningsgrupperna rapporterade generellt en högre hälsorelaterad livskvalitet och mindre symtombörda efter avslutad intervention jämfört med kontrollgruppen. Bland annat rapporterades mindre kognitiva problem och förbättrad vardags- och emotionell funktion hos träningsgrupperna.

För utfallsmåtten, *syreupptagningsförmåga (kondition) och muskelstyrka* visade resultatet att kvinnorna i både kombina-

tions- och konditionsgruppen hade en signifikant högre syreupptagningsförmåga efter 16 veckor jämfört med kontrollgruppen som hade försämrat sin syreupptagningsförmåga. Studien kunde också konstatera att kort och höginintensiv konditionsträning tycks vara lika effektiv som konditionsträning under en längre tid på måttlig intensitetsnivå för att bibehålla konditionsnivån under cytostatikabehandling för den här populationen. Det här studieresultatet är intressant ur fler perspektiv då detta är ny kunskap som därför behöver bekräftas i fler och större studier. Likaså är informationen viktig eftersom det framkom i intervjuerna att kvinnorna som enbart tränade kondition ibland upplevde konditionsträningen som jobbig, enformig och långtråkig – då kan kort och intensiv konditionsträning vara ett alternativ för den som vill och kan.

SIGNIFIKANT ÖKNING AV BENSTYRKA

Med avseende på *muskelstyrka* i benen visade resultatet att kvinnorna i båda interventionsgrupperna signifikant hade ökat sin benstyrka jämfört med kontrollgruppen som bibehöll sin benstyrka efter 16 veckor. Ökningen var också störst hos styrketräningsgruppen. Muskelstyrka i arm ökade signifikant i kombinationsgruppen jämfört med kontrollgruppen som försämrades efter avslutad intervention.

Slutligen visade resultatet att viktökningen var mindre i interventionsgrupperna där den i genomsnitt ökade med 0,6 kg (vardera) medan den i kontrollgruppen ökade med



Kvinnorna som ingick i studien fick individuella program och tränade utifrån kapacitet och dagsform. Många blev starkare både fysiskt och psykiskt och upplevde att de tog hand om sig själva genom att träna.

2,3 kg. Detta är en förhållandevis låg viktuppgång jämfört med tidigare studier som redovisat en genomsnittlig viktuppgång på cirka 5 kg hos personer med bröstcancer under adjuvant cytostatikabehandling¹¹. Utifrån ett hälsoperspektiv är denna information viktig eftersom viktuppgång i samband med cancerbehandling har blivit allt vanligare och inte bara ökar risken att drabbas av andra sjukdomar (diabetes, hjärt- och kärlsjukdom) utan också risken för förtida död efter en cancerdiagnos¹².

Att vara fysiskt aktiv under cytostatikabehandlingen var även betydelsefullt utifrån ett socialt perspektiv. I intervjuerna framkom att regelbunden träning också innebar möjligheten att träffa andra kvinnor och utbyta erfarenheter och att känna stöd av studiepersonalen. Fysisk aktivitet bidrog också till att ”normalisera” vardagen och att i större utsträckning kunna fokusera på hälsa och det som var friskt – och inte på sjukdomen som tog så mycket plats. En avslutande viktig aspekt att belysa är att följsamheten till interventionerna var tillfredställande trots symtombörda. Det genomsnittliga deltagandet var 70 procent och med avseende på intensitetsnivå kunde i genomsnitt cirka 80 procent av deltagarna träna på den avsedda intensitetsnivån. Vår studie kan också rapportera att träningen inte medförde några skador eller problem, vilket tidigare träningsstudier också har bekräftat.

”Kvinnorna i båda träningsgrupperna rapporterade generellt en högre hälso-relaterad livskvalitet och mindre symtombörda efter avslutad intervention jämfört med kontrollgruppen.”

BARA POSITIVA HÄLSOEFFEKTER

Att vara fysisk aktiv under cytostatikabehandlingen kan för många personer medföra positiva hälsoeffekter och detta får stor klinisk relevans för vårdpersonal inom onkologisk vård. Vårdpersonalen kan med fördel rekommendera och stödja kvinnor med bröstcancer i att vara fysiskt aktiva under sin cytostatikabehandling, informera om de positiva effekter som fysisk aktivitet medför, likväl som riskerna med att vara fysiskt inaktiv. Detta skulle sannolikt öka chansen att fler personer vill vara fysiskt aktiva under behandlingen.

Resultaten från detta avhandlingsarbete bekräftar tidigare forskning, presenterar nya spännande resultat och väcker nya frågeställningar. Långtidsuppföljning är ett out-

forskat område och deltagarna i OptiTrain-studien följs i fem år med avseende på symtom, livskvalitet, fysisk kapacitet och sjukskrivningsdata. Andra relevanta områden att undersöka är om fysisk aktivitet i samband med cytostatikabehandling leder till att personer i större utsträckning kan fullfölja sina planerade behandlingar med avseende på dos och tid, samt om risken minskar för att behöva vårdas inlaggande på sjukhus för exempelvis behandlingsrelaterade infektioner eller symtom. Likaså vilka konsekvenser fysisk aktivitet efter en cancerdiagnos kan ha i relation till överlevnad, återfallsrisk och samhällsekonomi?

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014. Nya diagnosticerade cancerfall år 2014. <http://www.socialstyrelsen.se>.
2. Miaskowski C, Cooper BA, Paul SM, et al. Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: a cluster analysis. *Oncology nursing forum*. 2006; 33: E79-89.
3. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R and Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57: 211-9.
4. Henriksson & Sundberg. Biologiska effekter av fysisk aktivitet. FYSS (2017) Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Socialstyrelsen.
5. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 9: CD004366.
6. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011; 305: 1790-9.
7. Wilhelm M, Roskovensky G, Emery K, Manno C, Valek K and Cook C. Effect of resistance exercises on function in older adults with osteoporosis or osteopenia: a systematic review. *Physiotherapy Canada Physiotherapie Canada*. 2012; 64: 386-94.
8. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM and Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2008; 35: 1130-44.
9. Jones LW and Alfano CM. Exercise-oncology research: Past, present, and future. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2013; 52: 195-215. 62.
10. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D and Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *Journal of cancer survivorship: research and practice*. 2012; 6: 11-9. 123.
11. Gadea E, Thivat E, Planchat E, Morio B and Durando X. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012; 13: 368-80.
- Davies NJ, Batehup L and Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *British journal of cancer*. 2011; 105 Suppl 1: S52-73.

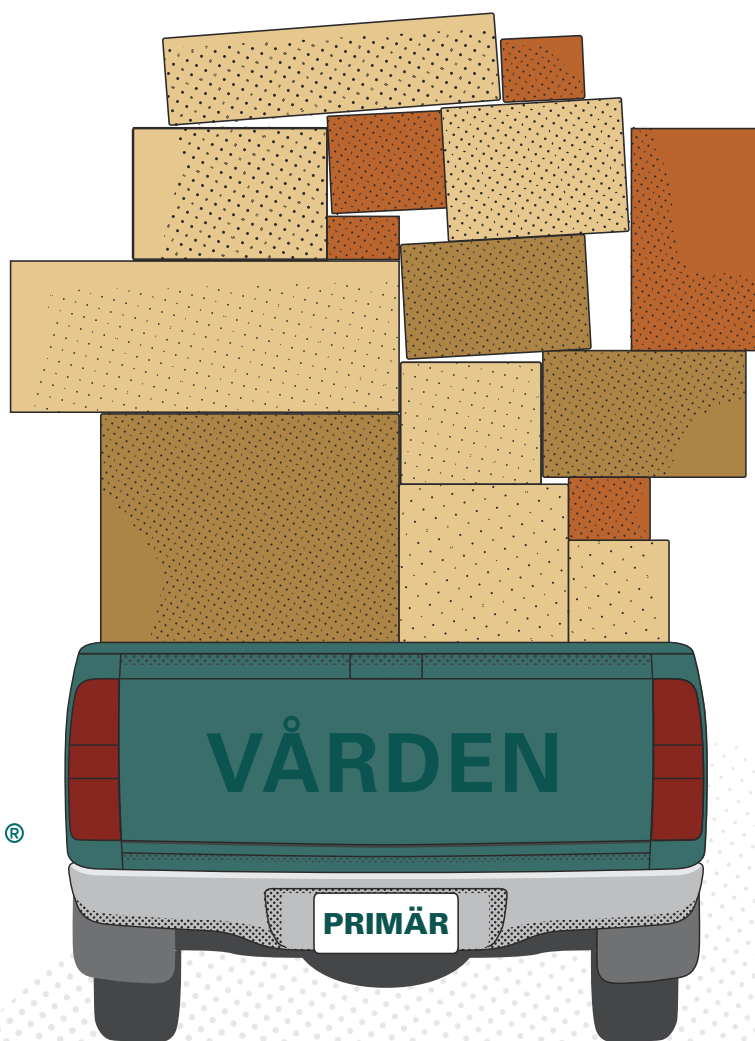


AV ~~BE~~LASTA

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

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

 **Pamorelin**®
triptorelin



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

PAMORELIN™ (TRIPTORELIN) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Rekommenderade doser för 3,75 mg triptorelin: 1 injektionsflaska en gång i månaden, för 11,25 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var tolfte vecka, för 22,5 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare upptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymptomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggtkotor, 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. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2015-12-12 (Pamorelin 3,75 mg) 2016-06-22 (Pamorelin 11,25 mg) 2016-06-27 (Pamorelin 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

 **IPSEN**
Innovation for patient care

IPSEN AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

Detta är inte en artikel om våra segrar utan om slagen vi förlorar. Om tumörer som slutar att svara på behandling och växer obevekligt medan vi lindrar och tröstar. Om patienter som dör fast de hade en mängd positiva prognosmarkörer på sin sida. Om cancers oföretsägbarhet och vår egen vanmakt. Om behovet av ett nytt perspektiv.

Författare är Lundapatologen **David Gisselsson**, som studerar och diagnostiserar barn-tumörers genetik. Det var i sin egen forskning som han först kom att tänka på paralleller mellan cancerbehandling och militära strategier. Ett stort historieintresse och en bok om det senaste Irakkriget satte fart på tankarna för det han betecknar som ett "debatterande hobbyprojekt".

Från evolution

– kan militär doktrin inspirera framtidens cancerforskning?

De flesta cancerpatienter som inte går att rädda avlider med en sjukdom som har blivit helt eller delvis motståndskraftig mot medicinsk behandling. Behandling innebär ju **selektion** av resistent celler. Sådana celler finns ofta på plats redan innan du träffar patienten för första gången. Inom ramen för de ofantligt många rekombinationer som en tumörcells arvs-massa genomgår innan sjukdomsdebuten finns ofta utrymme för grupper av celler med motståndskraft mot vanliga cellgifter.¹ Många tumörer bjuder också på landskap av olika små kloner med en bred och ospecifik antigenpresentation som försvårar immunterapi.² Bland maligna tumörers repertoar vid debut kan man också finna väldigt specifika mutationer som ger resistens mot mål-

styrd terapi såsom EGFR T790M i lungcancer.³ Högmaligna tumörer är alltså genom mutation och selektion föränderliga över tid och rum (Fig. 1). De genetiskt skilda celltyper som bygger upp en tumör interagerar därtill med varandra och med icke-maligna värdceller på sätt som vi endast börjar att förstå.⁴

CANCER ETT KOMPLEXT SYSTEM

Att högmalign cancer i längden kan vara så robust inför behandling beror alltså på två centrala egenskaper:¹ föränderlighet över tid och² interaktivitet mellan ett stort antal sinsemellan olika komponenter. Cancer är därmed ett **komplex system**. Sådana är omöjliga att förutsäga med exakthet eftersom mycket små förändringar kan leda till stora omsväng-

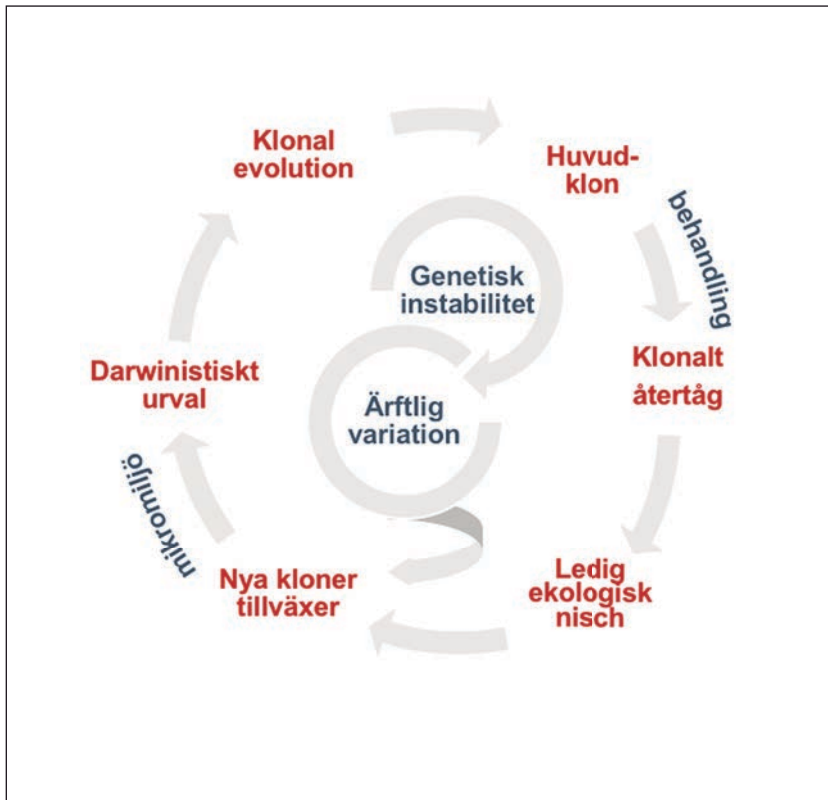
ningar, så kallade **fjärilseffekter**.³ Detta skiljer dem från komplicerade system, som går att förutsäga så länge man har tillräckligt avancerade modeller, beräkningskapacitet och nog med bakomliggande data. Exempel på komplexa system är väder, jordbävningar och börskurser. Exempel på komplicerade system är reaktionsprocesser i kemisk industri och det dagliga behovet av kläder, mat och medicin till ett flyktingläger. Medan de senare går att förutsäga och därför kontrollera kan vi endast prognostisera och aldrig kontrollera de föregående. Därför infinner sig den bekanta osäkerheten när vi ska meddela patienter med avancerad cancer hur de kommer att svara på cellgifter.

Hur ska vi då hantera det komplexa system som avancerad cancer innebär?



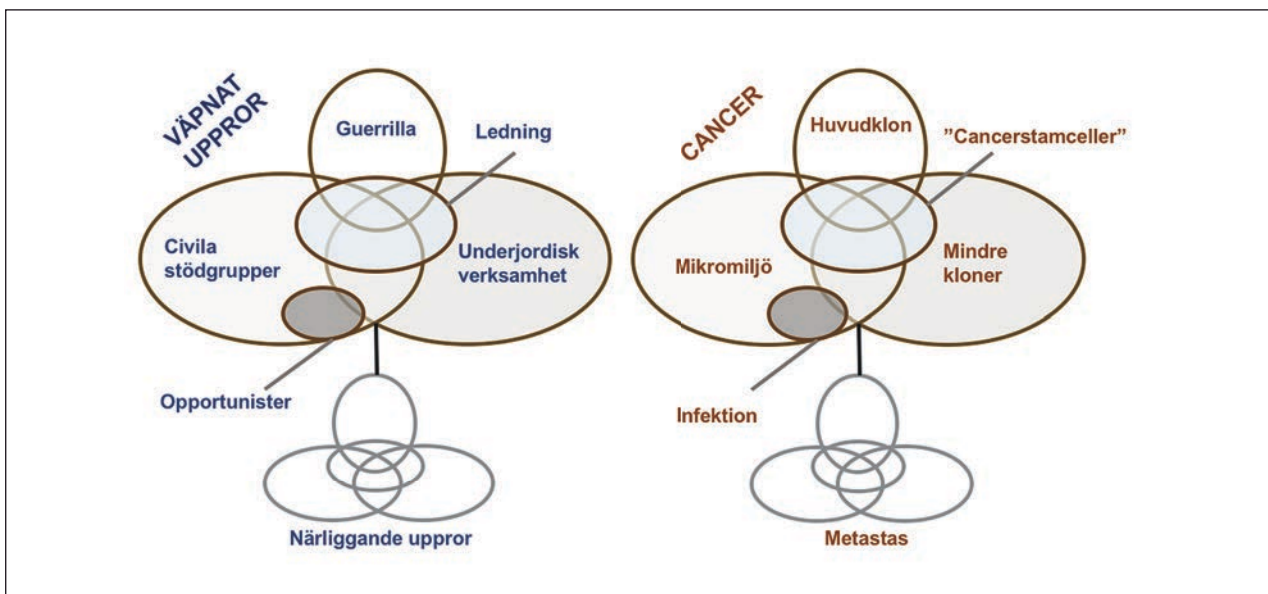
till revolution

••• nya perspektiv



Figur 1. Cancerevolutionens onda cirkel. Cancerbehandlingar är empiriskt optimerade att slå ut den celltyp som dominerar olika former av tumörer (huvudklonen). En effektiv behandling medför reduktion av denna klon (klonalt återtag) och skapar därmed ekologiskt utrymme för subkloner att tillväxa och gallras i konkurrens med varandra i den rådande mikromiljön. En av dessa bildar en ny huvudklon vid ett recidiv, som i sin tur krymper om man uppnår effekt av nästa typ av behandling, vilket skapar ytterligare en ekologisk nisch, och så vidare.

Flertalet vetenskaper med fokus på komplexa system såsom meteorologi, seismologi eller nationalekonomi ställer mest upp modeller för att förutsäga fenomen, med oftast undermålig framgång. De försöker sällan kontrollera verkligheten. Men det är just bättre kontroll som vi måste sträva efter. Intressant nog, finns det minst ett undantag från den deskriptiva resignationen inför komplexa system. En avancerad, genom historien hårt validerad teori med ursprung så långt från medicinen man tänka sig – nämligen modern militär doktrin. Väpnade uppror, det som kallas **insurgencies** i engelskspråkig litteratur, följer händelsevis samma dynamik som komplexa system. Sådana uppror är både dynamiska över tid och interaktiva. Detta gör dem ytterst motståndskraftiga, vilket blev mer än tydligt efter den USA-ledda ockupationen av Irak 2003. Som bekant urartade denna inom kort i en anarkistisk våldsvåg. Detta trots att man öste in stora resurser för konventionell krigföring. Men för varje gerillagrupp man eliminerade kom en ny.



Figur 2. Uppror och cancer som komplexa system. Väpnade uppror (vänster) och tumörsjukdom (höger) består av nätverk där flera olika aktörer samverkar över tid och rum. Endast delar av dessa nätverk är de som verkligen alstrar livshotande problem, i form av väpnade aktioner respektive den snabba tillväxt och invasion som de mest aktiva tumörcellerna (huvudklonen) står för. Att endast använda våld för att eliminera en gerilla eller att bara slå mot huvudklonen utan andra stödjande åtgärder kan skapa ett maktvakuum som attraherar nya gerillagrupper/kloner. Beväpnade rebeller är beroende av stöd från civila strukturer. På samma sätt är stimulans från den omgivande väpnadens mikromiljö avgörande för cancer tillväxt. Upprorets ledarskap är förankrad i och håller samman alla dess komponenter. På samma sätt kan de så kallade cancerstamceller som ansvarar för förnyelse av en tumör härledas till flera olika kloner och är intimt förbundna med mikromiljön. Miljöer försvagade av uppror är mottagliga för opportunisterna såsom kriminella grupper. På samma sätt kan försvagade cancerpatienter drabbas av infektioner. Illustrationen är inspirerad av den amerikanska arméns fältmanual i upprorsbekämpning.⁷

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

OPDIVO VID NSCLC AV SKIVEPITELTYP 2L

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

OPDIVO VID NSCLC AV ICKE-SKIVEPITELTYP 2L

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

HÖGSTA BETYGG FÖR OPDIVO I ESMO-MCBS⁴

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

1 <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>

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

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

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

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

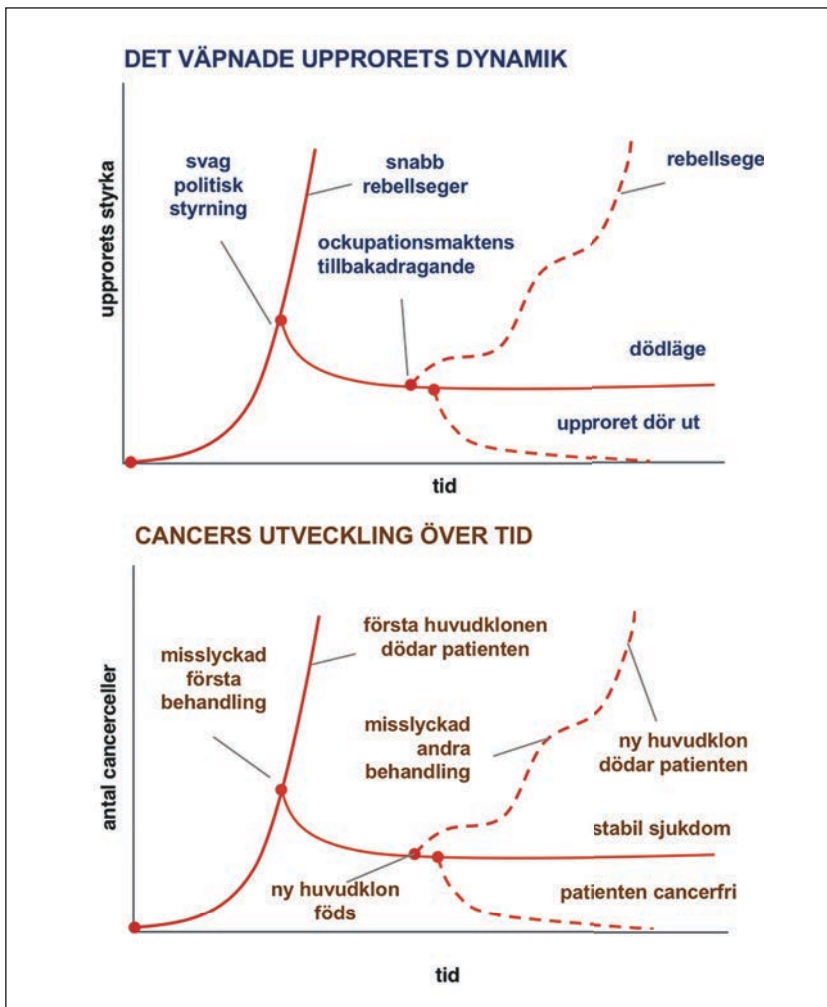
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab.
- Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumörtryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
- reciderande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 12 april 2017. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se





Figur 3. Cancer och väpnat uppror har liknande dynamik. Väpnade uppror (överst) och tumörsjukdom (nederst) kan ha liknande dynamik över tid. Det slutliga resultatet beror på interaktion mellan flera faktorer. Illustrationen är inspirerad av den amerikanska arméns fältmanual i upprorsbekämpning.⁷

”En av de absolut viktigaste slutsatserna var att satsningar på vardaglig säkerhet och civilsamhälle var viktigare än militära insatser.”

KÄRNAN I UPPRORETS DYNAMIK

Det behövdes ett nytt tänkesätt för att i grunden ändra situationen i Irak. I spetsen för den omdaning som följde gick en liten grupp officerare med skolning i historia och statsvetenskap, såsom David Petraeus, James Mattis och John Nagl.⁶ Först i motvind, men sedan med tilltagande stöd från Pentagon samlades man till seminarier och bil-

dade arbetsgrupper. Man gick djupt i social nätverksteori och beaktade historiska exempel för att analysera kärnan i upprorets dynamik. Man läste om Thomas Edward Lawrence «av Arabien» och Mao Zedong. Denna gedigna process ledde inte bara till en mängd vetenskapliga artiklar. Man utformade också en nu klassisk fältmanual i upprorsbekämpning.⁷ En av de absolut vik-

tigaste slutsatserna var att satsningar på vardaglig säkerhet och civilsamhälle var viktigare än militära insatser. Resultatet kunde man se 2006 i Irak med en ökad närvaro av patrullerande marktrupper, parallellt med inkorporering av inhemska milisgrupper i kampen mot al Qaeda och en ökning av biståndsinsatserna på bred front. Resultatet blev en klar förbättring av säkerhetsläget. Men så fort de politiska vindarna i Washington vände och man satte datum för att ta hem trupperna föll alltsammans som ett korthus. Detta inskräper att *counterinsurgency* måste planeras och genomföras långsiktigt.

Bland komponenterna i ett väpnat uppror finns slående paralleller med cancer.⁸ Det går förvånande lätt att göra liknelser direkt utifrån fältmanualens konceptskisser (Fig. 2). Som exempel behöver varje terrorgrupp stöd av civilsamhället i form av pengar och infrastruktur. På samma sätt är cancerceller helt beroende av stöd från patientens vävnader i form av kärnförsörjning och tillväxtfaktorer. Även det oförutsägbara förloppet hos högmalign cancer har slående paralleller med hur uppror kan fluktuerar över tid (Fig. 3). Kan då sådana paralleller lära oss något användbart? Kanske. Genom att se cancer ur ett bredare perspektiv kan vi identifiera vita fläckar på den cancerbiologiska kartan. Detta illustreras väl av de fyra faser som anses nödvändiga för lyckad *counterinsurgency*: **shape-clear-hold-build** (Fig. 4). Militärt våld spelar en framträdande roll endast i den andra fasen, *clear*, som handlar om att eliminera väpnade gerillagrupper. Ur ett onkologiskt perspektiv handlar denna fas om att med precision utrota maximalt antal cancerceller. När vi ger målriktad terapi eller cytostatika i hög dos, funderar vi emellertid sällan på att elimination av de talrikaste klonerna potentiellt bereder plats, i form av ekologiska nischer, för framtida recidiv. Kanske bör vi därför bredda vårt synsätt och se till målbilder bortom tumörcellers avdödning?

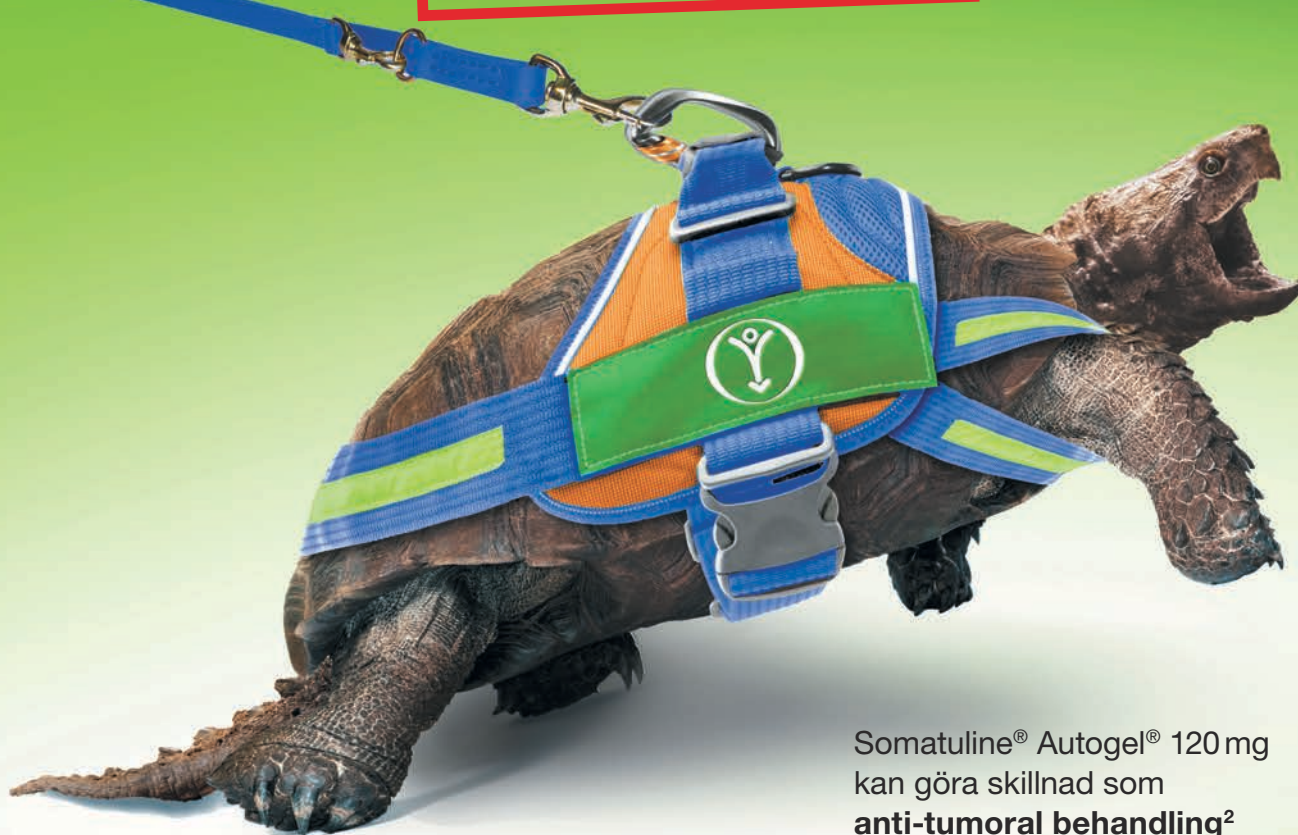
LÅNGVARIG STABILISERING

Låt oss se på nästa fas, **hold**. Inom *counterinsurgency* innebär detta att stabilisera samhället, exempelvis genom att få igång handel, livsmedelsleveranser och skapa

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 ursprunglokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

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



Somatuline® Autogel® 120 mg
kan göra skillnad som
anti-tumoral behandling²

 **Somatuline® autogel®**
lanreotid

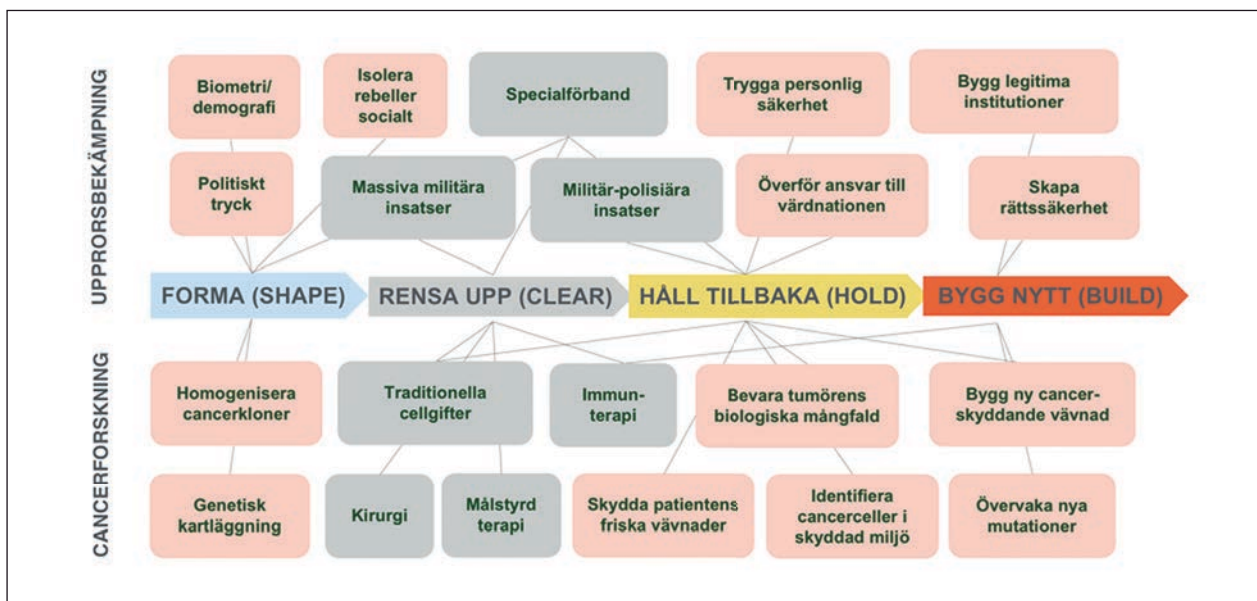
*SSA: Somatostatinanalog

Referenser: 1. Somatuline Autogel, Produktresumé 2015-04-09. 2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224–233.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en 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 ursprunglokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Ipsen AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

 **IPSEN**
Innovation for patient care



Figur 4. Gemensamma strategier mot uppror och cancer. De enbart militära delarna (grå rutor) av upprorsbekämpning fokuserar på att rensa ett geografiskt område från väpnade rebeller. Framgångsrik bekämpning av uppror kräver dock en bredare strategi med stora icke-militära insatser såsom att antropologiskt och biometriskt kartlägga lokalbefolkningen och försöka forma dess politik före en attack. Därefter gäller det att säkra och stabilisera samhället genom hjälpinsatser på flera nivåer samtidigt. Aktuell cancerforskning visar hur den fokuserar nästan helt på att eliminera cancerceller i den klon som dominerar när cancer upptäcks. Relativt litet investeras i strategier som på olika sätt påverkar cancerceller att svara bättre på konventionell behandling eller befäster behandlingens effekt över längre tidsperioder. I en nyligen publicerad artikel i Trends in Cancer diskuterar Gisselsson och Egnell nya strategier för att exempelvis påverka cancers sammansättning före behandling, hålla tillbaka återfall och återuppbygga vävnad efter cancerkirurgi.⁹

”När vi ger målriktad terapi eller cytostatika i hög dos, funderar vi emellertid sällan på att elimination av de talrikaste klonerna potentiellt bereder plats, i form av ekologiska nischer, för framtida recidiv.”

trygghet på gatorna. Ett praktexempel på tumörbehandling som inte bara kortsiktigt satsar på upprepning utan på sådan långvarig stabilisering är immunterapi genom checkpointblockad. Genom att ge en bestående immunkompetens kan gryende recidiv motas i grind. Men kan det finnas andra, utforskade metoder som stabiliserar situationen när vi väl krympt cancerbördan? Stamcellstransplantation för att snabbt återfå immunkompetens? Angiogenesblockad för att hindra begynnande recidiv att skapa kärlnätverk? Antiinflammatorisk behandling för att minska utsvämning av tillväxtfaktorer från tu-

mörcellsnekros? I samma andas barn kan man fundera över de vita fläckar i forskningen som gömmer sig under rubriken **build** – en fas som syftar till att bygga upp ett långsiktigt fungerande civilsamhälle genom ekonomiskt och kunskapsmässigt stöd till inhemska institutioner. Ur ett cancerperspektiv kan man här diskutera bästa sättet att utforma en gynnsam miljö i såret efter en canceroperation. Finns det sätt att både gynna sårhäkning och hindra att de därför nödvändiga cytokinerna stimulerar ett lokalt återfall? Kan det finnas olika celltyper i såret som är bättre eller sämre på att hålla kvarva-

rande mikroskopiska härdar av tumör-celler i schack?

De mest intressanta parallellerna till cancer finner man dock i den första fasen, **shape**. Här kartlägger man i detalj terrornätverken och deras socioekonomiska kontext, för att sedan använda kunskapen till att påverka relationen mellan samhället och upprorsmakarna. Målet kan vara att uppblåsa en opinion mot upprorsmännen, att isolera dem socialt, eller att dra undan deras ekonomiska bas. Kan vi på samma sätt först påverka de interaktioner som understödjer cancer för att få behandlingen under **clear** att bita bättre? Om vi börjar med själva kartläggningen bör man notera att flertalet cancerformer uppvisar stora skillnader molekylärbiologiskt mellan primärtumörer och dess metastaser och återfall.⁹ Det rationella är därför att införskaffa detaljerad molekylär information om det mest kliniskt aktuella och relevanta biopsimaterialet. Det senaste i en rad av recidiv eller den mest livshotande av föreliggande metastaser. Kontexten av försörjande normalceller får inte heller glömmas. När vi väl skapat en bild av de cancerceller

som är mest hotande, kan man fråga sig om vi kan påverka dem för att optimera efterföljande upprepning? Bör vi först utsätta tumören för ett konstant selektionstryck som homogeniserar tumörcellspopulationen? Vad skulle hända om vi exempelvis inledde med låg dos av ett cytostatikum och sedan bytte över till maximal dos av ett eller flera andra med helt annorlunda verkningmekanismer? Ingen vet, men det skulle inte vara svårt att testa prekliniskt. Skulle det kunna vara kliniskt relevant? Ja. Skulle det betraktas som tillräckligt moderiktigt för att alstra forskningsmedel? Osannolikt.

Kanske är det därför nu dags att acceptera att innovation inte alltid innebär ny teknologi utan också kan handla om nya koncept.¹⁰ Ibland

inspirerade från ett oväntat håll. Det är då det verkligen kan hända något.

REFERENSER

1. Greaves, M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov* 5, 806-820, doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0439 (2015).
2. McGranahan, N. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 351, 1463-1469, doi:10.1126/science.aaf1490 (2016).
3. Soh, J. et al. EGFR mutation status in pleural fluid predicts tumor responsiveness and resistance to gefitinib. *Lung Cancer* 56, 445-448, doi:10.1016/j.lungcan.2007.01.014 (2007).
4. Tabassum, D. P. & Polyak, K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer* 15, 473-483, doi:10.1038/nrc3971 (2015).
5. Gleick, J. *Chaos: Making a New Science*. (Viking Books, 1987).
6. Kaplan, F. *The Insurgents: David Petraeus and the Plot to Change the American Way of War*. (Simon & Schuster, 2013).
7. Odierno, R., O'Keefe, G. & Glueck, K. J. *Insurgencies and Countering Insurgencies*. FM 3-24 MCWP 3-33.5. (Department of the Army, 2014).
8. Gisselsson, D. & Egnell, R. Cancer - an insurgency of clones. *Trends Cancer* 3, 73-75 (2017).
9. Turajlic, S. & Swanton, C. Metastasis as an evolutionary process. *Science* 352, 169-175, doi:10.1126/science.aaf2784 (2016).
10. Eggers, J. *Forget Technology. The Real Military Edge Comes From Promoting Smart People*, <<http://www.defenseone.com/ideas/2016/05/innovation-oped/128034/>>

DAVID GISSELSSON, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, AVDELNINGEN FÖR KLINISK GENETIK, LUNDS UNIVERSITET; KLINISK PATOLOGI, MEDICINSK SERVICE, REGION SKÅNE, DAVID.GISSELSSON_NORD@MED.LU.SE



DAGS FÖR FORTBILDNING?

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

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

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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

På en liten klinik träffas man ofta i korridorerna. Karin Horn (t.v.) och Helene Henriks-son konsulterar ofta varandra om specialistsjuksköterske-mottagningens patienter.

SJUJSKÖTERSKELEDD MOTTAGNING I GÄVLE

gör vården mer tillgänglig och avlastar läkarna

Vid onkologkliniken på Gävle sjukhus finns sedan hösten 2015 en mottagning som leds av specialistsjuksköterskorna Karin Horn och Helene Henriksson. De tar både emot patienter på bokade besök och arbetar med telefonupp-följning av klinikens patienter.
– Vårt viktigaste syfte är att göra vården mer tillgänglig, förklarar de.

Den sjuksköterskeledda mottagningen startades på försök, som ett tidsbegränsat projekt. Projektet ingick i Gävleklini-kens utvecklingsarbete enligt den Nationella cancerstrategin. Idén var att undersöka om en mottagning som självständigt sköts av sjuksköterskor kan göra vården mer tillgänglig – att effektivisera och förenkla kontaktvägarna för patienten.

Försöket föll väl ut och verksamheten har nu permanentats.

– Vi har inte hittat någon annan liknande mottagning att ha som förebild utan har fått utveckla vår egen arbetsmodell från grunden. Det har varit väldigt intressant och lärorikt. Och roligt! säger specialistsjuksköterskan Helene

Henriksson och hennes kollega Karin Horn fyller i:

– Nu har vi börjat få snurr på det!

ETT KOMPLEMENT SOM GER TRYGGHET

Vi träffar Karin och Helene i det undersökningsrum på onkologkliniken som utgör den sjuksköterskeledda mottagningens samlade egna lokalyta (vid behov används även andra lokaler på kliniken). Även Linda Willén, specialistläkare inom onkologi, deltar i samtalet.

– En del av oss läkare var nog lite skeptiska till idén när mottagningen skulle starta. Men det har blivit bättre än vi trodde. Den sjuksköterskeledda mottagningen är ett komplement som bland annat gör att många patienter







följs upp snabbare, säger Linda Willén.

Hon berättar också att hon och hennes kollegor inledningsvis var oroliga att den nya mottagningens verksamhet skulle leda till att de själva skulle få ännu mer att göra i en ofta redan ansträngd arbetssituation. Att de skulle tvingas göra ett ökat antal bedömningar på grund av stort och smått som patienter vände sig till specialistsjuksköterskemottagningen med.

– Men så har det inte blivit. I stället avlastar mottagningen mig som läkare genom att sjuksköterskorna gör förberedelser och löser praktiska problem så att jag kan koncentrera mig på det medicinska, säger hon.

”En viktig del av jobbet på specialistsjuksköterskemottagningen är att göra en första bedömning av olika problem och se till att patienten får adekvat hjälp på rätt nivå.”

VARIERANDE ARBETSUPPGIFTER

Specialistsjuksköterskemottagningen bemannas av en sjuksköterska på heltid. Karin och Helene turas om att bemanna mottagningen under en månad i taget. Vid månadsskiftena byter den ena av den andra. Den som inte är på mottagningen jobbar med andra uppgifter på kliniken.

– Det gör att den av oss som har hand om mottagningen enkelt kan få tag i den andra när det är något man behöver diskutera. Det här är en liten

”Det är spännande att bygga upp en ny verksamhet från grunden. Vi utvecklas fortfarande”, säger Helene Henriksson.

klirik och vi ses många gånger per dag. Vi två känner dessutom varandra väl och har jobbat ihop i många år. Vi konsulterar varandra hela tiden, berättar Helene Henriksson.

Patienterna kommer i kontakt med mottagningen på olika sätt. Många slussas hit när de ringer onkologkliniken telefonrådgivning.

En viktig del av jobbet på specialistsjuksköterskemottagningen är att göra en första bedömning av olika problem och se till att patienten får adekvat hjälp på rätt nivå. Arbetet sker både per telefon och genom bokade patientbesök hos specialistsjuksköterskan, som vanligen erbjuder en tid samma dag.

– Mycket som tidigare måste lösas genom en joulapp som inte kunde åtgärdas förrän på kvällen, ordnas nu under dagtid. Det är en fördel på många olika sätt, bland annat är apoteken fortfarande öppna, säger Karin Horn.

När det gäller patienter som bor långt ifrån Gävle sjukhus bokas dock i stället en tid vid patientens lokala vårdcentral.

Vid specialistsjuksköterskemottagningen görs bland annat bedömningar av patienter med möjliga behandlingsbiverkningar som utslag och svullna ben. Bedömningarna kan även gälla exempelvis nutritionsproblem, svårbehandlad smärta och problem med centrala infarter. När inte egenvård och fortsatt uppföljning eller sjuksköterskans egna åtgärder är tillräcklig hjälp, kontaktas jourläkare. Sjuksköterskan förbereder läkarbesöket genom att boka lämpligt undersökningsrum och ordna provtagningar.

Specialistsjuksköterskemottagningen tar även emot uppdrag från läkare som vill ha hjälp med olika typer av uppföljningar av patienter.

– Jag använder ofta den möjligheten när det gäller någon som jag vill ska få snabb uppföljning. Det kan exempelvis vara en patient som fått ny dosering av ett läkemedel, säger specialisläkaren Linda Willén.

”Jobbet på specialistsjuksköterskemottagningen är roligt och utvecklande, inte minst för att det är så självständigt”, säger Karin Horn.





Karin Horn (t.v.), Helene Henriksson (mitten) och Linda Willén tycker att erfarenheterna av mottagningens första dryga år är goda.

– Tidigare var det upp till patienten själv att höra av sig om något inte fungerade. Men de flesta av våra patienter är 70 år eller äldre och vill inte ställa till besvär. De kan tycka att det tar emot att ringa.

– Nu kan jag säga att Karin eller Helene kommer att höra av sig och stämma av hur det går. Det är uppskattat och det gör att vi fångar upp eventuella problem tidigare.

Karin Horn lägger till:

– Det kan även handla om rent psykosociala uppföljningar – vi kan höra av oss när någon exempelvis fått ett tråkigt besked vid läkarbesöket och fråga hur det går och om personen vill ha något ytterligare stöd.

Till specialistsjuksköterskemottagningens arbetsuppgifter hör även sekundärpreventiva insatser som stöd till tobaksavvänjning och att samordna kontakter med exempelvis kurator, dietist, fysioterapeut, arbetsterapeut och präst.

”Det kan även handla om rent psykosociala uppföljningar – vi kan höra av oss när någon exempelvis fått ett tråkigt besked vid läkarbesöket och fråga hur det går och om personen vill ha något ytterligare stöd.”

”SÅ HÄR VI VILL GE VÅRD”

Karin och Helene tycker inte det är svårt att dra gränsen mellan vad de själva kan åtgärda och vad som kräver läkarkontakt.

– I praktiken är det oftast ganska självklart var den gränsen går och dessutom kommunicerar vi hela tiden med varandra och med läkarna, säger Karin Horn.

Hon och Helene berättar att läkarna på kliniken blir allt mer benägna att använda mottagningens möjligheter ju längre tiden har gått.

– Det var lite trögt i början. Det tar alltid tid innan nya arbetssätt landar, det är naturligt, men nu känner vi att läkarna börjar våga släppa över uppgifter till oss, säger Karin Horn.

Linda Willén framhåller ur sitt läkarperspektiv att en förtroendefull yrkesrelation är A och O för att sådant här samarbete ska fungera:

– Karin och Helene är erfarna specialistsjuksköterskor som jobbat länge och vars bedömningar jag litar mycket på.

Specialistsjuksköterskorna ger vissa infusioner.





Verksamheten utvärderas löpande med hjälp av patientenkäter.

”I de patientenkäter som används för att utvärdera verksamheten har omdömena hittills varit mycket positiva.”

Samtidigt betonar Linda Willén att sjuksköterskeledda mottagningar av den här typen inte minskar behovet av onkologer. I en tid när antalet cancerfall ökar och bristen på utbildade onkologspecialister växer, tycker hon det är extra viktigt att påpeka detta. Karin Horn och Helene Henriksson håller med henne och alla tre menar att den som sätter sig in i mottagningens arbetssätt snabbt inser att det inte handlar om att kompensera för någon personalbrist.

– Det vår mottagning gör är att se till att patienter får snabbare vård och att de som behöver träffa läkare får vänta betydligt kortare tid än tidigare, säger Karin Horn.

– Ja, det är helt enkelt det här sättet som vi vill ge vård på, säger Linda Willén.

PATIENTEXEMPEL

De ger några exempel:

- En patient som går på cytostatikabehandling ringer hemifrån till onkologklinikens telefonrådgivning. Patienten har drygt 38 graders feber och är orolig. Personen bor i Gävle och kan därför direkt få en bokad tid hos Helene eller Karin på specialistsjuksköterskemottagningen.

- En patient ringer rådgivningen eftersom det gör ont vid insticksstället till PICC-line. Patienten får komma till specialistsjuksköterskemottagningen samma dag och sjuksköterskan kan åtgärda problemet. Dagen därpå ringer hon till patienten som då är besvärsfri. Om patienten i stället fått gå via sin hälsocentral, som oftast hänvisar till onkologen, hade det sannolikt inneburit flera vårdbesök och tagit längre tid.

- En patient med skelettmetastaserad prostatacancer har varit på läkarbesök och fått sina mediciner justerade på grund av smärtor som inte vill ge med sig. Efter några dagar ringer Karin eller Helene upp patienten och frågar hur den nya smärtbehandlingen fungerar. Om den inte fungerar kontaktas läkaren som kan göra nya justeringar, vilka åter följs upp. Tidigare skulle uppföljningen antingen gjorts av ansvarig läkare eller varit beroende av att patienten själv kontaktade rådgivningen när smärtlindringen inte förbättrades.



mottagningen. När patienten kommer kontrolleras vitalparametrar och prover – bland annat blododling – tas. Sjuksköterskan bedömer att jourläkaren ska tillkallas. Denna ordinerar infusion med Ringer Acetat samt ser till att patienten läggs in på vårdavdelning med antibiotikabehandling mot misstänkt sepsis. Allt är klart inom en timme från att patienten ringde rådgivningen. Tiden mellan telefonkontakt och åtgärd blir betydligt kortare än om patienten i stället hade varit tvungen att gå via hälsocentral eller akutmottagning.

I de patientenkäter som används för att utvärdera verksamheten har omdömena hittills varit mycket positiva. Det patienterna trycker särskilt på, berättar Karin Horn, är att de uppskattar att väntetiderna har blivit kortare och att det är lättare att komma i kontakt med kliniken:

– Vi tror att de här förbättringarna är viktiga för patienternas livskvalitet.

TEXT: HELENE WALLSKÄR
FOTO: SÖREN ANDERSSON



NT-rådet rekommenderar landstingen
att använda Kyprolis[®] i kombination med dexametason³
carfilzomib

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis[®] (carfilzomib)

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

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

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

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

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

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN[®]

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

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

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

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

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

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0417-047885

Kyprolis[®]
(carfilzomib)

••• prostatacancer



Olika biverkningar av behandlingar vid **PROSTATACANCER**

*– ännu saknas kunskap om
biverkningarna på lång sikt*

Behandlingsalternativen för prostatacancer har olika biverkningar både på kort och lång sikt. Långtidsbiverkningar är generellt sett vanligare efter strålbehandling än efter operation, skriver **Jon Fridriksson**, specialistläkare vid Norrlands universitetssjukhus. Han efterlyser bättre kartläggning av biverkningarna, något som kan vara till stor nytta för både patienter och vårdgivare vid val av behandling, och han konstaterar att det behövs bättre information till symptomfria män om PSA-prov.

Varje år diagnostiseras omkring 10 000 svenska män med prostatacancer och 2 500 män dör i sjukdomen varje år. Incidensen ökade kraftigt efter 1990 i samband med introduktionen av PSA-provet men har varit stabil senaste tio åren. Ålderstandardiserad dödlighet i prostatacancer har dock minskat endast marginellt under samma period. Nu diagnostiseras fler män med prostatacancer i tidigt skede när sjukdomen är lokaliserad till prostatan och kan ofta botas med kirurgi eller strålbehandling. Båda behandlingsalternativen har utvecklats de senaste åren. Numera utförs de flesta ra-

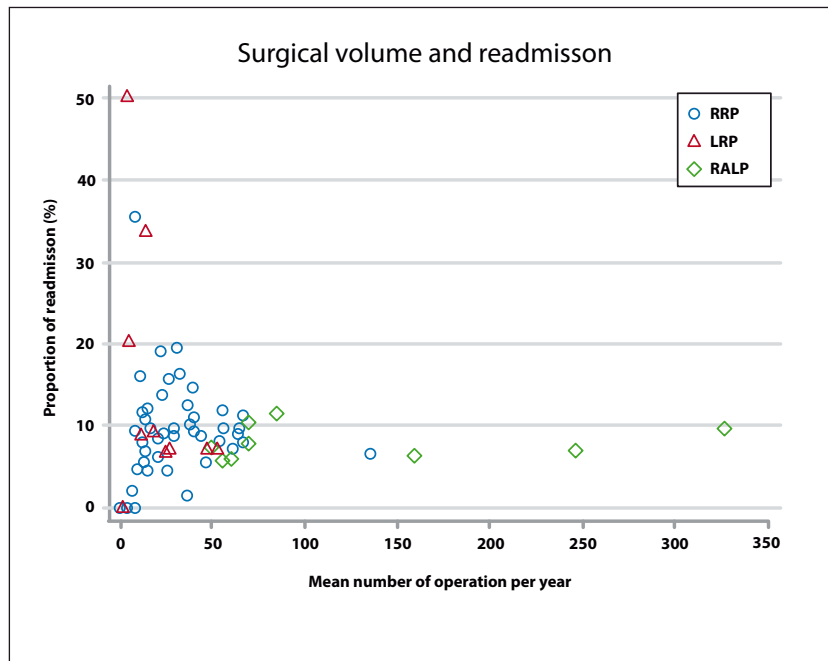
••• prostatacancer

dikala prostatektomier i Sverige robot-assisterat, och ny teknik möjliggör strålbehandling av prostatan med mindre påverkan på närliggande vävnader. Trots denna utveckling kan behandlingen orsaka komplikationer som minskar mannens livskvalitet. Ungefär en av fem som opereras drabbas av svårt eller medelsvårt urinläckage och majoriteten av opererade män upplever en försämring av erektionsförmågan. Strålning kan orsaka svåra tarm- och vattenkastningsbesvär¹. De vanligaste komplikationerna är väldokumenterade både på kort och medellång sikt, men data om mer sällsynta, sena komplikationer har varit otillräckliga.

RISK FÖR ÖVERDIAGNOSTIK

Det är nästan alltid bra att cancer upptäcks i ett tidigt skede. Prostatacancer kan upptäckas innan den ger symptom med ett PSA-prov. Screening för prostatacancer har dock både för- och nackdelar. En fördel med screening är att man oftare kan upptäcka tumörer i tid för botande behandling. Screening med ett PSA-prov kan således minska prostatacancerspecifik dödlighet med 20–40 procent men ingen studie har kunnat visa på minskning i total dödlighet^{2,3}. En nackdel med screening är att den ökar risken för att man upptäcker prostatacancer som inte behöver behandlas. Överdiagnostik kan sedan leda till överbehandling som i sin tur kan leda till komplikationer.

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer bör hälso- och sjukvården inte erbjuda screening med PSA-prov. Däremot kan varje enskild man begära ett PSA-test. Varje man som överväger screening bör få skriftlig information kring mätning av PSA innan blodprovet tas. För detta ändamål har Socialstyrelsen publicerat en broschyr med information om PSA-provet. Tidigare studier har visat att män är generellt dåligt informerade och att ökad information kan leda till att fler väljer att avstå från screening^{4,5}. Vi undersökte andelen män som fått information enligt Socialstyrelsens riktlinjer. Totalt 1 800 män som var asymtomatiska vid diagnos valdes slumpmässigt ut från Nationella Prostatacancerregistret mellan 2006 och 2008, 600 män per år. Varje inkluderad man fick ett frågeformulär



Figur 1. Återinläggning per sjukhusvolym för radikal prostatektomier genomförda 2000–2011.

”De vanligaste komplikationerna är väldokumenterade både på kort och medellång sikt, men data om mer sällsynta, sena komplikationer har varit otillräckliga.”

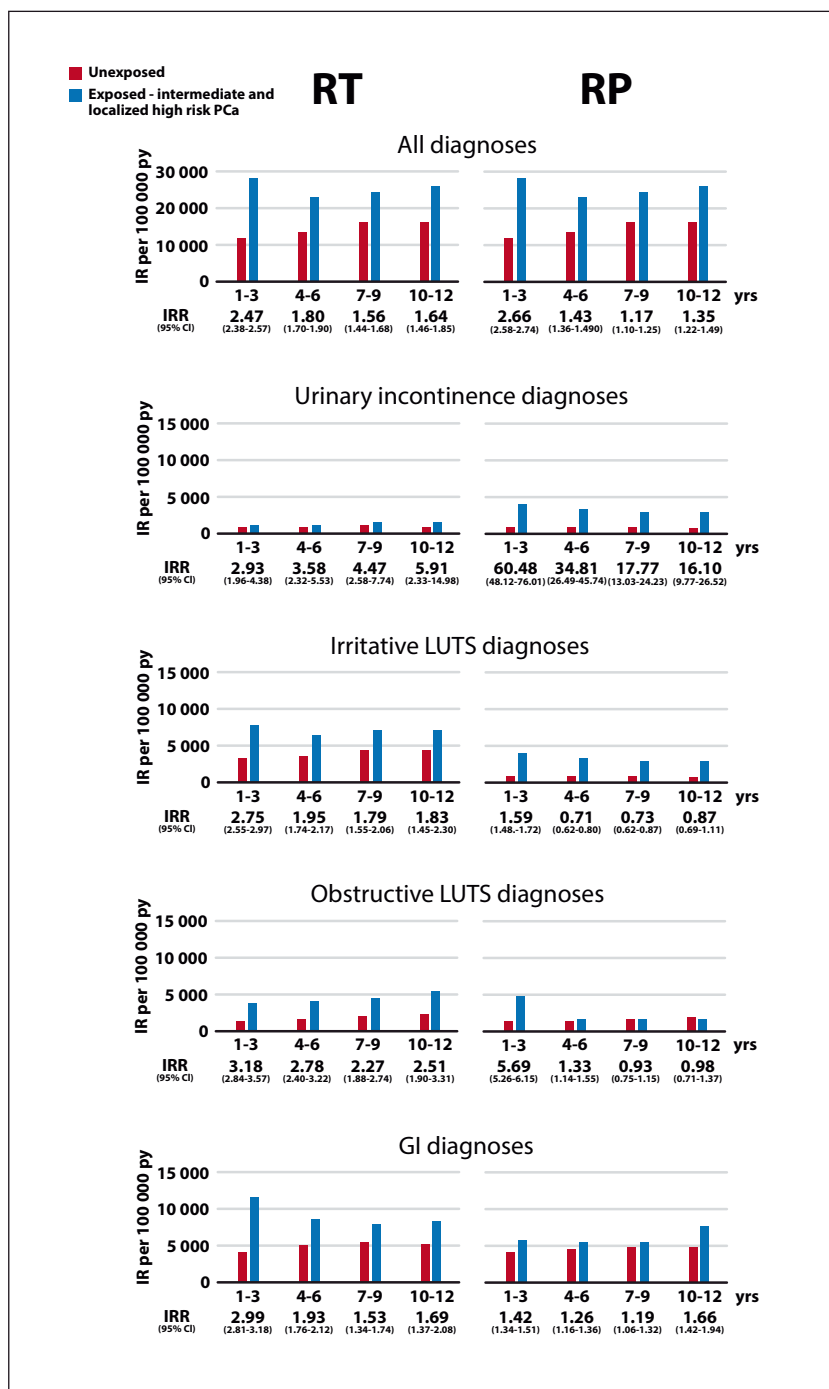
hemskickat där mannen tillfrågades om och hur informerad han varit. Svarefrekvensen var hög, ungefär 90 procent. Endast 14 procent av männen hade informerats enligt Socialstyrelsens riktlinjer. Vidare fann vi att 10 procent av männen inte visste om att det tagits ett PSA-prov⁶.

MÅSTE KÄNNA TILL RISKERNA

Prostatacancer som är lokaliserad till prostatakörteln kan botas med operation eller strålbehandling. Den sjukdomsspecifika överlevnaden är likartad efter dessa behandlingar, men biverkningarna är olika. Det har därför stor klinisk betydelse, både för patienter och vårdgivare, att ha kännedom om risker för de biverkningar som behandlingarna innebär. Genom att använda data från Nationella Prostatacancerregistret och andra svenska kvalitetsregister jämfördes risken för biverkningar efter olika behandlingar. Vi jämför-

de risken mellan operation och strålbehandling samt mellan olika operationsmetoder. Data från över 40 000 behandlingar analyserades under tidsperioden 1997–2014.

Genom att använda 90 dagars återinläggningsfrekvens som ett mått på total perioperativ vårdkvalitet jämfördes tre olika operationsmetoder; konventionell retropubisk (RRP), laparoskopisk (LRP) och robotassisterad radikal prostatektomi (RALP). Under studieperioden 2000–2011 inkluderade vi 24 122 män som opererades med radikal prostatektomi. Mellan 2000 och 2002 utfördes de flesta operationerna med öppen teknik, men andelen män som opererades med robotassisterad teknik ökade efter det och mellan 2009 och 2011 var det nästan lika många män som opererades med RRP och RALP. Vi fann att återinläggningsfrekvensen var ungefär 10 procent och jämförbar mellan metoderna. Vidare



Figur 2. Relativ risk för diagnos på biverkning efter strålbehandling (RT) och radikal prostatektomi (RP) jämfört med bakgrundspopulationen.

”Vidare fann vi att 10 procent av männen inte visste om att det tagits ett PSA-prov.”

kunde vi konstatera att hög ålder, sam-sjuklighet och tumörstadium är risk-faktorer för återinläggning medan ut-bildningsnivå inte hade någon effekt på återinläggningsfrekvensen. Män

som opererades tidigare under studie-perioden hade ökad risk för återinläggning. Låg sjukhusvolym var även en riskfaktor för återinläggning, men spridningen i återinläggningsfrekvens

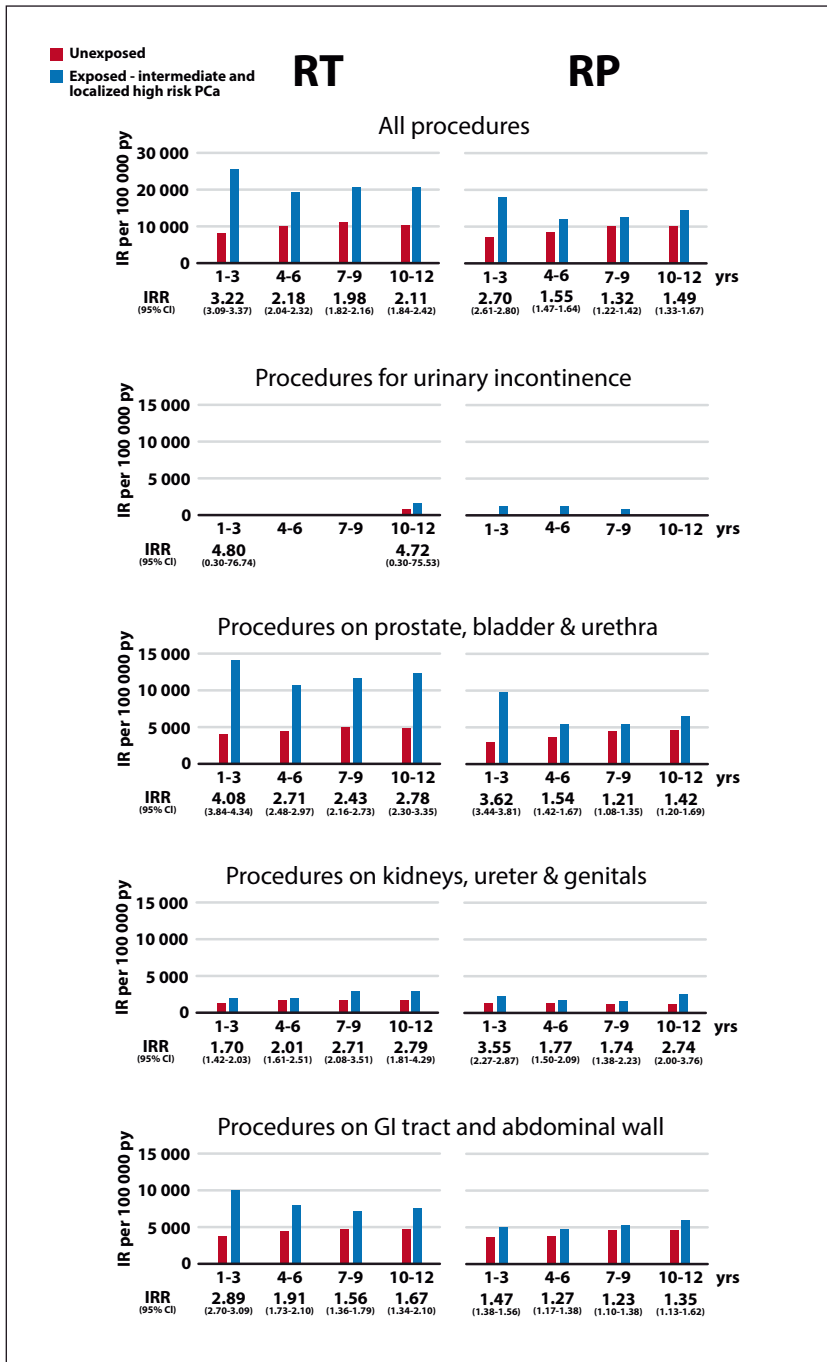
var stor mellan lågvolum-sjukhus (figur 1). Nästan alla sjukhus som utförde fler än 50 operationer per år hade en återinläggningsfrekvens kring 10 procent⁷.

RISKEN BESTÅR UPP TILL 12 ÅR

I det tredje arbetet jämfördes risken för biverkningar efter strålning och operation. Diagnoser och åtgärder registrerade i Patientregistret och talande för biverkning efter behandling analyserades på lång och medellång sikt, uppföljningen var upp till 12 år efter behandling. För att justera för risken i bakgrundspopulationen analyserades den relativa risken för biverkningar mellan vardera behandlingsgrupp och kontrollgrupp som finns registrerad i Nationella Prostatacancerregistret (NPCR). Denna kontrollgrupp består av män utan prostatacancer som slumpmässigt valdes från bakgrundspopulationen. För varje inkluderad man i NPCR valdes fem kontroller med samma födelseår och från samma område i Sverige. Därefter kunde risken efter strålning och operation jämföras. Som förväntat var risken för urininkontinens mycket högre efter operation och risken för både tarm- och vattenkastningsbesvär var högre efter strålning (figurer 2 och 3). Risken för biverkningar var bestående upp till 12 år efter båda behandlingsformerna jämfört med bakgrundspopulationen. Däremot var risken för biverkningar högre på lång sikt efter strålning och de flesta biverkningarna inträffade inom tre år efter operation⁸.

OTILLRÄCKLIGA DATA PÅ LÅNG SIKT

Konventionell öppen och robotassisterad radikal prostatektomi har jämförbart onkologiskt resultat⁹. Operationsmetoderna skiljer sig dock åt på vissa sätt. Risken för blödning och infektion är mindre efter RALP och vårdtiden är kortare. Å andra sidan är operationstiden kortare och operationskostnaden lägre efter RRP. De vanligaste biverkningarna efter radikal prostatektomi är urininkontinens och impotens. Risken för dessa biverkningar är jämförbar mellan RALP och RRP både på kort och långt sikt. Data för andra biverkningar är otillräckliga, framförallt på långt sikt. I det fjärde arbetet analyserade vi risken för urininkontinens,



Figur 3. Relativ risk för åtgärd för biverkning efter strålbehandling (RT) och radikal prostatektomi (RP) jämfört med bakgrundspopulationen.

”Utifrån resultatet från dessa arbeten konkluderar vi att kurativt syftande strålbehandling och radikal prostatektomi för lokaliserad prostatacancer har olika biverkningar både på kort och långt sikt.”

anastomosstriktur, ljumskbräck och ärrbräck efter RALP och RRP. Metoden för analyserna var desamma som i arbete tre. Resultatet visade att riskerna för biverkningar var för det mesta jämförbara mellan RALP och RRP. Som förväntat var risken för urininkontinens densamma. Risken för anastomosstriktur var högre efter RRP och risken för ärrbräck var högre efter RALP. Ingen skillnad noterades för risken för ljumskbräck (tabell 1).

Utifrån resultatet från dessa arbeten konkluderar vi att kurativt syftande strålbehandling och radikal prostatektomi för lokaliserad prostatacancer har olika biverkningar både på kort och långt sikt. Detta kan ha klinisk betydelse vid val av behandling eftersom varje enskild patient måste vara beredd att acceptera risken för biverkningar som behandlingen innebär. Bättre kartläggning av biverkningarna kan således vara till stor nytta för både patienter och vårdgivare vid val av behandling¹⁰.

REFERENSER:

1. Stattin P, Sandin F, Robinson D, Franck-Lissbrant I, Eriksson MH. Prostatacancer. Årsrapport från Nationella prostatacancerregistret 2015. 2016.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981-90.
4. Evans R, Edwards A, Brett J, Bradburn M, Watson E, Austoker J, et al. Reduction in uptake of PSA tests following decision aids: systematic review of current aids and their evaluations. *Patient Educ Couns.* 2005;58(1):13-26.
5. Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S, Holden EW, Stroud LA, Cooper CP, et al. Trials of decision aids for prostate cancer screening: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2007;33(5):428-34.

	RRP	RARP	
Diagnoser	(n = 11169)	(n = 8465)	RR (95% CI)
Urininkontinens	1794	1112	1.16 (0.94-1.43)
Anastomosstriktur	2157	555	0.51 (0.42-0.63)
Ljumskbräck	2313	1162	0.96 (0.84-1.09)
Ärrbräck	191	232	1.48 (1.01-2.16)
Åtgärder			
Urininkontinens	385	171	0.95 (0.74-1.23)
Anastomosstriktur	1951	469	0.46 (0.38-0.55)
Operation för ljumskbräck	1335	643	0.93 (0.82-1.06)
Operation för ärrbräck	107	123	1.52 (1.02-2.26)
Cystoskopi	4131	1781	0.85 (0.75-0.96)

Tabell 1. Relativ risk för biverkningar efter RARP vs RRP.

6. Fridriksson J, Gunseus K, Stattin P. Information on pros and cons of prostate-specific antigen testing to men prior to blood draw: a study from the National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(5):326-31.

7. Friethriksson JO, Holmberg E, Adolfsson J, Lambe M, Bill-Axelsson A, Carlsson S, et al. Rehospitalization after radical prostatectomy in a nationwide, population based study. *J Urol.* 2014;192(1):112-9.

8. Fridriksson JO, Folkvaljon Y, Nilsson P, Robinson D, Franck-Lissbrant I, Ehdäie B, et al. Long-term adverse effects after curative radiotherapy and radical prostatectomy: population-based nationwide register study. *Scand J Urol.* 2016;50(5):338-45.

9. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382-404.

10. Fridriksson JÖ. Adverse effects of curative treatment of prostate cancer. Umeå: Umeå University; 2016.

JON FRIDRIKSSON, SPECIALIST-LÄKARE, UROLOGKLINIKEN VID NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, JON.FRIDRIKSSON@UMU.SE



Dags för FORTBILDNING?

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

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatisk 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

••• onkologidagarna

CONVENTUM KON



Conventum
Congresshall

CONVENTUM



Nya avhandlingar och fängslande föreläsningar under intensiv och lyckad

SOF-VECKA I ÖREBRO

Onkologidagarna 2017 hölls i Örebros centralt belägna konferenscentrum Conventum med stadens alla hotell inom bekvämt avstånd och Örebro södra järnvägsstation endast 300 meter bort. Mötet tjuvstartade med en ST-kurs om onkologisk behandling av huvudhalscancer måndag till tisdag. Kursen lockade cirka 60 deltagare från hela landet och deras utvärdering gav nästan genomgående mycket höga betyg.

Onkologidagarna invigdes formellt på tisdagen av Rickard Simonsson, regiondirektör för Örebro län. Han hälsade alla välkomna och underströk att cancervården är ett av hälso- och sjukvårdens viktigaste uppdrag. För säkerhets skull passade också Martin Erlanson, Umeå, på att välkomna och inviga mötet i egenskap av ordförande för SOF. Därefter dök Peter Flack upp på scenen. Han är en välkänd revyprofil från Örebro och höll en humoristisk betraktelse över vårt beroende av en bra sjukvård. Själva invigningsceremonin avslutades sedan med några ord av undertecknad, verksamhetschef för onkologiska kliniken vid Universitetssjukhuset i Örebro och lokalt ansvarig värd, samt musik som framfördes av Johan Humlebäck och Maria Nitare från Musikhögskolan i Örebro.

Det första föredraget, en State of the Art-föreläsning om HPV-inducerad cancer i huvudhalsområdet, hölls av

Johan Wennerberg som är professor och öronkirurg från Lund. Han beskrev betydelsen av de olika HPV-typer som kan infektera mänskligt skivepitel. Det är välkänt att cervixcancer så gott som alltid drabbar HPV-positiva individer samt att i princip alla människor som varit sexuellt aktiva har haft en HPV-infektion. Att HPV är en viktig etiologisk faktor även vid cancer i huvudhalsområdet har varit känt sedan 1995. I detta fall är dock situationen lite mer komplex. Dels är andelen HPV-positiva tumörer inte lika hög och dessutom tycks HPV-typ variera med avseende på tumörlokal. HPV16, 18 och 33 är de dominerande högrisktyperna. Studier från KS tyder på att andelen HPV-positiv tonsillcancer har ökat över tid, under perioden 1970–2007 från 23–79 procent.

RISK FÖR KONTAMINERING

Wennerbergs forskargrupp har även studerat metodologiska aspekter där

man bland annat visat att topsat prov från tumören samt munsköljningspreparat fungerar för att påvisa HPV, dock får man inte med celler från orofarynx vid gurgling. När det gäller de laboratorieanalyserna kan man använda DNA-sekvensering vilket för bästa resultat kräver färskt material, andra alternativ som fungerar bra på paraffinbäddad vävnad är FISH och även immunhistokemisk analys av p16 (p16-IHC). Johan Wennerberg underströk dock att dessa olika metoder tenderar att ge olika resultat. Han nämnde också risken för kontaminering när man hanterar snitt från paraffinbäddad vävnad, och det är därför mycket viktigt att man byter det knivblad som används för att göra snitten samt även byter handskar mellan varje prov – annars kan man få falskt positiva analysvar. Wennerberg rekommenderade p16-IHC som en bra screeningmetod men att positiva fall bör bekräftas med PCR-teknik.



Mellan programpunkterna fanns det många tillfällen att diskutera och återknyta bekantskapen med kollegor från hela landet.

I ett sydsvenskt material bestående av 132 patienter med munhåle- och orofaryngealcancer och 320 matchade kontroller fann man att 36 procent av tumörfallen var positiva för högrisk-HPV. Motsvarande siffra för friska kontroller var en procent. Cirka fem procent av tumörerna var infekterade med lågrisk-HPV. Andelen HPV-positiva är högre för orofarynx än för munhålecancer där HPV spelar en marginell roll, möjligen undantaget munbottentumörer. I detta material har man även visat att både tobak och alkohol ger en ökad risk för munhåle- och orofaryngealcancer. Även dålig munhygien och tandstatus påverkade risken negativt. Här måste också påpekas att när man använder relativa överlevnadsmått, det vill säga jämförelse mellan patientkohort och kontrollgrupp, så finns risk för att man överskattar dödligheten i huvud-halscancer eftersom en stor andel av patienterna röker eller konsumerar alkohol vilket leder till en överdödlighet i andra sjukdomar. I en metaanalys såg man en 28-procentig minskning av den relativa risken för att avlida i förtid för patienter med orofarynxcancer (Ragin & Taioli. *Int J Cancer* 2007). Däremot kunde man inte se någon effekt av HPV-status

på överlevnaden bland patienter med andra tumörlokaler i huvud-halsområdet. I en retrospektiv studie av HPV-status bland patienter som ingår i en RCT avseende accelererad strålbehandling fann man också att HPV-positivitet hos orofaryngealcancer korrelerade med sämre överlevnad (Ang et al *NEJM* 2010). Med hjälp av HPV-status, rökning, N-stadium och T-stadium kunde man dela in patienterna i tre olika riskgrupper med 3-årsöverlevnad på 93 procent, 71 procent respektive 46 procent. Eftersom det går bättre för patienter med HPV-positiva tumörer har man startat flera studier där man de-eskalerar behandlingen. Detta kan på sikt leda till mindre biverkningar. Man hoppas också på att HPV-vaccineringen som införts i bland annat Sverige med tanke på cervixcancer även kan minska risken för andra HPV-associerade tumörer. Denna förhoppning har lett till att man i flera länder har infört HPV-vaccinering också av pojkar. Vi får se hur länge det dröjer i Sverige.

NYA AVHANDLINGAR I FOKUS

”Fågelboet” kallas den traditionella presentationen av nya avhandlingar inom onkologin. Årets version mode-

rerades av docent Anders Ullén från KS. *Khairul Majumder* från KS presenterade sin avhandling som bland annat visade att män som genomgått kurativ strålbehandling och som tog androgenreceptorhämmande läkemedel hade bättre bevarad sexlust än de som tog androgenreceptorhämmande och fick kastrationsbehandling. I ett annat delarbete kunde Majumder också visa att män som genomgått kurativ strålbehandling var mer nöjda med informationen än de män som först opererades och sedan fick strålbehandling till följd av stigande PSA.

Johanna Svensson från Sahlgrenska universitetssjukhuset presenterade sin avhandling om målriktad radionukleid terapi vid neuroendokrina tumörer med fokus på normal vävnadsrespons vid behandling med 177-Lu-DOTA-TATE. Johanna har kunnat visa hur man säkrare gör en dosplanering av hur stor dos som hamnar i njurarna vilket är av intresse då medlet kan ge nedsättning av njurfunktionen. Vidare har Johanna Svensson studerat vad som styr hur mycket benmärgen påverkas av 177-Lu-DOTATATE, något som har betydelse för hur patientens blodvärden påverkas.

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

Dosering och administreringsätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

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

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

Nedsatt njurfunktion:

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

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

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

Hjälpämne: innehåller lakto.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för human tyridinkinasa (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel. Ferilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

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

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

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

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

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcaemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dyssestesi, hypersestesi, hypese, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögon torrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmier, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutjätning i lungäcken, rinnsvava, 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, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kvälningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsullnad, ledsvärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystiti, 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 parietal, tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit

Överdoserings*

Egenskaper*

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

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

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

Senast godkända SPC: April 2016

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

NYTT läkemedel

för patienter med tidigare behandlad mCRC

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®

trifluridin/tipiracil



Ändra berättelsen om tidigare behandlad mCRC



TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

Kristina Olausson från Umeå beskrev innehållet i sin avhandling med titeln "Patienters upplevelse av strålbehandlingsprocessen och behandlingen". Avhandlingen har bland annat resulterat i en patientenkät som kan användas i samband med att man utvärderar hur patienterna upplever nya behandlingsmetoder. Hon kunde också visa att patienter har en önskan att leva ett så normalt liv som möjligt. Ett sätt för att uppnå detta kan vara att låta patienterna själva få boka in sina behandlingstider.

Sist men inte minst talade *Jenny-Maria Jönsson* från Lund om sin avhandling "Intrinsic subtypes and prognostic implications in epithelial cancer". Som titeln anger har Jenny-Maria gjort flera studier med hjälp av genexpressionsanalys. Bland annat har hon funnit att den typ av äggstockscancer som ibland uppstår vid Lynchs syndrom (ärflikt tillstånd med ökad risk för olika cancerformer) har ett mutationsmönster som skiljer sig från icke-ärflika fall. Ett annat fynd är att det finns likheter mellan äggstockscancer och så kallad basalliknande bröstcancer som är en aggressiv typ av bröstcancer. Avhandlingen innehöll också en studie där man använt immunhistokemisk teknik för att undersöka förekomsten av östrogenreceptorer (ER α och ER β), progesteronreceptorer och androgenreceptorer. Dessa fynd kan tala för att antihormonella läkemedel kanske kan vara av värde vid äggstockscancer.

WALDENSTRÖM-FÖRELÄSNING

OM TERAPEUTISKA ANTIKROPPAR

2017 års Waldenström-föreläsning hölls av sir Gregory Winter som är Master vid Trinity College i Cambridge. Sir Greg har sedan 90-talet ägnat sig åt antikroppsforskning vid MRC's Laboratory of Molecular Biology i Cambridge. Han inledde föreläsningen med att förklara antikroppars uppbyggnad som består av variabla domäner (V-domäner) som binder till antigenet och en Fc-del som binder ihop antikroppen. Antikroppar är naturens egna läkeme-

del som har flera unika egenskaper. Att V-domänerna binder sig till antigenet kan blockera antigenets funktion eller hjälpa till att aktivera neutrofiler, makrofager och NK-celler. En annan stor fördel är att antikroppar stannar i cirkulationen i upp till 28 dygn genom att de inte filtreras ut i njurarna samt att de kan undgå pinocytos i levern. Sir Gregory Winters idé var att det borde vara möjligt att på en human grundstruktur (Fc-delen) transplantera specifika protein-loopar (V-domäner) som i sin tur kunde styra antikroppen mot specifika målstrukturer. Han lyckades med detta och hade därmed tagit fram tekniken för att framställa humaniserade antikroppar. Hans första kliniska studie genomfördes med råttantikroppen Campath-1 (anti-CD52) som var riktad mot lymfoceller. Genom Winter's teknik kunde gruppen 1989 ta fram den första humaniserade antikroppen Campath-1H (alemtuzumab) som har använts med goda resultat mot B-KLL. En stor fördel med en human antikropp jämfört med icke humana antikroppar (ex. vis musantikropp) är att den förra medför en väsentligt lägre risk för immunisering, det vill säga att patienten utvecklar läkemedelsneutraliserande antikroppar. Därefter har humaniserade och även humana antikroppar använts mot en rad olika sjukdomar. Sir Greg pekade på att sex av de tio läkemedel med högst försäljningsvärde under 2010 var olika antikroppar. Den utvecklingen har fortsatt med antikroppar mot hyperkolesterolemi och inom onkologin mot immunologiska checkpoints som CTLA4 och PD1/PDL1. En tydlig trend är att nya antikroppar tagits fram av akademiska grupper med avknoppade biotech-företag och därefter har dessa köpts upp av de stora läkemedelsföretagen.

SÅ KAN FRAMTIDENS LÄKEMEDEL SE UT

Den andra delen av Sir Greg's föreläsning ägnades framtida utvecklingslinjer av antikroppsbaseade läkemedel. En styrka hos antikroppen är dess enorma storlek vilket innebär att de

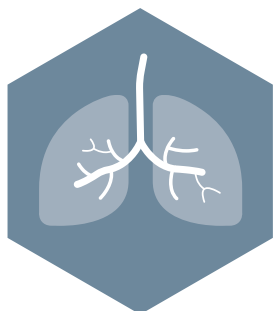
kan blockera stora receptorer samt att bindningen till antigenet tenderar att bli mycket stark. Dessa egenskaper har man nytta av om man binder kemiska ämnen till antikroppen, till exempel trastuzumab-emtansine som ges som andra linjens behandling vid HER2-positiv metastaserad bröstcancer. En annan metod kan vara att binda in en liten V-domän till en terapeutisk antikropp så att man får en dubbel möjlighet att binda molekylerna till antigenet. En tredje möjlighet till förbättringar är att man kan modifiera antikroppen så att halveringstiden förlängs till flera månader, något som kan bli en stor fördel om man binder ett annat läkemedel till molekylerna genom att behandlingen bara behöver ges några gånger per år. Antikroppar som binds till antigenet på cellytan bildar ett komplex som cellen kan internalisera och sedan "tugga i sig". Detta kan motverkas genom att modifiera V-domänen. Ytterligare en möjlighet som Sir Greg tog upp var att Fc-delen modifieras så att den på ett effektivare sätt binder till sig effektorceller, exempelvis NK-celler. Ett nytt sätt att komma framåt är att på ett mer genomgripande sätt förändra antikroppar genom att krympa ner dem men behålla de aktiva delarna av molekylerna i en bicyklisk loop som blir en "small molecule" som innehåller ett mycket stort antal cross-links vilket också gör dem mer stabila. Dessa "bicycles" kan på så sätt förena ett antal av antikroppspar och små molekylers fördelar. Till exempel att bicycles kan tillverkas genom kemisk syntes samt att de kan ta sig utanför kärlen. En nackdel kan vara kortare halveringstid än riktiga antikroppar. Sir Greg kallade peptide bicycles för "antibody mimics". Det måste avslutningsvis sägas att Gregory Winters föreläsning var oerhört fängslande samtidigt som den passade extra bra som hyllning till Jan Waldenströms gärning som bland annat bestod av forskning kring monoklonala antikroppar vid monoklonal gammopati.

JOHAN AHLGREN, ÖVERLÄKARE OCH VERKSAMHETSCHEF VID ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I ÖREBRO, JOHAN.AHLGREN@REGIONORBROLAN.SE





ALECENSA[®] ▼ (alectinib) är ett nytt behandlingsalternativ för patienter med ALK+ NSCLC som tidigare behandlats med crizotinib.



Behandling med ALECENSA efter crizotinib ger en objektiv respons hos **51%** och en responsduration på **15 månader** i median.¹



God tolerabilitet med ALECENSA gör att få patienter behöver dosjustering eller göra behandlingsuppehåll.^{1,2}

ALECENSA ger en tumörkrympning i CNS hos **64%** och en responsduration på **11 månader** i median hos patienter med mätbara metastaser.³

1. Ou, et al. J Clin Oncol 2016; 2. Shaw, et al. Lancet Oncol 2016; 3. Gadgeel, et al. J Clin Onc 2016

Alecensa[®] (alectinib), ALK-hämmare, L01XE36. (Rx, EF)
Senaste produktresumé uppdaterad 2017-02-16

Indikationer: Alecensa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med crizotinib. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot alectinib eller mot något hjälpämne i läkemedlet. **Varningar och försiktighet:** Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumonit. Patienter ska övervakas med avseende på lungsymtom som tyder på pneumonit. Levertoxicitet: leverfunktionsvärden bör kontrolleras före behandlingen samt regelbundet under pågående behandling. Symtomatisk bradykardi, hjärtfrekvens och blodtryck bör övervakas som kliniskt indicerat. För mer information se fass.se. **Förpackningar:** Hårda kapslar i blisterförpackning, 150 mg.

För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 12 00

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



Kaffepauserna kunde effektivt utnyttjas till erfarenhetsutbyte under informella former.

Värdefull översikt av **cervix** och spännande studier om

SOF-veckans onsdagsprogram började med en "state of the art"-föreläsning på temat cervixcancer. Föreläsningen hölls av Karin Bergmark som är en välkänd gyn-onkolog från Göteborg och som bland annat är ordförande i den nationella vårdprogramgruppen. Dagen gav också värdefull uppdatering om hypofraktionering och en överblick av de många imponerande studier kring strålbehandling som organiseras i Danmark.

Karin Bergmark bjöd på en mycket bra översikt av området även om en timme förstås är för kort för att kunna gå in på djupet i alla detaljer. För de flesta av oss är ju gyn-tumörerna något som vi bara sällan kommer i kontakt med, och desto mer angeläget är det att få en uppfräschning av kunskarna

perna på området. Man kan till att börja med konstatera att det är en diagnos som globalt är betydligt vanligare än vad åtminstone jag var medveten om, och den absoluta merparten av cervixcancerfallen sker i utvecklingsländer. I Sverige har incidensen ständigt sjunkit efter det att screening infördes på

60-talet, men det tycks nu finnas en lite oroande tendens till ökning de senaste åren. En teori är att det beror på immigration och på försämrad följsamhet till screeningen.

Att det är HPV-virus som är den utlösande faktorn är vi ju alla medvetna om och vaccination pågår och kommer

förhoppningsvis att breddas för att täcka fler varianter av viruset framöver. Dock finns det fortfarande väldigt många ovaccinerade i samhället och fortsatt screening är absolut nödvändigt.

De flesta kommer i kontakt med HPV-virus någon gång i livet, med endast hos ett fåtal blir infektionen bestående, och kan då på lång sikt leda till cancerutveckling. När det gäller behandlingen så är det de små tumörerna på mindre än 4 cm som framför allt går till operation. Mer avancerade tumörer med lymfkörtelmetastasering behandlas med radiokemoterapi. Eftersom man behöver komma upp till en behandlingsdos på minst 85Gy så är det nödvändigt att använda sig av brachyterapiboost. Karin Bergmark framhöll också vikten av att hålla ett högt tempo med korta väntetider, och att slutföra behandlingen inom 50 dagar. Det är också viktigt med rökstopp och att det är påvisat att Hb-värdet ska hållas över 120 under behandlingstiden för bästa resultat. Ett SVF för cervixcancer är just nu under uppstart.

det ju praktiskt för patienten och resurssparande för sjukvården med färre behandlingstillfällen. Han gav först en överblick av publicerade data på området, där det finns en hel del studier framför allt kring måttlig hypofraktionering med fraktionsstorlek på omkring 3Gy, vilket tycks vara en fungerande behandlingsmodell. Lars föreslog behandling enligt CHHiP-studiens upplägg om man vill använda sig av hypofraktionering idag.

När det gäller mer extremt hypofraktionerad behandling av prostatacancer så har vi ju Hypo-studien som pågått länge i Sverige. I den studien ges sju fraktioner med en total slutdos på 42,7Gy. Erfarenheten från den studien så här långt, är att man ser ökade biverkningar i akutskedet med hypofraktionering, men att skillnaderna jämnar ut sig med tiden och efter ett par år så är det ingen skillnad. Ännu har vi inga resultat gällande tumörrecidiv i de båda studiearmarna, men vi ser med spänning fram emot att det kommer, förhoppningsvis redan senare i år.

vad gäller recidivrisk och biverkningar oavsett om man fått kemoterapi eller boost. Däremot såg man ökad fibrosbildning i bröstet efter strålning vid stor bröstvolym. 40Gy i 15 fraktioner är nu standardbehandling efter bröstbevarande kirurgi vid lymfkörtelnegativ bröstcancer i Danmark.

DANSKA STUDIER IMPONERAR

Birgitte Offersen berättade vidare om DBCG PBI-studien, där man undersökt möjligheten att ge partiell bestrålning av bröstet på patienter med lågrisktumörer. Nästan 900 patienter inkluderades i studien, som visat att man erhåller lägre dos till lungan och till LAD vid partiell bestrålning. Den brittiska ”Import Low”-studien har också bekräftat att antalet recidiv inte ökar med partiell bröstbestrålning. Även detta är nu rutinbehandling till lämpliga patienter i Danmark.

Det pågår nu en spännande studie där man jämför konventionell fraktionering med hypofraktionering i 15 fraktioner vid lokoregional behandling. Dessutom ges boost i de fall det är ak-

cancerområdet strålbehandling

FOKUS PÅ HYPOFRAKTIONERING

Därefter vidtog ett symposium om hypofraktionering där Johan Reizenstein från Örebro var moderator. Lars Beckman från Sundsvall talade först om den erfarenhet som finns gällande hypofraktionering vid behandling av prostatacancer. Utifrån antagandet att prostatacancer har ett alfa/beta-värde som är lågt, så bör hypofraktionering vara fördelaktigt rent biologiskt. Samtidigt är

Efter detta tog Birgitte Offersen som arbetar vid Aarhus Universitets Hospital vid. Hon berättade om den danska erfarenheten av hypofraktionering vid adjuvant strålbehandling av bröst, och om de studier som gjorts i Danmark. DBCG HYPO-studien jämförde 50Gy i 25 fraktioner med 40Gy i 15 fraktioner, och man rekryterade hela 1 883 patienter till studien. Behandlingsarmarna var likvärdiga både

tuellt, i form av simultan integrerad boost. Primary endpoint är armsvullnad på den behandlade sidan, men man tittar också på andra biverkningar och förstås på recidivfrekvensen. Det skall bli mycket intressant att så småningom ta del av resultatet av denna studie, och det är imponerande att våra grannar i Danmark organiserar så många bra strålbehandlingsstudier.

ERIK LUNDIN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN I ÖREBRO,
ERIK.LUNDIN@REGIONOREBROLAN.SE



Neurotoxicitet av **CYTOSTATIKABEHANDLING** – neuropati ett stort och livskvalitetssänkande problem

Symposiet om cytostatikainducerad neuropati leddes av professor emerita Christina Bolund Tratt. De idag volymmässigt största problemen orsakas av platinumgruppen och taxanerna vilka har lite olika spektrum av neurotoxicitet. Eloxatin med besvärande akut och kronisk köldkänslighet, ofta smärtsam, och en förekomst på omkring 20 procent i svenska material. Ett kliniskt bekymmer är att symtomen ibland ökar även efter utsättning av behandlingen, så kallad *coasting*. Taxaner är den andra stora cytostatikagrupper som ger neuropati, oftast sensorisk, och oftast inte smärtsam. En annan grupp är vincalkaloiderna som utöver sensoriska neuropatier ofta medför motoriska neuropatier i sympatiska nervsystemet med bland annat nedsatt tarmmotilitet. Alla cytostatikagrupper som ger neuropatier binder i varierande grad till DNA och flera påverkar även tubulifunktionen, vissa läkemedel påverkar mitokondriefunktionen och andra jonkanaler. Diabetes är predisponerande för neuropati.

SVENSKAR MER KÄNSLIGA

Peter Nygren redogjorde för en studie avseende neuropati efter adjuvant behandling med oxaliplatin och fluoropyrimidin. Bakgrunden till studien är att svenska onkologer länge betraktat ox-

aliplatinneuropati som ett större problem än vad som rapporterats i internationella studier. En enkätstudie genomfördes därför som visade en frekvens av påtagliga kvarstående biverkningar hos cirka 20 procent av patienterna. Journalgenomgång visade att svenska patienter erhållit cirka 60 procent av planerad totaldos oxaliplatin jämfört med 70–80 procent i internationella studier. Det tycks alltså finnas någon orsak till svenskars känslighet för denna biverkan, genetik, klimat eller något annat.

NEUROPATI STORT PROBLEM

Kristina Engvall har fördjupat sig i taxaners neurotoxicitet och planerar ett doktorandprojekt inom området. Det finns fler än 100 000 personer i Sverige som lever efter taxanbehandling. Det finns uppskattningar att taxantillägget vid adjuvant behandling av bröstcancer står för 13 procent av nyttan vid cytostatikabehandling. Taxanerna verkar genom att påverka tubulifunktionen i mitosen men påverkar även tubulifunktionen i axonerna. Paklitaxel har en ökad frekvens neuropati jämfört med docetaxel, 22 procent respektive 15 procent. Det enda sättet vi idag känner till som kan lindra besvären är dossänkning under pågående behandling.

Jenny Drott har deltagit i genomförandet av en longitudinell kvalitativ studie av sju oxaliplatinbehandlade patienter. I studien framkommer tydliga uppgifter om långvarig påverkan på funktioner och beteende till följd av neuropati. I riktlinjer finns moderat rekommendation för att använda Cymbalta, duloxetine, och tveksam rekommendation för nortriptylin och andra antidepressiva, för övrigt finns ingen beprövad läkemedelsbehandling mot neuropatin.

Anna Edblom presenterade en randomiserad placebostudie med akupunktur av eloxatinbehandlade patienter med neuropati. Effekten är svår att påvisa och placeboeffekten är relativt stor vid akupunktur.

Henrik Green berättade om den genetiska predispositionen för neurotox. 99,9 procent av genomet är identiskt mellan personer. CYP2A påverkar biotillgängligheten av läkemedel och aktiviteten kan variera mellan individer. EPHA är ett enzym som är involverat i axonreparation och om man bär en variant av detta enzym så påverkas tolerabiliteten för paklitaxel.

HOPPAS PÅ BÄTTRE LÄKEMEDEL

Jacques Näsström redogjorde för mitokondriernas roll och deras påverkan på perifer nervdegeneration. En substans,

calmangafodipir, skulle möjligen kunna skydda mot eloxatinorsakad neuropati genom sin antioxidativa effekt. En fas2-studie har visat tendens till minskning av neuropati och minskning av köldkänslighet.

Sammanfattningsvis konstaterades att neuropati efter cytostatikabehandling är ett stort och livskvalitetssänkande problem. Några förhoppningar inför framtiden lyftes:

- En studie planeras som jämför 3 och 6 månaders adjuvant oxaliplatinbehandling, en sänkning av totaldosen skulle minska besvären.
- Vi behöver informera patienterna om problemet för att kunna sluta behandla i tid.
- Vi hoppas på nya bättre läkemedel.
- Trånga handskar under behandlingen för att minska blodflödet? Jämför kylmössor.
- Rehabiliterande åtgärder, till exempel varmbassängträning, fysisk aktivitet under och efter behandling.

NET – STATE OF THE ART

Här redogörs för delar av föreläsningen, för mer heltäckande information hänvisas till publicerade riktlinjer och vårdprogram.

Halfdan Sörbye från Bergen presenterade aktuella riktlinjer inom området. En korrekt handläggning av tumörgruppen kräver ett gott samarbete med patologen. Indelningen i subgrupperna G1-3 bygger på graden av ki-67-uttryck i tumörcellerna och den fjärde gruppen är lågt differentierad neuroendokrin cancer med mycket snabbt förlopp.

Möjligheten att genomföra radikal kirurgi vid lokaliserad sjukdom måste alltid övervägas medan metastaskirurgi ibland kan övervägas vid låg proliferationshastighet.

GENERALISERAD SJUKDOM

Tunntarms-NET:

Somatostatinanalog i första linjen och ibland kan dosintensifiering utnyttjas vid progress. Lutetiumbehandling i andra linjen har visat tre års skillnad i överlevnad i randomiserad studie. Everolimus i tredje linjen har visat förlängd överlevnad med sju månader.

Pancreas-NET:

Somatostatinanalog om ki-67 < 10%, Temozolomid om ki-67 > 10%
Neuroendokrin cancer

Ofta småcellig lungcancer eller GI-ursprung. Sjukdomen är ofta metastaserande. Vid lokaliserad esofagus cancer är kemo-radio-terapi bättre än kirurgi. Kirurgi är ett bättre alternativ i tunntarmen. Vid småcelligt engagemang i kolon och rektum är kirurgi mer tveksamt. Vid cytostatikabehandling är karboplatin lika effektivt som cisplatin.

Vad gäller kommande behandlingsalternativ så finns data på att pembrolizumab har effekt vid Merkelcellscancer och det pågår studier inom immunonkologi.

ACTA ONCOLOGICA-FÖRELÄSNING

Hans Hagberg är sedan många år verksam som forskare och kliniker. Han har alltid intresserat sig för ovanliga sjukdomar som fallit lite utanför de vanliga vårdprogrammen och är mycket intresserad av att använda behandlingar som har en rimlig chans att kunna fungera. Det finns mycket kunskap att hämta vid förstärkelsen av olika sjukdomstillstånd och han föreläste under rubriken Sällsynta tumörer med fokus på immunsystemet. Här följer valda delar av hans föreläsning som framförallt rörde tumörsjukdomar där föreläsaren sett stora framsteg under sin karriär.

Under slutet av 90-talet testades imatinib mot metastaserad GIST. Imatinib har sedan gett oerhört mycket hälsa och vi har lärt oss vilka mutationer hos tumörerna som svarar bra och vilka som kräver högre dos för effekt.

Före 1983 fanns ingen effektiv behandling mot hårcellsleukemi, alfa-interferon visade sig ha mycket god effekt med respons på omkring 90 procent. Kladribin visade snart ännu bättre respons och med mindre biverkningar. Tillägg av rituximab har förbättrat responsen ytterligare. Hårcellsleukemi har en mutation i BRAF och vemurafenib kan ge svar vid behandlingssvikt.

Langerhans cellhistiocytos bildar tumörer framförallt i skelettet men även i andra organ. Kladribin, vinblastin och vemurafenib är verksamma behandlingar.

En behandling som används till många och i vissa fall vanliga sjukdomar är rituximab, antikroppen mot CD-20 har sedan 90-talet studerats och införts i behandlingen av i stort sett alla b-cellslymfom liksom vid många inflammatoriska sjukdomar.

IgG4-syndrom är ett tillstånd som ser ut som en malign sjukdom men beror på ansamling av plasmaceller vilket resulterar i stora körtlar och retroperitoneal fibros.

Bröstinplantatlymfom, CD 30-positiva och ALK-positiva, är en annan ovanlig malignitet.

Neurofibromatos typ 2, där patienterna drabbas av Schwannom och andra tumörer, kan behandlas med bevacizumab.

På diagnostiksidan kommer kunskap om liquid-biopsy som innebär att ett venöst blodprov kan ge information som ibland ersätter vävnadsprov. Som onkolog är det lätt att se stora vinster med denna möjlighet.

Även flera andra sjukdomar och behandlingsframsteg ingick i redogörelsen och avslutningsvis nämnde föreläsaren det största bekymret han kommer att slippa vid pensionering, vårdplatssituationen, och det största glädjämnet han kommer att sakna, nästa medicinska genombrott. Bekymmer och glädjämnen som känns igen på många arbetsplatser.

URBAN JERLSTRÖM, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA
KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO,
URBAN.JERLSTROM@REGIONOREBROLAN.SE



Intressant genomlysning av **BRACHYTERAPI-OMRÅDET**

En av SOF-veckans eftermiddagar ägnades huvudsakligen åt brachyterapi. Åsa Carlsson Tedgren, KS, inledde med en historisk resumé och fysikaliska aspekter vid brachyterapi internationellt och i Sverige. Brachyterapi är som modalitet lika gammal och väletablerad som radioterapi, men tyvärr minskar antalet kliniska studier inom brachyterapi, något som efterfrågades av vissa åhörare.



Bengt Johansson, Örebro, fortsatte att belysa olika kliniska möjligheter. Brachyterapi har vid exempelvis hudtumörer gett funktionella resultat. Just möjligheten att ge en högdos vid några få tillfällen med goda resultat utmärker brachyterapi i förhållande till yttre terapi som ofta täcker in större volymer.

Louise Bohr Mordhorst, Örebro, beskrev sedan brachyterapiens unika ställning vid cervixcancer. I sitt avhandlingsarbete har hon beskrivit betydelsen av stråldosen och att minimera behandlingsavbrotten. Betydelsen av MR lyftes också fram i targetbestämningen.

Avslutningsvis höll årets Elis Berven-föreläsare, professor Gyögy Kovacs, Lübeck, en föreläsning om framtiden för brachyterapi, och gav också en historisk översikt med fokus på prostatacancer. Den metod som används i

Professor Gyögy Kovacs, Lübeck, stod för årets Elis Berven-föreläsning om framtiden för brachyterapi. Han hann också med att ge en historisk översikt med fokus på prostatacancer.

Sverige vid HDR-brachyterapi är ursprungligen ”importerad” i slutet på 80-talet från Kiel/Lübeck. Idag är Sverige ett av de länder i världen som använder mest HDR-brachy vid PC. Professor Kovacs lyfte fram fördelarna med den höga dosen och att rörelser under behandlingen kan minimeras, något som ger högre bot och bättre QoL. Han beskrev också det nätverk av brachyterapicentra som byggs upp i EU och där man hoppas Sverige kommer att bidra.

I sin Berven-föreläsning beskrev han utvecklingen av brachyterapi vid prostatacancer i Kiel/Lübeck och hur man kontinuerligt förbättrat tekniken, bland annat med förbättrat ultraljud. Han beskrev också den internationella trend som finns med ökat antal högdosbehandlingar med få fraktioner, eventuellt med en fokal boost. Avslutningsvis förklarade han att vid PC krävs en dos på 95–96 Gy (i 2 Gy-fraktioner) och att de flesta centra idag behandlar sällan över 80 Gy. Möjligen är det förklaringen till den ökade användningen av HDR-brachy vid PC.

BO LENNERNÄS, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN,
UNIVERSITETSSJUKHUSET I ÖREBRO,
BO.LENNERNAS@TELIA.COM



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

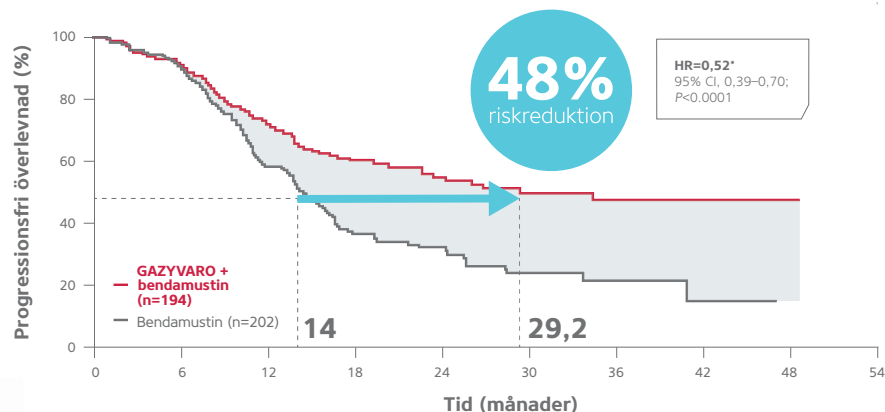
Ny behandlingsmöjlighet dubblar den progressionsfria överlevnaden.¹

I juli godkändes Gazyvaro ▼ för behandling av follikulärt lymfom hos patienter som återfallit under, eller upp till sex månader efter, induktions- eller underhållsbehandling innefattande rituximab.³

Den indikationsgrundande GADOLIN-studien visar att de patienter som fick Gazyvaro i kombination med bendamustin, närmast halverade sin risk för återfall eller död (48%) jämfört med de patienter som behandlades enbart med bendamustin.

Den progressionsfria överlevnaden var dessutom dubbelt så lång, **29,2 månader vs 14,0 månader**, för de patienter som fick kombinationen Gazyvaro och bendamustin jämfört med patienterna i bendamustin-gruppen.¹

Gazyvaro erbjuder en möjlighet till mer än två års progressionsfri överlevnad för de patienter som inte svarat på tidigare behandling.^{1,2}



* Observationstiden i Gazyvaroarmen var 21,9 månader i median.

Referenser: 1. Sehn LH, et al. Lancet Oncol 17 (2016):1081–93. 2. Casulo C, et al. J Clin Oncol 2015; 33:2516–2522. 3. Fass.se

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2016-06-13. Indikationer: KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditer där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. Follikulärt lymfom: Gazyvaro i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med Gazyvaro är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). **För priser och fullständig information** se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

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

Fullmatad avslutning på SOF-veckan:

FRÅN JOURNALMALLAR TILL NY VERKSAMHETSMODELL

Sista dagen under SOF-mötet inleddes med att professor Göran Wallin, verksamhetschef vid Kirurgiska kliniken, USÖ, demonstrerade och online fyllde i en strukturerad journalblankett för patienter som genomgår thyroideakirurgi. Blanketten har utvecklats i Örebro, är oberoende av journalsystem och de frågor som ska in i kvalitetsregistret finns i journalmallen. Det mesta fylls i vid första besöket, och uppgifterna utgör en journalhandling.

Journalen innehöll detaljerad information om preoperativ utredning med bland annat kalkvärden, cytologifynd, röstinspelning, typ av operativt ingrepp och narkos med ingående detaljer kring operation, instruktioner till uppvaknings- och vårdavdelning samt vad som ska hända efter utskrivning.

Under operationen fylls vissa uppgifter i av en undersköterska, resterande del tar det cirka tre–fem minuter för kirurgen att fylla i.

Vid signering kommer en fråga upp om man vill skicka till kvalitetsregistret och vid inkompleta uppgifter går det inte att signera. Mycket arbete har krävts för att få till dataöverföringen till kvalitetsregistret.

Dr Elham Hedayati, onkolog vid KS, efterlyste ett bättre digitalt stöd för att få en journalmall direkt till kvalitetsregister – ett steg mot evidensbaserad verksamhetsutveckling. Befintligt digitalt stöd är inte anpassat för vårdprocesser och dess utfallsmått, men för

att kunna nyttja modernt stöd behöver vi kartlägga standardiserade väldefinierade patientflöden och identifiera var i dessa som ny teknik kan förbättra.

Standardiserade patientprocesser är en förutsättning för att Sverige ska vara i framkant inom vård och forskning. Strukturerade vårddata ger vinster för patienter och vårdpersonal, ökar patientsäkerheten genom tydlighet och är dessutom tidsbesparande.

I Stockholm arbetar man mot standardiserade journalmallar som ger möjlighet att diktera, fylla i själv, kombinera samt använda fri text. Elham Hedayati presenterade ett arbete där 48 journalmallar hittades inom alla sektioner, dessa standardiserades, minskades till 15 och innehåller strukturerade sökord.

Onkologimallar med PAD-data, röntgen-data och onkologibehandling tar lite tid att fylla i, men målet är att data ska kunna föras över till kvalitetsregister och SVF, men där är man inte ännu. System finns för att kunna länka över info till INCA men pengar sak-

nas, och det är viktigt att samordna information med patientöversikter.

FLEXIBEL SJUKSKRIVNING UPPSKATTAT

Zarah Nettervik från Försäkringskassan (FK) presenterade ett projekt som startade i Västra Götalandsregionen 2015 om ”Flexibel sjukskrivning för personer i cancerbehandling” då det ofta är behandlingen och inte canceren i sig som ger arbetsoförmåga. Vissa patienter vill kunna jobba de dagar de kan det, men möts dock ofta av byråkratiskt hinder. Syfte med projektet är att kunna skraddarsy sjukskrivningen samt ersätta företag för sjuklön och patienter för karensdag.

Läkaren sjukskriver för hela behandlingstiden samt ett par månader ytterligare. Intyg får skrivas för max ett år. Patienten lämnar i efterhand in uppgifter om hur mycket man orkat arbeta och därefter kommer ersättningen.

Nyckeln är den sjukskrivande läkaren som behöver informera att det är bra att arbeta om man orkar – och där-

med bejaka det som är friskt. Flexibel sjukskrivning har varit mycket uppskattat av patienter, arbetsgivare, läkare och FK. Positiva effekter har varit lättare återgång till arbetet, att patienten mått psykiskt bättre och också orkat med behandlingarna bättre. Det viktigaste för patienten är att själv kunna avgöra om och när man orkar arbeta.

Omfattande informationsinsatser från Försäkringskassans handläggare till kunden och vissa arbetsgivare är nödvändigt. Slutrapport kommer till hösten och förhoppningsvis kan vi alla framöver arbeta enligt denna modell.

Efter förmiddagskaffet följde ett symposium om temabaserad onkologi där Dr Harald Blegen, kirurg och chef för tema Cancer vid NKS presenterade det nya vårdlandskapet för onkologin i Stockholm. Mottot är ”patienten först” och förhoppningen är att det nya landskapet ger unika möjligheter att förbättra integration mellan klinik, forskning och utbildning.

Tema Cancer vid KS samlar cancervård i ett tema och storsatsar på cancervård från det förebyggande arbetet till sen palliativ vård i Karolinska Comprehensive Center. Ett närmare samarbete med KI planeras med strategiska satsningar, från professorer till ST-läkare. Uppföljning av data rörande behandlingsresultat samt även långtidsbiverkningar är viktiga områden och ger möjligheter att styra mer än vad som görs idag. Samband forskning och bra vårdresultat torde finnas, exempelvis ligger KS bra till med publikationer rörande bröstcancer och bröstcanceröverlevnad.

SKAPAR PATIENTOMRÅDEN PER DIAGNOS

Den nya verksamhetsmodellen baseras på åtta huvudprinciper med fokus på ständiga förbättringar för patienterna, multidisciplinära patientflödesteam med hög grad av självstyre, gemensamma mål som ökar samarbetet i organisationen samt internationellt konkurrenskraftig forskning och en stark plattform för utbildning och professionell utveckling.

Man skapar patientområden (PO) för olika cancerdiagonser. Tema Cancer organiseras utifrån fem PO: PO hematologi, PO luftvägar och hud, PO bäckencancer, PO övre GI, lever, pankreas och PO bröst, endokrin-sarkom.

Strålbehandling och cellterapi samt ST-chef Onkologi blir funktionsområden. En ”akutmottagning cancer” planeras. Alla FoU-grupper är kartlagda med förtydligande vad de olika forskargrupperna gör för att samarbeta bättre translationellt.

Den nya organisationen är baserad på patientflöden med egen ledningsgrupp, exempelvis planeras en bröstmottagning istället för tre där remisser skickas emellan.

Anna Wiberg, sjuksköterska och chef för Tema Omvårdnad, presenterade planen för ökad omvårdnadskompetens.

Här har man skapat en kompetensmodell för sjuksköterskor i klinisk vård, en för öppenvården och en för slutenvård enligt en utvecklingstrappa. Till exempel inom slutenvården är grundnivån leg. sjuksköterska, efter ett år när man en generell nivå där man kan arbeta självständigt, stegen går sedan via specialistsjuksköterska till universitetssjuksköterska där avancerad nivå fyra är en kliniskt erfaren disputerad sköterska. Lönepåslag sker mellan de olika trappstegen. Analys görs hur många sköterskor med olika kompetens som behövs, exempelvis i öppenvård behöver 70 procent vara specialister, inom slutenvården är det svårare att rekrytera specialistsjuksköterskor, målet är 50 procent.

ORO FÖR SPLITTRAD CANCERVÅRD

Representanter för onkologin, Magnus Lagerlund, Elisabeth Karlsson, Martin Erlanson samt Johan Ahlgren har tidigare uttryckt sin oro för att splittra cancer vården. SOF vill se en riskanalys om uppsplittring av onkologin, men även se över hur man kan hjälpa till att bevara specialiteten.

Harald Blegen vidhöll att kunskapsinhämning är en utmaning, och att kompetensutvecklingsprogram för vårdpersonal inklusive läkare bör finnas samt en specialitetsansvarig läkare som också är chef. En konsekvens kan vara att den breda onkologikompetensen försvinner på längre sikt med uppdelning av onkologin. ST-chefens/studierektors uppdrag är att kunna målen samt optimera utbildningsprogrammet och randningar. Vid rekrytering av ST-läkare läggs vikt vid intresse av utbild-

ning och deltagande i forskningsprojekt och en professor är med i rekryteringsprocessen. Det bristande förtroende för ledningen som uttryckts i medarbetarenkät kan bero på brister i kommunikation och dialog med medarbetarna, enligt Harald Blegen. Det är dock ett stort intresse för tjänster i patient-områdesgrupperna. Sammanfattningsvis är arbetet med NKS en orolig och rolig process där den viktigaste framgångsfaktorn är att man har medarbetarna med sig!

Gunilla Gunnarsson besökte sitt sista SOF-möte i egenskap av RCC-samordnare och presenterade lite blandat från RCC i samverkan.

Sjukvårdsminister Gabriel Wikström bjuder under våren in till rådslag om framtidens cancervård för att förbereda sig för en framtid med fler cancerdrabbade: ”Vad är viktigt för cancer vården på övergripande nivå efter 2018?” Synpunkter kan skickas till s.framtidenscancerward@regeringskansliet.se eller framföras under tisdagen på Almedalsveckan.

NIVÅSTRUKTURERINGEN FORTSÄTTER

Övrigt som påverkar cancer vården är att utredningen om den högspecialiserade vården ska redovisas den 15 juni. Arbetsprocesser för att nivåstrukturera den högspecialiserade vården ska tas fram och sakkunniggrupper kommer att få uppdrag att föreslå vilka sjukdomsgrupper som ska utgöra högspecialiserad vård. Onkologin fortsätter med nivåstrukturering inom cancerområdet parallellt och har uppdrag av regeringen för detta. Samarbete med SKL och kunskapsstyrningsgrupper pågår, hur få till förbättringar med kunskapsstöd som exempelvis vårdprogram och kvalitetsregister? Sofia Wallströms utredning om följsamhet till nationella kunskapsstöd blir klar i juni.

Fortsatt satsning på standardiserad vårdförlopp (SVF) där 18 är igång och ytterligare tio ska införas under 2017, bland annat analcancer, cervix-endometrie cancer, sarkom, thyroidea och på urologisidan njurcancer, penis- och testikelcancer. Max fem nya SVF tas fram under 2017, bland annat vulvacancer, GEP-NET samt buksarkom.

Målet är att 70 procent av alla nya cancerfall ska ingå i SVF och att 80



Tack Örebro för den här gången – nästa år är det Jönköping som står som SOF-arrangör!

procent ska klara ledderna år 2020. Sedan augusti 2015 har 55 885 patienter ingått i SVF. Under senhösten 2016 har drygt 5 000 patienter per månad utretts varav 2 000 startat cancerbehandling. I oktober kommer resultat för första halvan av 2017.

Arbetet med nivåstrukturer har i vår fokus på uppföljning. Viktigt att de som arbetar regionalt eller nationellt uppger sina bisysslor och fyller i en jävsdeklaration på SKL-blankett.

I januari startade nationella vårduppgifter för anal-, vulvacancer, HIPEC, extremitetsperfusion samt matstrupskirurgi och under våren kommer beslut om två nationella vårdenheter för gallvägstumörer, pankreascancer och retroperitonealkörtelutrymning vid testiscancer.

Registret Cancerstudier i Sverige är en databas under RCC med 127 studier inlagda. Arbetssättet Cancerportal är nedlagt då det inte riktigt lett till vad som var tänkt, det vill säga bättre samarbete med industrin, men ett pilotprojekt kring lungcancer ska fortsätta. Rapporter från SKL/RCC om canceröverenskommelse, barncancervård samt rehabilitering vid cancer i bäckenet

samt samordning vid cervixcancerscreening har utkommit under 2016.

VIKTIGT FÖLJA UPP LÄKEMEDELSANVÄNDNING

Freddi Levin, onkolog i Jönköping samt ordförande i NAC, nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel, tillsatt av RCC i samverkan, höll SOF-mötets sista föredrag om ”Läkemedel inom cancer – ordning eller oordning?”

NACs uppdrag är att efter ett godkännande vara delaktig i läkemedlens hälsoekonomiska värdering samt förhandling/upphandling. NAC avger ett yttrande till NT-rådet (nya terapier) som sedan ger en slutlig rekommendation. Alla landsting har förbundit sig att följa dessa rekommendationer.

Om det blir en nej-rekommendation för ett godkänt läkemedel blir det besvärligt för både doktor och patient. Läkemedelsverket bedömer enbart risk/nytta för ett nytt preparat och NT-rådet bestämmer om det är värt priset. Riksdagens etiska plattform styr och kostnadseffektivitetsprincipen är viktig. Ibland kan ett nej bli ett ja efter förhandling med industrin.

Övriga frågor som diskuteras inom NAC är indikationsglidning och off label-användning, klinisk relevans samt ojämn användning av läkemedel över landet. Man ser även att vissa läkemedel utan rekommendation börjat användas, exempelvis Tagrisso, vilket försvårar eventuella förhandlingar med industrin.

Fokus framöver blir uppföljning av läkemedelsanvändning i register för ökad effektivitet och jämlik tillgång av läkemedel över landet. En modul för läkemedel kommer att användas i INCA för alla diagnoser samt anpassas till de patientöversikter som redan finns. <http://inca.disken.se/cancer/patientoversikt/laekemedel>

Mötet avslutades med presentation av onkologernas enkätsvar om vad vi önskar att industrin bidrar med för att säkerställa en kunskapsdriven vård. Balanserad information med styrkor och svagheter om nya läkemedel samt nya rön om gamla läkemedel, utbildningar och stöd av forskning önskades.

Per Nodbrant, verksamhetschef i Jönköping, presenterade stad och planer för SOF 2018 – det är alltså Jönköping som gäller!

ANN CHARLOTTE DREIFALDT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, USÖ, ÖREBRO, ANN-CHARLOTTE.DREIFALDT@REGIONOREBROLAN.SE





NEXAVAR® (sorafenib)

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

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

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

Levercellscancer: Nexavar är avsett för behandling av patienter med levercellscancer.

Njurcellscancer: Nexavar är avsett för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

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

NEXAVAR® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. Rx. F. Indikationer: NEXAVAR är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. NEXAVAR är även avsett för behandling av differentierad tyreoideacancer som är refraktär mot behandling med radioaktivt jod. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna av NEXAVAR är hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erythrodysestesi), hypertoni, diarré, illamående, kräkningar, obstipation, blödningar, fatigue, smärta, feber, hudutslag, alopeci, viktnedgång, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemi och hypokalcemi. De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedels-

inducerad hepatit, blödning och hypertensiv kris. **Varningar:** NEXAVAR kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Vid behandling av tyreoideacancer bör nyttan för den enskilda patienten noggrant bedömas med hänsyn tagen till tumörstorlek, sjukdomssymtom och progression. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Datum för senaste översyn av SPC:** November 2014. För prisuppgift samt övrig information se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.MKT.08.2015.1744



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

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter



PROSTATACANCER- CENTRUM

– navet i framtidens prostatacancersjukvård

– framstegen kräver *avancerad samverkan och fler kliniska studier*

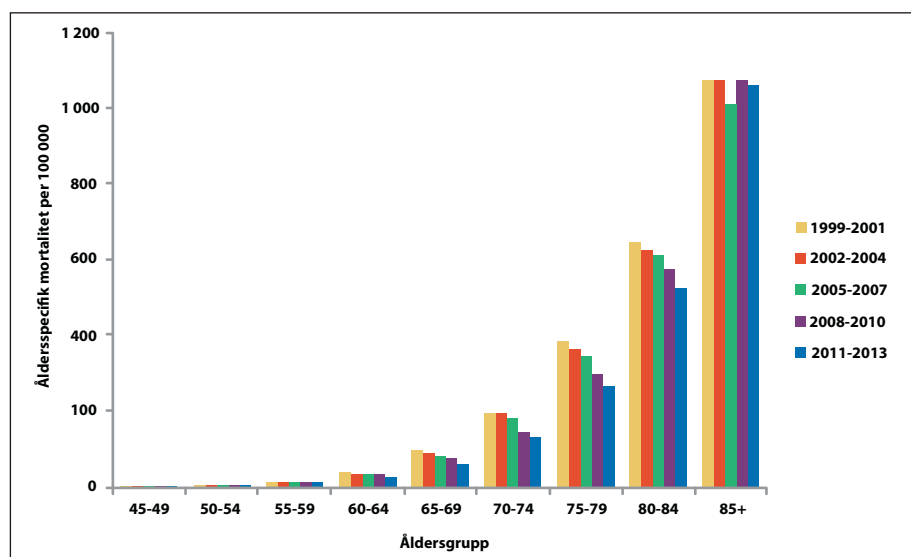
Prostatacancersjukvården är inne i en omvälvande fas. Allt mer avancerad diagnostik och behandling kräver nu specialiserad multidisciplinär och multiprofessionell samverkan. Här ges en översikt av utvecklingen av prostatacancersjukvården och förslag på hur den skulle kunna organiseras inom ramen för ett nätverk av specialiserade prostatacancercentrum (PCC).

Fram till 1990-talet var det förhållandevis lätt att utreda och behandla män med prostatacancer. Tumörerna var stora och lätta att palpera och som behandling fanns inte mycket mer att erbjuda än kirurgisk kastration och östrogen för att lindra symtomen. Situationen förändrades dramatiskt när blodprovet PSA började användas i början av 1990-talet. Under en tioårsperiod fördubblades antalet nya fall i Sverige till omkring 10 000 per år och antalet män som opererades eller strålbehandlades tiofaldigades. Tidigare diagnos och förbättrad behandling har minskat dödligheten (Figur 1). Trots detta dör fortfarande lika

många män av prostatacancer, omkring 2 400 per år, eftersom antalet äldre män i befolkningen har ökat.

UTVECKLING AV DIAGNOSTIKEN

Dagens praxis att ta systematiska prostatabiopsier hos män med förhöjda PSA-värden har lett till utbredd överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelselös prostatacancer. Samtidigt missas uppemot hälften av de potentiellt allvarliga cancerarna¹. Multiparametrisk magnetkamerateografi (mpMRT) håller nu på att revolutionera prostatacancerdiagnostiken. Genom att enbart rikta biopsier mot



Figur 1: Åldersstandardiserad dödlighet i prostatacancer per 100 000 invånare i Sverige i olika åldersgrupper. Källa: Socialstyrelsen.

de områden som ser cancermisstänkta ut på MRT, kan man både diagnostisera fler allvarliga tumörer och minska överdiagnostiken^{2,3}. I England är mpMRT av prostata rutin för stora patientgrupper sedan 2014, men i Sverige är det först i år som det nationella vårdprogrammet för fram mpMRT och riktade biopsier som ett betydande inslag i prostatacancerdiagnostiken. Vårdprogrammet betonar vikten av rätt

”I England är mpMRT av prostata rutin för stora patientgrupper sedan 2014, men i Sverige är det först i år som det nationella vårdprogrammet för fram mpMRT och riktade biopsier som ett betydande inslag i prostatacancerdiagnostiken.”

utrustning, hög kompetens och nära samarbete mellan radiolog, urolog och uropatolog.

SCREENING OCH ORGANISERAD PSA-TESTNING

Screening med PSA-prov kan minska dödligheten i prostatacancer minst lika mycket som screening med mamмоgrafi minskar dödligheten i bröstcancer, men leder samtidigt till betydande överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelselös cancer^{4,5}. Sjukvårdsmyndigheter världen över avråder därför från allmän screening för prostatacancer, men trots detta PSA-testas de flesta svenska män. Den osystematiska PSA-testningen förbrukar mycket stora resurser, men är inte särskilt effektiv⁶. Socialstyrelsen rekommenderar därför sedan 2014 att landstingen utvärderar organiserad testning av män som efter information om PSA-testningens fördelar och nackdelar väljer att låta testa sig. Ett par regioner är på planeringsstadiet, men ännu har inget projekt påbörjats.

De senaste årens forskning har lett fram till nya blodprov och algoritmer som kan ”sortera bort” en del män som trots förhöjda PSA-värden har låg risk för allvarlig prostatacancer^{7,9}. Stora populationsbaserade studier pågår i Göteborg och i Stockholm för att utvärdera screening med mpMRT och riktade biopsier istället för de traditionella systematiska biopsierna. Mycket talar för att screening med kompletterande blodprov och bildiagnostik både ger mindre överdiagnostik och bättre effekt än screening som baseras på PSA-prov och systematiska biopsier.

SÅ BEHANDLAS ICKE METASTASERAD PC

Kuratativt syftande behandling av prostatacancer samlas på allt färre händer. Kirurgin kräver lång erfarenhet och hög operationsvolym för att goda onkologiska och funktionella

resultat ska kunna uppnås¹⁰. Strålbehandlingen har blivit allt mer tekniskt avancerad och kräver därför precis som kirurgi specialkompetens och lång erfarenhet¹¹.

Allt fler män med en liten högt differentierad prostatacancer följs med aktiv monitorering, med sikte på att ge kurativt syftande behandling endast om man senare påvisar en allvarlig cancer. Från och med i år anger det nationella vårdprogrammet att mpMRT och riktade biopsier bör utföras inför aktiv monitorering, för att minska risken för att en allvarlig cancer missas. Inom några år kommer sannolikt även uppföljningen av denna stora patientgrupp att baseras på mpMRT och riktade biopsier istället för på upprepade systematiska biopsier.

För många män är såväl kirurgi, extern strålbehandling och brakyterapi som aktiv monitorering rimliga valmöjligheter. Behandlingsvalet baseras på cancers grad och utbredning, samt på mannens urinvägsfunktion, tarmfunktion och egna preferenser. Att lotsa en man till den för just honom bästa behandlingen är en svår konst. Det nationella vårdprogrammet anger att mannen ska få träffa både en prostatacancerkirurg och en strålbehandlande onkolog. Kontaktsjuksköterskan är en viktig fast punkt under den ofta svåra tiden fram till behandlingsbeslutet och för den efterföljande uppföljningen och rehabiliteringen.

NYA LÄKEMEDEL MOT SPRIDD SJUKDOM

År 2004 registrerades docetaxel, ett intravenöst cytostatikum, för behandling av kastrationsresistent metastaserad prostatacancer. De senaste åren har en testosteronsynteshämmare (abirateron), en androgenreceptorblockerare (enzalutamid), en radionukleid (radium-223) och ytterligare ett cytostatikum (cabazitaxel) tillkommit. Fler nya behandlingar förväntas inom kort. År 2015 flyttades docetaxel fram till första linjens behandling av spridd prostatacancer, efter att två stora randomiserade studier visat att detta dramatiskt förlänger överlevnaden¹². Medianöverlevnaden för män med metastaserad prostatacancer har under de senaste tio åren ökat från två till omkring fem år. Behandlingsframstegen har lett till att vården av män med metastaserad prostatacancer blir allt mer komplicerad och till att behovet av uro-onkologer ökat kraftigt.

REHABILITERINGEN VIKTIG

På senare år har betydelsen av tidigt insatt rehabilitering av personer med cancer lyfts fram. Förutom allmän psykosocial rehabilitering behöver de flesta män med prostatacancer och deras partner specifik rehabilitering av sexuell funktion; många behöver även rehabilitering av blåsfunktion och tarmfunktion. Tyvärr saknas idag på de flesta svenska sjukhus såväl kompetens som resurser för att erbjuda rehabilitering enligt riktlinjerna i det nationella vårdprogrammet.

FÖR FÅ PATIENTER I KLINISKA STUDIER

Trots att prostatacancersjukvården är inne i en omvälvande utveckling är det en anmärkningsvärt liten andel av prostatacancerpatienterna som deltar i klinisk forskning. Det finns ett stort behov av prospektiva multicenterstudier och



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

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

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

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03. Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmastaser och inga kända visceral metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar. Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesis som är förknippade

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.04.2017.2748



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

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

••• prostatacancer

kvalitetsprojekt om bland annat organiserad PSA-testning, diagnostiska algoritmer, mpMRT, aktiv monitorering, kurativt syftande behandling, nya behandlingar av metastaserad prostatacancer och livskvalitet.

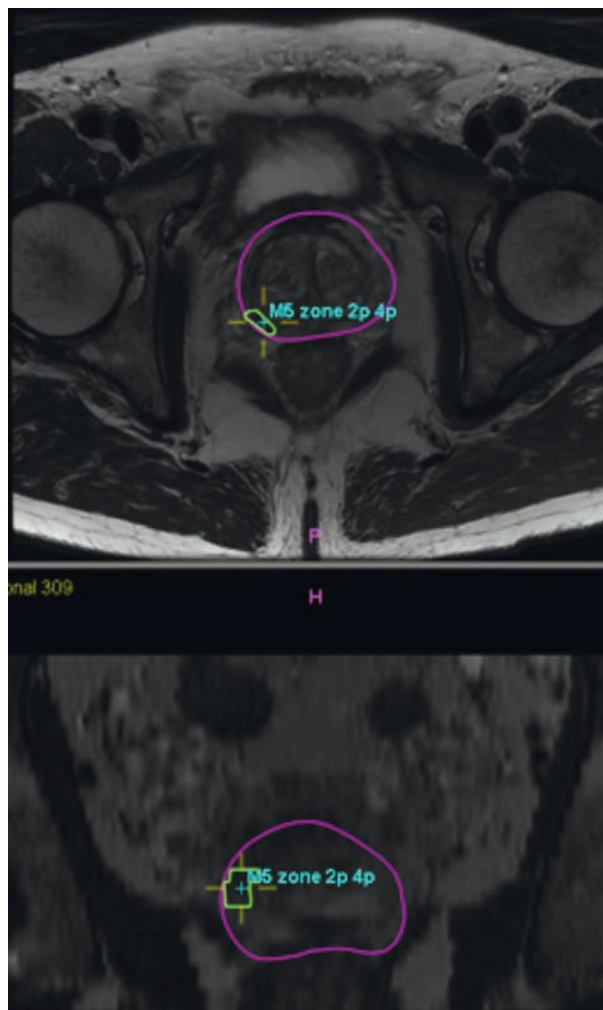
”Mycket talar för att screening med kompletterande blodprov och bilddiagnostik både ger mindre överdiagnostik och bättre effekt än screening som baseras på PSA-prov och systematiska biopsier.”

BRÖSTCANCERSJUKVÅRDEN EN FÖREBILD

Dagens patienter har rätt att förvänta sig att sjukvården i enlighet med det nationella vårdprogrammet, med dokumenterat hög kvalitet och korta ledtider ska kunna:

- diagnostisera allvarlig prostatacancer med hög sensitivitet,
- i görligaste mån undvika överdiagnostik av kliniskt betydelselös cancer,
- erbjuda män med icke metastaserad prostatacancer en individanpassad behandling som kombinerar god chans till bot med minsta möjliga risk för biverkningar,
- rehabilitera män med prostatacancer så att kroppsliga och psykiska besvär minimeras,
- effektivt kombinera de olika systemiska behandlingarna för spridd prostatacancer,
- snabbt lindra symtom hos patienter med obotlig prostatacancer, samt
- erbjuda deltagande i klinisk forskning.

Dessvärre kan vi sällan uppfylla dessa förväntningar. För att nå det nationella vårdprogrammets högt ställda mål behöver vi stärka multidisciplinärt samarbete och specialiserad kompetensutveckling. Bröstcancersjukvården kan stå som förebild: multidisciplinära bröstcancerenheter är nu vanliga vid såväl svenska som utländska sjukhus. Sådana bröstcancerenheter kan vara viktigare än screening för att minska dödligheten i bröstcancer¹³. På ett liknande sätt skulle PCC kunna skapa förutsättningar för en effektiv, multidisciplinär prostatacancersjukvård.



Figur 2: Modern prostatacancerdiagnostik. Magnetkamerabilder i två plan med en tumör inritad i gult. Biopsierna kan med hjälp av dessa bilder riktas specifikt mot tumören.

PCC I ETT INTERNATIONELLT PERSPEKTIV

År 2015 publicerades en uppdatering av de europeiska riktlinjerna för struktur och process vid PCC¹⁴. Samtidigt bildades ett nätverk för europeiska PCC¹⁴. Vid Haukelands universitetssjukhus i Bergen har man nyligen skapat ett väl fungerande PCC med högklassig utrustning, god struktur för multiprofessionellt och multidisciplinärt samarbete, sammanhållna och snabba vårdförlopp, kontinuerlig kvalitetskontroll, forskning, patientutbildning, samt välutvecklad samverkan med primärvården och med den lokala patientorganisationen¹⁵. Världens troligen bästa centrum för kirurgisk behandling av prostatacancer är Martinikliniken i Hamburg (www.martini-klinik.de). De har nått sin position genom noggrann kvalitetskontroll och strukturerad återkoppling till kirurgerna¹⁶.

VISION OM REGIONALA NÄTVERK AV PCC

Den vision av framtidens svenska prostatacancersjukvård som vi presenterar här baseras på en artikel om PCC som publicerades i Läkartidningen i februari i år¹⁷. Centralt för konceptet PCC är att samla öppenvården i gemensamma lokaler för alla engagerade yrkesgrupper: urologer, onkolo-

ger, kontaktsjuksköterskor, forskningssjuksköterskor, uroterapeuter, kuratorer och sekreterare, gärna även specialiserade radiologer och patologer. Gemensamma lokaler främjar samarbete, underlättar kontakter om patienterna, gör vården mer effektiv och skapar trygghet för patienterna. Många medarbetare vid ett PCC har en del av sin arbetstid inom andra verksamheter. En urolog kan till exempel arbeta halvtid vid PCC och halvtid med annan urologi. Ett PCC bör ha en chef med mandat att fatta beslut om verksamheten.

I Läkartidningen förespråkades två typer av PCC: dels centrum för diagnostik, utredning, uppföljning och medicinsk behandling, dels centrum där även kurativ behandling ges. Bara ett fåtal PCC i en region bör utföra kurativt syftande behandling. Diagnostik och aktiv monitorering, samt behandling och uppföljning av män med metastaserad prostatacancer måste däremot ske vid många PCC i varje region. Detta innebär att uro-onkologin behöver växa och decentraliseras. Samtliga PCC bör vara engagerade i forskning, utveckling och utbildning.

Verksamheten vid samtliga PCC i en region bör samordnas. Organisationen av enskilda PCC och av de regionala nätverken behöver se olika ut i olika delar av landet, beroende på de lokala och regionala förutsättningarna. Kvalitetskontroll med fortlöpande utvärdering och utveckling av medarbetarnas kompetens och av organisatoriska aspekter behöver ske på lokal, regional och nationell nivå.

”Centralt för konceptet PCC är att samla öppenvården i gemensamma lokaler för alla engagerade yrkesgrupper: urologer, onkologer, kontaktsjuksköterskor, forskningssjuksköterskor, uroterapeuter, kuratorer och sekreterare, gärna även specialiserade radiologer och patologer.”

VISION AV VERKSAMHETEN VID FRAMTIDA PCC

Utredning av män med förhöjda PSA-värden baseras i en ökande omfattning på kompletterande blodprov, datorbaserade algoritmer och mpMRT med riktade biopsier. Cancerbeskedet ges ofta av en kontaktsjuksköterska, men om det brådskar med behandling får mannen samtidigt även träffa en urolog eller en onkolog. Mannen får muntlig och skriftlig information om de olika behandlingarna, om aktuella kliniska studier och om den lokala patientföreningen. Patientföreningen erbjuder kontakt med andra män som

själva har en liknande form av prostatacancer. Innan mannen lämnar mottagningen får han reda på om och i så fall när han ska göra kompletterande bilddiagnostik och om handläggningen ska diskuteras på en multidisciplinär konferens. Om kurativt syftande behandling kan vara aktuell får han ett återbesök för att tillsammans med sin kontaktsjuksköterska träffa både en prostatacancerkirurg och en strålbehandlande onkolog. Inför detta besök har hans sexuella funktion, blåsfunktion och tarmfunktion utretts, så att man kan välja den behandling som ger minst risk för biverkningar. Mannen behåller samma kontaktsjuksköterska oberoende av vilken behandling han får. Rehabiliteringen påbörjas redan före behandlingen enligt en individuell rehabiliteringsplan. Den organiseras av kontaktsjuksköterskan, som kan förmedla kontakt med kurator, sexolog, uroterapeut, urolog och tarmspecialist.

Resultaten av samtliga operationer och strålbehandlingar registreras och återkopplas regelbundet till de behandlande läkarna. Patientrapporterade utfallsmått (PROM och PREM) är en självklar del av kvalitetsutvecklingen och resultaten vid alla PCC publiceras öppet av det Nationella prostatacancerregistret (www.npcr.se).

Omhändertagandet av män med metastaserad prostatacancer är multiprofessionellt och sker i nära samarbete med enheter för palliativ vård. Patientansvarig läkare är en uro-onkolog. Samtliga patienter registreras i Patientöversikt prostatacancer (se OiS nr 2, 2017). Dess grafiska framställning av symtom, undersökningar, provresultat och behandlingar underlättar mottagningsbesöken. Den är också ett värdefullt hjälpmedel för lokal, regional och nationell kvalitetskontroll, samt för forskning.

KAN VISIONERNA BLI VERKLIGHET?

Vi tror att centrumbildningar av den modell som vi har skisserat här skulle förbättra omhändertagandet av män med misstänkt eller konstaterad prostatacancer och ge goda förutsättningar för fortsatt utveckling av prostatacancersjukvården. Planering för att införa PCC pågår redan vid några svenska sjukhus. Förhoppningsvis kan det första svenska PCC invigas under nästa år. Att organisera om den omfattande och komplexa prostatacancersjukvården så att den i hela Sverige liknar vår vision är kanske inte möjligt. Men med ökande erfarenheter från olika organisationsformer för PPC och av olika regionala nätverk kan framtidens prostatacancersjukvård successivt finna sin rätta form.

DÄRFÖR SKA PCC INRÄTTAS

- Utredning, behandling och rehabilitering av män med prostatacancer kräver numera nära samarbete mellan flera olika yrkesgrupper inom flera specialiteter.
- Dagens tekniskt avancerade diagnostik och behandling av prostatacancer kräver subspecialisering och stora patientvolymer för att hålla hög kvalitet och vara kostnadseffektiv.
- Att samla olika yrkesgrupper och specialister i gemensamma lokaler främjar samarbete och skapar trygghet för patienterna.

••• prostatacancer

• Även forskning, utveckling och undervisning gynnas av att patienter och specialiserad personal samlas under samma tak.

REFERENSER

1. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al., Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 2017.
2. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al., Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2015.
3. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al., Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*, 2015. 313: 390-7.
4. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al., Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 725-32.
5. Bretthauer M and Kalager M, Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *Br J Surg*, 2013. 100: 55-65.
6. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al., Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol*, 2014.
7. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al., The risk-based STHLM3 Model improves prostate cancer testing in men 50-69 years. *Lancet Oncol*, 2015. XXX: ZZZ.
8. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al., Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
9. de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al., Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*, 2015. 194: 65-72.
10. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, et al., A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2013. 64: 786-98.
11. Zaorsky NG, Harrison AS, Trabulsi EJ, et al., Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Nat Rev Urol*, 2013. 10: 565-79.
12. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al., Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 243-56.
13. Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al., Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*, 2010. 363: 1203-10.
14. Valdagni R, Van Poppel H, Aitchison M, et al., Prostate Cancer Unit Initiative in Europe: A position paper by the European School of Oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015. 95: 133-43.
15. Selnaes AG, Tverrfaglig og effektivt prostatasenter. *Profo-Nytt*, 2016. 12: 10-12.
16. Schlomm T, Huland H, and Graefen M, Improving outcome of surgical procedures is not possible without adequate quality measurement. *Eur Urol*, 2014. 65: 1017-9.
17. Bratt O, Ahlgren G, Börjedahl AC, et al., Prostatacancercentrum: Navet i framtidens prostatacancersjukvård - En vision i linje med det nationella vårdprogrammets riktlinjer. *Läkartidningen*, Nummer 5 2017.

OLA BRATT, DOCENT I UROLOGI VID LUNDS UNIVERSITET
OCH PROSTATACANKIRURG VID CAMBRIDGE
UNIVERSITY HOSPITALS, ENGLAND,
OLA.BRATT@MED.LU.SE



CHRISTINA HANSSON, LEG SJUKSKÖTERSKA, VERKSAMHETSOMRÅDE UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG.
ORDFÖRANDE I DEN REGIONALA OMVÅRDNADSGRUPPEN FÖR PROSTATACANCER I VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN,
CHRISTINA.L.HANSSON@VGREGION.SE

INGELA FRANCK LISSBRANT, MED DR, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE ONKOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
GÖTEBORG. REGIONAL PROCESSÄGARE PROSTATACANCER I VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN,
INGELA.FRANCK.LISSBRANT@ONCOLOGY.GU.SE

INGE NILSSON, PROSTATACANCERPATIENT, ORDFÖRANDE I PROLIV VÄST,
INGE@INTRIS.SE

SOFIA NORDGREN, LEG SJUKSKÖTERSKA, UROLOGIMOTTAGNINGEN, UDDEVALLA SJUKHUS.
ORDFÖRANDE I DEN REGIONALA OMVÅRDNADSGRUPPEN FÖR PROSTATACANCER I VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN,
SOFIA.NORDGREN@VGREGION.SE

JOHAN STRANNE, DOCENT, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
GÖTEBORG. REGIONAL PROCESSÄGARE PROSTATACANCER I VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN,
JOHAN.STRANNE@VGREGION.SE

Jävsdeklaration: Med undantag för IN arbetar författarna inom prostatacancersjukvård. I övrigt inga jäv för den aktuella artikeln.

Karolinska Hematology Seminar XV

Rånäs slott 7–8 september 2017

2017 arrangeras Karolinska Hematology Seminar för femtonde gången.

Seminarieriet är ett tvådagarsmöte med syfte att erbjuda State of the Art föreläsningar av internationellt ledande experter på utvalda hematologiska områden.

Föreläsningarna följs av intressanta diskussioner och erfarenhetsutbyten mellan deltagare och föreläsare.

Välkomna!

PROGRAM

Thursday September 7

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome
Magnus Björkholm, Sweden.

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, acute lymphoblastic leukemia and immune checkpoint blockade

10.30-12.00 Indolent lymphomas: an update
Tim Illidge, UK.

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Acute lymphoblastic leukemia: an update
Nicola Gökbuget, Germany.

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies: an update
Philippe Armand, USA.

16.10-16.30 Coffee
Special topic

16.30-18.00 Physiology and Medicine in Space
Dag Linnarsson, Sweden.

19.30 Dinner

Friday September 8

State-of-the-art lectures on myeloproliferative neoplasms, infections in the immunocompromised host, and allogeneic transplantation in hematology

08.30-09.50 Myeloproliferative neoplasms: an update
Jean-Jacques Kiladjian, France.

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Infections in the immunocompromised host: new diagnostic and therapeutic developments
Georg Maschmeyer, Germany.

11.20-11.40 Coffee

11.40-13.00 The role of allogeneic transplantation in hematology: an update
Jan Cornelissen, The Netherlands.

13.00 End of seminar and lunch

Seminarieriet äger rum i internatform och platsen är Rånäs slott utanför Rimbo. Obligatorisk deltagaravgift är 2.300 kronor (exkl moms).

I enlighet med överenskommelsen mellan SKL och Lif avser avgiften logi (1.850 kronor) och måltider.

Karolinska Hematology Seminar vänder sig till dig som är kliniskt verksam inom hematologi eller onkologi.

Du anmäler dig på www.delegia.com/hematology2017 senast den 8 augusti.

Välkommen hälsar
Magnus Björkholm

Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna



**Karolinska
Institutet**

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se (Lipus-nr: 20170031)



Seminarieriet genomförs med
stöd av



10th Nordic

HER2 —STATE OF THE ART SYMPOSIUM

AT SCANDIC CONTINENTAL
STOCKHOLM
OCTOBER 6
2017

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

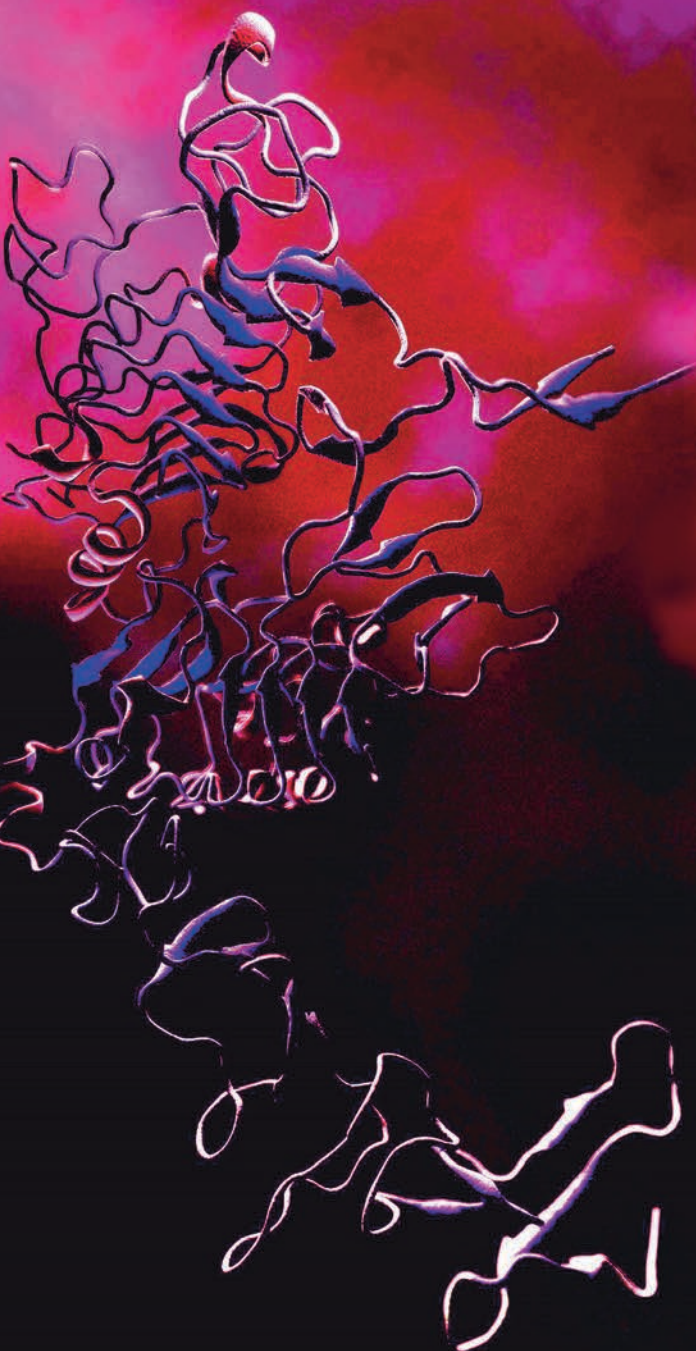
WELCOME

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

Sincerely,

Professor Jonas Bergh
Stockholm

Professor Mårten Fernö
Lund



PROGRAM

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

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

Registration

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

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

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

This symposium is supported by Roche.

Det handlar om tid.



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

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

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

 **Vargatef**[®]
nintedanib

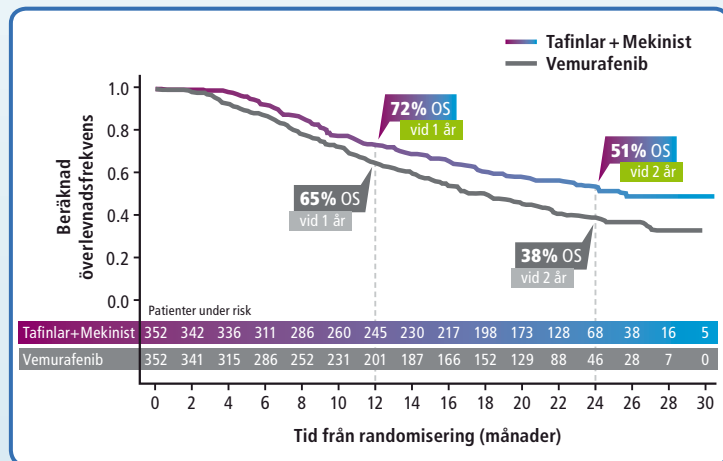
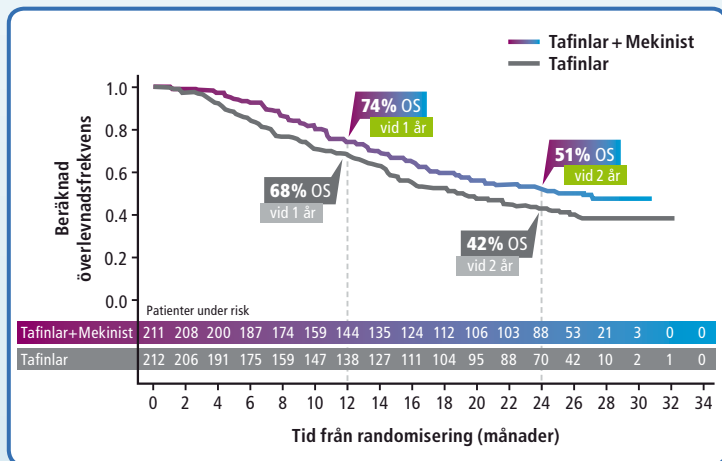
Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrex (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-09-24.

Mekinist® (trametinib) Rx, EF, ATC-kod: L01XE25

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrex (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

Referenser: 1. Adapted from Long GV, et al. Lancet. Published online ahead of print May 31, 2015. 2. Adapted from Tafinlar Summary of Product Characteristics; 2015. 3. Tafinlar produktresumé 2015-09-24. 4. Updated OS analysis COMBI-v, adapted from Caroline Robert oral presentation ECCO 2015.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.