

Tema

**Fokus på behandling av
cancer prostatae**

fra s. 6

14 år ved “roret” i NBCG

s. 26

Kliniske studier

fra s. 50

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening | • 2016

Årgang 14



Bristol-Myers Squibb er ledende innenfor immunonkologi.



Hva om du kunne bruke kroppens eget immunsystem for å bekjempe kreft? Bristol-Myers Squibb forsker på måter å gjøre dette mulig.

Immunonkologi er et felt som utvikler seg raskt, med store mengder forskning rundt hvordan man kan bruke kroppens eget immunforsvar i kampen mot kreft. Etter hvert som vår forståelse øker om hvordan kreft påvirker immunsystemet og potensialet som ligger i immunonkologi, motiveres vi til å fortsette vårt massive forskningsprogram. Vi i Bristol-Myers Squibb har forpliktet oss til å forske frem og utvikle ny innovativ behandling som kan hjelpe pasienter i deres kamp mot kreftsykdom.

For å finne ut mer om immunonkologi og vår forskning, besøk www.immunonkologi.no



LEADING THE WAY.

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening



REDAKTØR
Stephanie B. Geisler,
Spesialist i onkologi, Bærum Sykehus
T: 48045098 / stephanie.b.geisler@gmail.com

René van Helvoirt
Spesialist i onkologi, Sørlandet sykehus
rene.helvoirt@sshf.no

Eva Hofslø
Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital,
førstemanuensis NTNU
eva.hofslø@stolav.no / eva.hofslø@ntnu.no

REDAKSJONSMEDLEMMER
Gabor Liposits
gabor.liposits@gmail.com

Kaveh Halland Rashidi
T: 980 74 331
kaveh.hallan.rashidi@legeforeningen.no

STYRET I NORSK ONKOLOGISK FORENING
Stein Sundstrøm, leder St. Olavs hospital (Helse Midt)
Anne Turid Bjørnevik, Haukeland, HUS (Helse Vest)
Arne Berg, Drammen (Helse Sørøst)
Thomas Kilvær, UNN (Helse Nord)
Andreas Stensvold, OUS (Helse Sørøst)

SPECIALITETSKOMITÉEN I ONKOLOGI
Ingvild Mjaaland, SUS
Jarle Karlsen, St. Olavs hospital
Olav Yri, AHUS
Olav Toai Duc Nguyen, (YLF representant), HUS
Thomas Kilvær, (YLF representant), UNN
Nina Kongshaug, St. Olavs hospital
Stephanie Geisler, Bærum Sykehus
Andreas Stensvold, SØF

ÆRESMEDLEMMER
Prof. Herman Høst
Prof. Sophie Dorothea Fosså
Prof. Olav Dahl
Prof. Olbjørn Klepp
Prof. Stein Olav Kvaløy
Prof. Erik Wist
Prof. Øyvind Bruland
Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986

Antall medlemmer: 528

Innlegg besendt elektronisk i word-format
til Stephanie Geisler

LAYOUT, PRODUKSJON OG ANNONSESALG
DRD DM, Reklame & Design AS
Pilestredet 75D, 0354 Oslo
post@drd.no
tlf. 22 59 90 97

Innhold

Redaktørens spalte	5
Klinikk	
Kurativ strålebehandling ved prostatacancer	6
Kirurgisk behandling av prostatakraft	12
Behandling av metastatisk prostatacancer	18
Fjorten år ved roret i Norsk Bryst Cancer Gruppen (NBCG)	26
Nytt fra Sarkomgruppa på OUS-Radiumhospitalet	36
Dagpost-basert multidisciplinær tilbud for pasienter med høygradig gliom	40
Forskning og disputaser	
Norwegian Clinical Research Infrastructure Network (NorCRIN)	46
PRADA-Hjertestudie hos brystkreftpasienter	50
PETEMAC Studien	54
Pasientsikkerhet og kreft	58
Disputas I. M. Løes	62
Disputas M. Thronæs	66
Disputas Å. Flobak	67
Utdanning, møter og konferanser	
Møterapport: OnkoLis 2016	70
Estro kurs, London 2015	71
Rapport: ASCO GI 2016	72
ASCO årsmøtet 2016	76
Rapport: ASCO	80
Noen tanker om ord og fremtiden til leger	84
Reisebrev, intervjuer og bokanmeldelser	
Reisebrev fra Afrika	88
Bokanmeldelse: When Breath Becomes Air	91
Intervju: Jan Boris Stene – onkolog og krimforfatter	94
DIPS Arena	98

Forsidebildet: "Seilbåtene"
Tatt av: Jürgen Geisler.

OPPDATERT HANDLINGSPROGRAM:



EGFR-hemmere anbefales som 1. linje-behandling av MCR RAS wt pasienter!

**ERBITUX®
CETUXIMAB**

- **erbitux® har vist 33 måneders overlevelse i kombinasjon med FOLFIRI (FIRE-3)²**
- **erbitux® har vist mer enn 7 måneders lengre overlevelse enn avastin (bevacizumab) + FOLFIRI (FIRE-3)²**
- **erbitux® har vist mer enn 8 måneders overlevelse i kombinasjon med FOLFIRI enn FOLFIRI alene (crystal)³**

Referanser:
1. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-i-tykktarm-og-endetarm>
2. Heinemann V, et al. *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label. The lancet oncology. 2014;15(10):1065-1075*
3. Van Cutsem E, et al. *Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment and RAS Mutations in Colorectal J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):692-700. doi: 0.1200/JCO.2014.59.4812. Epub 2015 Jan 20.*



Erbixux «Merck»
Antineoplastisk middel.
ATC-nr.: L01X C06
INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 5 mg/ml: 1 ml inneholder: Cetuximab 5 mg, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Erbixux er indisert til behandling av pasienter med RAS villtype metastaserende kolorektalkreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Kan brukes i kombinasjon med irinotecan, som førstelinjebehandling i kombinasjon med FOLFIRI, og som monoterapi ved irinotecanintoleranse når behandling med oksaliplatin og irinotecan har sviklet. Erbixux er indisert til behandling av pasienter med plateepitelkreft i hode- og halsregionen. Kan brukes i kombinasjon med stråleterapi av lokalsvært sykdom, og i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi av tilbakevendende og/eller metastaserende sykdom. **Dosering:** Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske midler. Nøye overvåking under infusjonen og i minst 1 time etter avsluttet infusjon. Utstyr til gjenoppliving må være tilgjengelig. Premedisinering med antihistamin og/eller kortikosteroid anbefales før infusjon. Administreres 1 gang i uken. Initialdose 400 mg cetuximab/m². Påfølgende ukentlige doser er hver på 250 mg/m². **Kolorektalkreft:** Ved metastaserende kolorektalkreft brukes cetuximab i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi. RAS-villtype (KRAS og NRAS) status må være bestemt før oppstart av behandling. Mutasjonsstatus bør fastslås av et erfarent laboratorium som benytter en validert testmetode for påvisning av KRAS- og NRAS-mutasjoner (ekson 2, 3 og 4). For dosering eller anbefalinger mht. dosejustering av samtidig kjemoterapi, se preparatomtale for disse legemidlene. De må ikke administreres tidligere enn 1 time etter avsluttet cetuximabinfusjon. Behandling med cetuximab bør fortsette inntil progresjon av underliggende sykdom. **Plateepitelkreft i hode- og halsregionen:** Det anbefales å starte cetuximabbehandling 1 uke før strålebehandling og fortsette til strålebehandlingen er over. Ved tilbakevendende og/eller metastaserende plateepitelkreft i hode- og halsregionen, brukes cetuximab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi, etterfulgt av cetuximab som vedlikeholdsterapi inntil sykdomsprogresjon. Kjemoterapi må ikke administreres tidligere enn 1 time etter avsluttet cetuximabinfusjon. **Spesielle pasientgrupper: Barn og ungdom < 18 år:** Ingen erfaring, skal ikke brukes. **Elldre:** Ikke behov for dosejustering hos eldre, men begrenset erfaring hos pasienter > 75 år. **Tilbeholdning:** Se pakningsvedlegget for korrekt bruk og håndtering. Må ikke blandes med andre legemidler. Separat infusjonslinje skal benyttes. **Administrering:** Gis i.v. med infusjonspumpe, drypp eller sprøytepumpe. Anbefalt infusjonstid for initialdosen er 120 minutter. Anbefalt infusjonstid for påfølgende ukentlige doser er 60 minutter. Infusjonshastigheten må ikke overstige 10 mg/minutt. **Kontraindikasjoner:** Kjente allergiske overfølsomhetsreaksjoner for cetuximab (grad 3 eller 4, NCI-CTC). Kombinering med oksaliplatinbasert kjemoterapi er kontraindisert hos pasienter med mutert eller ukjent RAS-status. Kontraindikasjoner for samtidig kjemoterapi eller strålebehandling må tas i betraktning. **Forsiktighetsregler:** Ved mild eller moderat infusjonsrelatert reaksjon, kan infusjonshastigheten reduseres. Lav infusjonshastighet anbefales ved alle påfølgende infusjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner er rapportert. Symptomene opptrer vanligvis i løpet av den første infusjonen og inntil 1 time etter avsluttet infusjon, men kan også forekomme etter flere timer eller ved påfølgende infusjoner. Pasienten bør informeres om dette, og om at lege bør kontaktes om dette skjer. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner krever umiddelbar og varig stans av behandlingen, og akuttbehandling kan være nødvendig. Vær spesielt oppmerksom ved redusert allmenntilstand og samtidig hjerte-lungesykdom. Det er rapportert tilfeller av interstiell lungesykdom, der størstedelen av pasienter var fra den japanske populasjonen. Ved diagnostisert interstiell lungesykdom må cetuximabbehandling avbrytes og egnet behandling igangsettes. Hudreaksjoner er svært vanlige, og behandlingsavbrudd eller seponering kan være påkrevet. Ifølge retningslinjer for klinisk praksis bør profylaktisk bruk av orale tetrasykliner (6-8 uker) og lokal påføring av 1% hydrokortisonkrem med fuktighetskrem vurderes. Middels sterke eller sterke lokale kortikosteroider eller orale tetrasykliner er brukt i behandling av hudreaksjoner. Ved alvorlig hudreaksjon (grad 3) må behandling med cetuximab avbrytes. Den kan kun gjenopptas hvis reaksjonen har gått tilbake til grad 2. Hvis den alvorlige hudreaksjonen oppsto for første gang, kan behandlingen gjenopptas uten doseendring. Hvis alvorlige hudreaksjoner oppstår for 2. og 3. gang, må behandlingen igjen avbrytes og kun gjenopptas med en lavere dose (200 mg/m² etter 2. forekomst og 150 mg/m² etter 3. forekomst) hvis reaksjonen har gått tilbake til grad 2. Hvis alvorlige hudreaksjoner oppstår for 4. gang eller ikke går tilbake til grad 2 når behandlingen avbrytes, må behandlingen seponeres permanent. Progresivt synkende magnesiumnivåer i serum forekommer ofte, og kan føre til alvorlig hypomagnesiemi. Tilstanden er reversibel etter seponering av cetuximab. I tillegg kan hypokalsemi og, som en følge av diaré, hypokalsemi utvikles. Det anbefales at elektrolyttverdier i serum måles før, og deretter regelmessig under cetuximabbehandling. Elektrolytttilførsel anbefales etter behov. Økt risiko for alvorlig nøytropeni i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi, hvilket kan føre til påfølgende infeksjonsskade komplikasjoner som febril nøytropeni, pneumoni eller sepsis. Nøye overvåking anbefales, spesielt ved hudskader, soppinkesjoner eller diaré som kan fremme forekomsten av infeksjoner. Økt frekvens av alvorlige og noen ganger dødelige kardiovaskulære hendelser og behandlingsfremkalt dødsfall er sett ved behandling av ikke-småcellet lungekreft, skivastet cellegliom i hode- og halsregionen og kolorektalt karsinom. I noen studier er det sett en assosiasjon med eller 26-8 år eller allmenntilstand. Når cetuximab forskrives skal pasientens kardiovaskulære status og allmenntilstand og samtidig administrering av kardiotoksiske midler, som fluoropyrimidiner, tas i betraktning. Pasienter som opplever tegn og symptomer som kan tyde på en akutt eller forverret keratitt (øyeinfeksjon, økt tåreutskillelse (lakrimasjon), overfølsomhet for lys, uskarpt syn, øyesmerter og/eller rød øye), bør straks henvendes til øylege. Dersom diagnose på ulcerer keratitt bekreftes, bør behandling med cetuximab avbrytes eller seponeres. Dersom keratitt blir diagnostisert, bør fordelene og ulemper ved fortsatt behandling vurderes nøye. Cetuximab bør brukes med forsiktighet ved tidligere keratitt, ulcerer keratitt eller svært tørre øyne. Bruk av kontaktlinser kan også føre til keratitt og ulcerasjon. Cetuximab skal ikke brukes til behandling av kolorektale kreftpasienter som har tumorer med RAS-mutasjoner eller hos de hvor RAS tumorstatus er ukjent. Resultater fra kliniske studier viser en negativ nytte-/risikobalanse i tumorer med RAS-mutasjoner. Hos disse pasientene ble spesielt negative effekter på progresjonsskri over

levelse (PFS) og total overlevelse (OS) sett når cetuximab ble gitt som tillegg til FOLFOLX. Det er også rapportert om lignende funn når cetuximab er gitt som tillegg til capecitabin og oksaliplatin (XELOX) i kombinasjon med bevacizumab (CAIRO2). Det ble imidlertid ikke påvist positive effekter på PFS eller OS hos pasienter med KRAS villtype-tumorer. I denne studien helsetilstand hos pasienter med adekvat nyre- og leverfunksjon er hittil undersøkt (serumkreatinin og bilirubin $\leq 1.5 \times$ og transaminaser $\leq 5 \times$ øvre grense for normalområdet). Cetuximab er ikke undersøkt hos pasienter hvor ett eller flere av følgende laboratorieparametere viser: Hemoglobin < 9 g/dl, leukocyter $< 3 \times 10^9$ /liter, nøytrofile $< 1.5 \times 10^9$ /liter, trombocyter $< 100 \times 10^9$ /liter. Det er begrenset erfaring med bruk av cetuximab i kombinasjon med strålebehandling ved kolorektalkreft. Sikkerhet og effekt av cetuximab er ikke fastlagt hos barn. **Interaksjoner:** I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi kan frekvensen av alvorlig leukopeni eller alvorlig nøytropeni være forhøyet, og følgelig kan dette føre til en høyere forekomst av infeksjonsskade komplikasjoner som febril nøytropeni, pneumoni og sepsis sammenlignet med platinumbasert kjemoterapi alene. Kombinering med fluoropyrimidiner som infusjon har gitt økt forekomst av iskemisk hjertesykdom, myokardinfarkt og kongestiv hjertesvikt, samt hånd-fot-syndrom (palmar-platar erytrodysestesi), sammenlignet med infusjon med fluoropyrimidiner alene. I kombinasjon med XELOX kan frekvensen av alvorlig diaré øke. Sikkerhetsprofilen til cetuximab påvirkes ikke av irinotecan eller omvendt. Ytterligere interaksjonsstudier er ikke utført. **Graviditet, amning og fertilitet:** Tilstrekkelige data ikke tilgjengelig. **Graviditet:** EGFR er involvert i fosterutviklingen. Begrensette observasjoner hos dyr indikerer overgang av cetuximab via placenta, og det er vist at andre IgG1-antistoffer krysser placenta-barrieren. Det er ikke sett teratogenisitet i dyreforsøk. Det er imidlertid observert økt, doseavhengig aborthyppighet. Preparatet skal kun gis under graviditet eller til kvinner som ikke bruker adekvate prevensjonsmidler, dersom den potensielle fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Amning frarådes under behandlingen og i 2 måneder etter siste dose. **Bivirkninger:** Svært vanlige (2/100): Hud: Hudreaksjoner kan utvikles hos >80%, og opptrer hovedsakelig som et akuttbegynnelses utslutt og/eller, mindre hyppig, som kløe, tør hud, avflassing, hypertrofiske eller negleforandringer (f.eks. paronyki). Omrent 15% av hudreaksjonene er alvorlige, inkl. isolerte tilfeller av hudnekrose. De fleste hudreaksjonene utvikles i løpet av de første 3 behandlingsukene. Dersom anbefalte dosejusteringer følges, forsvinner hudreaksjonene vanligvis over tid etter avsluttet behandling, uten å gi varig skade. Lever/galle: Økning i leverenzymene (ASAT, ALAT, AP). Stoffskifteforstyrrelser: Hypomagnesiemi. Øvrige: Milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner med symptomer som feber, frostanfall, svimmelhet eller dyspné som oppstår i nær tilnærmelse tilknytning til 1. cetuximabinfusjon, er svært vanlig. Soppinkesjon, noen ganger alvorlig og som kan føre til epistakse. Vanlige (2/100 til <1/10): Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Neurologiske: Hodepine. Stoffskifteforstyrrelser: Dehydrering, spesielt som en følge av diaré eller soppinkesjon. Hypokalsemi, anoreksi, som kan føre til vektapp. Øvrige: Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå, i sjeldne tilfeller med dødelig utgang. Disse utvikler seg vanligvis i løpet av eller innen 1 time etter 1. cetuximabinfusjon, men kan oppstå etter flere timer eller i forbindelse med påfølgende infusjoner. Selv om underliggende mekanisme er ukjent, kan noen av disse reaksjonene ha anafylaktoid/anafylaktisk karakter og kan inkl. symptomer som bronkospasme, urticaria, økning eller senkning av blodtrykket, bevisstvedet eller sjokk. I sjeldne tilfeller er det observert angina pectoris, myokardinfarkt eller hjertestans. **Utmattelse:** Øye: Konjunktivitt. **Milde vanlige (2/1000 til <1/100):** Hjerte/kar: Dyp venetrombose. Lufteveier: Lungeemboli, interstiell lungesykdom. Øye: Blefaritt, keratitt. **Svært sjeldne (<1/10000), ukjent:** Hud: Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse. Hudskader induert av cetuximab kan predisponere pasienter for superinfeksjoner (f.eks. med S. aureus), og kan gi senere komplikasjoner, f.eks. cellulitt, erysipelas, potensielt med dødelig utgang. **Staphylococcal scalded skin syndrom (SSSS)** eller sepsis. Neurologiske: Aseptisk meningitt. Øvrige: I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi kan frekvensen av alvorlig leukopeni eller alvorlig nøytropeni være forhøyet, og følgelig kan dette føre til en høyere forekomst av infeksjonsskade komplikasjoner som febril nøytropeni, pneumoni og sepsis sammenlignet med platinumbasert kjemoterapi alene. Kombinering med fluoropyrimidiner som infusjon har gitt økt forekomst av iskemisk hjertesykdom, myokardinfarkt og kongestiv hjertesvikt samt hånd-fot-syndrom (palmar-platar erytrodysestesi) sammenlignet med infusjon med fluoropyrimidiner. I kombinasjon med lokal strålebehandling av hode- og nakke-regionen forekommer bivirkninger typisk for strålebehandling (som soppinkesjon, stråledermatitt, dysfagi eller leukopeni, hovedsakelig som lymfocytopeni). Alvorlig akutt stråledermatitt og soppinkesjon er rapportert. Sene strålebehandlingrelaterte hendelser forekommer litt hyppigere hos pasienter behandlet med stråling i kombinasjon med cetuximab, i forhold til de som får strålebehandling alene. **Overdosering/Forgiftning:** Det er begrenset erfaring med enkeltdoser >400 mg/m² og med ukentlig administrering av doser >250 mg/m². Se Giftinformasjonens anbefalinger L01X C06 side 2. **Egenskaper: Klassifisering:** Monoklonalt IgG1-antistoff fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. **Virkningsmekanisme:** Cetuximab binder til EGFR med en affinitet som er ca. 5-10 ganger høyere enn for endogene ligander. Binding av endogene EGFR-ligander blokkerer, og reseptorfunksjonen hemmes. Internaliseringen av EGFR indueres. Dette kan gi nedregulering av EGFR. Cetuximab styrer cellemidert cytostatisitet (ADCC), hemmer proliferasjon og inducerer apoptose hos humane tumoreller som uttrykker EGFR både in vitro og in vivo. Tumorens neovaskularisering og metastaserer reduseres. **Absorpsjon:** C_{max} er 185±55 µg/ml. Serumkonsentrasjon av cetuximab når stabil nivå etter 3 uker med cetuximab monoterapi. **Fordeling:** Distribusjonsvolum etter initialdose på 400 mg/m² tilsvarende omtrent det vaskulære rom (2,9 liter/m², fra 1.5-6.2 liter/m²). Halveringstid: 70-100 timer. Gjennomsnittlig clearance 0,022 liter/time/m². Doseavhengig farmakokinetikk ved ukentlige doser 5-500 mg/m². **Opplavering og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Bør brukes umiddelbart etter tilagning. Oppbevaringstiden bør ikke overstige 24 timer ved 2-8°C hvis ikke fortyrningen er utført under strenge aseptiske forhold. **Pakninger og priser: 20 ml** (netto) kr 2122,80. **100 ml** (netto) kr 10443,10

Sist endret: 17.01.2014

Kjære kolleger!

Her kommer årets første Onkonytt. I denne utgaven har vi fokus på cancer prostatae, en sykdom som rammer over 5000 norske menn hvert år, hvor mulighetene for så vel systemisk som lokal-behandling, har endret seg betydelig de siste årene. Vi håper at dere vil finne innleggene nyttige og informative. Erik Wist har overlevert stafettspinnen som leder for NBCG og ser i sin artikkel tilbake på 14 år ”ved roret”. Vi ønsker å takke ham for innsatsen han har gjort for å forbedre behandlingen av norske brystkreftpasienter! Innlegget finnes også elektronisk på NBCG sine sider (http://nbcg.no/content/text_2e1aa290-e0ec-4369-ba5d-2e16b9d7ec380/1458072273357/_14_r_ved_roret_norsk_bryst_cancer_gruppe_erik_wist.pdf). I tillegg har vi denne gangen mange innlegg skrevet av mottagere av reisestipend fra NOF. Endringer i regelverket, som gjelder for samarbeid mellom leger og den farmasøytiske industrien for flere år tilbake, fører til at færre norske onkologer reiser på internasjonale kongresser. Takket være NOF, og ikke minst også annonseinntektene fra Onkonytt, har flere av dere fått tildelt reisestipend for å kunne delta på kurs og møter. Vi vil gjerne takke alle som har skrevet for Onkonytt denne gangen! På denne måten sørger dere også

for at det ”blir friske penger i kassen”, slik at andre kollegaer kan søke om støtte til kongressdeltagelse. Samtidig har vi i redaksjonen lyst til å påpeke at Onkonytt lever av at det skrives bidrag. Vi har forståelse for at hverdagene er travle, men hvis Onkonytt skal bestå, er vi avhengige av deres støtte – ved at dere skriver innlegg til Onkonytt! Vi har valgt å ta med ett innlegg fra DIPS ASA som beskriver deres nye satsning ”DIPS ARENA”. Vi vil oppfordre alle som bruker DIPS til å komme med forslag til forbedring av programmet. Det finnes også andre elektroniske journalløsninger, og i Helse Midt- Norge er det igangsatt et stort prosjekt som nå jobber med å utvikle/ bestille et nytt system (Helseplattformen : <https://helse-midt.no/vart-oppdrag/prosjekter/ehelse/helseplattformenaspx>). For de av dere som ikke har funnet ut hva som skal bli årets sommerlektyre har vi også to bokaanbefalinger! Vi har fått i oppdrag å hilse fra NOF styret som kommer med eget innlegg og tilbakeblikk på 2016 i andre Onkonytt heftet til høsten. Da gjenstår det bare å ønske dere en riktig god sommer og på gjensyn til høsten!

Hilsen,

Redaksjonen i Onkonytt



Stephanie Geisler
(Redaktør)



René van Helvoirt
(Redaktør)



Eva Hofslil
(Redaktør)



Gabor Liposits
(Redaksjonsmedlem)



Kaveh Halland Rashidi
(Redaksjonsmedlem)

Kurativ strålebehandling ved prostatacancer



Wolfgang Lilleby og Arne Solberg

Av Wolfgang Lilleby¹ og Arne Solberg²

¹ Overlege dr.med., Kreftklinikk, OUS-Radiumhospitalet, Oslo

² Overlege Ph.d., Avdelingssjef-leger, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim

Epidemiologi

Hvert år diagnostiseres om lag 5000 nye tilfeller og det dør cirka 1000 menn årlig av prostatacancer (PCa) i Norge. Det store flertallet av disse diagnostiseres med sykdommen i potensielt kurabelt stadium, og nesten 42.000 nordmenn lever med påvist prostatacancer [1].

Kurativ strålebehandling mot primærtumor

Strålebehandling med kurativ hensikt (radikal stråleterapi) kan tilbys til pasienter med lokalisert og lokalavansert PCa. Radikal strålebehandling kan gis med ekstern teknikk, som brachyterapi eller ved å kombinere disse teknikkene. Ekstern stråleterapi foregår poliklinisk, vanligvis gis mellom 37-39 fraksjoner á 2Gy (konvensjonell fraksjonering) over en periode på ca. åtte uker. Behandlingstiden ved kombinasjon av brachyterapi og ekstern strålebehandling er noe kortere (syv uker).

Risiko for tilbakefall etter radikal stråleterapi er relatert til primærtumors utbredelse (T-stadium), prostata-spesifikt antigen (PSA) nivå i serum og histopatologisk tumor grad (Gleason skår). Basert på disse faktorene klassifiseres pasientene i tre prognostiske risikogrupper ([2] tabell 1). Denne risikostratifiseringen kan ha betydning for størrelse av bestrålt tumor- og friskevvolum, stråledose, teknikk og varighet av endokrin tilleggsbehandling.

Lav doserate brachyterapi (LDR-BT) i monoterapi med implantasjon av permanente korrrekkevide strålekilder (Jod-125 «seeds») i prostata praktiseres i de fleste vestlige land for lokaliserte svulster, men er ikke tilgjengelig i Norge. Høy dose-rate brachyterapi (HDR-BT) med kortvarig implantasjon av strålekilde (iridium-192) etterfulgt av ekstern strålebehandling mot prostata, vesikula seminalis og eventuelt bekkenlymfeknuter er tilgjengelig ved OUS-Radiumhospitalet i Norge for pasienter i intermediær og høy risikogruppe.

Ytterligere teknologiske nyvinninger som intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT)/ Volumetric Arc Therapy (VMAT), markørrettet bildestyrt behandling (IGRT) og kombinasjoner av disse har fått utbredt anvendelse (Tabell 1). Så langt er imidlertid fordelene ved disse teknikkene ikke godt dokumentert i randomiserte studier.

Ekstern stråleterapi

Dose-effekt forhold

Det har aldri vært gjennomført en direkte sammenligning av kirurgi mot strålebehandling. Internasjonale og nasjonale retningslinjer anbefaler radikal stråleterapi ved lokalisert PCa og lokalavansert PCa på lik linje med radikal prostatektomi [3;4]. Flere randomiserte studier dokumenterer imidlertid at kombinert radikal ekstern strålebehandling med totaldose 70Gy og hormonbehandling, s. k. androgen deprivasjonsterapi

(ADT), gir bedre totaloverlevelse enn hormonbehandling alene hos pasienter i intermediær- og høy risikogruppe [5-8].

Videre foreligger flere studier som indikerer nytte av doseeskalert ekstern strålebehandling (total stråledose > 74Gy) til pasienter i intermediær- og høyrisiko gruppen. Redusert andel med biopsiverifisert residualtumor som følge av doseeskalering ble påvist allerede på 1990-tallet [9]. Dette dose-respons forholdet ble senere verifisert i form av redusert biokjemisk residiv som følge av doseeskalert ekstern strålebehandling i flere randomiserte studier [10-12]. En av disse studiene indikerer også bedret overlevelse [13]. Metaanalyse med individuelle pasientdata fra disse studiene bekrefter reduksjon av residiv, men påviser ikke effekt på overlevelse som følge av doseeskalering [14]. Bivirkningene av doseeskalert behandling er imidlertid akseptable, og i Norge gis vanligvis totaldose tilsvarende ca. 78Gy med konvensjonell fraksjonering ved ekstern strålebehandling i intermediær- og høy risikogruppe.

Høydoserate Brachyterapi

Ved HDR-BT utnytter man optimal geometri i henhold til invers avstandsloven i kvadrat for dosefall, og strålefysiske isodosekunnskap i behandlingen av menn med PCa. Denne teknikken åpner derfor for å gi høy dose mot tumor og samtidig spare friske strukturer (urethra, rektum, nerver). Det avsettes på kort tid

høye akkumulerte stråledoser (radiation accumulation dose, RAD) som kan være gunstig ved behandling av svulster med en lav alfa/beta ratio. Dessuten kan en forkortet strålebehandlingstid (seks til syv uker) bidra til å motvirke repopulasjon, noe som antagelig er undervurdert ved PCa [15]. Pasienter med stort kjertelvolum behandles med 3-6 måneder neo-adjuvant ADT for «downsizing» av målvolumet.

Ulempen med HDR-BT er narkose, enten profololrus eller spinalanestesi, og noen relative kontraindikasjoner (prostatavolum >60cc, TUR-P kavitet, trangt bekken (pubis arc interference). Monoterapi HDR-BT anses som utprøvende ved lokalisert PCa, men det foreligger oppløftende resultater hos egne enkeltpasienter og i større utenlandske serier [16]. HDR-BT monoterapi kan også være et godt alternativ ved absolutte eller relative kontraindikasjoner mot ekstern bestråling, eksempelvis hos pasienter med inflammatoriske tarmlidelser eller ved tidligere strålebehandling mot bekkenregionen.

Hypofraksjonert ekstern strålebehandling Selv om bivirkningene gjennomgående er akseptable ses en økning i strålerelaterte bivirkninger ved stråledoser større enn 74 Gy gitt med 2 Gy fraksjoner. Det foregår en intens debatt om hypofraksjonering (biologisk tilsvarende eller høyere totaldose gitt med høyere fraksjonsdose over kortere tid) er mer egnet for prostatacancer enn det som betraktes som dagens standard (2 Gy fraksjoner) fordi flere studier indikerer at alfa/beta-ratio for PCa er lav (1.5 Gy) [17]. I så fall forventer man at en høyere fraksjonsdose vil være gunstig med tanke på stråleeffekt og langtidsskader. Det pågår flere randomiserte studier [18;19], men man må avvente langtidresultater både hva gjelder effekt på overlevelse og bivirkninger før man kan trygt anbefale hypofraksjonering som standardbehandling.

For mer presis stråleavsetting implanteres ofte gullkorn i prostata. Disse «kornene» kan framstilles under feltkontrollavbildning, Cone-beam CT. Det testes ut nye metoder med GPS-lignende «tracking og gating» systemer eller transperineal ultralyd (Clarity) som framstiller prostata under hele stråleseansen. Slike metoder vil øke presisjon i selve strålebehandlingen og gi mulighet

Tabell 1. Risiko-stratifisering			
Risikogruppe	PSA	GS	cT-stage
Lav	< 10 ng/ml	≤ 6	≤ T2a
Intermediær	>10 and < 20 ng/ml	7	T2b
Høy	> 20 ng/ml	8-10	≥ T2c

Lavrisiko: Alle prognostiske kriterier til stede 5 års biokjemisk kontroll rate 90%.
Intermediær risiko: Minimum ett kriterium til stede 5 års biokjemisk kontrollrate 80% .
Høyrisiko: Minimum ett kriterium til stede 5 års biokjemisk kontrollrate 70%.

for ekstrem hypofraksjonering (>5Gy per fraksjon, bilde).

Toksitet

Ekstern stråleterapi

Konformal strålebehandling med moderne CT-basert doseplanlegging har vist bedre langtidsutfall og mindre toksisitet enn konvensjonell fire-felt boksteknikk [20]. Akutte strålebivirkninger oppstår underveis og mot slutten av behandlingen. Plagene kan vedvare noen uker, men er oftest selv-limiterende. Disse akutte strålereaksjoner rammer først og fremst raskt prolifererende vev, altså mucosa i rektum og urinveier. Symptombildet domineres av sårhet i endetarmen og rundt anus samt dysuri og pollakisuri. Enkelte pasienter utvikler urinretensjon.

Tenesmer og diare indikerer stråleskade i tynntarm, hyppig avføringstrang taler for affeksjon av øvre rektum. Videre indikerer frisk rektalblødning skade av rektumslimhinnen, og skade av analkanal/ sphinkter kan gi fekal inkontinens. Symptomer på senskader kan melde seg flere år etter strålebehandlingen med urinlekkasje, urinretensjon og potenssvikt. Varige plager fra rektum etter radikal strålebehandling (kronisk stråleproktitt) forekommer hos 5-10% [21]. Pasienter med makroskopisk hematuri eller blødning fra rektum bør henvises raskt til utredning med cystoskopi eller rektoskopi, ikke minst for å utelukke annen alvorlig årsak til blødningen. Som tiltak mot stråleproktitt og/eller cystitt kan hyperbar oksygenbehandling i trykkammer vurderes [22;23]. Kronisk stråleindusert rektalblødning kan behandles med argonlaser koagulasjon[24].

Sekundærcancer er en sjelden men fryktet strålerelatert senbivirkning. I en Canadisk populasjonsbasert cohort-studie av nær

18000 menn behandlet med radikal prostatektomi eller EBRT fant man signifikat økt risiko for blære- rectum- og lungecancer hos bestrålte pasienter [25].

Ekstern hypofraksjonert behandling

Publiserte tall fra flere studiesenter tyder på at hypofraksjonert stråleterapi øker både akutte moderate bivirkninger [26] og gastrointestinale problemer ved lengre oppfølging [27] sammenlignet med bestråling med konvensjonell fraksjonsdose. Dette dreier seg stort sett om menn behandlet for lokalisert PCa i lav eller intermediær risikogruppe, og man må avvente resultat av pågående studier før men konkluderer vedrørende senbivirkninger av hypofraksjonert ekstern strålebehandling for lokalisert og lokalavansert PCa [28].

Brachyterapi

Det rapporteres om få langtidsbivirkninger etter LDR-BT når det gjelder ereksjonsevne og urin inkontinens [29;30] sammenlignet med ekstern strålebehandling med bruk av IMRT. En annen studie rapporterte grad 2 bivirkninger fra endetarm hos 1.4% av pasientene etter LDR-BT mot 5.1% etter ekstern bestråling [31] men høyere andel grad 2 akutte bivirkninger fra urinveiene i LDR-BT gruppen (15.6% vs. 4.3%).

Norske erfaringer vedrørende langtidsbivirkninger ved HDR-BT peker i samme retning [32;33]. Det ses få grad 2 senbivirkninger både fra endetarmen (7%) og urinveiene (9.5%) ved bruk av HDR-BT som boostteknikk kombinert med konformal ekstern strålebehandling (50 Gy/25 fraksjoner).

En hollandsk studie av sekundærcancer cancer i urinblære og rektum hos prostatacancer pasienter behandlet med LDR-BT og radikal prostatektomi viste ingen forskjell i insidens mellom



Tiden vil vise om kjemoterapi og nyere medikamenter som brukes ved metastatisk PCa har en plass som adjuvans til kurativt rettet lokalbehandling

behandlingsgruppene. Studiepopulasjonen hadde heller ikke høyere insidens av blære- eller rektumcancer enn den generelle befolkningen [34].

Bestråling av regionale lymfeknuter *Bekkenfelt pN0/cN0*

Den optimale behandlingen av pasienter med lokalavansert PCa (T3-T4 tumor, Gleason skår 8-10, PSA over 20ng/mL, pN0-cN0M0) er omdiskutert [35;36]. Høyrisikogruppen er heterogen, og en stor andel av pasienter med flere høyrisikokriterier har okkulte metastaser. I flere av de randomiste studier som ligger til grunn for dagens praksis (radikal strålebehandling kombinert med langvarig ADT) ble det gitt profylaktisk bestråling mot bekkenlymfeknutene rutinemessig (< 50Gy) til pasienter i høy risikogruppe [37]. Nyttten av slik behandling er imidlertid ikke entydig dokumentert i randomiserte studier, og det er følgelig ikke konsensus om kriterier for når bekkenlymfeknutebestråling bør gis.

Bekkenfelt pN1/cN1

Internasjonale retningslinjer betrakter adjuvant ADT som standard behandling hos pasienter som får påvist regional lymfeknutespredning (pN1) i forbindelse med RP. Dette begrunnes med påvist bedret totaloverlevelse i en randomisert studie [38]. Det er uavklart om denne gruppen og pasienter med klinisk påvist regional spredning (cN1) har nytte av lokoregional strålebehandling. Anbefalingene trekker imidlertid i retning av at kurativ intendert behandling bør tilbys selekterte pasienter med lang forventet levetid [39]. I materiale fra Radiumhospitalet så man gunstige resultater for menn med mindre enn tre positive bekkenglandler (prostata-spesifikk overlevelse på 92% etter 5år), men det beskrives også langvarig nedsatt livskvalitet pga. fatigue (Lilleby et al. Acta Oncologica i press). En potensielt kurativ tilnærmingen hos pasienter med regionale lymfeknutemetastaser må være multimodal i form av radikal prostektomi eller kurativ strålebehandling rettet mot primærtumor, og bekkenlymfeknutebestråling i kombinasjon med langvarig ADT (*http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/*).

Ved bekkenlymfeknutebestråling vil tradisjonell 3-4 feltsteknikk («boksteknikk») innebære betydelig strålebelastning på tynntarmen. Moderne teknikker som IMRT/VMAT reduserer dette problemet vesentlig (Figur 1) og bør forutsetningsvis benyttes. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) har utarbeidet atlas med konsensusbaserte forslag til målvolumsinntegning ved en rekke kreftsykdommer, inkludert PCa. Anbefalingene er utarbeidet av høyt kompetente fagfolk innen stråleterapi kan være til stor nytte, eksempelvis hos pasienter som skal ha strålebehandling mot regionale bekkenlymfeknuter (<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>).

Adjuvant og salvage strålebehandling etter radikal prostatektomi

Det foreligger tre randomiserte studier som indikerer nytte av adjuvant stråleterapi mot prostatalosjen (60-64Gy) ved lokalavansert (pT3) og/eller margin positiv (R1) tumor etter radikal prostatektomi i form av redusert andel residiv og bedret biokjemisk progresjonsfri overlevelse [40;41]. Studien med lengst oppfølging viser også en forlenget totaloverlevelse i favør av adjuvant stråleterapi [40]. Imidlertid vil en stor andel pasienter med R1 og/eller pT3 tumor og negativ postoperativ PSA ikke få residiv (forhold 8:1). En alternativ strategi er derfor ekspektans og salvage stråleterapi ved biokjemisk residiv før PSA overstiger 0,5 [42]. Inntil 50% av pasientene vil da være uten biokjemisk progresjon 6 år etter salvage strålebehandling. I disse retrospektive studiene ble stråledose < 66Gy benyttet. Andre retrospektive studier indikerer at det foreligger et dose-respons forhold også ved salvage strålebehandling og at totaldose 70 Gy gir færre residiv [43], men dette er omdiskutert. Det foreligger imidlertid ikke prospektive randomiserte studier som dokumenterer bedret totaloverlevelse som følge av salvage stråleterapi.

Endokrin tilleggsbehandling

Europeiske retningslinjer anbefaler ADT i tillegg til radikal stråleterapi i 4-6 måneder hos pasienter i intermedieær- og

i 2-3 år i høy risikogruppe hos pasienter uten påvist spredning (<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>). Grunnlaget for anbefalingene er flere randomiserte studier som viser bedret totaloverlevelse ved kombinert behandling sammenlignet med strålebehandling alene [37;44]. Behandlingen gis neoadjuvant (2-3 mnd), konkomittant og adjuvant, hvor varigheten av adjuvant behandling bestemmes av risikogruppe. ADT kan gis i form av kjemisk kastrasjon (LHRH-agonist), som perifer androgen-reseptor blokade (anti-androgen) eller som kombinasjoner av disse, total androgen blokade (TAB). Både type ADT og tidspunkt for oppstart varierer i de randomiserte studiene som ligger til grunn for den generelle anbefalingen av endokrin tilleggsbehandling. I klinisk praksis startes ofte kjemisk kastrasjon eller TAB initialt med overgang til anti-androgen behandling der langtidsbehandling er indisert. Kort- og langtidsbivirkningene av ADT er betydelige og inkluderer potenssvikt, metabolsk syndrom, hetetokter, osteoporose, kognitiv svikt, fatigue mm.

Tiden vil vise om kjemoterapi og nyere medikamenter som brukes ved metastatisk PCa har en plass som adjuvans til kurativt rettet lokalbehandling. Muligens vil også mer pasient-tilrettelagt behandling med bruk av mutasjonsanalyse og immun-terapi vil bli en del av den systemiske primærbehandlingen hos menn som mottar radikal strålebehandling for prostatacancer.

Pågående strålestudier for menn med prostatakreft i Norge

- SPCG 15 - Kirurgi eller strålebehandling ved lokal avansert prostatakreft- en åpen randomisert klinisk studie, SPCG15*

Forskningsprosjektet har to hovedmål:

- Undersøke om primær kirurgibehandling gir like god eller bedre overlevelse.
- Undersøke hvilken av primærbehandlingene som påvirker livskvaliteten minst under de 10 første årene etter avsluttet behandling.

Det planlegges inklusjon av 1200 pasienter i løpet av en 3 års periode.

Studien vil ha 90% styrke til å påvise en signifikant forskjell på 2.5-4% antatt at akkumulert prostata-spesifikk dødelighet over 10 år vil ligge på 15% for standard armen (RAD).

- Salvage HDR-BT ved lokalisert tilbakefall etter primær radioterapi (Oslo Universitetssykehus)*

Forskningsprosjektet har to hovedmål:

- Toksisitetsregistrering
- Undersøke om man kan oppnå varig sykdomskontroll ved bruk av HDR-BT.

Det planlegges inklusjon av 50 pasienter.

- RIC-studien (A Randomised two ventre trial on daily cone-beam IGRT vs. Standard weekly orthogonal IGRT in Curative radiotherapy for prostate cancer; St. Olavs Hospital, Ålesund Sykehus)*

Randomisert studie som sammenligner ved 78Gy mot standard margin og matching mot ben ukentlig eller mot små felt gitt med IGRT med daglig match mot gullmarkører. Studien har inkludert ca 250 pasienter.

- Ved Haukeland Universitetssykehus pågår 3 fase II studier / kvalitetsforbedrende protokoller (Svein Inge Helle; personlig meddelelse)*

- Postoperativ strålebehandling hos høyriskopasienter (T3 med ufri margin eller biokjemisk residiv eller TxN1) – Integrert boost VMAT 2-2,4Gy x 25 mot prostataseng og bekkenlymfeknuter (80 av 100 pasienter inkludert)
- Dose-painting* basert på MR funn hos høysrikopasienter – VMAT integrert boost 2.9Gy x 25 mot tumor (MR-definert), 2.4 Gy x 25 mot «normalt prostatavev + basale vesicula seminalis» samt eventuelle metastasesuspekte lymfeknuter, 2 Gy x 25 mot bekkenfelt (100 av 200 inkludert).
- Re-behandling etter tidl. Stråling (MR + biopsiverifisert sykdom) – VMAT 7 Gy x 5 mot MR definert tumor (30 av 40 inkludert)

Referanser:

- Krefregisteret. Krefstatistikk for Norge i 2014. 2013. Ref Type: Report*
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH: Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 1-6-2003;21:2163-2172.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der KT, Wiegel T, Zattoni F: [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. Actas Urol Esp 2011;35:501-514.
- Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer, handlingsprogram for prostatakreft. 2013. Ref Type: Report
- Bolla M, Van TG, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, van der KT, Collette L: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11:1066-1073.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU: Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 20-5-2008;26:2497-2504.
- Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, Cowan R, Kostashuk EC, Anderson J, Swanson G, Parmar MK, Hayter C, Jovic G, Hiltz A, Hetherington J, Sathya J, Barber JB, McKenzie M, El-Sharkawi S, Souhami L, Hardman PD, Chen BE, Warde P: Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol 1-7-2015;33:2143-2150.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/ SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 24-1-2009;373:301-308.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G,

Rosen I: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 1-12-2000;18:3904-3911.

- Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007;8:475-487.
- Kuban DA, Dong L: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Curr Urol Rep 2004;5:197-202.
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV: Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 1-5-2006;24:1990-1996.
- Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A: Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1-4-2011;79:1310-1317.
- Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1-8-2009;74:1405-1418.
- Baumann M, Holscher T, Denham J: Fractionation in prostate cancer--is it time after all? Radiother Oncol 2010;96:1-5.
- Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, Bertermann H: GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2005;74:137-148.
- Fowler JF, Ritter MA, Fenwick JD, Chappell Rf: How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? In regard to Wang et al., IJROBP 2003;55:194-203. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1-10-2003;57:593-595.
- Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van LE, Krol S, van der Toorn PP, de JH, Dirks M, Alemayehu WG, Heijmen B, Incrocci L: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:274-283.

Kirurgisk behandling av prostatakreft

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos menn og nær 5000 nydiagnostiserte årlig i Norge. Med innføring av PSA testing og økende bruk av sofistikerte diagnostiske muligheter med MR og MR fusjonert ultralydveiledete biopsier finner man flere med cancer og ofte på et tidligere stadium enn før. Prostatakreft har et svært variabelt naturlig forløp og det er avgjørende å dele inn pasientene i prognostiske grupper for å tilpasse best mulig individuell terapi. EAU risikostratifisering i lav, intermediær og høyrisiko prostatakreft (PCa) er mest brukt i Norge.

Av Bjørn Brennhovd, overlege urologisk avdeling, OUS Radiumhospitalet

Det er en økende erkjennelse av at det i mange år har vært en betydelig overbehandling av mange lavrisikopasienter som er blitt påført unødig mye bivirkninger av behandling. Samtidig har det vært stor grad av underbehandling av høyrisikopasientene. Utviklingen virker nå å gå i riktig retning med etablering av Multidisiplinære team (MDT møter) på de fleste sykehus hvor behandlingsanbefalinger blir tatt i et større forum og forhåpentlig med et tyngre evidensgrunnlag. Kreftregisteret og nasjonale kvalitetsregistre er også viktige bidrag til kvalitetsheving av behandlingen. Pasienter i lavrisikogruppen regnes som gode kandidater for aktiv overvåkning (AS), men også selekterte pasienter med middels risiko kan følges på denne måten (1). Pasienter i AS følges med PSA-målinger, rebiopsier og i økende grad MR av prostata. Overvåkingen avsluttes med helbredende behandling ved tegn til progresjon av sykdommen. For prostatakreft oppdaget i et tidlig sykdomsstadium finnes det to etablerte terapiformer med helbredende målsetting: radikal prostatektomi (RP) og strålebehandling (RT). Det finnes ingen metodologiske gode randomiserte studier der man har sammenlignet overlevelsen mellom de to behandlingsformene. Tradisjonelt har kirurgi vært førstevalg ved lav og intermediær risikoprofil. Pasienter med høyrisiko PCa har tradisjonelt blitt anbefalt strålebehandling (RT) kombinert med hormonbehandling (ADT) som er vitenskapelig godt forankret (2). De siste årene har det vært en glidning mot økende grad av kirurgi som førstevalg også ved høyrisiko PCa. For å kartlegge effekt av primær kirurgi ved høyrisikopasienter vs. primær RT kombinert med ADT er det nå en pågående åpen randomisert multisenter studie i Norden, SPCG 15. Onkologiske parametre og Quality of life ved de to behandlingsmodalitetene blir evaluert. Andel pasienter som etter

kirurgi får sekundær RT enten adjuvant eller som salvageterapi er økende for høyrisikopasientene og det er behov for å kartlegge bivirkningsprofil etter disse to påfølgende behandlingsmodaliteter. I Norge som ellers i den vestlige verden har det gjennom det siste tiår vært en sterk økning i RP som nå er betydelig vanligere enn RT ved primærbehandling av PCa (6). Denne glidningen i terapivalg mot RP fra RT kan forsvares ut fra noe vitenskapelig evidens; Kun RP har vist overlevelsesgevinst i forhold til Watchful waiting i en prospektiv randomisert studie (3). Tallrike retrospektive studier hvor populasjonsgrupper er forsøkt matchet har vist gevinst av RP i forhold til RT (4,5,7,8). Disse retrospektive studiene har betydelige vitenskapelige svakheter og vel så viktig for skiftet mot det høye volumet av RALP kan nok forklares med flere av de følgende utsagn som ofte blir gjentatt i kirurgiske kretser uten tungt vitenskapelig belegg.

1. Kirurgi og bivirkninger

Kirurgien i Norge utføres nå i 90 % av tilfellene med miniinvasiv teknikk (robotassistert) og i økende grad på høyvolumsentre (Kreftregisteret). Gevinstene av dette i forhold til åpen prostatektomi er dårlig dokumentert i prospektive studier i forhold til onkologiske og funksjonelle resultater. Likevel er det sterke indisier på at dette har ført til en kvalitetsheving og en gevinst for pasientene og ikke bare raskere rekonvalesens (9). Robotassistert laparoskopisk prostatektomi (RALP) øker mulighetene for å gjøre inngrepet mer individuelt tilpasset i forhold til preoperativ guide med multiparameter MR. Teknikken gir bedre visualisering av anatomen i bekkenet og slanke effektive instrumenter hvor tremor kan elimineres bidrar til å utvikle kirurgiske teknikker på en helt ny måte. Selv om alvorlig postprostatektomi - inkontinens med behov for reoperasjon med sphincterprotese eller slynge for noen år siden var 7 % i Norge (10) mener mange at dette tallet nå er lavere med moderne teknikk og høyvolumsentre. Erektile dysfunksjon etter operasjon er fortsatt et stort problem til tross for utvikling av



Opplæring Dobbelkonsoll.

såkalt nervesparende kirurgi men økende fokus på systematisk penil rehabilitering har bedret situasjonen for mange.

2. Kirurgi og lokal kontroll

Post RT - biopsier har vist aktive tumorceller hos ca. 25% av pasientene (11). Selv om ca. 30 % av høyrisk PCa pasienten også har behov for tilleggsbehandling de nærmeste årene etter RP virker det for mange kirurger mer trygt å få lokal kontroll når prostata med vesicula seminalis er fjernet i sin helhet og rektumveggen er blottlagt (8,25). Mange pasienter anfører også at det psykisk er en lettelse å fjerne prostata kirurgisk.

3. Glandeltoilette

Regionalt utvidet glandeltoilette (EPLND) kan gjøres i samme seanse som prostatektomi og mulig har dette en terapeutisk gevinst i tillegg til å være en god stageingprosedyre (12,13,14,15,16,17,18). I EAU guidelines er det nå anbefalt å gjøre utvidet glandeltoilette ved alle høyrisikopasienter og også mange i intermediær risikogruppen.

4. Hormonbehandling kombinert med strålebehandling gir alvorlige bivirkninger

Økt fokus på kardiiovaskulære bivirkninger og redusert livskvalitet av ADT de senere år har gjort at RT kombinert med ADT som primærbehandling har kommet i noe miskreditt. Kirurgi som primærbehandling kan for mange pasienter være kurativt også ved høyrisiko PCa og dermed unngå bruk av ADT (19).

Radikal prostatektomi, utvikling

Interessen for kurativt rettet behandling av prostatakreft tiltok utover på 1990 – tallet. Et økende antall åpne operasjoner som oftest med retropubisk tilgang ble utført på de største sentrene i Norge. Dette ble regnet som avansert og risikabel kirurgi med hyppig behov for blodtransfusjoner. Rundt 2000 – tallet ble det årlig gjort ca. 30 slike åpne retropubiske prostatektomier på Radiumhospitalet. De

Prostatakreft har et svært variabelt naturlig forløp og det er avgjørende å dele inn pasientene i prognostiske grupper for å tilpasse best mulig individuell terapi

siste årene med robotassistert kirurgi har antallet ligget på ca. 250 årlig med samme legestab og samme antall sengeplasser.

I 2000 ble de første resultatene med laparoskopiske prostatektomier presentert i Paris. Dette ble tatt svært godt i mot av det norske fagmiljøet og daværende helseminister Tønne ga grønt lys for en pasientbro til Paris. En norsk urolog fulgte med til Paris og tok med seg teknikken til Oslo og Aker sykehus hvor tilbudet ble etablert. Metoden var imidlertid kjennetegnet av lang læringskurve og lang operasjonstid og fikk aldri noen stor utbredelse. Det store skiftet mot miniinvasiv kirurgi kom med introduksjonen av robotassistert laparoskopisk prostatektomi. Et amerikansk firma hadde utviklet en robot på oppdrag fra forsvarret med tanke på at kirurgene kunne sitte tilbaketrukket og fjernstyre operasjoner av pasienter ved frontlinjene vha en operasjonsrobot. Det viste seg raskt at teknikken med kamera og instrumenter på en robotplattform som fjernstyres via en datamaskin var bedre egnet for bekkenkirurgi med trange forhold enn krigskirurgi. Kameraet er utstyrt med to øyne og gir både dybdesyn og forstørrelse. Instrumentene har også en helt annen bevegelighet enn tidligere laparoskopinstrumenter og etterligner håndens bevegelighet. Kirurgen kan sitte avslappet ved operasjonskonsollen og fjernstyre inngrepet med hendler og pedaler. Også andre typer inngrep i bekkenet har vist seg godt egnet for robotkirurgi. Gynekologiske inngrep, rektuminngrep og cystektomi ved blærecancer er i stadig utvikling.

I Norge kom første robot til Radiumhospitalet i desember 2004 og robotassistert laparoskopisk prostatektomi har siden vært enerådende teknikk for denne typen operasjoner ved dette sykehuset. Lignende utvikling har det vært også ellers i den vestlige verden. Høyvolumsentre rundt robotkirurgi er nå etablert flere steder i Norge. Det er nå kun 3 sykehus som fortsatt gjør åpne prostatektomier i et lite volum. 11 sykehus har robot.



OUS har størst volum i Norge med totalt ca. 500 Robotassistert laparoskopisk prostatektomi (RALP) årlig fordelt likt på Radiumhospitalet og Aker

3. generasjons robot er nå introdusert med ytterligere bedret billedkvalitet og mer avansert instrumentutvalg og den teknologiske utviklingen vil nok fortsette i samme tempo. Dessverre har det kun vært ett firma som har hatt monopol på dette markedet og er nok en viktig årsak til den største ulempen med robotkirurgi – høye kostnader. Forhåpentlig vil dette endre seg i tiden fremover da det ryktes at flere firmaer kommer på markedet med konkurrerende robotplattformer. I dag regner man engangskostnader for ett inngrep til ca 15.000,- NOK. I tillegg investeringskostnad for robot ca. 22 mill (avskrives over ca 10 års bruk).

OUS har størst volum i Norge med totalt ca. 500 RALP årlig fordelt likt på Radiumhospitalet og Aker. Operasjonene er svært standardiserte med forutsigbar operasjonstid 90 – 150 min avhengig om det gjøres glandeltoilette og liggetid 1 – 2 dg postoperativt. Katetertid 7 – 14 dg. De fleste sykehus har øremerkede operasjons-sykepleiere til å assistere på inngrepene og det tilstrebes oppbygging av komplette team rundt roboten de fleste steder for å øke effektivitet og kvalitet. Robotoperasjoner er også velegnet for opplæring av nye kirurger. Ved bruk av dobbelkonsoll kan hovedkirurg enkelt overføre hendlene til opplæringskandidaten og gi supervisjon på en trygg og effektiv måte.

Andre prostatainngrep

Salvageprostatektomi

Pasienter med stråleterapifailure etter kurativt rettet RT er en stor pasientgruppe hvor det tradisjonelt har vært begrensede muligheter for sekundær kurativt rettet behandling. Salvageprostatektomi (sRP) er fortsatt gullstandard for denne type behandling med best dokumenterte onkologiske langtidsresultater (20,21). Flere eksperimentelle ablasjonsteknikker som fokalHIFU og CRYO i tillegg til s brachyRT er under utprøving. I Norge er det i dag ingen tilbud for denne typen ablativ behandling. Salvageprostatektomi (sRALP) er etablert behandling i OUS. Metoden er teknisk krevende og har betydelig større risiko for senkomplikasjoner enn primæroperasjon. Hovedproblemet er alvorlig postprostatektomiinkontinens. Tidligere ble det anslått opptil 20% behov for sphincterprotese etter denne typen inngrep (20). De senere år er strålebehandlingen mer målstyrt mot prostata og videreutviklet kirurgisk teknikk har trolig forbedret de funksjonelle resultatene. Pasienter med histologisk verifisert residiv og gjennomført FACBC PET/ CT og MR som ikke viser utbredte metastaser og ikke innvekst i naboorganer kan henvises for vurdering for slik kirurgi.

Metastasekirurgi i bekkenet

En stor andel pasienter får PSA stigning etter gjennomgått RP. I økende grad gjøres nå metasteutredning med FACBC PET / CT og MR. Slik utredning kan i noen tilfeller avdekke suspekterte lymfeknutemetastaser i bekkenet. Det er da mulig å gjøre

robotassistert laparoskopisk salvage lymfeknutetoilette (sPLND). Kun ca 20 % får fall i PSA til < 0,2 etter operasjon og de fleste med respons vil også etter hvert få biokjemisk residiv slik at dette svært sjelden er kurativt (22,23). Slike inngrep har minimal morbiditet og kan mulig utsette oppstart av ADT i noen tid og være et aktuelt tilbud for noen utvalgte pasienter. Det er viktig at denne typen inngrep foregår i en protokoll og det bør være strenge kriterier for utvelgelse av pasienter.

Prostatektomi ved N+ på diagnosetidspunktet

Flere studier tyder på gevinst av RALP og samtidig EPLND ved situasjoner med begrenset antall lymfeknutemetastaser (13,14,15,16,17,18). Slike inngrep har ikke økt morbiditet i forhold til standard RALP med EPLND og i OUS er det åpnet for denne typen operasjoner i utvalgte tilfeller (24). Viktig at avgjørelse om slike inngrep fattes på MDT møter og at pasienten blir informert om at kirurgien svært sjelden er kurativ men som et ledd i en multimodal tilnærming.

Cytoreduktiv kirurgi ved M+ ved diagnosetidspunkt

Ved en del andre cancersykdommer er det sett noe gevinst av såkalt debulkingkirurgi og det foreligger nå også noen retrospektive studier som kan tyde på gevinst av denne typen inngrep også for pasienter med PCa og M+ (26,27). Dette må sees som høyst eksperimentelt og kirurgien må foregå under de samme betingelser som for N+ pasienter.

Palliativ kirurgi

I sjeldne tilfeller kan pasienter med hormonrefraktær PCa ha store lokale plager i bekkenet med avklemming av både urinorganer og tarm. Hvis almentilstanden er god og lite fjernetastaser kan operasjon med urinavledning og eventuelt samtidig colostomi være svært god palliasjon og kanskje vurderes oftere enn det gjøres i dag.

Referanser:

1. Klotz L. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 20(3), 204–209 (2013).
2. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/ SFUO-3): an open randomised Phase III trial. *Lancet* 373(9660), 301–308 (2009).
3. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 370(10), 932–942 (2014).
4. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 116(22), 5226–5234 (2010).
5. Abdollah F, Sun M, Thuret R et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer



LIS.

- patients: 1988–2006. *Eur. Urol.* 59(1), 88–95 (2011).
6. Kreftregisteret.no
 7. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J. Clin. Oncol.* 28(9), 1508–1513 (2010).
 8. Abdollah F, Sood A, Sammon JD et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur. Urol.* 68(3), 497–505 (2015).
 9. Steinsvik EA, Axcrone K, Angelsen A, Beisland C, Dahl A, Eri LM, Haug ES, Svindland A, Fosså S. Does a surgeon's annual radical prostatectomy volume predict the risk of positive surgical margins and urinary incontinence at one-year follow-up? Findings from a prospective national study. *Scand J Urol.* 2013 Apr;47(2):92-100.
 10. Holm HV. Urininkontinens etter radikal prostatektomi *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015 Dec 15;135(23-24):2210.
 11. Solberg A, Haugen OA, Viset T, Bergh A, Tasdemir I, Ahlgren G, Widmark A, Angelsen A. Residual prostate cancer in patients treated with endocrine therapy with or without radical radiotherapy: a side study of the SPCG-7 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 May 1;80(1):55-61.
 12. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur. Urol.* 67(2), 212–219 (2015).
 13. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J. Urol.* 172(6 Pt 1), 2252–2255 (2004).
 14. Engel J, Bastian PJ, Baur H et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur. Urol.* 57(5), 754–761 (2010).
 15. Steuber T, Budaus L, Walz J et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph

- node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int.* 107(11), 1755–1761 (2011).
16. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur. Urol.* 65(1), 20–25 (2014).
 17. Seiler R, Studer UE, Tschan K, Bader P, Burkhard FC. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J. Urol.* 191(5), 1280–1285 (2014).
 18. Pierorazio PM, Gorin MA, Ross AE et al. Pathological and oncologic outcomes for men with positive lymph nodes at radical prostatectomy: The Johns Hopkins Hospital 30 year experience. *Prostate* 73(15), 1673–1680 (2013).
 19. Micionovic R, Berglund RK, Stephenson AJ et al. Avoiding androgen deprivation therapy in men with high-risk prostate cancer: the role of radical prostatectomy as initial treatment. *Urology* 77(4), 946–950 (2011).
 20. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF. Cancer Control and Functional Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature *Eur Urol.* 2012 May;61(5):961-71.
 21. Linares Espinós E, Sánchez-Salas R, Sivaraman A, Perez-Reggeti JI, Barret E, Rozet F, Galiano M, Prapotnich D, Cathelineau X. Minimally Invasive Salvage Prostatectomy After Primary Radiation or Ablation Treatment *Urology.* 2016 May 3.
 22. Derya Tilki,*,† Philipp Mandel,† Flora Seeliger, Alexander Kretschmer, Alexander Karl, S€uleyman Erg€un, Michael Seitz† and Christian G. Stief† Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy, *The journal of urology*, feb 2015
 23. Suardi, Briganti, Milano Long-term outcome of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-Institution Series with a minimum Follow-up of 5 years *European Urology Volume* 67, Issue 2, February 2015, Pages 299–309
 24. Bjørn Brennhovd*a, Karol Axcronea, Sophie D. Fossåbc, Karl-Erik Gierckskybd, Ljiljana Vlatkovicc & Alv A. Dahlbc Robot-assisted radical prostatectomy of clinical high-risk patients with prostate cancer: A controlled study of operative and short-term postoperative events. *Scandinavian Journal of Urology Volume* 47, Issue 6, 2013 pages 449-455
 25. Gandaglia G1, Abdollah F, Hu J, Kim S, Briganti A, Sammon JD, Becker A, Roghmann F, Graefen M, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI, Trinh QD, Sun M. Is robot-assisted radical prostatectomy safe in men with high-risk prostate cancer? Assessment of perioperative outcomes, positive surgical margins, and use of additional cancer treatments. *J Endourol.* 2014 Jul;28(7):784-91.
 26. Heidenreich A1, Pfister D2, Porres D2 Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol.* 2015 Mar;193(3):832-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089. Epub 2014 Sep 22
 27. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur. Urol.* 65(6), 1058–1066 (2014). [CrossRef] [Medline]

▼ **Stivarga «Bayer Pharma AG»**
C **Proteinkinasehemmer.** ATC-nr.: L01X E21

TABLETTER, filmdrasjerte 40 mg: Hver tablett inneh.: Regorafenib 40 mg, soyalecitin 1,68 mg, hjelpe­stoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av voksne med: Metastaserende kolorektalkreft (CRC) som tidligere er behandlet med eller som ikke er vurdert for tilgjengelige behandlinger. Dette omfatter fluorpyrimidinbasert kjemoterapi, en anti-VEGF-behandling og en anti-EGFR-behandling. Ikke-operable eller metastaserende gastro-intestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor tidligere behandling med imatinib og sunitinib. **Dosering:** Skal kun forskrives av lege med erfaring i kreft-behandling. **Voksne:** Anbefalt dose: 160 mg (4 tabletter) 1 gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Dette utgjør 1 behandlingssyklus. Behandling skal fortsette så lenge kliniske fordeler sees eller inntil uakseptabel toksisitet. Doseringsavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig ut fra individuell sikkerhet og toleranse. Dosejustering skal skje trinnvis med 40 mg. Laveste anbefalte daglige dose: 80 mg. Maks. daglig dose: 160 mg. *Anbefalt dosejustering og tiltak ved hånd-fot-syndrom:*

Hudtoksisitet	Hendelse	Anbefalte dosejusteringer og tiltak
Grad 1	Alle	Dosenivå opprettholdes og støttende tiltak for symptomlindring igangsettes umiddelbart.
Grad 2	1. hendelse	Dosen reduseres med 40 mg og støttende tiltak igangsettes umiddelbart. Hvis ingen bedring etter dosereduksjon, avbrytes behandling i ≥ 7 dager inntil toksisitetsgrad 0–1. Ny doseopp­trapping godkjennes etter legens vurdering.
	Ingen bedring innen 7 dager eller 2. hen­delse	Behandling avbrytes inntil toksisitetsgrad 0–1. Når behandling gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg. Ny doseopp­trapping godkjennes etter legens vurdering.
	3. hendelse	Behandling avbrytes inntil toksisitetsgrad 0–1. Når behandling gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg. Ny doseopp­trapping godkjennes etter legens vurdering.
	4. hendelse	Permanent seponering.
Grad 3	1. hendelse	Støttende tiltak igangsettes umiddelbart. Behandling avbrytes i ≥ 7 dager inntil toksisitetsgrad 0–1. Når behandling gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg. Ny doseopp­trapping godkjennes etter legens vurdering.
	2. hendelse	Støttende tiltak igangsettes umiddelbart. Behandling avbrytes i ≥ 7 dager inntil toksisitetsgrad 0–1. Når behandling gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg.
	3. hendelse	Permanent seponering.

Glemt dose: Tas samme dag så snart det huskes. 2 doser skal ikke tas samme dag. Ekstra tabletter skal ikke tas ved oppkast. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Nøye overvåkning av total sikkerhet anbefales ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. mulig økt eksponering. Dosejustering og råd nedenfor bør følges ved forverrede, legemiddelrelaterte avvik (dvs. ingen annen åpenbar årsak, f.eks. posthepatisk kolestase eller sykdomsprogresjon) i leverfunksjonstester:

Økt ALAT og/eller ASAT	Hendelse	Anbefalte tiltak og dosejusteringer
≤ 5 × øvre grense for normalområdet (ULN) (maks. grad 2)	Alle hendelser	Behandling fortsettes. Leverfunksjonen overvåkes ukentlig til < 3 × ULN (grad 1) eller til baselinenivå.
> 5 × ULN ≤ 20 × ULN (grad 3)	1. hendelse	Behandling avbrytes. Transaminaser overvåkes ukentlig til < 3 × ULN eller baseline. Behandling gjenopptas dersom nytte oppveier risiko for lever-toksisitet. Dosen reduseres med 40 mg og leverfunksjonen overvåkes ukentlig i ≥ 4 uker.
	Tilbakevendende hendelse	Permanent seponering.
> 20 × ULN (grad 4)	Alle hendelser	Permanent seponering.
> 3 × ULN (≥ grad 2) samtidig med bilirubin > 2 × ULN	Alle hendelser	Permanent seponering. Leverfunksjon overvåkes ukentlig til tilstanden opphører eller leverfunksjo­nen går tilbake til baseline. Unntak: Pasienter med Gilberts syndrom med forhøyede transaminaser bør håndteres etter anbefaling ovenfor for hhv. økt ALAT og/eller ASAT.

Barn og ungdom < 18 år: Bruk ved CRC er ikke relevant. Sikkerhet og effekt ved GIST er ikke fastslått. **Administrering:** Bør tas til samme tid hver dag. Tas etter et lett måltid med < 30 % fett, f.eks. ca. 30 gram kornblanding, 1 glass skummet melk, 1 brødskive med syltetøy, 1 glass med eplejuice og 1 kopp kaffe eller te (520 kalorier, 2 gram fett). Måltid med høyt fettinnhold/fastende tilstand gir redusert absorpsjon. Skal svelges hele med vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Leverfunksjonstester (ALAT, ASAT og bilirubin) før behandlingsoppstart og nøye overvåkning (minst annenhver uke) de første 2 månedene anbefales. Regelmessig overvåkning bør deretter fortsette ≥ 1 gang i måneden og som klinisk indisert. Regorafenib hemmer UGT1A1, og lett, indirekte hyperbilirubinemi kan oppstå ved Gilberts syndrom; se tabell under Dosering. Nedsatt leverfunksjon. Blodtelling og koagulasjonsparametre bør overvåkes ved tilstander som predisponerer for blødninger, og ved samtidig behandling med antikoagulanter (f.eks. warfarin og fenprokumon) eller andre legemidler som øker blødningsrisiko. Permanent seponering bør vurderes ved alvorlige blødninger som krever akutt medisinsk behandling. Kliniske tegn og symptomer på myokardiskemi bør overvåkes ved tidligere iskemisk hjertesykdom. Ved utvikling av myokardiskemi og/eller hjerteinfarkt anbefales seponering inntil tilstanden har opphørt. Behandling bør kun gjenopptas etter nøye individuell nytte-/risikovurdering. Behandlingen seponeres permanent hvis tilstanden ikke opphører. Ved utvikling av PRES (bekreftet ved bilder av hjernen) anbefales seponering og kontroll av hypertensjon og støttende behandling av andre symptomer. Seponering anbefales ved utvikling av gastrointestinal perforasjon eller fistel (er også vanlige sykdomsrelaterte komplikasjoner ved intraabdominale maligniteter). Blodtrykk bør kontrolleres før behandlingsstart. Overvåkning av blodtrykk og behandling av hypertensjon iht. standard klinisk praksis anbefales. Ved alvorlig eller vedvarende hypertensjon til tross for behandling, bør midlertidig seponering og/eller dosereduksjon vurderes. Ved hypertensiv krise bør behandling seponeres. Midlertidig seponering anbefales før større kirurgiske inngrep, da sårtilheling kan undertrykkes eller påvirkes. Etter større kirurgiske inngrep bør sårtilheling vurderes for behandling gjenopptas. Hånd-fot-syndrom forebygges ved kontroll av kallus og bruk av skoinnlegg og hansker for å hindre trykkbelastning på føtsåler og håndflater. For å lindre symptomer kan hånd-fot-syndrom behandles med keratolytiske kremer (f.eks. urea-, salisylsyre- eller alfahydroksylsyrebaserte kremer) og fuktighetskremer. Dosereduksjon og/eller midlertidig seponering bør vurderes, og i alvorlige eller vedvarende tilfeller bør permanent seponering vurderes. Elektrolyttforstyrrelser (inkl. hypofosfatemi, hypokalsemi, hyponatremi, hypokalemi) og metabolske avvik (inkl. økt thyreoideastimulerende hormon, lipase, amylase) kan oppstå, men krever vanligvis ikke dosejustering/­reduksjon. Overvåkning av biokjemiske og metabolske parametre anbefales, og ved behov initieres egnet erstatningsbehandling iht. standard klinisk praksis. Dosereduksjon eller midlertidig/permanent seponering skal vurderes ved vedvarende eller tilbakevendende signifikante avvik. Høyere forekomst av hånd-fot-syndrom, alvorlige avvik i leverfunksjonstester og nedsatt leverfunksjon (inkl. fatalt utfall) er sett ved behandling av asiatiske (spesielt japanske) pasienter sammenlignet med kaukasiske. Dosejustering er ikke nødvendig. 1 daglig dose inneholder 55,8 mg natrium, og dette bør vurderes ved kontrollert natriumdiett. 1 daglig dose inneholder 1,68 mg soyalecitin. Bilkjøring eller bruk av maskiner anbefales ikke før ev. symptomer som påvirker konsentrasjons- og reaksjonsevne avtar. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig bruk av sterke CYP3A4- og UGT1A9-hemmere bør unngås. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer bør unngås. Svakere CYP3A4-induktorer bør vurderes som alternativer. Samtidig bruk kan øke systemisk eksponering for UGT1A1- og UGT1A9-substrater (f.eks. irinotekan). Samtidig bruk kan øke plasmakonsentrasjonene av BCRP- og P-gp-substrater, f.eks. metotreksat, digoksin. Samtidig bruk av neomycin eller resiner kan gi nedsatt eksponering og effekt av regorafenib. Interaksjoner med andre antibiotika enn neomycin er ikke undersøkt. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data på bruk hos gravide, men dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Fosterskadelige effekter mistenkes. Skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig, og etter nøye nytte-/risikovurdering for mor/foster. Fertile kvinner må informeres om mulige fosterskader. Fertile kvinner og menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i opptil 8 uker etter avsluttet behandling. *Amming:* Ukjent om regorafenib/metabolitter utskilles i human melk. Utskillelse er sett hos rotter. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, og vekst og utvikling kan skades. Amming skal opphøre ved behandling. *Fertilitet:* Ingen data hos mennesker. Dyrestudier tyder på redusert fertilitet hos begge kjønn. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥ 1/10):* Blod/lymf: Trombocytopeni, anemi. Gastrointestinale: Diaré, stomatitt, oppkast, kvalme. Hjerte/kar: Blødninger (inkl. fatale tilfeller), hypertensjon. Hud: Hånd-fot-syndrom, utslett, alopesi. Infeksiøse: Infeksjon. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. Luftveier: Dysfoni. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt og matinntak. Undersøkelser: Vekttap. Øvrige: Asteni/fatigue, smerte, feber, betennelse i slimhinner. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymf: Leukopeni. Endokrine: Hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Smaksforstyrrelser, munntørrethet, gastroesofageal refluks, gastroenteritt. Hud: Tørr hud, ekfoliativt utslett. Lever/galle: Økte transaminaser. Muskel-skjelettsystemet: Stivhet i muskler og skjelett. Nevrologiske: Tremor. Nyre/urinveier: Proteinuri. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hypofosfatemi, hypokalsemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi. Undersøkelser: Økt amylase, økt lipase, unormale INR-verdier. *Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100):* Gastrointestinale: Gastrointestinal perforasjon (inkl. fatale tilfeller), gastrointestinal fistel. Hjerte/kar: Myokardinfarkt, myokardiskemi, hypertensiv krise. Hud: Neglforandring, erythema multiforme. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjon. Lever/galle: Alvorlig leverskade, inkl. fatale tilfeller (iht. kriterier for legemiddelindusert leverskade). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000):* Hud: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. Nevrologiske: Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES). Svluster/cyster: Keratoakantom/platepitelkarzinom i huden. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Dermatologiske hendelser, dysfoni, diaré, slimhinnebetennelse, munntørrethet, nedsatt appetitt, hypertensjon og fatigue er sett ved dosering med 220 mg/dag. *Behandling:* Ved mistanke om overdosering bør behandlingen seponeres umiddelbart, støttende tiltak initieres og pasienten overvåkes inntil klinisk stabilisering. **Oppbevaring og holdbarhet:** Stabilt i 7 uker etter at flasken er åpnet. Skal deretter kastes. **Andre opplysninger:** Potensielt persistent, bioakkumulerende og toksisk for miljøet. Kan utgjøre en risiko for overflatevann og sedimenter. **Pakninger og priser:** 84 stk. (3 × 28 stk.) (flaske) 458149. Pris AUP 30 393,10 NOK per pakning. **Refusjon:** Stivarga har ikke generell refusjon. Det kan søkes om individuell refusjon. **Sist endret:** 14.01.2016 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag).

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

▼ STIVARGA® (regorafenib) – Peroral monoterapi i 3. linje ved mCRC^a og GIST^b

ACT IN TIME

Ved mCRC:

- Til pasienter med PS 0–1¹
- Signifikant forlenget overlevelse i to fase III-studier^{2,3}
- Håndterbar bivirkningsprofil ved nøye monitorering og proaktiv forebygging^{2,4}
- Et alternativ i 3. (4.) linje⁵

Ved GIST:

- Til pasienter med PS 0–1¹
- Signifikant forlenget PFS i en fase III-studie⁶
- Håndterbar bivirkningsprofil ved nøye monitorering og proaktiv forebygging⁶
- Et alternativ i 3. linje⁷

- a. Metastaserende kolorektalkreft.
b. Gastrointestinal stromal tumor.

Referanser: **1.** Stivarga preparatomtale (SPC, avsnitt 4.2), 2015. **2.** A. Grothey, E. Van Cutsem, A. Sobrero, *et al.* *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet 2013 Jan 26;381(9863):303–12. **3.** J. Li, S. Qin, R. Xu, *et al.* *Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2015;16:619–29. **4.** De Wit M., Boers-Doets C.B, Saettiniet A., *et al.* *Prevention and management of adverse events related to regorafenib Support Care.* Cancer (2014) 22:837–846. **5.** E. Van Cutsem A. Cervantes, B. Nordlinger *et al.* *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. **6.** Demetri G., Reichardt P., Kang Y., *et al.* *Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet 2013 Jan 26;381(9863):295–302. **7.** The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii21–iii26.

Viktig sikkerhetsinformasjon:

- Ved dosejustering pga. bivirkninger se SPC eller FK-tekst
- Kontroller leververdier og blodtrykk før og under behandling

Stivarga®
(regorafenib) tablets

Bayer
Bayer AS, Postboks 193, 1325 Lysaker, Tlf.: 23 13 05 00

Stivarga®
(regorafenib) tablets

Bayer
Bayer AS, Postboks 193, 1325 Lysaker, Tlf.: 23 13 05 00

Behandling av metastatisk prostatacancer

Prostatakreft er den mest vanlige ikke-kutane krefttypen hos menn på verdensbasis. I 2014 ble det diagnostisert i underkant av 5000 tilfeller i Norge og litt mer enn 1000 døde av sykdommen (*Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway, 2015*). Tilsvarende tall fra Europa i 2012 var 417000 nye tilfeller og 92000 dødsfall. I de fleste industrialiserte land diagnostiseres det nå flere tilfeller av prostatakreft enn lunge- og colorectalkreft tilsammen (hos menn) og slik er det også i Norge.



Arne S. Berg og Daniel Heinrich

Av Arne S. Berg¹ og Daniel Heinrich²

¹ Vestre Viken HF, Drammen sykehus, Onkologisk avdeling, Drammen, Norge;

² Akershus Universitetssykehus HF, Onkologisk Avdeling, Lørenskog, Norge

Korrespondanse: daniel.heinrich@ahus.no

Bakgrunn

Helt siden Huggins et al. demonstrerte sykdommens androgenavhengighet har gonadal suppresjon vært hovedbehandlingen for metastatisk prostatakreft (Huggins, 1942; Huggins & Clark, 1940). De fleste pasienter vil oppleve en midlertidig klinisk remisjon under androgen deprivasjonsterapi (ADT), men progresjon til metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) er vanlig og den hyppigste årsaken til død av prostatakreft.

Om lag 90 % av alle pasienter med mCRPC har skjelettmetastaser, noe som ofte medfører symptomer på grunn av patologiske frakturer, kompresjon av nerverøtter og/eller medulla samt beinmargssvikt og til sist død.

Etter at docetaxel i 2004 ble introdusert som det første medikamentet med dokumentert overlevelsesgevinst ved mCRPC har økende forståelse av ulike mekanistiske signalveier som ligger til grunn for progresjon fra hormonfølsom sykdom til mCRPC innledet en æra med utvikling av en rekke nye terapeutiske legemidler (Berthold et al.,

2008; Petrylak et al., 2004; Tannock et al., 2004). En ny milepæl i utviklingen av behandlingsopsjoner innebærer at docetaxel nå også bør tilbys allerede ved diagnose av metastatisk sykdom (i hormonsensitiv fase).

Denne oversiktsartikkelen omhandler aktuelle behandlingsopsjoner for pasienter med metastatisk prostatakreft.

Induksjonsbehandling med kjemoterapi i hormonfølsom fase

Alle med nylig diagnostisert metastatisk prostatakreft bør nå vurderes for induksjonskjemoterapi med 6 kurer docetaxel 75mg/m² kroppsoverflate (KO) hver tredje uke (D-21) kort tid etter oppstart med ADT. Behandlingen kan gis med eller uten kontinuerlig lavdosert prednisolon (Pred). Anbefalingen baseres på tre randomiserte studier (Gravis et al., 2013; Sweeney et al., 2015; James et al., 2016) og en supplerende metaanalyse (Vale et al., 2016) og har støtte i sentrale internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU, NCCN). Det norske handlingsprogrammet for prostatakreft er i skrivende stund ikke oppdatert på dette punktet. Foreløpige

resultater fra de to største studiene viser oppsiktsvekkende øket median overlevelse (OS) på henholdsvis 13 måneder (mnd) (CHAARTED-studien) og 15 mnd (STAMPEDE-studien) sammenlignet med endokrinbehandling alene.

Det kan være en vanskelig avveining om man skal utsette eldre og sårbare pasienter for belastende kjemoterapi i en fase av sykdommen hvor mange kan oppnå langvarig sykdomskontroll med endokrinterapi alene. Studiene er ikke designet for å gi svar på hvilke undergrupper som har mest nytte av behandlingen men eldre pasienter var ikke utelukket og menn over 90 ble inkludert i begge studier. Det er likevel slik at studieresultatene er mest representative for de med metastaser på diagnosetidspunktet eller rask utvikling av metastaser kort tid etter diagnose av lokalisert sykdom. Nytteverdien av induksjonskjemoterapi ved langsomt progredierende metastaser flere år etter diagnose av lokalisert sykdom er vesentlig mer usikker.

Aktuelle behandlingsmuligheter for mCRPC

Siden 2004 har det vært en enorm utvikling av behandlingsmuligheter for pasienter med mCRPC. Intervensjonsstrategier inkluderer nå hemmere av androgensyntese og androgenreseptorsignalering i kreftcellene, 2. linjes kjemoterapi, immunterapi, radionuklidbasert behandling samt benresorpsjonshemmere.

Kjemoterapi

Til og med 2004 bestod behandling av mCRPC stort sett av palliativ strålebehandling og andre symptomrettede tiltak. Kjemoterapi med mitoxantron var tilgjengelig men hadde aldri vist en OS gevinst.

Docetaxel (D) i kombinasjon med Pred ble den første systemiske kjemoterapien som kunne demonstrere forlenget overlevelse. I to fase 3 studier (TAX-327 og SWOG 9916) ga D-21 (opptil 10 eller 12 kurer) en median OS gevinst på henholdsvis 2,4 og 1,9 måneder sammenlignet med mitoxantron/ Pred (Petrylak et al., 2004; Tannock et al., 2004).

D kan også administreres hver uke (D-7) eller annenhver uke (D-14). Begge regimer er forbundet med mindre bivirkninger, særlig mindre grad 4 neutropeni og dens komplikasjoner. Spesielt D-14 er av interesse siden den i en finsk-ledet fase 3 studie har vist å være (minst) like effektiv som D-21. (Kellokumpu-Lehtinen et al., 2013, PROSTY-studie). D-7 ga noe dårligere OS i direkte sammenligning med D-21 (Tannock et al., 2004), men økte median OS fra 18 til 27 mnd sammenlignet med Pred i en norsk fase 2 studie (Fosså et al., 2007). D-7 og D-14 oppfattes som gode alternativer for pasienter som er sårbare for bivirkninger.

I 2010 kom det en annenlinjes kjemoterapi på markedet. Cabazitaxel (C) er et semisyntetisk taxan som ble spesifikk utviklet for å bryte docetaxel-resistens. I godkjenningssstudien ble C sammenlignet med mitoxantron, begge kombinert med Pred hos pasienter med progredierende mCRPC som tidligere hadde fått docetaxel. C administrert i doseringen 25 mg/m² KO hver tredje uke intravenøst (C-21) forlenget median OS med 2,4 mnd fra 12,7 til 15,1 (de Bono et al., 2010; TROPIC-studien). Helt ferske data presentert på



Alle med nylig diagnostisert metastatisk prostatakreft bør nå vurderes for induksjonskjemoterapi med 6 kurer docetaxel



årets ASCO-møte i Chicago viser at C-21 gitt i doseringen 20 mg/m² KO ikke gir dårligere OS enn C-21 med 25 mg/m² (de Bono et al., 2016; PROSELICA-studien). Videre har man fått avklart at D-21 er likeverdig med C-21 (både 20 mg/m² og 25 mg/m²) når det gis som førstelinjes kjemoterapi (Sartor et al., 2016; FIRSTANA-studien). Bivirkningsprofilen er noe ulik og C gir blant annet mindre risiko for nevropati og ødemer som begge deler kan være dosebegrensende for D. På grunn av betydelig prisforskjell vil likevel D være førstevalg fremover.

I Norge har myndighetene via beslutningsforum for nye metoder sagt nei

til at C kan brukes innenfor det offentlige på grunn av for høy pris i forhold til effekten. Vi håper de nye studiene eventuelt i kombinasjon med et nytt pristilbud medfører ny behandling i beslutningsforum slik at C blir tilgjengelig for utvalgte pasienter med sykdom som er resistent mot D eller som har bivirkninger som begrenser bruken av D. I Storbritannia har NICE nylig funnet behandling med C kostnadseffektiv etter prisreduksjon og overgang fra ampuller til hetteglass, noe som medfører optimal utnyttelse av mengden stoff som selges.

Både D-21 og C-21 gis med bakgrunn i registreringsstudiene vanligvis inntil 10 kurer, eller tilsvarende antall for D-7

eller D-14 for samme behandlingslengde, forutsatt god toleranse og effekt. Rebehandling ved ny progresjon synes både fornuftig og kan være effektivt. Det mangler prospektive studier på rebehandling, men retrospektive analyser tyder på at god PSA-respons i første runde (> 50 %) predikerer god effekt også ved rebehandling med D. Tilsvarende data mangler for C.

Androgenreseptor (AR) signalvei inhibitorer
Selv om androgen deprivasjonsterapi med LHRH-analoger eller kirurgisk kastrasjon reduserer sykdomsvolumet, blir ikke androgen signalveien fullstendig supprimert og AR forblir aktiv. Derfor er kontinuerlig ADT anbefalt for alle pasienter med metastatisk sykdom. Og selv om det ikke finnes studier som har vist overlevelsesgevinst, har sekundær hormonmanipulasjon med førstegenerasjons antiandrogener (bicalutamid, flutamid, nilutamid) eller deres seponering (antiandrogen withdrawel), så vel som østrogener (diethylstilbestrol) tidligere blitt nokså utstrakt brukt siden strategien har vist evnen til å redusere PSA hos ca. 30 % av pasientene. Det samme gjelder for lavdosert steroidbehandling med enten prednisolon (5 mg x 1-2) eller dexamethason (0,5 mg x 1-2). Disse opsjonene er fortsatt ikke obsolet blant annet fordi de fleste av pasientene som var inkludert i godkjenningsstudiene for enzalutamid (Enza) og abirateron acetat (Abi) hadde mottatt et antiandrogen først.

Andregenerasjons hormonmanipulasjon
Abi er en selektiv androgen biosyntese-hemmer som virker gjennom irreversibel blokada av cytochrom p450C17 (CYP17) og dermed hemmer ett kritisk trinn i androgen- og østrogensyntesen.

Abi ble først godkjent som andrelinjes behandling etter docetaxel med bakgrunn i en placebokontrollert studie som viste forlenget OS fra 11.2 måneder med Pred

alene til 15.8 måneder med Pred og Abi (de Bono et al., 2011; COU-AA-301 eller COUGAR-301-studien). Median behandlingsvarighet av Abi var 8 mnd. Pred er et nødvendig supplement under behandling med Abi for å redusere bivirkningsnivået. Blant de vanligste bivirkninger er hypertensjon, perifere ødemer, elektrolyttforstyrrelser og leverenzymstigning. Mer sjeldent, men også mer alvorlig, er utvikling eller forverring av hjertesvikt. Abi medfører øket serumkonsentrasjon av metoprolol.

Med COU-AA-302 (COUGAR-302)-studien ble det også klart at Abi/Pred sammenlignet med Pred alene gir livsforlengelse (median OS 34,7 vs. 30,3 mnd), utsettelse av symptomutvikling og opprettholdelse av funksjonsnivået når det gis ved asymptomatisk progresjon til pasienter som ikke har fått kjemoterapi (Ryan et al., 2012; Ryan et al., 2015). Forskjellene var signifikante på tross av at 44 % i kontrollarmen mottok Abi senere i sykdomsforløpet. Median behandlingsvarighet med Abi var i denne studien 13,8 mnd.

Enzalutamid (Enza) er en ny type AR inhibitor som både hindrer binding av androgener til reseptoren, dens translokasjon til cellekjernen og binding til DNA. Den har 5-8 ganger høyere affinitet til AR enn bicalutamid og mindre potensiale for intrinsisk aktivitet. Enza kan gis uten Pred.

Enza er sammenlignet med placebo både hos kjemoterapinaïve pasienter med asymptomatisk progresjon (Beer et al., 2014; PREVAIL-studien) og etter forutgående docetaxel (Scher et al., 2012; AFFIRM-studien) og har gitt nokså like resultater som Abi. Også med Enza får man numerisk en lignende overlevelsesgevinst hos kjemoterapinaïve og -forhandlede pasienter med lengre behandlingstid uten forutgående kjemoterapi.

Det er i kliniske studier rapportert veldig få bivirkninger som forekom hyppigere enn med placebo. Fatigue og diaré er to av disse. Klinisk erfaring tilsier at de aller fleste pasienter tolererer Enza utmerket men enkelte opplever uttalt og helt uakseptabel fatigue, svekket kognisjon eller gastrointestinalt ubehag slik at behandlingen må avbrytes. Sistnevnte gjelder dog kun noen få prosent. Dosereduksjon hos sårbare pasienter kan forsøkes og kan erfaringsmessig bedre toleransen samtidig som sykdomskontroll opprettholdes. I tillegg senker Enza krampeterskelen og er derfor kontraindisert for pasienter med komorbiditet som predisponerer for epileptiske anfall. Enza kan interagere med mange andre legemidler inkludert perorale antikoagulantia.

Selv om lavdoserte steroider alene ikke har dokumentert effekt på overlevelse fra kontrollerte studier ser man i klinisk praksis og i kontrollarmer fra randomiserte studier eksempler på svært gode og langvarige remisjoner, sannsynligvis via sekundære hormonelle mekanismer. Dexamethason (Dex) 0,5 mg x 1 bør foretrekkes fremfor prednisolon 5 mg x 2 basert på en randomisert fase 2 studie i tillegg til indirekte sammenligninger av publiserte data (Venkitaraman et al., 2015). Ved PSA-progresjon under behandling med Pred alene eller Abi/Pred oppnås ny PSA-respons hos ca. 25 % av pasientene hvis man skifter fra Pred til Dex (Venkitaraman et.al., 2015; Lorente et al., 2013).

Flere nyere androgen biosyntese- og reseptorinhibitorer er under utprøving i fase 3 for ulike kliniske settinger, blant annet ved kastrasjonsrefraktær sykdom uten metastaser (SPARTAN-studien).

Sekvensering av AR-rettet behandling og kjemoterapi ved mCRPC
I studiene hvor Abi/Pred vs. Pred og Enza vs. placebo ble gitt til kjemonaïve ble behandling med kjemoterapi utsatt fra hhv median 16,8 til 26,5 mnd (Rathkopf et al., 2014) og 10,8 til 28 mnd (Beer et al., 2014). Dette kan anses som en selvstendig gevinst på grunn av mindre bivirkninger. Docetaxel og Abi eller Enza er imidlertid ikke sammenlignet direkte i prospektive studier og det er derfor et åpent spørsmål om det finnes undergrupper som taper prognostisk på å utsette kjemoterapi.



I Norge har beslutningsforum sagt nei til bruk av denosumab på generelt grunnlag på grunn av prisforskjellen med zoledronsyre

Uavhengig av hvilken behandling som velges først viser studiene tydelig at pasienter med asymptomatisk progresjon påføres prognosetap dersom man avventer symptomutvikling før behandlingen optimaliseres. En slik tilnærming bør i dag anses som en historisk anekdote.

Immunterapi
Prostatakreftceller overuttrykker tumorassosierte antigener som f. eks. PAP, PSA og PSMA. Aktivering av immunsystemet, helst spesifikk mott disse antigenene, er derfor en behandlingsstrategi som kan fungere ved prostatakreft.

Sipuleucel-T (Sip-T) er en aktivert cellulær immunterapi som består av autologe antigenpresenterende celler som ex-vivo blir aktivert ved hjelp av et rekombinant fusjonsprotein av PAP og GM-CSF. I en fase 3 studie (IMPACT-studien) ga Sip-T livsforlengelse sammenlignet med placebo hos menn med asymptomatisk eller lite symptomatisk prostatakancer, den samme pasientpopulasjonen som Abi og Enza er testet på i PREVAIL og COU-AA-302 studiene. Median OS økte fra 21,7 til 25,8 måneder (Kantoff et al., 2010). Behandlingen er ikke tilgjengelig i Europa og svært ressurskrevende (leukaferese, ex-vivo aktivering, reinfusjon) og derfor totalt sett meget lite brukt.

Fase 3 studier med ipilimumab har vært negative og ulike vaksinebaserte tilnærminger er foreløpig ikke klare for rutinemessig klinisk bruk.

Beinmodulerende behandling
Fordi skjelettmetastaser er så dominerende ved prostatakreft og kan medføre betydelig morbiditet, er et av behandlingsmålene å unngå eller forebygge såkalte skjelett-relaterte hendelser (SRE). Under dette uttrykket sammenfatter man patologiske frakturer, behov for palliativ strålebehandling eller kirurgi og medulla- eller nerverotkompresjoner. Den senere tiden

har betegnelsen symptomatiske skjelett-relaterte hendelser (SSE) fått flere tilhengere. Man teller i denne kategorien ikke med tilfeldig radiologisk oppdagede patologiske frakturer.

Det finnes flere medikamenter som er utviklet for å målrettet stabilisere skjellettstrukturen og på denne måten forebygge SSEs. Blant disse er bisfosfonater de mest brukte. For behandling av kreftpasienter er det først og fremst zoledronsyre som brukes. Allerede i 2002 viste en fase 3 studie en signifikant reduksjon i forekomsten av SRE, tid til første SRE og forbedring i livskvalitet for zoledronsyre 4 mg i.v. hver 4. uke for opptil 24 måneder, sammenlignet med placebo (Saad et al., 2002). I 2015 ble det i tillegg vist at man trygg kan redusere frekvensen til infusjon hver 3. måned uten å redusere gevinsten (Himelstein et al., 2015).

Denosumab er et fullt humant antistoff mot RANK-ligand (RANK-L) som reduserer osteoklast aktivitet. Denosumab ble sammenlignet med zoledronsyre i en fase 3 studie og viste 3,6 mnd lengre tid til første SRE mens PFS og OS var lik i begge armer av studien. Effekten kom på bekostning av et høyere antall mandibula osteonekroser, en fryktet komplikasjon til både bisfosfonat og denosumab behandling (Fizazi et al., 2011).

I Norge har beslutningsforum sagt nei til bruk av denosumab på generelt grunnlag på grunn av prisforskjellen med zoledronsyre. Man må også diskutere hvor mye beinmodulerende behandling en pasient med mCRPC egentlig trenger. Behandling med både Radium (som omtales i neste avsnitt), Abi/Pred og Enza har nemlig også vist å forlenge tid til SSE. Analysen for de to sistnevnte er riktignok gjort post-hoc, i ALSYMPCA-studien var den planlagt på forhånd (Sartor et al., 2014). Denosumab var ikke tilgjengelig når ALSYMPCA ble gjennomført, men den positive effekten på

SSEs var uavhengig av zoledronsyre som det ble stratifisert for.

Den mest vanlige praksisen er i øyeblikket å bruke zoledronsyre hver 3. måned. Indikasjonen anses til stede ved mCRPC med skjelettmetastaser men hos pasienter med lang forventet levetid må man vurdere om man skal starte behandling umiddelbart i kastrasjonsresistent situasjon eller utsette den, siden sikkerhetsdata utover to års behandlingstid mangler. Zoledronsyre bør derfor generelt seponeres etter to år. Behandling i hormonfølsom fase er vanligvis ikke indisert (James et al., 2016).

Radiopharmaka
Palliativ strålebehandling mot symptomgivende skjelettmetastaser (eller andre tumormanifestasjoner) har lenge hatt en meget viktig rolle i håndteringen av pasienter med metastatisk prostatakreft og det kommer ikke til å endre seg snarlig. I de aller fleste situasjoner vil en engangsfraksjon med 8 Gy være tilstrekkelig for å lindre symptomer og forbedre livskvalitet og eventuell funksjon. Radiopharmaka har tradisjonelt blitt utviklet til å gjøre det samme. To beta-emitterende substanser er godkjent for symptomrettet behandling av skjelettmetastaser, Strontium-89 og Samarium-153. Begge har imidlertid ikke klart å vise OS gevinst og bruken begrenses gjerne av uttalt og langvarig beinmargsdepresjon.

Norskutviklede alfapartikkel-emitterende Radium-223 diklorid derimot, viste i fase 3 ALSYMPCA-studien både OS gevinst (14,9 vs. 11,3 mnd mot placebo) og nesten ett halvt års median forlenget tid til første SSE fra 9,8 til 15,6 mnd (Parker et al., 2013). Godkjenningen er begrenset til pasienter med mCRPC og symptomatiske skjelettmetastaser. Videre har analyse av data fra et internasjonalt ”expanded access” program vist at pasienter som får mindre enn fem (av maksimalt seks planlagte)



Kontinuerlig androgen deprivasjonsterapi (ADT) er anbefalt for alle pasienter med metastatisk sykdom



Tiden for individuell tilpasset behandling for pasienter med metastatisk prostatakreft synes å være inne nå!

injeksjoner har mer eller mindre ingen nytte av behandlingen (Saad et al., 2016). Konklusjonen fra denne analysen er at pasienter med kort forventet levetid (6 måneder) ikke bør behandles med Radium eller hvis man snur på det, at Radium for egnede pasienter ikke bør brukes for sent i behandlingsrekka.

Sammenfatning og konklusjon

Kjemoterapi med docetaxel er fortsatt en viktig del av behandlingen av mCRPC men har åpenbart enda større nytte i hormonfølsom fase. Alle pasienter med metastaser fra prostatakreft bør derfor uavhengig av hormonfølsomhetsstatus diskuteres i tverrfaglige team og som regel vurderes av onkolog.

For pasienter som utvikler mCRPC skal man ikke lenger vente til sykdommen blir symptomatisk, men raskt komme i gang med aktiv behandling som gir livsforlengelse og utsetter symptomutvikling og funksjonstap. I praksis vil førstelinjes behandling i dag som regel være et av de nye hormonmanipulasjonspreparater (Abi/ Pred eller Enza), først og fremst på grunn av bedre toleranse sammenlignet med kjemoterapi. Docetaxel som førstelinjes behandling kan likevel være aktuelt basert på klinisk skjønn, spesielt hos pasienter med aggressivt sykdomsforløp som ikke har fått induksjonskjemoterapi. Radium-223 og cabazitaxel er ytterligere behandlingsopsjoner for utvalgte pasienter.

Sekvensiell behandling med disse medikamentene anses nå som standard så lenge pasientene har et godt funksjonsnivå. Kombinasjoner av to eller flere av de nye medikamentene er foreløpig ikke godkjent, selv om det ser ut som om Radium-223 trygt kan kombineres med både Abi/Pred, Enza og docetaxel (i redusert dose).

Den optimale sekvensen er ikke kartlagt og studier som prospektiv kunne gitt svar på hvordan den ser ut er sannsynligvis

ikke realistiske (minst 10 armet studie, ingen interesser fra legemiddelindustrien). Biomarkører som kunne predikere behandlingsrespons mangler hittil fullstendig. Hver enkelt pasient må dermed vurderes individuelt under hensyntaking til sykdomsutbredelse, komorbiditet og ikke minst personlige preferanser. Denne vurderingen bør også alltid omfatte muligheten for palliativ strålebehandling.

Utblick

Det er fortsatt muligheter for å optimalisere behandlingen av metastatisk prostatakreft og persontilpasset behandling har hittil kun i veldig liten grad blitt anvendt. De siste få måneder er det blitt publisert og lagt frem data som tyder på at > 20% av pasienter med metastatisk prostatakreft har nedarvede eller ervervede mutasjoner i DNA-reparasongener (Robinson et al., 2015) og at slike mutasjoner predisponerer for behandlingsrespons ved behandling med såkalte PARP-inhibitorer og muligens også platinumderivater (Mateo et al., 2015; Nelson et al., 2016).

Dessuten begynner man å forstå resistensmekanismene ved behandling av nyere generasjons hormonpreparater. En av de forslåtte mekanismer er en androgen reseptor splice variant (AR-V7) som mangler det ligandbindende domenet og dermed angrepspunktet for medikamentene og er istedenfor konstitutivt aktivert. Ytterligere genetiske analyser kommer dermed til å bli nødvendig for å finne pasientene som ikke kan ha noe nytte av slik behandling. Denne type analyser er enn så lenge ressurskrevende men gitt den betydelige kostnaden til medikamentene bør det være vel investerte penger. Å bygge opp laboratoriekapasitet til å gjøre analysene kan imidlertid bli en større utfordring (Antonarakis et al., 2016). Tiden for individuell tilpasset behandling for pasienter med metastatisk prostatakreft synes å være inne nå!

Referanser:

Huggins C, Clark PJ Quantitative studies of prostatic secretion. J Exp Med. 1940 Nov 30;72(6):747-62.

Huggins C Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. Ann Surg. 1942 Jun;115(6):1192-200.

Berthold DR, Pond GR, de Wit R et al. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. Ann Oncol. 2008 Oct;19(10):1749-53.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):149-58.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737-46.

James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163-77.

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 Feb;17(2):243-56.

Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-weekly versus 3-weekly

docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):117-24. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70537-5.

Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. Eur Urol. 2007 Dec;52(6):1691-8.

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

De Bono JS, Hardy-Bessard A-C, Kim C-S et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m2 (C20) versus 25 mg/m2 (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5008)

Sartor O, Oudard S, Sengelov L et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5006)

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer; N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):584.

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60. doi: 10.1016/S1470-

2045(14)71205-7.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33.

Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

Venkiteswaran R, Lorente D, Murthy V et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2015 Apr;67(4):673-9.

Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. Br J Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2248-53.

Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol. 2014 Nov;66(5):815-25.

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010;363(5):411-422.

Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1458-1468.

Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9501)

Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):813-22.

Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich

D et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):738-46.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

Saad F, Keizman D, O'Sullivan JM et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5082)

Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell. 2015 May 21;161(5):1215-28.

Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 29;373(18):1697-708.

Nelson P, Mateo J, Beltran H et al. Inherited mutations in DNA repair genes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5009)

Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al. AR-V7 and efficacy of abiraterone (Abi) and enzalutamide (Enza) in castration-resistant prostate cancer (CRPC): Expanded analysis of the Johns Hopkins cohort. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5012)

C Afinitor «Novartis»

Proteinkinasehemmer.

T **TABLETTER 2,5 mg, 5 mg og 10 mg:** Hver tablett inneh.: Everolimus 2,5 mg, resp. 5 mg og 10 mg, butylhydroksytoluen (E 321), laktose, hjelpestoffer. Indikasjoner: Behandling av avansert hormonreseptorpositiv, HER2/neu-negativ brystkreft, i kombinasjon med eksemestan, hos postmenopausale kvinner uten symptomatisk visceral sykdom, etter tilbakefall eller progresjon med en ikke-steroid aromatasehemmer. Behandling av ikke-operable eller metastatiske, veldifferensierte eller moderat differensierte, pankreatiske neuroendokrine tumorer hos voksne med progressiv sykdom. Behandling av langt kommet nyrecellekarsinom der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling. **Dosering:** Behandling bør initieres og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler for behandling av kreftpasienter. **Anbefalt dose:** 10 mg 1 gang daglig til samme tid hver dag. Behandling bør pågå så lenge man ser klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. **Dosejustering ved bivirkninger:** Gradering basert på NCI-kriterier. Ikke-infeksiøs pneumonitt: Grad 2: Vurder å avbryte behandlingen inntil symptomene forbedres til grad ≤1. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig. Seponer behandlingen ved manglende forbedring innen 4 uker. Grad 3: Avbryt behandlingen inntil symptomer forbedres til grad ≤1. Vurder å starte opp igjen med 5 mg daglig. Dersom toksisitet av grad 3 gjenoppstår, vurder seponering. Grad 4: Seponer. Stomatitt: Grad 2: Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1. Start opp igjen med samme dose. Hvis stomatitten går tilbake til grad 2, avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1. Start opp igjen med 5 mg daglig. Grad 3: Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1. Start opp igjen med 5 mg daglig. Grad 4: Seponer. Andre ikke-hematologiske toksisiteter (unntatt metabolske hendelser): Grad 2: Hvis toksisiteten er tolererbar er ingen dosejustering nødvendig. Hvis toksisiteten blir utolererbar, avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1. Start opp igjen med samme dose. Hvis toksisiteten går tilbake til grad 2, avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1. Start opp igjen med 5 mg daglig. Grad 3: Avbryt dosen midlertidig til forbedring til grad ≤1. Vurder å starte opp igjen med 5 mg daglig. Dersom toksisitet av grad 3 gjenoppstår, må seponering vurderes. Grad 4: Seponer. Metabolske hendelser (f.eks. hyperglykemi, dyslipidemi): Grad 2: Ingen dosejustering er nødvendig. Grad 3: Avbryt behandlingen midlertidig. Start opp igjen med 5 mg daglig. Grad 4: Seponer. Trombocytopeni: Grad 2 (<75, ≥50 × 109/liter): Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1 (≥75 × 109/liter). Start opp igjen med samme dose. Grad 3 og 4 (<50 × 109/liter): Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤1. Start opp igjen med 5 mg daglig. Nøytropeni: Grad 2 (≥1 × 109/liter): Ingen dosejustering er nødvendig. Grad 3 (<1, ≥0,5 × 109/liter): Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤2. Start opp igjen med samme dose. Grad 4 (<0,5 × 109/liter): Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤2. Start opp igjen med 5 mg daglig. Febril nøytropeni: Grad 3: Avbryt behandlingen til forbedring til grad ≤2 (≥1,25 × 109/liter) og ingen feber. Start opp igjen med 5 mg daglig. Grad 4: Seponer. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A): Anbefalt dose er 7,5 mg daglig. Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B): Anbefalt dose er 5 mg daglig. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C): Kun anbefalt dersom ønsket nytteverdi er større enn risikoen. Dosen skal ikke overskride 2,5 mg. Dosejustering dersom levertilstanden endres under behandling. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig. Barn: Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert. Eldre >65 år: Dosejustering ikke nødvendig. **Administrering:** Skal tas konsekvent med eller uten mat. Skal svelges hele med et glass vann. Skal ikke tygges. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene eller andre rapamycinderivater. **Forsiktighetsregler:** Tilfeller av ikke-infeksiøs pneumonitt (inkl. interstitiell lungesykdom) er observert. Noen alvorlige og i sjeldne tilfeller med fatalt utfall. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes ved uspesifikke respiratoriske symptomer som hypoksi, pleural effusjon, hoste eller dyspné, og der infeksjoner av neoplastiske eller andre ikke-medisinske årsaker er ekskludert. Er ikke-infeksiøs pneumonitt en differensialdiagnose, bør opportunistiske infeksjoner, som pneumocystis jiroveci (carinii) utelukkes. Ved utvikling av radiologiske endringer som tyder på ikke-infeksiøs pneumonitt og få eller ingen symptomer, kan behandling fortsette uten dosejustering. Ved moderate (grad 2) eller alvorlige (grad 3) symptomer, kan bruk av kortikosteroider være indisert inntil kliniske symptomer forbedres. Everolimus kan predisponere for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoinfeksjoner, inkl. infeksjoner med opportunistiske patogener. Lokale og systemiske infeksjoner, inkl. pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose, candida eller pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) og virusinfeksjoner inkl. reaktivering av hepatitt B-virus, er sett. Noen infeksjoner har vært alvorlige og i noen tilfeller fatale. Ved diagnostisering av en infeksjon må egnet behandling igangsettes umiddelbart, og pause eller seponering av everolimusbehandling vurderes. Pågående infeksjoner bør være ferdigbehandlet før everolimusbehandling igangsettes. Dersom invasiv systemisk soppinfeksjon diagnostiseres, bør everolimus umiddelbart seponeres permanent, og egnet antifungal behandling gis. Profylakse mot PJP/PCP bør vurderes ved samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler, da det er rapportert tilfeller av PJP/PCP, inkl. fatale, som kan forbindes med samtidig bruk. Hypersensitivitetsreaksjoner er observert. Munnsår, stomatitt og oral mukositt er sett ved everolimusbehandling. Topikal behandling er da anbefalt. Munnvann som inneholder alkohol, peroksid, jod og timianderivater bør unngås da disse kan forverre tilstanden. Antifungale midler bør ikke brukes med mindre soppinfeksjon er diagnostisert. Økning av serumkreatinin, vanligvis svak, og proteinuri er rapportert. Måling av nyrefunksjon, inkl. måling av blod-urea-nitrogen (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin anbefales før oppstart av behandling og deretter periodisk. Tilfeller av nyresvikt (inkl. akutt nyresvikt), noen med fatalt utfall, er observert. Nyrefunksjonen bør monitoreres, spesielt ved tilleggsfaktorer som øker risikoen for ytterligere nedsatt nyrefunksjon. Hyperglykemi er rapportert. Måling av fastende serumglukose anbefales før behandlingsoppstart og deretter periodisk. Hyppigere måling anbefales ved samtidig bruk av andre legemidler som kan indusere hyperglykemi. Hvis mulig bør optimal glykemisk kontroll oppnås før behandlingsoppstart. Dyslipidemi (inkl. hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi) er rapportert. Måling av blodkolesterol og triglyserider før oppstart, og deretter regelmessig, i tillegg til egnet medisinsk behandling, er anbefalt. Redusert hemoglobin, lymfocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater er rapportert. Fullstendig blodtelling anbefales før oppstart av behandling og deretter periodisk. Everolimus bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Forsiktighet bør utvises ved bruk av everolimus i perioden før og etter operasjon pga. svekket sårhelning. Preparatet kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever tretthet (fatigue). **Interaksjoner:** Everolimus er CYP3A4-substrat og substrat og moderat hemmer av P-gp. Absorpsjon og eliminasjon kan bli påvirket av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller P-gp. Samtidig behandling med everolimus og potente CYP3A4- eller P-gp-hemmere anbefales ikke. Forsiktighet må utvises når samtidig behandling med moderate CYP3A4- eller P-gp-hemmere ikke kan unngås. Dosereduksjon til 5 mg eller 2,5 mg daglig kan vurderes, men det foreligger ingen kliniske data med denne dosejusteringen. Nøye monitorering av bivirkninger er anbefalt. Dersom behandling med en moderat hemmer seponeres, skal en utvaskingsperiode på minst 2-3 dager vurderes, før everolimusdosen endres tilbake til tidligere dosering. Kombinasjon med grapefruktjuice eller annen mat som påvirker CYP3A4 eller P-gp bør unngås. Samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer bør unngås. Dersom samtidig administrering av everolimus og en potent CYP3A4-induktor er nødvendig, bør doseøkning fra 10 mg daglig til 20 mg daglig vurderes med økning på ≤5 mg av gangen. Økningen bør skje på dag 4 og dag 8 etter initiering av induktor. Denne dosen er ventet å justere AUC til det området som er observert uten induktor. Det er imidlertid ingen kliniske data for denne dosejusteringen. Dersom behandling med induktor avsluttes, skal en utvaskingsperiode på minst 3-5 dager (rimelig tid for signifikant enzym de-induksjon) vurderes, før everolimusdosen endres tilbake til tidligere dosering. Preparater som inneholder johannesurt (prickperikum) bør ikke brukes under everolimusbehandling. Everolimus hemmer antageligvis intestinal CYP3A4 og kan dermed påvirke biotilgjengeligheten av samtidig administrerte orale CYP3A4- og/eller P-gp-substrater. Forsiktighet bør utvises ved samtidig oral administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu. En klinisk relevant effekt på eksponering av systemisk administrerte CYP3A4-substrater forventes imidlertid ikke. Samtidig bruk med ACE-hemmere kan gi økt risiko for angioødem (f.eks. opphovning i luftveier eller tunge, med eller uten pustevansker). Bruk av levende vaksiner bør unngås. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ikke anbefalt under graviditet. Sikkerhet ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkl. embryotoksitet og fototoksitet. Kvinner i fertil alder må bruke svært effektiv prevensjon under behandling, og i inntil 8 uker etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter skal ikke forbys å forsøke å gjøre en kvinne gravid. Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos rotter. Skal ikke brukes under amming. Fertilitet: Ukjent om everolimus kan forårsake sterilitet. Amenoré (sekundær amenoré og andre menstruasjonsforstyrrelser) og assosiert ubalanse i LH/FSH er observert hos kvinnelige pasienter. Basert på ikke-kliniske funn kan mannlig og kvinnelig fertilitet reduseres ved everolimusbehandling. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Stomatitt, diaré, kvalme. Hud: Utslett, pruritus. Infeksjoner: Infeksjoner. Luftveier: Pneumonitt, epistakse. Nevrologiske: Dysgeusi, hodepine. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt, hyperglykemi, hyperkolesterolemi. Undersøkelser: Vektreduksjon. Øvrige: Utmattelse (fatigue), asteni, perifert ødem. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, lymfopeni. Gastrointestinale: Oppkast, munntørrehet, magesmerter, inflammasjon i slimhinner, smerter i munnen, dyspepsi, dysfagi. Hjerter/kar: Blødninger, hypertensjon. Hud: Tørr hud, neglsykdommer, mild alopeci, akne, erytem, onychoclasis, hånd-fot-syndrom, hudavskalling, hudlesjoner. Kjønnsganer/bryst: Menstruasjonsforstyrrelser. Lever/galle: Økt ASAT, økt ALAT. Luftveier: Hoste, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nyre/urinveier: Proteinuri, økt blodkreatinin, nyresvikt. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Hypertriglyseridemi, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypokalemi, dehydrering, hypokalsemi. Øye: Hevelse i øyelokket. Øvrige: Pyreksi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Pancytopeni. Hjerter/kar: Kongestiv hjertesvikt, rødme, dyp venetrombose. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Kjønnsganer/bryst: Amenoré. Luftveier: Hemoptyse, lungeemboli. Nevrologiske: Ageusi. Nyre/urinveier: Økt urinering på dagtid, akutt nyresvikt. Øye: Konjunktivitt. Øvrige: Ikke-kardiale brystmerter. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Erytroplasi. Hud: Angioødem. Luftveier: Akutt lungesviktsyndrom. Øvrige: Svekket sårtilheling. **Overdosering/Forgiftning:** Begrensede data tilgjengelig. Støttende tiltak bør igangsettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger for everolimus L04A A18 side c. **Egenskaper:** Klassifisering: Proteinkinasehemmer. Virkningsmekanisme: Bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Dette reduserer aktiviteten til S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og eukaryot elongeringsfaktor 4E-bindingsprotein (4EBP-1), og påvirker dermed translasjon av proteiner involvert i cellesyklus, angiogenese og glykolyse. S6K1 antas å fosforylere «activation function domain 1» på østrogenreseptorer, som er ansvarlig for liganduavhengig reseptoraktivering. Nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som potenserer angiogene prosesser i tumoren reduseres. Absorpsjon: Cmax oppnås 1-2 timer etter inntak. Steady state nås innen 2 uker. Fettrikt måltid reduserer AUC og Cmax med hhv. 22% og 54%. Lette fettmåltider reduserer AUC med 32% og Cmax med 42%. Proteinbinding: Ca. 74%. Fordeling: Blod/plasma-ratio er konsentrasjonsavhengig og varierer fra 17-73% i doseringsområdet 5-5000 ng/ml. Distribusjonsvolum: 191 liter i sentralt kompartement og 517 liter i perifert kompartement. Halveringstid: Ca. 30 timer. Metabolisme: Everolimus er substrat for CYP3A4 og P-gp. Utskillelse: 80% via feces, 5% via urin. **Pakninger og priser: 2,5 mg:** 30 stk. (blister) 14107,40. **5 mg:** 30 stk. (blister) 25572,90. **10 mg:** 30 stk. (blister) 35556,00.

Refusjonskode:

ICPC Kode	Tekst	Vilkår	ICD Kode	Tekst	Vilkår
X76	Ondartet svulst bryst (K)	9	C50	Ondartet svulst i bryst	9

Vilkår: 9 Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

Sist endret: Sist endret 05.05.2015 (SPC godkjent 26.02.2015)

Referanser: **1.** Lueftner D, Schuetz F, Grischke EM. Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+women: Results of the first interim analysis of the noninterventional trial BRAWO. J Clon Oncol (Meeting Abstracts) May 2014 vol. 32 no. 15_suppl 578. **2.** Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2-advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat. 2014; 143(3): 459-467, Afinitor SPC (26.02.2015) avsnitt 4.2 **3.** F Schütz, E-M Grischke, T Decker, et al. Stomatitis in patients treated with everolimus and exemestane - Results of the 3rd interim analysis of the non-interventional trial BRAWO. Cancer Res February 15, 2016 76:4 Supplement P4-13-08. (Publisert online: http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement.toc, February 15, 2016; 76 (4 Supplement), General Session Abstracts, Advanced Therapy - Targeted.) **4.** Afinitor SPC (26.02.2015), avsnitt 4.2 og 4.4. **5.** Afinitor SPC (26.02.2015), Avsnitt 4.3.

Tidlig oppstart gir bedre effekt og færre bivirkninger¹



Afinitor® i kombinasjon med eksemestan ga 15,2 måneders utsettelse til progresjon ved behandling rett etter første progresjon på NSAI, sammenlignet med 4,2 måneder med eksemestan alene.²

Stomatitt er den vanligste bivirkningen. De fleste tilfellene er milde og moderate. Stomatitt kan forebygges ved blant annet å bruke myk tannbørste, samt unngå sur, salt og sterk mat.³

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Afinitor:⁴

- Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon: Se dosejustering i preparatomtale i SPC.

- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig.

Eldre >65 år: Dosejustering ikke nødvendig.

Kontraindikasjoner:⁵

Overfølsomhet for innholdsstoffene eller andre rapamycinderivater.

Fjorten år ved roret i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)

Etter 14 år ved roret i NBCG er det en hyggelig utfordring å kunne fortelle hva som faktisk har skjedd innen brystkreftbehandlingen i Norge i disse årene. Det er ikke bare jeg som har holdt i roret. Det som beskrives her, er hva et engasjert fagmiljø innen NBCG har utrettet.



Av Erik Wist

NBCG fikk sin nåværende struktur i 1988, men kimen var lagt allerede i 1979 i forbindelse med et møte om multisenterundersøkelser ved cancersykdommer ved Det Norske Radiumhospital. Det resulterte i framleggelsen av et handlingsprogram for brystkreft i 1981 kalt Blåboka¹. Jeg kom inn i Styringsgruppen for NBCG fra starten, ble leder høsten 2001 og gikk av 1. januar 2016. Dette er mitt tilbakeblikk på de 14 årene.

Takk

Takk til den flotte gjengen jeg har fått anledning til å styre sammen med i alle disse årene: Bjørn Naume, Per-Eystein Lønning, Hans Fjøsne, Jon Kufås, Steinar Lundgren, Ellen Schlichting, Turid Aas. En spesiell takk også til Kristin Reinertsen som har lest dette manuskriptet med kritiske øyne og kommet med meget konstruktive innspill.

Aromatasehemmerne

Ved millenniumskiftet ble det klart at tredjegerasjons aromatasehemmerne anastrozol, letrozol og eksemestan hadde større effekt enn den tidligere gullstandard, tamoxifen, i behandling av endokrinfølsom, metastatisk brystkreft hos postmenopausale^{2,3,4}. Det ble inkludert i NBCGs handlingsprogram fra og med oktober 2002. Veien fra metastatisk til adjuvant behandling av postmenopausale var kort. I januar 2005 kom anbefalinger fra American Society for Clinical Oncology (ASCO) om bruk av aromatasehemmere i adjuvant sammenheng⁵ hos postmenopausale. NBCG hadde sine anbefalinger klare i februar samme år, og de ble implementert fra mars av. NBCG var opptatt av at kvinner som hadde begynt med tamoxifen, skulle få anledning til å skifte til aromatasehemmer etter 2-3 år. Problemet var å nå dem.

NBCG skrev derfor til almenpraktiserende leger i håp om å få hjelp til å oppspore aktuelle pasienter. NBCG mente at fastlegene godt kunne endre behandlingen under henvisning til de nye retningslinjene fra NBCG. Hvor suksessfullt dette var, har vi ingen god oversikt over. Men i og med at man måtte søke om refusjonsgodkjennelse – refusjonen kom først sommeren 2006 - og også sørge for bentetthetsundersøkelse, kan man ha noen tvil om effektiviteten. NBCGs første anbefalinger var 2-3 år med tamoxifen etterfulgt av 3-2 år med aromatasehemmer; alternativt 5 år med aromatasehemmer. Aromatasehemmer fra start var anbefalt hvis tumor var HER2 positiv eller hvor tamoxifen var kontraindisert. Flere land f.eks. USA holder fremdeles fast på denne rekkefølgen⁶. Da resultatene fra BIG-1-98 kom 21. oktober 2011, endret NBCG de norske retningslinjene til enten aromatasehemmer i 5 år eller 2-3 år med en aromatasehemmer etterfulgt av 3-2 år med tamoxifen⁷.

Når det gjelder valg av aromatasehemmer har NBCG hele tiden hevdet at observert effekt er en gruppeeffekt og at det derfor er riktig å sidestille de tre.

Bruken av aromatasehemmere i adjuvant sammenheng er nylig aktualisert også hos premenopausale brystkreftkvinner. SOFT- og TEXT-studiene^{8,9} har vist at aromatasehemmer i kombinasjon med en GnRh-agonist gir en gevinst i forhold til tamoxifen alene som har vært standarden. Det gjelder spesielt hos kvinner under 35 år. GnRh-agonist i kombinasjon med tamoxifen gir også bedre effekt enn tamoxifen alene.

Endokrin behandling av metastatisk brystkreft

Bortsett fra innføringen av aromatasehemmerne til behandling av postmenopausale kvinner har endokrin behandling av metastatisk østrogen- og/eller progesteronreseptor positiv sykdom ikke endret seg betydelig de siste 15 årene. Noen få ting kan imidlertid trekkes fram.



nbcg

Norsk bryst cancer gruppe

Østrogenreseptor antagonisten Fulvestrant (Faslodex®) har fått en mer sentral rolle etter at dosen ble doblet fra 250 mg til 500 mg i.m. Dette skjedde etter publisering av CONFIRM-studien¹⁰ som viste at fulvestrant 500 mg ga en 19 % reduksjon i risiko for død og 4.1 måneds forlenget median overlevelse sammenlignet med 250 mg. I tillegg har FIRST-studien¹¹ vist at fulvestrant 500 mg i.m. er bedre enn anastrozol 1 mg p.o. Dette er riktig nok en liten studie og man avventer bekreftelse på disse dataene.

Introduksjonen av everolimus (Afinitor®) har gitt fornyet håp om å kunne overvinne endokrin resistens. BOLERO II studien¹² viste 6.5 måneder økt progresjonsfri overlevelse for kombinasjonen eksemestan og everolimus sammenlignet med eksemestan og placebo. Everolimus har derfor erobret plass i NBCGs behandlingsalgoritme selv om man ikke har sett signifikant bedring av totaloverlevelsen¹³.

Nylig er det kommet meget spennende resultater hvor aromatasehemmeren letrozol eller fulvestrant er kombinert med cyclin D kinase 4/6 hemmeren palbociclib^{14,15}. Også her ser man en klar forlengelse av progresjonsfri overlevelse.

Taxaner

Paclitaxel (Taxol®) ble godkjent av FDA for behandling av metastatisk bryst- og ovarialcancer i 1992/94 og for adjuvant behandling i 1999. Docetaxel (Taxotere®) ble godkjent for behandling av metastatisk brystkreft 1996, men for adjuvant behandling i kombinasjon med AC (Adriamycin og Cyklofosfamid) ved lymfeknute positiv brystkreftsykdom først i 2004.

Bruk av taxaner i behandling av metastatisk brystkreft i Norge hadde en langsom start. Dette skyldtes blant annet krav nedfelt i NOU 1997:20 «Omsorg og kunnskap»¹⁶ om at det måtte foreligge



Det er ikke bare jeg som har holdt i roret. Det som beskrives her, er hva et engasjert fagmiljø innen NBCG har utrettet

minst to randomiserte prospektive studier med positiv effekt før man tok i bruk et medikament.

For docetaxels vedkommende ble dette kravet oppfylt i 1999 med studier av Nabholtz¹⁷ og Sjöström¹⁸. Docetaxel ble sammenlignet med de noe ukurante regimene Mitomycin C/Vinblastin (Nabholz) og Methotrexat/5-Fluoro-Uracil/Leucovorin (Sjöström) og dokumenterte bedret progresjonsfri overlevelse. Mange vil si at komponenten var suboptimal, men disse studiene banet vei for bruk av taxaner. Docetaxel ble sammenlignet med paclitaxel gitt hver 3. uke og viste både bedre progresjonsfri og total overlevelse¹⁹. Paclitaxel gitt hver 3. uke ble initialt oppfattet som standard, men det kom tidlig interesse for å gi det ukentlig. Dette økte dosedensitet så vel som intensitet. Ullevål universitetssykehus gjennomførte en fase II studie med ukentlig paclitaxel²⁰. Ukentlig paclitaxel viste seg å være bedre enn treukentlig både i metastatisk²¹ og adjuvant sammenheng²². I adjuvant behandling er ukentlig paclitaxel jamgod med treukentlig docetaxel, mens den treukentlige paclitaxel og den ukentlige docetaxel kommer dårligere ut. I Norge har bruken av ukentlig paclitaxel vært utbredt. Taxanene ble tatt i bruk i adjuvant behandling i 2006 hos dem med HER2-positive eller trippel negative svulster med positiv lymfeknutestatus. I dag er bruken av taxaner tett knyttet opp mot høy Ki67-status.

Annen cytostatisk behandling av HER2 negativ metastatisk brystkreft

Den første NBCG anbefalingen om behandling av dem med HER2 negativ metastatisk brystkreft kom i september 2002. Dagens behandlingsalgoritmer følger gjennomgående samme mønster²³. Første linjes behandling er nå som i 2002 et antracyclinholdig regime. Men mens man i den første algoritmen brukte FEC60-regimet, er nå 5-Fluorouracil fjernet etter at to adjuvante studier viste at det ikke ga noen tilleggseffekt^{24,25}. Bruk av kapecitabin lå inne i den første algoritmen i kombinasjon med docetaxel.

Anbefalingen var basert på en studie av O’Shaughnessy et al. som viste at kombinasjonen ga bedre overlevelse enn docetaxel alene²⁶. Kombinasjonen var imidlertid beheftet med store bivirkninger og vant derfor liten plass. Kapecitabin gis nå i hovedsak som monoterapi etter taxanbasert kjemoterapi. Eribulin kom inn i behandlingsalgoritmen som et alternativ når flere (2 – 5) regimer var oppbrukt²⁷, men har klatret i behandlingsstigen etter at den er vist å være minst jevnbyrdig med kapecitabin²⁸. Gemcitabin har også funnet en plass i behandlingskjeden²⁹. I behandlingen av pasienter med BRCA-mutert status og trippel negativ sykdom er det belegg for at karboplatin bør benyttes³⁰.

Anti-HER2-behandling

Også behandling rettet mot metastatisk brystkreft med amplifisering av HER2-genet fikk sitt gjennombrudd ved inngangen til dette århundret. Pivotalstudiene med trastuzumab (Herceptin®) i kombinasjon med cytostatika ble publisert i 2001, men resultatene hadde da vært kjent en god stund. Trastuzumab + paclitaxel (treukentlig) ga 7 måneders bedret overlevelse sammenlignet med paclitaxel alene³². Fire år senere publiserte Marty og medarbeidere at kombinasjonen trastuzumab/docetaxel økte overlevelsen med 8.5 måneder sammenlignet med docetaxel alene . HERNATA-studien viste senere at vinorelbine var like godt som docetaxel i kombinasjon med trastuzumab³³.

Derfra var veien kort til å kombinere trastuzumab med kjemoterapi adjuvant. I årene 1999 til 2002 startet rekrutteringen av pasienter i flere store adjuvante studier. På ASCO-møtet i mai 2005 kom de første resultatene fra HERA-studien³⁴ og de kombinerte amerikanske studiene NCTCG N9831 og NSABP B-31³⁵. Studiene, riktignok med relativt kort oppfølging, viste omtrent en halvering av hendelser. Oppfølgingsstudier har vist at effekten av den adjuvante behandlingen med trastuzumab vedvarer^{36,37}. HERA-studien dokumenterte at 1 år med trastuzumab skulle være gullstandarden da to år med trastuzumab ikke ga ekstra gevinst³⁸.

En annen HER2-hemmer, lapatinib, ble anbefalt for bruk av NBCG i 2007 i kombinasjon med kapecitabin ved metastatisk brystkreftsykdom. Dette bl.a. på bakgrunn av en studie som sammenlignet lapatinib og kapecitabin med kapecitabin monoterapi. Kombinasjonen viste en dobling av progresjonsfri overlevelse hos pasienter som tidligere hadde fått anthracyklinere, taxaner og trastuzumab³⁹.

«« Også behandling rettet mot metastatisk brystkreft med amplifisering av HER2-genet fikk sitt gjennombrudd ved inngangen til dette århundret. Derfra var veien kort til å kombinere trastuzumab med kjemoterapi adjuvant.

Det knyttet seg stor interesse til hvorvidt adjuvant behandling med to anti-HER2-midler (lapatinib og trastuzumab) med ulik virkningsmekanisme ville bedre prognosen. ALTTO-studien (The Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimisation study)⁴⁰ viste at adjuvant behandling med lapatinib alene ikke hadde tilstrekkelig effekt samt at kombinasjonen av trastuzumab/lapatinib ikke var bedre enn trastuzumab alene, men ga økt toksisitet⁴¹.

Cleopatra-studien viste frapperende effekt av pertuzumab (Perjeta®) i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel⁴² ved metastatisk brystkreftsykdom med en bedring i overlevelse på nesten 16 måneder. Medikamentet ble raskt tatt i bruk i våre naboland, men norske myndigheter mente det var for dyrt. Det førte til en opphetet debatt i det offentlige rom. Godkjennelsen kom til slutt i mars 2015, etter NBCGs mening altfor sent. Pertuzumab har vist god effekt også i neoadjuvant situasjon⁴³ og er godkjent for slik bruk både i USA og Europa. I Norge venter vi på en avgjørelse fra myndighetene. Pertuzumab prøves nå også ut adjuvant.

Et annet anti-HER2 medikament - trastuzumab-emtansine (Kadcyla®)⁴⁴ - har også vist meget gode resultater ved metastatisk brystkreftsykdom og har svært få bivirkninger. Trastuzumab-emtansine er for eksempel bedre enn kombinasjonen lapatinib/kapecitabin⁴⁵. NBCG mener at trastuzumab-emtansine skal være 2. linjes behandling ved metastatisk HER2 positiv kreftsykdom hvor behandlingen har sviktet på trastuzumab/taxan/pertuzumab. Kadcyla® ble heller ikke akseptert av norske myndigheter (Beslutningsforum) i første omgang. Det pågår forhandlinger, men foreløpig ses ingen framgang. NBCG står klart ved sitt standpunkt. Dette medikamentet prøves også ut i adjuvant sammenheng.

Hovedbekymringen ved bruk av anti-HER2-midler har vært risikoen for hjerteskade og at denne ville dukke opp på mange år etter behandlingen. Både HERA-studien⁴⁶ og de amerikanske studiene (NCTCG N9831 og NSABP B-31)⁴⁷ har rapportert langtidsoppfølginger. Det er i disse studiene ikke så langt sett mange hjertehendelser etter avsluttet trastuzumabbehandling.

Benresorpsjonshemmere

De to viktigste benresorpsjonshemmere innen brystkreftbehandling de siste 15 år har vært zoledronsyre (Zometa®) og denosumab (Xgeva®).

Zoledronsyre ble tidlig sammenlignet med pamidronat (Aredia®) og funnet overlegen i å forhindre utviklingen av skjelettrelaterte hendelser hos kvinner med metastatisk brystkreft^{48,49}. Da logistikken med intravenøs administrasjon av zoledronsyre dessuten var enklere, ble den raskt det førende bisfosfonat. Zoledronsyre ble i begynnelsen gitt hver 3 – 4 uke. I 2013 viste nye data at etter 1 år med behandling gitt hver 3 – 4 uke, kunne zoledronsyre videre gis hver 3. måned uten tap av effekt⁵⁰. I 2015 kom data på at man kunne behandle slik helt fra begynnelsen, noe som har gjort det enklere for både pasienter og behandlere⁵¹.

Zoledronsyre gitt adjuvant viste seg å gi en bedret overlevelse hos postmenopausale kvinner⁵².



Oppstart av Kreftavdelingen i Tromsø

NBCG konkluderte 14. juni 2012 med at det da forelå god samlet dokumentasjon for at zoledronsyre gir adjuvante tilleggseffekter hos postmenopausale (>55 år) kvinner. Grunnlaget var tilstede for å anbefale rutinemessig bruk av zoledronsyre hver 6. måned i 5 år hos postmenopausale pasienter hvor det ellers var indikasjon for systemisk adjuvant behandling⁵³.

Denosumab er den første RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Ligand) hemmeren som ble godkjent i USA (2010). Denosumab fører til hemmet modning av osteoklaster. Denosumab var zoledronsyre overlegen i å forhindre eller utsette tidspunktet for skjelettrelaterte hendelser hos brystkreftkvinner med skjelettmetastaser⁵⁴ . Da det ved Denosumab-behandling ikke er behov for å overvåke nyrefunksjon og administrasjonsmåten (subkutan) mer bekvem enn ved zoledronsyre ble denosumab en sterk konkurrent til zoledronsyre.

Kostnads-effektivitetsanalyser i regi av Statens Legemiddelverk i 2012 og 2014 konkluderte med at denosumab ikke var kostnadseffektiv sammenlignet med zoledronsyre. Dette ble spesielt uttalt ved prisleilene på zoledronsyre etter inntreden av generiske konkurrenter^{56,57}.

Beslutningsforum fattet følgende vedtak 17. november 2014: Denosumab (Xgeva) skal ikke brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse ved benmetastaser fra solide tumorer med mindre zoledronsyre ikke kan brukes av medisinske årsaker⁵⁷.

Pasienter som allerede var blitt behandlet med denosumab, kunne fortsette.

En østeriksk adjuvant studie har vist at denosumab signifikant reduserer frakturer hos postmenopausale kvinner⁵⁸ og har samme positive effekt på overlevelse som zoledronsyre⁵⁹.

Kirurgi

Brystkreftkirurgien har gjennomgått betydelige endringer siden år 2000. Da ble vaktpostlymfeknutebiopsi (sentinel node biopsy) for å påvise eventuell spredning til armhulens lymfeknuter, standard ved brystkreftoperasjoner ved de største sykehusene. Dette var den første større prosedyreendring etter innføringen av brystbevarende kirurgi på 1980-tallet. Det reduserte antallet kvinner som fikk utført aksilledisseksjon med rundt 70 %. Fram til 2000 ble brystkreft-pasienter operert ved 64 sykehus⁶⁰. Med innføring av vaktpost-lymfeknuteteknikken, gikk tallet ned til 22⁶¹; et stort framskritt, men det er behov for ytterligere reduksjon. Helt frem til 1998 fikk under 20% av norske kvinner med brystkreft brystbevarende kirurgisk behandling⁶². I 2005 gjennomgikk nær halvparten av de norske brystkreftpasientene brystbevarende behandling, men senere tilkom en reduksjon i bruken av brystbevarende kirurgi. En mulig årsak er metaanalysen utført av Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group, som antydte økt forekomst av lokalt residiv og høyere dødelighet etter brystbevarende kirurgi med påfølgende strålebehandling sammenlignet med mastektomi⁶³. Senere studier viste at denne tilsynelatende overdødeligheten etter brystbevarende



Regjeringen ga 100 millioner kroner til brystrekonstruksjon over statsbudsjettet for 2013. I løpet av de siste 3 år er køene for bryst-rekonstruksjon borte.

kirurgi ikke var reell⁶⁴ og at mastektomi muligens gir dårligere resultater⁶⁵. I 2013 ble 73 % av tumores mindre enn 30 mm operert brystbevarende i Norge⁶⁶.

Innføringen av vaktpostlymfeknutebiopsi var et paradigmeskifte i kirurgisk behandling av aksillen. Den neste store endringen kom etter publisasjon av Z0011 studien som viste at det er trygt ikke å gjøre aksilledisseksjon selv ved metastaser i vaktpostlymfeknuten⁶⁷. NBCG har fastslått at det ikke er indikasjon for aksilledisseksjon ved metastasefokus ≤ 2 mm. For pasienter med metastasefokus > 2 mm kan disseksjon fortsatt utelates hvis alle følgende kriterier er oppfylt: T1/T2 tumor, palpatorisk negativ aksille, 1 eller 2 positive vaktpostlymfeknuter, ingen eller perinodal vekst < 2 mm, planlagt systemisk adjuvant behandling og ekstern stråleterapi mot hele gjenværende del av bryst og axillen og det ikke er gitt preoperativ kjemoterapi.

I desember 2010 vedtok Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten på bakgrunn av internasjonale retningslinjer, at vurdering for rekonstruksjon skulle være en del av tilbudet for brystkreftopererte også i Norge. Det ble uttalt at de førende dokumentene for brystkreftbehandling i Norge burde oppdateres og avstemmes slik at hele behandlingsforløpet ble ivaretatt. Det stod da ca. 600 brystkreftopererte på venteliste for sekundær rekonstruksjon med eget vev i Norge. Halvparten av disse hadde en ventetid på 6-8 år før operasjon. Ventetiden på sekundær rekonstruksjon med protese var under 2 år, og det stod ca. 800 kvinner på venteliste til slike inngrep⁶⁸. På bakgrunn av de anbefalinger gruppen kom med, ga regjeringen 100 millioner kroner til brystrekonstruksjon over statsbudsjettet for 2013. I løpet av de siste 3 år er køene for rekonstruksjon borte. Det skyldes blant annet økt operasjonskapasitet, økt antall mastektomier med primær rekonstruksjon og bruk av brystbevarende operasjoner etter neoadjuvant kjemoterapi for primært inoperable tumores.

Strålebehandling

NBCG besluttet i 1998 å lage retningslinjer for gjennomføringen av strålebehandling etter brystkreftoperasjon. I begynnelsen deltok onkologer og fysikere fra de regionale onkologiske avdelinger i dette arbeidet. Etter hvert ble det klart at de forskjellige sentra hadde egne behandlingsopplegg og tradisjoner som det var uhensiktsmessig å inkludere i en beskrivelse. Man samlet seg om at det NBCG burde si noe om, var indikasjonen for strålebehandling, hvilke målvolume som skulle inkluderes og hvilke doser som skulle gis.

Fordi CT-basert doseplanlegging den gang ble tatt i bruk i økende grad ga NBCG ut en veileder i inntegning av målvolume beregnet for slik planlegging⁶⁹. Dette var en milepæl og førte til større likhet

mellom de forskjellige sentra. Rapporten ble revidert i 2005⁷⁰ og i 2009⁷¹ og er moden for ny revisjon.

I 2013 ble oppdaterte resultater av de britiske START-studiene (UK Standardisation of Breast Radiotherapy) publisert⁷². De viste at hypofraksjonert behandling med 2.67 Gy x 15 (40 Gy) var en trygg behandling og kunne aksepteres som standard adjuvant strålebehandling. NBCG endret sine anbefalinger og sidestilte hypofraksjonert behandling med den tidligere anbefalte behandlingen med 50 Gy fordelt på 25 fraksjoner. Hypofraksjonert strålebehandling var først begrenset til pasienter som bare skulle ha bestråling mot brystet etter brystbevarende kirurgi, men ble senere utvidet til også å gjelde bestråling av regionale lymfeknuteområder og til også å kunne anvendes etter kirurgi ved ductalt carcinoma in situ (DCIS).

Skade på hjertet etter strålebehandling ved venstresidige tumores har lenge vært en bekymring. I de første retningslinjene fra NBCG het det at man burde tilstrebe at mindre enn 5 % av hjertet fikk en dose >50 % av måldosen (>25 Gy). Hvis det ikke kunne oppnås, burde man vurdere om det kunne gjøres kompromisser i målvolumet. Det ble fremhevet at mange pasienter med små svulster uten lymfeknutemetastaser har en meget god prognose. Det burde derfor i slike situasjoner bli vurdert å akseptere suboptimal dosering til et mindre område av brystet/brystveggen på motsatt side av tumorområdet, dersom dette kunne føre til ytterligere minimalisering av hjertedosen. Bruk av pustestyrte strålebehandling (gating) for å redusere dosen til hjertet og derved hindre strålingsbetinget cardiotoksisitet vant etter hvert fram i Norge⁷³. I forbindelse med innføringen av hypofraksjonert bestråling ble temaet hjertedose igjen aktualisert. NBCG vedtok at hypofraksjonert strålebehandling ved venstresidig brystkreft skulle gjennomføres pustestyrte for å minimalisere bestrålingen mot hjertet, og at det skal etterstrebese å holde hjertet utenfor feltgrensen med en maksimal gjennomsnittsdose på 2 Gy. Det ble også akseptert at pasienter som mottok potensiell kardiotoksisk kjemoterapi/ immunterapi, kunne motta hypofraksjonert strålebehandling.

Dette var motivert av en studie av Darby og medarbeidere som viste at det ikke var noen nedre risikogrense for hjertetoksisitet, og at den relative risiko økte med 7.4 % for hver Gy i gjennomsnittsdose til hjertet⁷⁴. Den absolutte risiko for potensiell hjerteskaede er avhengig av pasientens kardiovaskulære risiko (komorbiditet) og hvor høy gjennomsnittsdose som gis til hjertet. Ut i fra beregningene som ble utført i studien, er økt risiko for cardiovasculær sykdom i løpet av 30 år meget lav dersom gjennomsnittsdosen til hjerte ikke overstiger 2-3 Gy.

I januar 2015 presenterte ESTRO konsensusretningslinjer for hvordan målvolume skal defineres og tegnes inn ved planlegging av postoperativ strålebehandling ved brystkreft⁷⁵. Dette representerer en stor endring i måte og detaljeringsgrad ved inntegning av målvolume og er på mange måter et paradigmeskifte. Det er enighet innen NBCG om å gå over til denne nye inntegningsmalen i løpet av første halvår 2016. Den bør være innført i klinisk rutine innen 1. juli 2016.

Genetiske undersøkelser

Diskusjonen om hvorvidt det er riktig å tilby gentesting av alle kvinner med brystkreft har gått høyt det siste tiåret. 30. november 2006 sendte NBCG et brev til Sosial og helsedirektoratet hvor det ble gjort rede for at NBCG sammen med Norsk Forum for Gynekologisk Onkologi og Norsk Gruppe for Arvelig Kreft i juni 2006 hadde vedtatt å gå inn for at alle pasienter med incident brystkreft skulle tilbys testing på de vanligste genfeil som disponerer for denne sykdommen.

En bredt sammensatt arbeidsgruppe ble nedsatt av Sosial og helsedirektoratet for å vurdere det vitenskapelige grunnlag for tiltaket og etiske, juridiske og ressursmessige problemstillinger knyttet til dette. Gruppen leverte sin innstilling 13. juni 2008. Den støttet NBCGs syn.

Saken ble sendt ut på høring. Tiltaket fikk bl.a. støtte fra Brystkreftoperertes forening. Etter en meget langvarig prosess endte det likevel med at Helsedirektoratet i sine anbefalinger sa nei til et tilbud om gentesting for alle som får brystkreft og eggstokkreft. Videre anbefalte direktoratet at testingen gjennomføres som et forskningsprosjekt, initiert og organisert av helseforetakene selv.

NBCG var selvsagt skuffet over dette vedtaket. Det var ingen realisme i å gjennomføre et forskningsprosjekt på nasjonal basis uten at det ble tilført friske midler fra myndighetene.

Sosial- og helsedirektoratet kom deretter først med et forslag om å tilby gentesting til kvinner under 40 år med brystkreftsykdom. Aldersgrensen ble senere hevet til 50 år. For kvinner med trippel negativ sykdom har NBCG foreslått at grensen heves til 60 år. Testing kan alltid tilbys kvinner der det kan ha betydning for valg av behandling. Det pågår nå prosjekter som søker å belyse hvilke gevinster og kostnader ved å tilby gentesting til alle. Hvis det skulle bli aktuelt å tilby en egen adjuvant behandling til kvinner med BRCA1 eller BRCA2 genfeil, noe som synes sannsynlig, vil det kreve at man får en utstrakt testing.

Listen over hva som har skjedd innen brystkreftbehandlingen de siste 15 år, kunne gjøres lengre, men noe må velges bort her. Vi ser klare tegn på at morgendagens behandling kommer til å være forskjellig fra den vi har i dag. Forhåpentligvis vil behandlingen bli mer effektiv og mindre belastende.

Referanser:

1. *Primærbehandling. Cancer Mammarum. Utgitt 1981 av Landsforeningen mot kreft og Norsk kirurgisk forening.*
2. Nabholz JM1, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol. 2000 Nov 15;18(22):3758-67.
3. Mouridsen H1, Gershonovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2001 May 15;19(10):2596-606.
4. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4883-90. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4659. Epub 2008 Sep 15.
5. Winer E, Hudis C, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: Status Report 2004. JCO January 20, 2005 vol. 23 no. 3 619-629
6. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 3.2015.
7. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. for the members of the BIG 1-98 Collaborative Group and the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2011; 12: 1101–08
8. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa1412379, 2014
9. Pagani O, Regan MM, Walley BA. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2014;371:107-18.
10. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published December 7, 2013
11. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.5831
12. José Baselga J, Mario Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9.
13. M. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormonereceptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Annals of Oncology 25: 2357–2362, 2014
14. Finn RS,Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letro-

zole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35

15. Turner NC, Ro J, André F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209–19.

16. Norges offentlige utredninger NOU 1997:20 Omsorg og kunnskap! Norsk kreftplan. Statens forvaltningstjeneste. Statens trykning, Oslo 1997

17. Nabholz J-M, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Mitomycin Plus Vinblastine in Patients With Metastatic Breast Cancer Progressing Despite Previous Anthracycline-Containing Chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:1413–1424.1999

18. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H et al. Docetaxel Compared with Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil in Patients with Advanced Breast Cancer after Anthracycline Failure: a Randomised Phase III Study with Crossover on Progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer*, Vol. 35, No. 8, pp. 1194 -1201, 1999.

19. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23:5542-5551.2005

20. Wist EA, Sommar HH, Østenstad B. Weekly 1-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*, 43:1. 11 -14, 2004

21. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 26:1642-1649. © 2008

22. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.

23. http://nbcg.no/behandlingsskjemaer/content/text_85ff4b8d-b9ec-4fb2-8ef7-711fc193fa36/1450722675692/nbcgs_retningslinjer_for_ikke_hormonell_behandling_av_metastaser_18_11_15.pdf

24. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–72

25. Geyer CE, Jr, Samuel JA, Wilson JW et al. NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *SABCS* 2014: S3-02.

26. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 12 (June 15), 2002: 2812-2823

27. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–23

28. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. Published Ahead of Print on January 20, 2015 as 10.1200/JCO.2013.52.4892

29. Brodowicz T, Kostler WJ, Moslinger R et al. Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast* 2000;9(6):338-42.

30. Tutt A, et al: The TNT trial. 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-01. Presented December 11, 2014.

31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792

32. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 23:4265-4274. 2005

33. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 29:264-271. 2010

34. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer *N Engl J Med* 2005;353:1659-72

35. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-84.

36. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P et al. Seven-Year Follow-Up Assessment of Cardiac Function in NSABP B-31, a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel (ACP) With ACP Plus Trastuzumab As Adjuvant Therapy for Patients With Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 30:3792-3799.2012

37. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 32:3744-3752.2014

38. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–28

39. Geyer CE, Forster J, Lindquist L et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43 Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. September 21, 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.8413

40. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00490139

41. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment optimization Trial. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.62.1797>

42. Swain SM, Baselga J, Kim S-B et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.

43. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32

44. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15, 7, 2014, Pages 689–699

45. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91

46. Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.26.0463>

47. Advani PP, Ballman KV, Travis J, Dockter TJ, Gerardo Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.8413>

48. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* , 2003 98(8):1735-44

49. Hilner BE, Ingle JN, Chelbowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* , 2003 . 21(21):4042-57

50. Amadori D, Aglietta M, Alessi B. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 663–70

51. Himmelstein AH, Qin R, Novotny PJ et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9501)

52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)* Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353–61

53. http://nbcg.no/arkiv_lenker/referater_fra_styringsgruppemoter/content/text_9a9a6252-d1cf-4c66-8070-d36c52e5d321/1400697451489/referat_styringsgruppemote_14_juni_2012.pdf

54. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010 Nov 8

55. Refusjonsrapport. Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon. 05-07-2012. Statens legemiddelverk.

56. Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer. Oppdatering av tidligere helseøkonomisk analyse 01-10-2014. Statens legemiddelverk

57. Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17.11.2014.

58. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 386:433-443, 2015.

59. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al: The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S2-02. Presented December 9, 2015.

60. Lundgren S, Jørgensen S, Kåresen R. Brystkreftkirurgi i Norge 1990–95 belyst med data fra SINTEF Unimed. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2688–93.

61. Kreftekirurgi i Norge. Helsedirektoratet. Publikasjonsnummer IS-2284. Utgitt: 03/2015

62. Hofvind S, Schlichtring E, Ursin G, Sebuødegård S, Kåresen R. Brystkreftkirurgi i Norge 1986 – 2009. *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 15, 2013; 133: 1582 – 6

63. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087 – 106.

64. Litière S, Weruisky G, Fentiman IS et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 412 – 9.

65. S. Hofvind S, Holen A, Aas T, Roman M, Sebuødegård S, Akslen LA. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 41, 10, 2015, 1417–1422

66. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Årsrapport 2013-2014.

67. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575

68. Rapport til Helsedirektoratet fra arbeidsgruppe vedrørende rekonstruksjon etter brystkreft. Levert 20.03.12.

69. Erikstein B, Anker G, Frengen J, Wist E. Postoperativ strålebehandling ved cancer mammae. En NBCG rapport. November 2000.

70. http://nbcg.no/arkiv_lenker/arkiv_tidligere_stralefeltinntegningsmaler/

71. http://nbcg.no/arkiv_lenker/blaboka_eldre_versjoner/content_1/text_849aa239-9ddc-4aa3-8423-2e88ec2ae357/1400696981267/kap_12_postoperativ_str_lebehandling_februar_2009.pdf

72. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94

73. Hjelstuen MH, Mjaaland I, Vikström J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol*. 2012 Mar;51(3):333-44

74. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98.

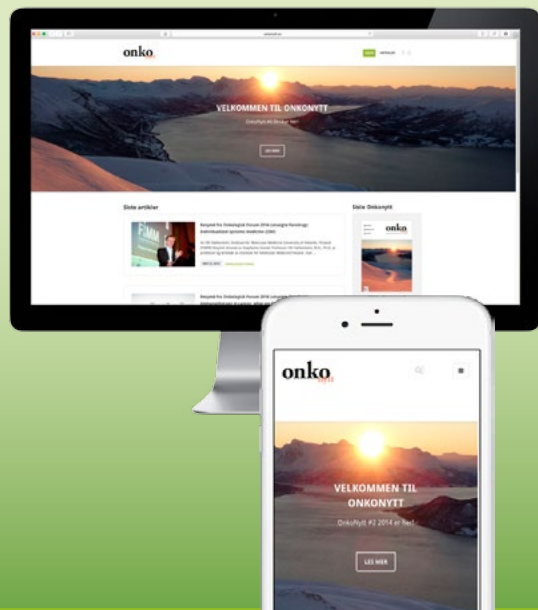
75. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 114 (2015) 3–10

www.onkonytt.no

Vi har nå en nettversjonen av bladet Onkonytt. Gå inn på www.onkonytt.no og les spennende artikler, bla i pdf-arkivet og søk deg frem til akkurat den artikkelen du er på utkikk etter.

OnkoLIS har fått eget område med foredragene tilgjengelig som pdf-er.

Nettsiden er responsiv og tilpasset til mobil, nettbrett og desktops for god lesbarhet.



▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Xtandi® (enzalutamid). Androgenreseptorantagonist. ATC-nr.: L02B B04. KAPLSER, myke 40 mg: hver kapsel inneh.: enzalutamid 40 mg, sorbitol, hjelpestoffer. Fargestoff: sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjon:** til behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert. Til behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaksel. **Dosering: anbefalt dose:** 160 mg (4 kapsler à 40 mg) som 1 enkelt dose daglig. Medisinsk kastrasjon med en LHRH-analog skal fortsettes under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert. Ved toksisitet $\geq$ grad 3 eller utolerbar bivirkning, bør behandlingen stanses i 1 uke eller til symptombedring til $\leq$ grad 2, og deretter gjenopptas med samme eller lavere dose (120 mg eller 80 mg) hvis tilrådelig. **Samtidig bruk av sterke CYP 2C8-hemmere:** samtidig bruk bør om mulig unngås. Dersom pasienten må bruke en sterk CYP 2C8-hemmer, bør enzalutamiddosen reduseres til 80 mg 1 gang daglig. Avbrytes behandlingen med CYP 2C8-hemmeren, bør enzalutamiddosen endres tilbake til dosen som ble brukt før initiering av sterk CYP 2C8-hemmer. **Uteglemt dose:** dersom pasienten glemmer å ta kapslene til vanlig tidspunkt, skal forskrevet dose tas så tidlig som mulig etter dette. Ved uteglemt dagsdose, skal behandlingen gjenopptas neste dag med vanlig daglig dose. **Spesielle pasientgrupper: nedsatt leverfunksjon:** ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (hvh. Child-Pugh A, B eller C). Det er imidlertid observert forlenget halveringstid ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom. **Barn og ungdom:** ikke indisert. **Eldre:** ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** dosen bør tas til samme tid hver dag. Kan tas med eller uten mat. Skal svelges hele med vann. Skal ikke tygges. Skal ikke åpnes eller løses opp. **Kontraindikasjoner:** overfølsomhet for innholdsstoffene. Kvinner som er gravide eller som kan bli gravide. **Forsiktighetsregler: risiko for epilepsianfall:** forsiktighet bør utvises ved administrering til pasienter som tidligere har hatt epilepsianfall, eller som har andre predisponerende faktorer, iberegnet, men ikke begrenset til, underliggende hjerneskade, slag, primære hjer-netumorer eller hjernemetastaser, eller alkoholisme. Risikoen for epilepsianfall kan i tillegg være økt ved samtidig behandling med legemidler som senker terskelen for epilepsianfall. Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) er rapportert. Seponering anbefales ved utvikling av PRES. **Bruk samtidig med andre legemidler:** enzalutamid er en potent enzyminduktor og kan gi redusert effekt av mange legemidler. Ved behandlingsoppstart med enzalutamid bør det foretas en gjennomgang av legemidler som brukes samtidig. Samtidig bruk med warfarin- og kumarinlignende antikoagulantia bør unngås. Dersom enzalutamid brukes samtidig med antikoagulant som metaboliseres via CYP 2C9 (som warfarin eller acenokumarol), bør INR overvåkes ekstra nøye. Se Interaksjoner og Dosering. **Nedsatt lever- og nyrefunksjon:** se Dosering. **Nylig kardiovaskulær sykdom:** kliniske studier utelukket pasienter med nylig myokardinfarkt (i løpet av de siste 6 månedene) eller ustabil angina (i de siste 3 månedene), hjertesvikt NYHA-klasse III eller IV, unntatt ved venstre ventrikkels ejection fraksjon (LVEF) på $\geq 45\%$, langt QT, QTcF > 470 ms, bradykardi eller ukontrollert hypertensjon. Dette bør tas med i betraktningen ved forskrivning. **Androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet:** ved tidligere historie med eller risikofaktorer for QT-forlengelse, skal nytte-/risikoforholdet, inkl. potensielle for torsades de pointes, vurderes før oppstart av behandling. **Bruk sammen med kjemoterapi:** sikkerhet og effekt ved bruk av enzalutamid sammen med kjemoterapi er ikke fastslått. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for i.v. docetaksel, men en økning i forekomsten av docetakselindusert nøydropeni kan ikke utelukkes. **Hjelpestoffer:** inneholder sorbitol. Pasienter med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet. **Overfølsomhetsreaksjoner:** overfølsomhetsreaksjoner manifestert som symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, tungeødem, leppeødem og faryngealt ødem er observert. **Interaksjoner:** for utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. **CYP 2C8-hemmer:** CYP 2C8 spiller en viktig rolle i elimineringen av enzalutamid og i dannelsen av aktiv metabolitt. Etter oral administrering av den sterke CYP 2C8-hemmeren gemfibrozil (600 mg 2 ganger daglig) øker AUC for enzalutamid med 326%, mens C_{max} for enzalutamid reduseres med 18%. For summen av ubundet enzalutamid og ubundet aktiv metabolitt øker AUC med 77%, mens C_{max} reduseres med 19%. Sterke CYP 2C8-hemmere må unngås eller brukes med forsiktighet under enzalutamidbehandling, se Dosering. **CYP 3A4-hemmer:** CYP 3A4 spiller en mindre rolle i metabolismen av enzalutamid. Etter oral administrering av den sterke CYP 3A4-hemmeren itraconazol (200 mg 1 gang daglig) øker AUC for enzalutamid med 41% mens C_{max} er uendret. For summen av ubundet enzalutamid og ubundet aktiv metabolitt, øker AUC med 27%, mens C_{max} er uendret. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av CYP 3A4-hemmere. CYP 2C8- og CYP 3A4-induktorer: ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk med enzalutamid. Oral administrering av den moderate CYP 2C8- og sterke CYP 3A4-induktoren rifampin (600 mg 1 gang daglig) har vist 37% reduksjon av AUC for enzalutamid og aktiv metabolitt. **Enzyminduksjon:** enzalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og det forventes derfor interaksjon med mange legemidler som er substrater av enzymer eller transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjonene kan være betydelige, og medføre tap eller reduksjon av klinisk effekt. Det er også risiko for økt dannelse av aktive metabolitter. Enzymer som kan bli induert omfatter CYP 3A i lever og tarm, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2 og UGT. P-gp kan også indueres, og sannsynligvis også andre transportører, f.eks. MRP2, BCRP og OATP1B1. In vivo-studier viser at enzalutamid er en sterk CYP 3A4-induktor og en moderat CYP 2C9- og CYP 2C19-induktor. Administrering av enzalutamid (160 mg 1 gang daglig) samtidig med enkelt doser av sensitive CYP-substrater gir 86% reduksjon i AUC for midazolam (CYP 3A4-substrat), 56% reduksjon i AUC for S-warfarin (CYP 2C9-substrat) og 70% reduksjon i AUC for omeprazol (CYP 2C19-substrat). Det er også mulig at UGT1A1 indueres. Det forventes interaksjoner med visse legemidler som elimineres via metabolisme eller aktiv transport. Hvis terapeutisk effekt har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjon, skal disse legemidlene unngås eller brukes med forsiktighet. Risikoen for leverskader etter bruk av paracetamol forventes å være høyere ved samtidig behandling med enzyminduktor. Grupper av legemidler som kan påvirkes omfatter, men er ikke begrenset til: analgetika, antibiotika, anticancermidler, antikoagulantia, antiplateptika, antipsykotika, betablokkere, kalsiumkanalblokkere, hjerteglykosider, kortikosteroider, antivirale legemidler mot hiv, hypnotika, statiner som metaboliseres av CYP 3A4, thyreoideapreparater. Det fulle induksjonspotensialet til enzalutamid inntreffer muligens ikke før omkring 1 måned etter behandlingsoppstart, når steady state-plasmakonsentrasjon nås, selv om noen induksjonseffekter kan være synlige tidligere. Ved samtidig bruk av substrater for CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2 eller UGT 1A1, bør pasienten evalueres for mulig tap av farmakologisk effekt (eller økt effekt ved dannelse av aktive metabolitter) under den 1. behandlingsmåneden med enzalutamid, og dosejustering bør vurderes ved behov. Effekten på enzymerne kan vedvare i 1 måned eller lenger etter seponering av enzalutamid, pga. lang halveringstid (5,8 dager). Det kan være nødvendig med gradvis nedtrapping av dosen til legemidlet som gis samtidig ved stans av enzalutamidbehandling. **CYP 1A2- og CYP 2C8-substrater:** enzalutamid (160 mg 1 gang daglig) ga ingen klinisk relevant endring i AUC eller C_{max} for kaffein (CYP 1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP 2C8-substrat). AUC for pioglitazon øker med 20%, mens C_{max} reduseres med 18%. AUC og C_{max} for kaffein ble redusert med hhv. 11% og 4%. Ingen dosejustering er indisert når et CYP 1A2- eller CYP 2C8-substrat administreres samtidig med enzalutamid. **P-gp-substrater:** in vitro-data tyder på at enzalutamid kan være P-gp-hemmer. Effekten av enzalutamid på P-gp-substrater er ikke evaluert in vivo, men under klinisk bruk kan enzalutamid være P-gp-induktor via aktivering av pregnanreseptoren (PXR). Legemidler med smalt terapeutisk vindu som er P-gp-substrater bør brukes med forsiktighet sammen med enzalutamid, og dosejustering kan være nødvendig for å opprettholde optimale plasmakonsentrasjoner. **BCRP-, MRP2-, OAT3- og OCT1-substrater:** basert på in vitro-data kan hemming av BCRP og MRP2 (i tarmen) samt OAT3 og OCT1 ikke utelukkes. Teoretisk er det også mulig at disse transportørene indueres, effekten er ukjent. **Legemidler som forlenger QT-intervallet:** ettersom androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet, må det gjøres en grundig vurdering for samtidig bruk av legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet eller som kan induere «torsades de pointes», slik som antiarytmiske legemidler klasse IA eller klasse III. **Graviditet, amming og fertilitet:** skal ikke brukes av kvinner. Ukjent om enzalutamid eller metabolitter er tilstede i sæd. Kondom er derfor påkrevd under og i 3 måneder etter behandling, dersom pasienten er seksuelt aktiv med gravid eller fertil kvinne. **Graviditet:** kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide. **Amming:** skal ikke brukes av kvinner. **Fertilitet:** studier på hennedyr har vist reproduksjonstoksitet. **Bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$):** hjer-te/kar: hetetokter, hypertensjon. Nevrologiske: hodepine. Øvrige: asteni/fatigue. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** hud: tørr hud, pruritus. Muskel-skjelettsystemet: frakturer (omfatter alle frakturer unntatt patologisk fraktur). Kjønnsorganer/bryst: gynekomasti. Nevrologiske: nedsatt hukommelse, amnesi, oppmerksomhetsforstyrrelser, rastløse ben (RLS). Psykiske: angst. Øvrige: fall. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** blod/lymfe: leukopeni, nøydropeni. Nevrologiske: epilepsianfall, kognitiv forstyrrelse. Psykiske: visuelle hallusinasjoner. **Ukjent frekvens:** trombo-cytopeni, myalgi, muskelspasmer, muskelsvekkelse, QT-forlengelse, PRES, tungeødem, leppeødem, faryngealt ødem, kvalme, oppkast, hudutslett, diaré. ¹Potensielt medvirkende faktorer var til stede hos flere av pasientene som fikk epilepsianfall, og kan uavhengig av hverandre ha økt risikoen. Dose ser ut til å være en viktig prediktor for risikoen for epilepsianfall. Det er ukjent hvilken mekanisme som senker terskelen for epilepsianfall, men kan være relatert til hemming av GABA-styrte kloridkanaler. **Overdosering/forgiftning: symptomer:** pasienten kan ha forhøyet risiko for epilepsianfall etter overdose. **Behandling:** ved overdosering bør enzalutamidbehandlingen stanses og generell støttende behandling igangsettes, der det tas hensyn til halveringstiden på 5,8 dager. **Reseptgruppe:** C. Refusjonsberettiget bruk: ingen refusjon. **Pakninger og priser (pr. 12.05.2016): 40 mg:** 112 stk. (blister) 33 015,30 kr. **Innehaver av markedsføringstillatelse:** Astellas Pharma Europe B.V. Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk d. 30.11.2015. **Full preparatomtale kan rekvireres hos Astellas Pharma. Sist endret:** 05.2016.



XTA-141823-NO 03-2016

Xtandi® (enzalutamid) forlenger signifikant tiden til sykdomsprogresjon og reduserer risiko for død vs. placebo for pasienter som lider av mCRPC både pre- og post kjemoterapi.²⁻⁴



Forsiktighetsregler

- Forsiktighet bør utvises ved administrering til pasienter som tidligere har hatt epilepsianfall eller som har predisponerende faktorer for epilepsi.
- Samtidig bruk av sterke CYP 2C8-hemmere, f.eks. gemfibrozil, må unngås eller brukes med forsiktighet. Dersom pasienten må bruke en sterk CYP 2C8-hemmer, bør enzalutamid dosen reduseres.
- Dersom Xtandi brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres via CYP2C9 (som warfarin), bør International Normalised Ratio (INR) overvåkes.

Se preparatomtalen før forskrivning av Xtandi, spesielt forsiktighetsregler og interaksjoner.⁵

^{*}LIS 1607, august 2015. Rimeligste alternativ er Xtandi og anbefales som førstevalg ved førstelinjebehandling. LIS – Legemiddelinnkjøpssamarbeid. De regionale helseforetakene (RHFene) har inngått en samarbeidsavtale vedrørende legemiddelinnkjøp til helseforetakene. Betegnelsen på Legemiddelinnkjøpssamarbeidet med forkortelsen LIS. LIS innhenter tilbud på alle legemidler som anvendes i helseforetakene. LIS har gjennomført anbud for enkelte helseforetaksfinansierte onkologipreparater med indikasjonene kreft med spredning til skjelett, prostata kreft med spredning og hudkreft med spredning. Det er inngått avtaler med alle tilbydere og de fire regionale helseforetak.

Referanser: 1. Xtandi® SPC 30.11.2015 (§ 5.1). 2. Xtandi® SPC 30.11.2015 (§ 4.1). 3. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. 4. Scher et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187–1197. 5. Xtandi® SPC 30.11.2015 (§ 4.4–4.5).

Nytt fra Sarkomgruppa på OUS-Radiumhospitalet

Et fast multidisciplinært utrednings- og behandlingsteam for sarkompasientene har eksistert i minst 40 år ved Radiumhospitalet. Det var overlege Øivin Pleym Solheim som så behovet for et slikt tverrfaglig samarbeid og stiftet ”Sarkomgruppa” .

Av Kirsten Sundby Hall og Jan Peter Poulsen.
Avdeling for kreftbehandling Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet

I gruppa arbeider spesialister innen onkologi, tumorortopedi, abdominalkirurgi, radiologi, patologi, cytologi, nukleærmedisin og cytogenetikk . Ved behov innkalles andre kliniske spesialister f.eks. thoraxkirurg, gynekolog, urolog, hodehals kirurg, plastikk kirurg, nevrokirurg eller barneonkolog. De fleste av våre pasienter diskuteres på tverrfaglige møter. «Sentralen» er de ukentlige sarkommøtene hvor diagnose og behandling bestemmes av spesialistene i fellesskap. Sykepleiere og fysioterapeuter er også til stede for å få informasjon om pasientene de senere deltar i behandlingen av. Etter sarkommøte har overlege samtale med pasienten og pårørende hvor det informeres om hva man kom frem til på møtet.

Sarkom deler sengepost med lymfom hvor de tyngste kurene gis. For øvrig har onkologene aktivitet ved Infusjonsenheten, Onkologisk dagenhet og poliklinikken.

Vi har tett samarbeid med barneonkologene ved Seksjon for barnekreft og blodsykdommer, Rikshospitalet, og alle barn med sarkom blir diskutert på våre faste tverrfaglige samarbeidsmøter som foregår på Rikshospitalet hver 2. uke. De fleste av barna blir også diskutert på Sarkommøte.

Sarkombehandling nasjonalt

Behandling av sarkom er sentralisert til fire universitetssykehus- Oslo Universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus(HUS), St.Olavs hospital og Universitetssykehuset i Nord-Norge. Bløtvevssarkom behandles ved alle fire regionale sarkomsentre, mens for kirurgi av bensarkom gjelder flerregional behandlingstjeneste som deles mellom HUS og OUS-Radiumhospitalet. Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer er lagt til OUS-Radiumhospitalet.

Arbeidet med «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom» har krevd mye innsats fra mange av Sarkomgruppas medlemmer. De ble publisert første gang 2012 og ble oppdatert mars 2015. Ny oppdatering planlegges til høsten 2016.

Vi har et godt samarbeid med de andre sykehusene i Helse Sør-Øst og med sykehusene i de andre regionene som henviser pasienter til oss. Vi har tett samarbeid om cytostikakurer, kontroller og oppfølging av sarkompasientene. Både onkologene, ortopedene og abdominalkirurgene i Sarkomgruppa har som mål å gi god service og faglig rådgivning. Høy kompetanse ved strålebehandlingsavdelingene ved Sykehuset Innlandet Gjøvik og Sørlandet sykehus Kristiansand gjør at vi henviser mange pasienter til strålebehandling der, også med kurativ hensikt. Kysthospitalet, Stavern og Beitostølen helsesportsenter er viktige samarbeidspartnere n.d.g rehabilitering og opptrening etter den omfattende behandlingen mange av sarkompasientene gjennomgår.

Klinisk aktivitet

For tiden er det tilknyttet 4 faste overlegestillinger i onkologi, Kjetil Boye (50 % klinikk, 50 % forskning), Øyvind Bruland (40 % klinikk, 60 % professorat i hovedstilling), Jan Peter Poulsen (100 % klinikk) og Kirsten Sundby Hall (80 % klinikk og 20 % Adm/FOU)(leder av Sarkomgruppa). Ivar Hompland har 50 % midlertidig stilling som konstituert overlege ved siden av sin stipendiatsstilling (GIST prosjekt).

Det er 4 faste overlegestillinger i tumorortopedi ved Avdeling for kreftortopedi ved Radiumhospitalet: Ole Jacob Norum, Olga Zaikova (60% klinikk, 40% leder for Nasjonal kompetansetjeneste



Sarkomgruppens multidisciplinære møte ved DNR.



Et fast multidisciplinært utrednings- og behandlingsteam for sarkompasientene har eksistert i minst 40 år ved Radiumhospitalet

for sarkomer), Simen Sellevold og Joachim Thorkildsen. I tillegg er det en LIS stilling med rotasjon innenfor Ortopedisk klinikk, OUS. Det er i tillegg 2 overlegestillinger i abdominal sarkomkirurgi (Stephan Stoldt, Toto Hølmekbakk ansatt i Avdeling for gastro- og barnekirurgi).

Sarkomgruppa mottar et stadig økende antall henvisninger på ben- og bløtvevsslesjoner, de aller fleste fra Helse Sør-Øst, men også fra landet forøvrig. I 2015 forelå henvisninger og billediagnostiske undersøkelser (av de fleste) av 1729 pasienter. Av disse ble 826 pasienter utredet/behandlet ved Radiumhospitalet mens 903 ble registrert som konsultative. For de konsultative blir det sendt et skriftlig svar til henvisende lege med råd om videre tiltak. 41 pasienter med bensarkom og 194 med bløtvevssarkom ble utredet/behandlet. Pas. med bløtvevssarkom utgjorde kun 20 % av alle pasienter med bløtvevsslesjoner. Dette er i overensstemmelse med internasjonal erfaring og anbefalinger fra sarkomsentra. Aktivitetstallene er hentet fra årsrapporten (www.sarkom.no).

Kliniske studier

Vi har for tiden ingen pågående kliniske studier for primær behandling av bensarkomer. Våre osteosarkom pasienter behandles etter Euramos I protokollen, og våre Ewing sarkom pasienter

behandles etter protokollene ISG/SSG III eller ISG/SSG IV. Protokollene er stengt og resultatene er publisert.

Adjuvant behandling ved opererte bløtvevssarkomer gis etter protokoll SSG XX (resultatene vil bli publisert 2016/17), men heller ikke for den sykdomsgruppen har vi noen pågående studie.

Sarkommiljøene i Norge arbeider innenfor Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG), og vi har mange felles behandlingsprotokoller gjeldende i Skandinavia. For tiden er det høyest aktivitet innenfor GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor) feltet. Skandinavisk sarkomgruppe har tidligere sammen med den tyske sarkomgruppen gjennomført en studie (SSG XVIII/AIO) som la grunnlaget for at tre års behandling med imatinib etter radikalopererte GIST svulster med visse risikofaktorer ble standardbehandling internasjonalt. Nå har SSG startet en ny studie hvor pasienter med spesielt høy risiko blir randomisert mellom ytterlige to år med imatinib eller stoppe etter standard 3 års bruk (SSG XXII. NCT02413736). Mange europeiske land deltar i studien(hovedansvarlig: K.S.H). SSG deltar også i en studie med EORTC og den australske gastro-intestinale studie gruppen hvor pasienter med metastatisk GIST blir randomisert til imatinib alene eller til alternerende imatinib og regorafenib (Alt-GIST. NCT02365441) (hovedansvarlig: K.B)

MEMOS (NCT02441309) er en europeisk fase II studie hvor mifamurtide (immunmodulator) undersøkes ved metastatisk osteosarkom. Vi har inkludert noen pasienter i denne studien(hovedansvarlig: Ø.S.B).

rEECur er en studie hvor 4 forskjellige behandlingsregimer undersøkes ved metastatisk Ewing sarkom. Dette er en europeisk studie i regi av Euro Ewing consortiet (ISRCTN36453794). Skandinavisk Sarkomgruppe har delegert sponsorsansvar og nesten alle sarkomsentre i Skandinavia deltar. Vi har ikke hatt noen aktuelle pasienter ennå (hovedansvarlig: K.S.H).

Sarkomgruppa deltar ellers i 2 EORTC studier: I STRASS studien (NCT01344018)blir pasienter med retroperitonealt sarkom randomisert mellom kirurgi alene og preoperativ strålebehandling etterfulgt av kirurgi (hovedansvarlig: S.Stoldt, Ø.S.B). I den andre studien, CREATE (NCT01524926), utprøves crizotinib ved visse typer sarkom med ALK/MET aktivering (hovedansvarlig: K.S.H).

NBTXR3-301 er en studie (NCT02379845) hvor det skal undersøkes om nanopartikler (NBTXR3) som aktiveres ved strålebehandling gir gevinst ved preoperativ strålebehandling av bløtvevssarkomer. Hovedformålet med studien er å se om injisering av NBTXR3 i lokal avansert bløtvevssarkom, med påfølgende strålebehandling, er mer effektiv behandling enn strålebehandling alene. Studien er åpen, men ingen pasienter er inkludert så langt(hovedansvarlig: J.P.P).

I løpet av våren 2016 skal det startes en immunterapistudie (NCT02691026) hvor PD-1 hemmeren pembrolizumab (MK-3475) skal utprøves ved malignt perifer nerveskjedetumor (MPNST) når kurativ kirurgi ikke er mulig. Studien foregår i samarbeid med Utpørvningsenheten (hovedansvarlig: Tormod Guren) og Avdeling for molekylær onkologi ved Radiumhospitalet (Ragnhild Lothe, Matthias Kolberg). En studie til med pembrolizumab (PROMO) vil starte høsten 2016. Checkpointhemmeren skal også utprøves ved metastatisk osteosarkom (etter første-linje kjemoterapi) (hovedansvarlig: Kjetil Boye). Biologiske markører vil bli studert ved Tumorbiologisk avdeling (Ola Myklebost). Radiumhospitalet er sponsor for begge pembrolizumab studiene, og vi håper å kunne motta pasienter fra andre sarkomsentre, også i andre land.

Sarkomdatabasen

Sarkomdatabasen er en driftsdatabase/kvalitetsregister og inneholder data om diagnose, behandling og oppfølging av sarkompasienter. Databasen ble opprettet i 1980, og den er en av de større og mest komplette, selv på verdens basis. Databasen brukes til kvalitetssikring av aktivitet, forskning og ressursbruk. Sarkomgruppa utgir årlig rapport basert på innholdet i databasen(www.sarkom.no). Plattformen er ”Medinsight” som vil danne basis for det nasjonale kvalitetsregisteret for sarkom som Kreftregisteret vil få ansvaret for (tentativt 2017).

Annen aktivitet

Sarkomforum for sykepleie og fysioterapi (www.sarkomforum.no) har viktige oppgaver innenfor Sarkomgruppa. Sammen med Nasjonalt kompetansesenter for sarkom arrangerer de bl.a. årlig «Den store kuledagen», i 2015 for 5.gang. Det er et



Sarkomgruppen.

todelt arrangement: En fagdag hvor ca 150 leger, kiroprakter, fysioterapeuter og sykepleiere fra Helseregion Sør-Øst får undervisning av spesialistene i Sarkomgruppa om de ulike typene sarkom. Hensikten med fagdagen er å spre kunnskap om sarkom, betydningen av tidlig diagnose og at kuler og klumper med sarkommistanke skal henvises urørt til sarkomsenter. Fagdagen er godkjent som undervisning av Den Norske Legeforening og Norsk fysioterapiforbund. Del 2 av arrangementet er « Kuledag» for ca 250 pasienter, pårørende og etterlatte og blir avholdt påfølgende dag på Akershus festning. Pasientforeningen (*www.sarkomer.no*) er medarrangør for denne dagen.

Flere i staben i Sarkomgruppa har sentrale verv i Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) (*www.ssg-org.net*). K.S.H er leder av SSG.

Forskning

Det drives utstrakt forskning på sarkom både på klinisk og basalt nivå. Vedr. translasjonsforskning henvises til: *http://www.ous-research.no/myklebost/* *http://ous-research.no/molecularoncology/*

Noen forskningsprosjekter

NoSarc: Nasjonalt prosjekt hvor det samles inn vev og blodprøver av alle pasienter i Norge, både barn og voksne, som behandles for sarkom. Genmutasjoner studeres (initiert og ledet av Ola Myklebost, Tumorbiologisk avdeling, Radiumhospitalet)

Circ Sarc STS: Analysering av sirkulerende biomarkører for monitorering under behandling og oppfølging av sarkom (Samarbeid med HUS. Leder: Heidi Namlø, Tumorbiologisk avd, Radiumhospitalet)

CircSarcGIST: Analysering av sirkulerende biomarkører for monitorering under behandling og oppfølging av GIST (Leder: Kjetil Boye, Avdeling for kreftavdeling/Tumorbiologisk avd)

Publikasjoner og pågående PhD prosjekter finnes i Årsrapporten 2015 (*www.sarkom.no*)

Både i forskning og klinisk virksomhet kan det fastlås at multidisiplinært teamarbeid er Sarkomgruppas styrke. Vi drister oss til å avslutte med en lett omskrivning fra Æsops fabler: *United we succeed, divided we fail.*

▼ INLYTA® (axitinib) til behandling for dine mRCC-pasienter

Viktig sikkerhetsinformasjon:

- Tegn eller symptomer på hjertesvikt bør overvåkes regelmessig under hele behandlingen med aksitinib.
- Blodtrykket bør være godt kontrollert før behandlingsstart med aksitinib. Pasienter bør overvåkes med hensyn til hypertensjon, og om nødvendig gis standard antihypertensiv behandling.
- Skjoldbruskkjertelfunksjonen bør overvåkes før oppstart og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib.



► Inlyta® er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarcinom (RCC) etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet¹

► Inlyta® viser i AXIS-studien en signifikant bedre progresjonsfri overlevelse (PFS) på 6,8 måneder (CI: 6.4-8.3) vs 4,7 (CI: 4.6-6.3) for sorafenib ved behandling av mRCC pasienter i 2.linje (p<0.0001)¹

► Inlyta har håndterbare bivirkninger²

► Inlyta har en persontilpasset doseringsmulighet¹



MÅNEDER

MEDIAN PFS VS. 4.7 MÅNEDER FOR SORAFENIB¹

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

C Inlyta «Pfizer»
Proteinkinasehemmer. ATC-nr.: L01X E17

TABLETTER, flimdrasjerte 1 mg, 3 mg, 5 mg og 7 mg: Hver tabletten inneholder: Axitinib 1 mg, resp. 3 mg, 5 mg og 7 mg, laktosemonohydrat 33,6 mg, resp. 35,3 mg, 58,8 mg og 82,3 mg, hjelpestoffer: Fargestoff: Rødt jernoksid E 172, standblanding (E 171).

Indikasjon: Til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarcinom (RCC) etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet.

Dosering: Behandling bør utføres av lege med erfaring i kreftbehandling. **Voksne:** Anbefalt dose er 5 mg 2 ganger daglig. Behandling bør fortsette så lenge man ser klinisk nytte, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet som ikke kan behandles med medisin eller dosejustering. Det skal ikke tas ekstra dose ved oppkast eller glemt dose. Neste ordinære dose skal tas til vanlig tid. Doseøkning eller -reduksjon anbefales basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Pasienter som tolererer startdosen på 5 mg 2 ganger daglig uten bivirkninger i grad 2, dvs. uten alvorlige bivirkninger ift. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), i 2 etterfølgende uker, og ikke har blodtrykk >150/90 mm Hg eller behandles med antihypertensiver, kan øke dosen til 7 mg 2 ganger daglig. Ved bruk av de samme kriteriene, kan pasienter som tolererer dosen på 7 mg 2 ganger daglig, øke dosen til maks. 10 mg 2 ganger daglig. Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent senponering, og/eller dose-reduksjon, se Interaksjoner. Ved behov for dose-reduksjon kan dosen reduseres til 3 mg 2 ganger daglig, og videre til 2 mg 2 ganger daglig. Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av alder, etnisitet, kjønn eller kroppsvekt. **Spesielle pasientgrupper:** Nedkastt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedkastt leverfunksjon («Child-Pugh» klasse A). Dose-reduksjon anbefales ved moderat nedkastt leverfunksjon («Child-Pugh» klasse B). Føls, bør startdosen reduseres fra 5 mg 2 ganger daglig til 2 mg 2 ganger daglig. Bør ikke brukes ved alvorlig nedkastt leverfunksjon («Child-Pugh» klasse C). Nedkastt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig. Det foreligger så godt som ingen data fra behandling ved kreatininclearance <15 ml/minutt. Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. Eldre >65 år: Ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** Skal tas 2 ganger daglig med ca. 12 timer mellom dosene. Tas med eller uten mat. Svulges hele med glass vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Spesielle bivirkninger bør overvåkes før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen. Hjertesvikt: Hjertesvikt (inkl. langvarig hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, dyskardjon i venstre ventrikel, redusert ekkokardjon og svakt/høyt ventrikkel) kan forekomme. Tegn eller symptomer bør overvåkes regelmessig under hele behandlingen. Behandling av hjertesvikt kan kreve midlertidig eller permanent senponering og/eller dosejustering av axitinib. Hypertensjon: Kan oppstå innen 1. måned etter behandlingsstart, og blodtrykkseøking er sett så tidlig som 4 dager etter oppstart. Blodtrykket bør være godt kontrollert før behandlingsstart. Pasienten bør overvåkes mht. hypertensjon, og om nødvendig gis standard antihypertensiv behandling. Ved vedvarende hypertensjon, til tross for antihypertensiv behandling, bør axitinib-dosen reduseres. Ved utvikling av alvorlig hypertensjon, bør behandlingen midlertidig senponeres og gjenopptas med lavere dose først når pasienten er normotensiv. Derensom behandlingen avbrytes, må pasienter som behandles med antihypertensiver overvåkes for hypotensjon. Ved kraftig eller vedvarende arteriell hypertensjon og symptomer som tyder på posterior reversibelt encefalopatisyndrom, bør MR av hjernen vurderes. Forsrymelser i skjoldkirtelfunksjonen: Hypothyreoidisme, og i noe mindre grad hypertyreoidisme, kan forekomme. Skjoldkirtelfunksjonen bør overvåkes før oppstart og regelmessig under hele behandlingen. Hypo- eller hypertyreoidisme skal behandles ift. standard medisinsk praksis. Arterielle emboliske og trombotiske hendelser: Arterielle emboliske og trombotiske hendelser (inkl. TIA, hjerteinfarkt, hjernemikroblod eller hematom) over normalt nivå, skal behandles ift. standard medisinsk praksis. Blødning: Er rapportert. Bør ikke brukes ved ubehandlde hjernemetastaser eller nylig aktiv gastrointestinal blødning, pga. manglende dokumentasjon. Axitinibbehandlingens skal avbrytes midlertid ved blødning som medfører behov for medisinsk behandling. Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse: Er rapportert. Symptomer på gastrointestalt perforasjon eller fisteldannelse bør overvåkes regelmessig. Komplikasjoner ved sårlinjebehandling: Behandlingen bør senponeres minst 24 timer før planlagt kirurgisk inngrep. Avgjørelsen om å gjenoppta behandlingen etter kirurgi bør baseres på klinisk vurdering av tilfredsstillende sårlinjehealing. Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES): Neurologisk lidelse med hodepine, kramper/anfall, letargi, forvirring, blindhet og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan også forekomme. MRI er nødvendig for å bekrefte PRES-diagnosen. Ved symptomer på PRES skal axitinibbehandlingens midlertidig avbrytes eller senponeres permanent. Sikkerhet ved neurotoksjon av axitinib til pasienter som tidligere har hatt PRES er ukjent. Proteiner: Er sett, også grad 3 og 4. Undersøkelser mht. proteiner for og regelmessig under hele behandlingen anbefales. Ved utvikling av moderat til alvorlig proteinuri bør dosen reduseres, eller behandlingen bør senponeres midlertidig. Leverrelaterte bivirkninger: Kan forekomme. De vanligste inkl. ALT, ASAT og bilirubin. Leverfunksjonen skal overvåkes før oppstart og regelmessig under hele behandlingen. Laktose: Skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, laktosemangel eller galaktoseallergi/alkalose/porfyrji. Innhold av laktose. Bli kjent/betjening av maskiner: Utan påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør informeres om muligheter for svimmelhet og lignende uttaltende under behandlingen.

Interaksjoner: Samtidig administrering av sterke CYP 3A4/5-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, erytromycin, atazanavir, indinavir, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telmirtromycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av axitinib. Graphefrukt kan også øke plasmakonsentrasjonen av axitinib. Ved samtidig bruk av andre legemidler anbefales det å velge legemidler uten eller med minimalt potensiale for CYP 3A4/5-hemming eller -induksjon. Derensom sterke CYP 3A4/5-hemmere må brukes samtidig, anbefales ca. 50% reduksjon i axitinibdosen (f.eks. bør startdosen reduseres fra 5 mg til 2 mg 2 ganger daglig). Derensom samtidig bruk av sterke CYP 3A4/5-hemmere avsluttes, bør det vurderes å gi tilbakke til opprinnelig axitinibdose. Samtidig bruk av sterke CYP 3A4/5-induktorer (f.eks. rifampisin, deksametasjon, fenytoin, karbamazepin, rifabutin, rifampicin, fenobarbital og hypericum perforatum (ghjennomsnitt) kan redusere axitinibkonsentrasjonen. Gradvis økning av axitinibdosen anbefales derensom sterke CYP 3A4/5-induktorer må brukes samtidig. Maks. induksjon med høyt doserte, sterke CYP 3A4/5-induktorer, inntreffer innen 1 uke etter behandling med induktoren. Derensom axitinibdosen økes, bør pasienten overvåkes nøye mht. toksisitet. Derensom samtidig bruk av sterke CYP 3A4/5-induktorer avsluttes, skal axitinibdosen som ble gitt før inntering av sterke CYP 3A4/5-induktorer, gjenopptas umiddelbart. CYP 1A2 og 2C19 utgir mindre viktige mekanismer for axitinibmetabolisering (<10%), og farmakokinetisk effekt av sterke CYP 1A2/2C19-hemmere er ikke undersøkt. Forsiktighet bør likevel utvises, pga. risiko for økt axitinibkonsentrasjon. Axitinib har CYP 1A2-hemmende potensiale, og samtidig bruk av CYP 1A2-substrat kan gi økt plasmakonsentrasjon av substratet (f.eks. teofyllin).

Graviditet, amning og fertilitet: Graviditet: Data fra bruk hos gravide finnes ikke. Basert på farmakologiske egenskaper kan axitinib gi fosterskade. Dyrerstudier viser reproduksjonstoksisitet, inkl. misdannelser. Bør ikke brukes under graviditet, med mindre klinisk tilstand gir behandling påkrevd. Fertile kvinner må bruke sikker antikonsepsjon under, og inntil 1 uke etter behandling. Advarning: Ukjent: Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes ved amning. Fertilitet: Kan potensielt svekke reproduksjonsfunksjon og fertilitet.

Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Endringer. Hypothyreoidisme. Gastrointestinale Diaré, brøkninger, kvalme, abdominal smerte, forstoppelse, stomalit, dyspepsi. Hjerte/kar: Hypertensjon, blødning (inkl. fatale tilfeller). Hud: Palmar-planter erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), utslett, tørr hud. Luftrøier: Dyspné (inkl. fatale tilfeller), hoste, dysfoni. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, smerte i ekstremitetene. Neurologiske: Hodepine, dygeus. Nyre/urinvier: Proteiner. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Vektreduksjon. Øvrige: Utmattelse (fatigue), asteni (inkl. fatale tilfeller), alminnneirfarmasjon. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Bodylynte: Anemi, trombocytopeni, polytemi. Endringer: Hypertyreoidisme. Gastrointestinale: Smerte i øvre del av abdomen, flatulens, hemoroider, glossodyn, gastrointestral perforasjon og fistel. Hjerte/kar: Hjertesvikt (inkl. fatale tilfeller), venøse emboliske og trombotiske hendelser (inkl. fatale tilfeller), arterielle emboliske og trombotiske hendelser (inkl. fatale tilfeller). Hud: Pruritus, erytem, alopeci. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. Luftrøier: Orlaryngyal smerte. Muskel-skjelettsystemet: Myalg. Neurologiske: Svimmelhet. Nyre/urinvier: Nyresvikt (inkl. akutt nyresvikt). Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hyperkalemi, hyperkalsemi. Undersøkelser: Økt lipase, ALAT, amylase, ASAT, alkalifosfatase, kreatinin og thyreodeaktivulerende hormon. Øre: Tinnitus. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Bodylymf: Neutropeni, leukopeni. Neurologiske: Posterior reversibelt encefalopatisyndrom.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Dose på 20 mg 2 ganger daglig i 4 dager ga svimmelhet (grad 1). Startdose med 10 mg eller 20 mg 2 ganger daglig i dosefinnende studie ga bivirkninger som inkl. hypertensjon, kramper/anfall assosiert med hypertensjon og dødelig hemiparalyse. Behandling: Ingen spesifikk. Ved mistenkt overdose bør behandlingen stoppes og støttende behandling igangsatt.

Egenskaper: Klassifisering: Proteinkinasehemmer. Potent og selektiv hemmer av vaskulære endoteliale vekstfaktorreseptorer. Virkningsmekanisme: Hemmer VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3, som er involvert i patofysiologi angiosjenes, tumorvekst og metastaseprogressjon ved leift. Absorpsjon: Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet 58%. Maks. plasmakonsentrasjon innen 4 timer. Median *T_{1/2}* 2,5-4,1 timer. Administrering etter måltid med moderat og høyt fettinnhold, gr. hhv. 10% og 19% lavere eksponering sammenlignet med fasting over natten. Gjennomsnittlig Cmax og AUC øker proporsjonalt i dosepekteret 5-10 mg. Ved dosering 5 mg 2 ganger daglig ved matinntak er gjennomsnittlig geometrisk peak-plasmakonsentrasjon og AUC₀₋₂₄ timer hhv. 27,8 ng/ml og 265 ng·time/ml ved avansert RCC. Gjennomsnittlig geometrisk oral clearance 38 liter/time. Proteinbinding: >99%, fortrinnsvis til albumin og moderat binding til alfa₂-synglykoprotein. Fordeling: Tilsvarende distribusjonsvolum: 160 liter. Halveringstid 2,5-6,1 timer. Steady state forentes innen 2-3 dager etter 1. dose. Metabolisme: Primært i lever via CYP 3A4/5, i mindre grad via CYP 1A2, CYP 2C19 og UGT 1A1. Sulfoksid- og N-glukosidmetabolitter bør hhv. ca. 400 og 8000 ganger lavere aktivitet in vitro. Usårlighet: 30-60% gjennfrens i feces og 23% i urinen.

Sikt endret: 06.07.2015			
Inlyta, TABLETTER, flimdrasjerte:			
Styrketilpasning	Været	Pktl	Refusjon¹
1 mg 56 stk. (blistert)	103854	kr 7982,50	-
3 mg 56 stk. (blistert)	039471	kr 23865,50	-
5 mg 56 stk. (blistert)	599010	kr 39747,60	-
7 mg 56 stk. (blistert)	147794	kr 55630,20	-

¹ Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fr prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utslagspris kan derfor ikke angis.

² Det kan søkes om individuell refusjon for pakninger som ikke kan skrives direkte på blå resept (Generell refusjon).

References:

1. Inlyta® Summary of Product Characteristics. June 2015.
2. Rini B. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378:1931-1939.

Dagpost-basert multidisciplinær tilbud for pasienter med høygradig gliom: første erfaringer ved Senter for kreftbehandling (SFK), Kristiansand

Av René van Helvoirt (onkolog), Maja Hareide Holt (kreftsykepleier), Janne Bjerva (fysioterapeut), Birte Langfeldt (ergoterapeut), Anne Throndsen (sosionom) og Leif Kristian Drangsholt (sykehusprest)



Bakgrunn

Hvert år får ca. 200 voksne norske pasienter diagnostisert et høygradig gliom (HGG), en ondartet hjernesvulst med et aggressivt vekstmønster. Høygradige gliomer er den vanligste av de primære ondartede hjernesvulstene hos voksne og deles i 4 undertyper: glioblastom (GBM, hyppigst), anaplastisk astrocytom (AA), anaplastisk oligodendrogliom (OD) og anaplastisk oligoastrocytom (OA, blandlingstumor). Glioblastom graderes som grad IV, de andre som grad III. Selv ved radikal onkologisk behandling, har disse tumorene dessverre fremdeles en svært dårlig prognose. Median

overlevelse ved et glioblastom er cirka 1 år og etter 5 år er cirka 10 % av pasientene i livet. Tallene for grad III gliomer er noe bedre med en median overlevelse på 3 til 6 år (avhengig av subtype). Siden sykdomsforløpet kan strekke seg over noen år, er det viktig med en god strukturert oppfølging og, hvor nødvendig, behandling for å sikre så god livskvalitet som mulig. Til forskjell fra andre maligne primærsvulster gir gliomer ikke bare fysiske symptomer, men påvirker ofte også direkte pasientenes emosjonelle og kognitive funksjonsnivå. Pasientenes pårørende blir dessuten ofte også kraftig berørt, spesielt hvis pasienten får endret adferd og kognitiv



Når den intense strålebehandlingsfasen er ferdig, blir standard møtene med helsearbeidere redusert til en gang hver 4.-6. uke. Mange av pasientene opplever dagene hjemme som et tomrom.

funksjonssvikt. Grundig og fortløpende kommunikasjon med pasient og pårørende er derfor essensielt.

Behandling

Hvis teknisk mulig, blir pasienter med en klinisk / radiologisk sannsynlighetsdiagnose høygradig gliom operert med tumorreseksjon. Dette gir en direkte avlastning av det omkringliggende hjernevevet, skaffer vev for histologisk undersøkelse og bidrar direkte til en bedre overlevelse (d.v.s. sammenlignet med ingen operasjon eller biopsi alene). Deretter vil de aller fleste pasientene få post-operativ strålebehandling, som oftest kombinert med kjemoterapi i form av temozolomide ved GBM og i form av enten PCV (procarbazine, CCNU og vinkristin) eller temozolomide ved grad III gliomer (OD og OA). Standard strålebehandling strekker seg over 6 uker (30 fraksjoner opptil en totaldose på 54-60Gy) og den adjuvante kjemoterapi fasen består av 4-6 kursykluser med 4-6 ukers mellomrom, det vil si en behandlingstid på cirka et halvt år. I strålebehandlingsfasen vil pasientene møte helsearbeidere daglig.

Tomrom etter avsluttet strålebehandling

Når den intense strålebehandlingsfasen er ferdig, blir standard møtene med helsearbeidere redusert til en gang hver 4.-6. uke for de som får adjuvant kjemoterapi og til en gang hver 3.-4. måned for de som ikke har indikasjon til eller toleranse for kjemoterapi og som går i follow-up. Mange av pasientene opplever dagene hjemme som et tomrom. De må prøve å finne veien tilbake til hverdagen mens de ofte er rammet av tumorrelaterte utfallssymptomer og behandlingsrelaterte bivirkninger. På bivirkingsfronten er uttalt fatigue og kognitive forstyrrelser fremtredende hos mange.

Pilotprosjekt dagtilbud

Seksjon for lindrende behandling ved SFK i Kristiansand har 10 års erfaring med å drifte et dagposttilbud for palliative kreftpasienter, hvor det er mye fokus på livskvalitet og lindring. Aktuelle pasienter kommer en gang i uken for å ta del i et dagsprogram. Dette ledes av en tverrfaglig gruppe bestående av lege, kreftsykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut og sykehusprest og ved behov sosionom. Mange ikke-hjernesvulst pasienter har hatt stort utbytte av tilbudet. Tilbakemeldingene fra pårørende har nesten uten unntak vært

Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)

Hva er ESAS?

ESAS er et selvrapporteringskjema for noen av de vanligste symptomene palliative kreftpasienter opplever. Formålet med skjemaet er bedre kartlegging av pasientenes symptomer, hvilket igjen skal bidra til økt kvalitet på behandling og pleie. Skjemaet er et godt utgangspunkt for kommunikasjon, og velegnet for å evaluere effekt av behandlingstiltak. Det er lett å anvende/forstå og lite tidkrevende i bruk.

Bruk av ESAS

ESAS kan benyttes på alle pasienter med alvorlig og langtkommet sykdom både i kommune- og spesialisthelsetjenesten. Skjemaet er utviklet for bruk i palliativ behandling, men forskning har vist at det også egner seg for bruk til andre pasientgrupper.

På bakgrunn av erfaringer og flere kliniske studier ble ESAS videreutviklet og kom i ny utgave i 2010. Det nye skjemaet er introdusert internasjonalt og anbefales som standard kartleggingsverktøy i Norge. Dette for å sikre en felles referanseramme i kommunikasjon og mulighet til å bruke data i forskning.

positive. Noen hjernesvulstpasienter har også fått et tilbud gjennom dette programmet. Erfaringene med denne pasientgruppen er delte. For noen har det fungert bra, mens for andre har det blitt tydelig at dette ikke var det rette tilbudet for dem. Hjernesvulst pasienter er både yngre og sliter med andre plager og utfordringer som er mer spesifikk for denne pasientgruppen.

For snart 1 år tilbake startet vi derfor ved SFK Kristiansand et pilotprosjekt hvor vi ga pasienter med høygradige gliomer et eget dagbehandlingstilbud som skulle tilpasses deres behov. Formålet med tilbudet er å gi pasientene mer kunnskap om deres sykdom, styrke pasientene i forhold til utfordringene de møter

i hverdagen, informere de om hva som finnes av hjelpeinstanser og ikke minst, la pasienten treffe andre pasienter som er i samme situasjon. Åtte pasienter ble med i piloten. I store trekk fulgte vi programkonseptet fra den generelle dagposten, men i samråd med pasientene ble dette gradvis justert. Etter evalueringen av piloten, har vi nå utviklet et dagpost-basert kurstilbud som er tilgjengelig for alle høygradig gliompasienter som bor på Sørlandet. Dette omtales i siste avsnitt.

Erfaringene med piloten

Onkolog og kreftsykepleier

I de to første møtene var pasientene litt avventende og stille, noe som ikke var uventet. Men etter at de ble kjent med hverandre og hørte



Dagpostrommet ved Lindrende avdeling



Foajeen ved Lindrende avdeling - Dagposten

om hverandres plager og utfordringer i hverdagene (hvor mange gjenkjente seg selv), åpnet de seg og terskelen for å ta ordet falt bort hos de fleste. Dette kreerte en arena hvor deltagerne følte seg sett og hvor de følte seg trygge.

Hver møtedag var legen tilstede i cirka 45 minutter og da var det mulighet for å stille spørsmål. Det viste seg at mange pasienter ytret behov for informasjon omkring diagnostikk, strålebehandling, kjemoterapi og oppfølningsrutiner. Alle pasientene hadde, uten unntak, hatt informasjonssamtaler med henholdvis nevrolog, onkolog og strålesykepleier før oppstart av den post-operative onkologiske behandlingen. I disse samtalene ble informasjonen som de nå etterlyste, formidlet. Av alt som vi forteller pasientene i de primære samtalene, viser dette hvor lite som blir registrert varig i deres hukommelse. Vi vet at dette gjelder kreftpasienter generelt, men hjernesvulstpasienter er en undergruppe hvor dette problemet virker større. Ut fra dette har vi valgt å innføre temabasert legeundervisning som fast del i det nye kursprogrammet som beskrives nærmere i siste avsnitt.

Sykepleieren har enesamtale med alle pasientene hver gang de er på dagposten, med en gjennomgang av kartleggingsskjema ESAS (Edmonton Symptom Assessment System, se faktaboks) som pasientene fyller ut. Dette dokumenteres i journal. På overordnet plan har sykepleieren et tett samarbeid med nevrologisk avdeling og 1.linjetjenesten.

Fysioterapeut

Fysioterapeuten er sammen med resten av den tverrfaglige gruppen ansvarlig for å bemanne Dagposten, dvs være til stede sammen med gruppen og bidra der det måtte være behov.

Fysioterapeutens oppgave på Dagposten er:

- Ha ansvar for 30 min. fysisk aktivitet, fast del av programmet
- Individuell veiledning i forhold til fysisk aktivitet, etter behov
- Individuell fysikalsk behandling, etter behov

Ad 1

Senere tids forskning viser at fysisk aktivitet er positivt for kreftpasienter, og det er derfor blitt en fast post på programmet på Dagposten. Den er også viktig for å skape variasjon i programmet. Fordi gruppen er sammensatt av pasienter med ulike funksjonsnivå, er det et mål at den fysiske aktiviteten er lagt på et nivå som gjør det mulig for flest mulig å delta. Fordi vi ikke har tilgang på treningslokaler har dette satt begrensninger for den fysiske aktiviteten.

I hovedsak har vi vekslet mellom å bruke enten trening inne på stua eller tur ute på sykehusområdet. Ved trening inne har vi brukt et program bestående av øvelser sittende på stol og øvelser i stående. Her brukes øvelser for generell styrke, sirkulasjon, balanse og koordinasjon. Hvis vi har hatt pasienter som ikke har kunnet være med på de stående øvelsene, har jeg gitt dem alternative øvelser. Treningen inne har blitt ledet av fysioterapeuten alene.

På gåturene har vi alltid vært minst to personale; og pasienter i rullestol har blitt inkludert.

Vi har også hatt pasienter som ikke har vært i stand til å delta på felles trening, og vi har da tatt dem ut av gruppen og de har fått et annet tilbud, for eksempel samtale med sykepleier eller avspenning.

Mitt inntrykk er at de fleste pasientene aksepterer og setter pris på tilbudet om fysisk aktivitet.

Ad 2

Pasienter som har hatt behov for det har fått tilbud om individuell veiledning i forhold til fysisk aktivitet, samt informasjon om tilbud i kommunen. Det har vist seg at pasienten i varierende grad har benytter seg av kommunale eller private treningstilbud, og at de setter pris på råd og veiledning i forhold til dette. Ofte kommer det opp spørsmål under treningen, eller det kan være samtaletema under middagen. Fordi vi på Dagposten tilbringer tid sammen med pasientene mens de er her, er det lettere å snappe om hva de evt. trenger hjelp og veiledning om.

Enkelte pasienter som ikke har kunnet delta i fellestreningen har fått tilbud om tilrettelagt individuell trening mens de er på Dagposten. Dette tilbudet har ikke vært benyttet mye, men har vært aktuelt for noen av de dårligste pasientene som ikke har fått fysioterapi i kommunen.

Ad 3

Pasientene har fått tilbud om enklere fysikalsk “benke behandling” som massasje, triggerpunktbehandling og kinesiotaping. Dette tilbudet har ikke blitt benyttet ofte, men har vært aktuelt for pasienter med ulike fysiske plager som ikke har kunnet benytte seg av det kommunale tilbudet, eller i tillegg til dette.

Ergoterapeut

Ergoterapeutens oppgaver i teamet på Dagposten for hjernesvulst pasienter kommer inn under Mestring av hverdagen. Som alle på teamet er jeg med på å fremme en gruppetilhørighet gjennom å være tilstede og samtale med pasienter. Vi ser at tilhørigheten blir viktig og noe positivt for de som velger å ta imot et dagtilbud. Mange pasienter har en progresjon i mestring av daglige funksjoner. En ergoterapeut vil kunne gi veiledning om måter å gjøre aktiviteter på som krever mindre energi. Der hvor det er nyttig vurderer jeg bruk av hjelpemidler og søker hjelpemiddelsentralen i samarbeid med pasienten og pårørende. I den sammenhengen samarbeider jeg med kommunal ergoterapeut og kreftkoordinator i den enkeltes kommune, jeg går ikke selv på hjemmebesøk. De fleste hjelpemidler har med dagliglivets aktiviteter og gjøre, men noen oppmuntrer til et mer aktivt liv, så som en elektrisk scooter og støttehjul på sykkel/trehjulssykkel. En pasient sov svært dårlig, men sov mye bedre ved hjelp av en kuledyne.

I gruppa bruker vi forskjellige «leker» som kognitiv stimulans og engasjement, som f.eks. Memory Game, Skallehode, Rappkjefte og Mitt skip er lastet med.

Sosionom

Sosionomen gir informasjon til gruppen, som kan være viktig å ha kunnskap om. Dette gjelder bl.a. kommunale tilbud/tiltak, hva NAV kan tilby, sykemelding og arbeidsavklaringspenger. Da gruppen bestod av personer i forskjellig alder, familiesammensetninger, med eller uten arbeid osv. fikk alle tilbud om individuell oppfølging, etter fellesundervisning i gruppen. En ting var sykepengerrettigheter og overgang til Arbeidsavklaringspenger eller uføretrygd. Flere ønsket også informasjon og hjelp til å komme ut i tilrettelagt arbeid. Andre hadde behov for hjelp til å innse at de ikke kom ut i arbeid igjen.

For noen var det var viktig at en av oss ansatte hadde kommunikasjon med kommunen, og deretter informerte pasienten hvem han/hun skulle forholde seg til. Dette fordi sykdommen preget dem på forskjellig vis, og det ikke alltid var like lett å huske hvem som var hvem, og hvem som sa hva.

Som sosionom har jeg vært involvert i pasientenes forskjellige behov for å søke om økonomiske ytelser. Det dreier seg bl.a. om hjelpetønad, uføretrygd men også søknad til Kreftforeningen.

Undertegnede har vært med på ansvarsgrupper, der pasienten har følt stort behov for å ha en kjentmann med. Etter første møte her, har ansvarsgruppene vært styrt av fastlege, NAV eller arbeidsgiver.

Den individuelle oppfølgingen har også dreid seg om hvordan takle hverdagen, hva skal jeg gjøre og hva skal jeg si. Pasientene har alle vært/er i krise, og derfor har det vært viktig å gi råd om hvor de kan få den hjelpen de trenger. Noen trenger verge, andre hjemmehjelp og atter andre psykolog/psykiatrisk sykepleier osv. Det blir da å veilede utfra hva som finnes i pasientens nærområde, og ut i fra pasientens behov.

Sykehusprest

Sykehuspresten har vært aktivt med på å etablere Dagtilbudet ved SFK siden oppstart for mer enn 10 år siden. I dagsprogrammet på dagposten har det vært satt av en time på ettermiddagen til samtalegruppe. En av sykehusprestens hovedoppgaver har vært å lede denne. Erfaringene med samtalegruppen er at det fungerer overraskende bra, selv om en del av pasientene kan ha kognitive utfordringer. Ofte kreves det en tydelig, men likevel fleksibel ledelse av gruppen. Det taes fra pasientens side opp krevende eksistensielle temaer om liv, død, livskvalitet, behandlingsslitenhet, fremtidsuro, tap av funksjoner og relasjoner med mer, samt mer dagligdage temaer knyttet til det livet de lever. En erfaring er at det er nyttig å legge inn pauser og ikke holde på for lenge om gangen. Det har også vist seg å være behov for en del individualsamtaler for pasientgruppen. Sykehuspresten har også tatt del i pasientundervisningen med temaer som handler om relasjoner, kommunikasjon og bruk av nettverk. Sykehuspresten er i det daglige en del av det tverrfaglige teamet som tilrettelegger for at dagposten kan være et trygt og inkluderende sted å være.

Kurstilbud som implementeres nå

Det bør helst ikke være flere enn 8 pasienter i kursgruppen. Ved en større gruppe, er vår erfaring at det blir en større terskel for pasientene å snakke sammen, og blir det vanskeligere for teamet å finne tid til å kunne gi enkeltpasientene noe egen dedikert samtaletid. For å kunne tilby kurset til alle høygradige gliompasienter, landet vi på en syklus av 7 temabaserte kursdager som kjøres annen hver uke. Pasientene kan strømme inn i syklusen når som helst og vil da i løpet av 14 uker ha gått gjennom alle de forskjellige kursdagene. Hvis de går glipp av en kursdag og vil innhente den, kan de være med på den aktuelle dagen i neste syklus.

Kursdagene har følgende timeplan:

10.00 – 10. 15 Velkommen

10.15 – 11.00 Legeundervisning (temabasert, se under)

11.00 – 12.00 Trening med fysioterapeut

12.00 – 12.30 ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) + individuell samtale

12.30 – 13.30 Lunsj

13.30 – 14.30 Tverrfaglig undervisning

14.30 – 15.00 Erfaringsutveksling (med kaffe)

Temaene for undervisningene på de 7 dagene er:

- Legen:** Hva er kreft? Om vekstmønster av hjernesvulster.
Tverrfaglig: Mestring, motivasjon og livskvalitet
- Legen:** Strålebehandling og cellegift. Mer i detalj om hva det er og hvordan det virker.
Tverrfaglig: Kosthold og livsstil
- Legen:** Bivirkninger av behandling for hjernesvulst.
Tverrfaglig: Trygderettigheter og tilbud fra NAV
- Legen:** Diagnostikk med CT og MR. Operasjonsteknikker.
Tverrfaglig: Hva finnes av tilbud der du bor- kreftkoordinator, hjernesvulstforeningen, kreftforeningen, frisklivssentralen med mer.
- Legen:** Fatigue. Kognitive funksjoner. Afasi.
Tverrfaglig: Stressmestring
- Legen:** Residiv og behandling av residiv.
Tverrfaglig: Fastlegens rolle.
- Legen:** Epilepsi.
Tverrfaglig: Pårørende og nettverk.

Ny evaluering

I slutten av 2016 vil vi evaluere programmet.

Dagpost-basert multidisciplinær tilbud for pasienter med høygradig gliom ved Senter for kreftbehandling (SFK), Kristiansand: erfaringer fra en pasient
Av Birgit (49 år) med glioblastom

Intet menneske er en øy

Allerede før jeg fikk min diagnose for nesten halvannet år siden, fikk jeg informasjon fra en kreftkoordinator på sykehuset om at det skulle startes opp en gruppe for hjernesvulstpasienter lokalt. Etter at jeg var blitt operert og diagnostisert, og hadde begynt med strålebehandling, ble jeg kontaktet av kreftkoordinatoren igjen og spurt om jeg ville være med i gruppen. Det var avgjørende for meg at jeg ble oppfordret flere ganger til å bli med, for jeg er vanligvis ikke en som aktivt oppsøker foreninger og grupper.

Jeg synes det er et bra tiltak av flere grunner. For det første oppleves det godt å få oppfølging av helsevesenet etter at man har gjennomgått «pakkeforløpet» og skal prøve å leve et såkalt normalt liv igjen. Samtaler med fagfolkene som alltid er på gruppen, gir mulighet til å fortelle hvordan man føler seg akkurat nå, både fysisk og psykisk, og man kan få konkrete forslag, hjelp til å skrive søknader osv.. Jeg synes det er godt å ha muligheten til å stille spørsmål, snakke om symptomer, ettervirkninger av behandlingen, både i individuelle samtaler og i gruppe.

For det andre opplever jeg det positivt å være en del av et fellesskap av mennesker som «vet hvor skoen trykker», og jeg lærer også at det

å ha hjernesvulst kan slå ulikt ut for den enkelte pasient. Ja, det kan være hjerteskjærende å se hvordan medpasienter blir dårligere og kanskje etter relativt kort tid dør. Men på den annen side får man også sett og hørt hvordan mange med diagnosen klarer seg bra i lang tid «til tross for statistikken».

For meg har sykdommen gjort at hverdagen har blitt radikalt endret med hensyn til aktivitetsnivå. Jeg er ikke lenger i arbeid mer enn 10 %. Det å bli med i en gruppe, kan være en hjelp til å komme seg opp om morgenen, og det gir en viss tilfredsstillelse bare å vite at «i dag har jeg vært på gruppe». Særlig i perioder der man er for sliten til å gjøre særlig mye, er det fint å ha noe å gå til på en fast dag.

Aller viktigst opplever jeg likevel møter med mennesker, enten det er medpasienter eller fagfolk. Når man opplever en krise som det å få en kreftdiagnose, betyr det mye å føle at andre bryr seg om en, at en blir tatt på alvor som helt menneske, ikke bare en fysisk kropp som gjennomgår en prosess. Gruppen gir en god mulighet til å ta imot og å gi omsorg. Fokuset er ikke på sykdom hele tiden; vi ler og spøker oss i mellom også. Som medlem av hjernesvulstgruppen, kjenner jeg meg ikke først og fremst som «bruker» eller «pasient», men en menneskelig sjel som står i forbindelse med andre. Gruppens sosiale fellesskap ved middagsbordet eller over kaffekoppen, som publikum på minikonserten på sykehuset, under trening inne eller på spaserturer ute gir positive impulser i hverdagen.

ADCetris® for Hodgkin lymphoma (HL)
brentuximab vedotin

Indication Adult patients with:

- relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma** following autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT or multi-agent chemotherapy is not a treatment option¹
- relapsed or refractory** systemic anaplastic large cell lymphoma (**sALCL**)¹

New 2016 in HL, 5 year OS and retreatment:

→ Estimated total 5 year survival was **41%²** (95% CI [31%, 51%])

Retreatment with ADCETRIS in patients with previous response²:

→ **60% of patients attained an OR²** (n=21)

For information regarding side effects, special warnings and precautions, please refer to the **Prescription information.**

- The most frequently observed side effects include peripheral sensory neuropathy and neutropenia³.
- Adcetris must not be used in combination with bleomycin (induces lung toxicity)⁴.

▼ Adcetris «Takeda»

C Antineoplastisk middel.

ATC-nr.: L01X C12

T PULVER TIL KONSERTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 5 mg/ml: 1 ml inneholder: Brentuximabvedotin 5 mg, sitronsyre-monohydrat, natriumstratidihydrat, α,α-trehalosedihydrat, polysorbat 80. **Indikasjoner:** Voksne pasienter med residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom eller autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), eller etter minst 2 tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ. Voksne pasienter med re-sidiverende eller refraktær systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). **Dosering:** Skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft. **Voksne:** Anbefalt dose er 1,8 mg/kg som i.v. infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Ved kroppsvekt >100 kg skal 100 kg benyttes ved doseberegning. Fullstendige blodtellinger skal utføres for hver dose. Pasienten skal overvåkes under og etter infusjon. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykkluser og inntil maks. 16 sykkluser (ca. 1 år). Anbefalt startdose for rebehandling av pasienter som tidligere har respondert på behandling, er 1,8 mg/kg som i.v. infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Alternativt kan behandling startes med siste tolererte dose. Hvis det utvirkningsnivået nøytropeni under behandling, skal dette håndteres ved å utsette doser, som angitt i tabellen:

Alvorlighetsgrad av nøytropeni	Endring av doseringsplan
Grad 1 (<nedre normalgrense-1500/mm ³ , <nedre normalgrense-1,5 × 10 ⁹ /liter) eller Grad 2 (<1500-1000/mm ³ , <1,5-1,0 × 10 ⁹ /liter)	Fortsett med samme dose og plan.
Grad 3 (<1000-500/mm ³ , <1,0-0,5 × 10 ⁹ /liter) eller Grad 4 (<500/mm ³ , <0,5 × 10 ⁹ /liter)	Vent med å gi dosen inntil toksisitet går tilbake til ≤grad 2 eller baseline, og gjennomgå deretter behandlingen med samme dose og plan. Pasienter som utvikler lymfopeni grad 3 eller 4, kan fortsette behandlingen uten avbrytelse. Vekstfaktor-støtte vurderes i etterfølgende sykkluser ved nøytropeni grad 3 eller 4.
Hvis perifer sensorisk eller motorisk neuropati oppstår eller forverres under behandling:	
Alvorlighetsgrad av perifer sensorisk eller motorisk neuropati	Endring av dose og plan
Grad 1 (parestesi og/eller tap av reflekser, uten tap av funksjon)	Fortsett med samme dose og plan.
Grad 2 (interfererer med funksjon, men ikke hverdagsaktiviteter) eller Grad 3 (interfererer med hverdagsaktiviteter)	Vent med å gi dosen inntil toksisitet går tilbake til ≤grad 1 eller baseline, og start behandlingen på nytt med redusert dose på 1,2 mg/kg hver 3. uke.
Grad 4 (sensorisk neuropati som er funksjonshemmende, eller motorisk neuropati som er livstruende eller fører til lammelse)	Avbryt behandling.

Spesielle pasientgrupper: **Nedsatt leverfunksjon:** Anbefalt startdose er 1,2 mg/kg som i.v. infusjon over 30 minutter hver 3. uke. Pasienten skal overvåkes nøye for ev. bivirkninger. **Nedsatt nyrefunksjon:** Anbefalt startdose ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 1,2 mg/kg som i.v. infusjon over 30 minutter hver 3. uke. Pasienten skal overvåkes nøye for ev. bivirkninger. **Barn og ungdom <18**

år: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. **Eldre ≥65 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Administrering:** Anbefalt dose infunderes i løpet av 30 minutter. Må ikke administreres som en i.v. direkte injeksjon eller bolus. Skal administreres via en separat i.v. slange, og må ikke blandes med andre legemidler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Kombinent bruk av bleomycin og brentuximabvedotin forårsaker pulmonal toksisitet. **Forsiktighetsregler:** Reaktivering av John Cunningham-virus (JCV) som fører til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og dødsfall, kan oppstå. Pasienten skal overvåkes nøye for nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer. Dosering stoppes hvis PML mistenkes. Akutt pankreatitt, inkl. fatale tilfeller, er rapportert. Pasienter skal derfor overvåkes nøye for ny eller forverret magesmerter. Preparatet skal ikke gis ved mistanke om akutt pankreatitt, og seponeres ved bekreftet diagnose. Lungetoksisitet er rapportert. Ved nye eller forverrede lungesyntomer (f.eks. hoste, dyspne), skal en rask diagnostisk vurdering utføres og event. behandling gis. Pasienten skal overvåkes nøye under behandlingen mht. utvikling av mulige alvorlige og opportunistiske infeksjoner. Umiddelbare og forsinkede infusjonsrelaterte reaksjoner samt anafylaktiske reaksjoner er rapportert, og pasienter skal overvåkes nøye under og etter infusjon. Ved anafylaktiske reaksjoner må administreringen avbrytes umiddelbart og permanent. Ved infusjonsrelatert reaksjon skal infusjonen avbrytes. Infusjonen kan startes på nytt med lavere hastighet når symptomene har opphørt. Pasienter med tidligere infusjonsrelatert reaksjon i anamnesen, skal premedisineres. Infusjonsrelaterte reaksjoner forekommer hyppigere og i alvorligere grad hos pasienter med antistoffer mot brentuximabvedotin. Pasienter med raskt prolifererende tumor og høy tumorbyrde er i risikozonen for tumorlysesyndrom og skal overvåkes nøye. Kan gi perifer neuropati, både sensorisk og motorisk. Som regel en effekt av kumulativ eksponering og i de fleste tilfeller reversibel. Pasienten skal overvåkes for symptomer på neuropati. Ved ny eller forverret perifer neuropati kan behandlingsutsettelse og dose-reduksjon, eller seponering være nødvendig. Anemi grad 3 eller 4, trombocytopeni og langvarig (≥1 uke) nøytropeni grad 3 eller 4, kan forekomme. Fullstendige blodtellinger skal utføres for hver dose. Febril nøytropeni er rapportert og pasienten skal overvåkes nøye for feber. Stevens-John-sons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, inkl. fatale tilfeller, er rapportert, og behandlingen må seponeres hvis dette oppstår. Hyperglykemi er rapportert ved forhøyet BMI, med eller uten di-abetes mellitus i anamnesen. Alle som opplever hyperglykemi må imidlertid få serumglukosen nøye kontrollert. Diabetesbehandling administreres etter behov. MMAE-clearance kan påvirkes av kraftig nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, samt av lave albuminkonsentrasjoner i se-rum. Inneholder maks. 2,1 mmol (47 mg) natrium pr. dose. Forhøyede nivåer av ALAT og ASAT er rapportert. Leverfunksjon bør rutinemessig overvåkes. **Interaksjoner:** Samtidig administrering av ketokonazol, øker eksponeringen for MMAE med ca. 73%. Samtidig administrering av sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere kan øke forekomsten av nøytropeni. **Graviditet, amning og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen data. Fertile kvinner må bruke 2 effektive an-tikonseptiva under og i inntil 6 måneder etter behandling. **Amning:** Ingen data. **Fertilitet:** Dyrestudier har vist reproduksjonstoksicitet. Menn som behandles rådes til å få nedtryst og lagret sædprøver før behandling, og frarådes å befrukte en kvinne under behandling og i inntil 6 måneder etter siste dose. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, brekninger. Hud: Alopesi, pruritus. Infeksjoner. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Perifer sensorisk neuropati. Øvrige: Fatigue, pyreksi, infusjonsrelaterte reaksjoner. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymfe: Anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Forstoppelse. Hud: Utslett. Infeksjoner: Sepsis/septisk sjokk. Øvre luftveisinfeksjon, herpes zoster, pneumoni. Levergalle: Økt ALAT/ASAT. Luftveier: Hoste, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerte. Nevrologiske: Perifer motorisk neuropati, svimmelhet, demyeliniserende polynuropati. Stoffskifte/lærnering: Hyperglykemi. Øvrige: Frysninger. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Infeksjoner: Oral candida, Pneumocystis jirovecii-pneumoni, stafylokokkbakteriemi. Stoffskifte/emæringer: Tumorlysesyndrom. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Hud: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. Ukjent frekvens: Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Infeksjoner: Progressiv multifokal leukoencefalopati. **Overdosering/Forgiftning:** **Behandling:** Pasienten overvåkes nøye for bivirkninger, spesielt nøytropeni, og støttende behandling administreres. Se Giftinformasjonens anbefalinger for Monoklonale antistoffer, L01X C side d. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Antistoff-legemiddelkonjugat (ADC). **Virkningsmekanisme:** ADC avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30+ tumorceller. Binding av ADC til CD30 initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som deretter går inn i lysosomet. Inne i cellen frigjøres virkestoffet MMAE. Binding av MMAE til tubulin forstyrrer mikrotubulnettverket i cellen, inducerer celleyklusstans og fører til apoptose av tumorcellen. **Absorpsjon:** ADC: Typisk Cmax og AUC etter en enkeltdose på 1,8 mg/kg i en fase 1-studie er hhv. ca. 31,98 µg/ml og 79,41 µg/ml x dag. MMAE: Median Cmax, AUC og Tmax etter en enkeltdose på 1,8 mg/kg ADC i en fase 1-studie er hhv. ca. 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dag og 2,09 dager. MMAE-eksponeringen reduseres etter flere doser, med ca. 50-80% av eksponeringen av den 1. dosen observert ved etterfølgende doser. **Proteinbinding:** MMAE: 68-82% til humane serumplasma proteiner in vitro. **Fordeling:** ADC: Steady state distribusjonsvolum ca. 6-10 liter. Halveringstid: ADC: Ca. 4-6 dager. MMAE: 3-4 dager. **Metabolisme:** ADC: Kataboliseres som et protein og aminosyrene resirkuleres eller elimineres. MMAE: Kun en liten fraksjon metaboliseres. Utskillelse: ADC: Clearance 1,457 liter/døgn. MMAE: Clearance 20 liter/døgn. Ca. 24% av total MMAE er gjentfunnet i både urin og feces, med en andel på hhv. 28% og 72%. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. Hvis preparatet ikke brukes omgående etter anbrudd, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar. **Andre opplysninger:** Se SPC for fastsetting av dose og tilberedning. **Pakninger og priser:** 50 mg (hettegl.) 36220,50. **Sist endret:** 25.02.2016

Norwegian Clinical Research Infrastructure Network (NorCRIN)



Av Siv Mørkved, Forskningssjef/Professor St.Olavs Hospital 7006 Trondheim

Bakgrunn

Det var i en del år en nedgang i både forskerinitierte og industrifinansierte kliniske studier i Norge. Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) ønsket å påvirke til endring og ga i 2011 Helse Midt-Norge RHF (HMN) i oppdrag å etablere et nasjonalt nettverk for infrastruktur som støtter kliniske studier (NorCRIN) og sikre norsk deltakelse i European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). HMN delegerte oppdraget til St. Olavs Hospital med forskningssjef Siv Mørkved som prosjektleder. I 2015 fikk NorCRIN innvilget en søknad til Forskningsrådet om midler til videre oppbygging og drift av forskningsinfrastrukturen.

Partnere i NorCRIN er landets 6 universitetssykehus; St. Olavs Hospital, Oslo Universitetssykehus (OUS), Stavanger Universitetssykehus, Akershus Universitetssykehus, Universitetssykehuset i Tromsø og Haukeland Universitetssykehus. Sekretariatet for NorCRIN er lagt til St.Olavs Hospital, og leder for styret i NorCRIN er forskningssjef ved OUS Kristin Bjordal.

NorCRIN har som hovedmål å bygge opp en nasjonal plattform for å styrke og forenkle samarbeid innen alle kategorier av klinisk forskning i Norge og forventer følgende resultat:

- Flere forskerinitierte kliniske studier
- Flere nasjonale studier
- Flere pasienter deltar i kliniske studier
- Deltakelse i flere internasjonale (nordiske/EU) studier
- Flere industrifinansierte studier
- Økt omfang av og gjennomføringshastighet på kliniske studier
- Økt grunnlag for forskningsbasert klinisk praksis

Hva gjør NorCRIN for å nå målene?

NorCRIN-sekretariatet har etablert www.norcrin.no hvor all informasjon om aktiviteten i nettverket publiseres, og gir råd og veiledning for å sikre gjennomføring av kliniske studier av høy kvalitet. Her finner forskere informasjon om bl.a nasjonale prosedyrer for klinisk utprøving av legemiddel (SOPs), oversikt over Norske forskningsnettverk og dato for neste GCP kurs i de ulike helseregionene.

NorCRIN har flere arbeidsgrupper som arbeider med tema som for eksempel:

- Utvikling av bedre samarbeid med industri
- Vurdering av ulike e-CRF

- Prosedyrer for andre intervensjons- studier (ikke legemiddelstudier)
- Kartlegging og beskrivelse av krav til tidligfaseenheter

NorCRIN tilbyr følgende tjenester:

- Monitorering av større flerregionale studier (nasjonale og internasjonale)
- CH GCP-kurs
- ICH GCP-rådgiving

NorCRIN kan være til hjelp for forskerne gjennom:

- deltakelse i studieplanlegging sammen med prosjektledergruppen
- utarbeidelse og innhenting av samarbeidsavtaler
- monitorering og datahåndtering - avtaler og budsjett
- elektronisk arkivering av TMF (studiearkiv)
- utarbeidelse av ISF (senterarkiv)
- kontakt med potensielle utprøversentre
- utarbeidelse av nettside / informasjon om studien via NorCRIN hjemmeside / nyhetsbrev
- gi oversikt over Norske forskningsnettverk
- hjelp til valg av e-CRF løsning
- monitorering av flerregionale studier
- generell rådgiving ved behov
- tilvirkning av studiemedisin

MER FORSKNING, BEDRE KVALITET OG MINDRE ADMINISTRASJON!

NorCRIN gir råd om

- nasjonale prosedyrer
- good clinical practice (GCP)
- datahåndtering og eCRF
- monitorering
- tilgang til European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)

Kontakt oss på: post@norcrin.no eller www.norcrin.no



NORWEGIAN CLINICAL
RESEARCH INFRASTRUCTURES NETWORK

PLANLEGGER DU EN KLINISK STUDIE?





C Xalkori «Pfizer»

Proteinkinasehemmer.

ATC-nr.: L01X E16

KAPSLER, harde 200 mg og 250 mg: Hver kapsel inneh.: Crizotinib 200 mg, resp. 250 mg. Farge-stoff: Rødt og sort jemoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Dosering: Behandling bør startes opp og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling. Nøyaktig og validert ALK-analyse er nødvendig for seleksjon av pasienter til behandling. ALK-positiv NSCLC-status skal fastslås før behandlingsstart. **Voksne:** Anbefalt dose er 250 mg 2 ganger daglig som kontinuerlig behandling. **Dosejustering:** Doseringsopphold og/eller dosereduksjon kan være påkrevd, basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Dersom dosereduksjon er nødvendig, skal dosen reduseres til 200 mg 2 ganger daglig. Dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig, bør doseringen endres til 250 mg 1 gang daglig.

Dosejustering ved hematologisk toksisitet^{1,2}:

CTCAE ³ -grad	Behandling med Xalkori
Grad 3	Opphold inntil forbedring til ≤grad 2, fortsett deretter med samme dosering.
Grad 4	Opphold inntil forbedring til ≤grad 2, gjenoppta deretter dosering med 200 mg 2 ganger daglig ⁴ .

¹Unntatt lymfopeni (hvis den ikke er forbundet med kliniske hendelser, f.eks. opportunistiske infeksjoner).

²For pasienter som utvikler nøytropeni og leukopeni, se også Forsiktighetsregler og Bivirkninger.

³National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.

⁴Opphold i dosering ved tilbakefall inntil forbedring til ≤grad 2, deretter gjenopptas dosering med 250 mg 1 gang daglig. Seponeres permanent ved tilbakefall til grad 4.

Dosejustering ved ikke-hematologisk toksisitet:

CTCAE ¹ -grad	Behandling med Xalkori
Grad 3 eller 4 økning i ALAT eller ASAT med ≤grad 1 totalbilirubin	Opphold inntil forbedring til ≤grad 1 eller utgangsnivå, fortsett deretter med 250 mg 1 gang daglig og trapp opp til 200 mg 2 ganger daglig hvis tolerert klinisk ² . Permanent seponering.
Grad 2, 3 eller 4 økning i ALAT eller ASAT med sammenfallende grad 2, 3 eller 4 totalbilirubin (i fravær av kolestase eller hemolyse)	Opphold i dosering ved mistenkt ILD/pneumonitt, og permanent seponering hvis behandlingsrelatert ILD/pneumonitt diagnostiseres ³ . (uansett grad)
Grad 3 QT _c -forlengelse	Opphold inntil forbedring til ≤grad 1, kontroller og ev. korrigere elektrolytter, fortsett deretter med 200 mg 2 ganger daglig ² . Permanent seponering.
Grad 4 QT _c -forlengelse	Opphold inntil forbedring til ≤grad 1 eller til hjerterytme på ≥60. Evaluer samtidig medisinsk behandling som er kjent for å forårsake bradykardi, samt blodtrykkenkende medisiner. Hvis samtidig, medvirkende medisinsk behandling identifiseres og seponeres, eller dosen av denne justeres, fortsett med tidligere dose inntil forbedring til ≤grad 1 eller til hjerterytme på ≥60. Hvis ingen medvirkende, samtidig medisinsk behandling identifiseres, eller hvis medvirkende, samtidig medisinsk behandling ikke seponeres eller dosen endres, fortsett med redusert dose inntil forbedring til ≤grad 1 eller til hjerterytme på ≥60.
Grad 4 bradykardi ^{3,4,5}	Permanent seponering hvis ingen medvirkende, samtidig medisinsk behandling identifiseres. Hvis medvirkende, samtidig medisinsk behandling identifiseres og seponeres, eller dosen av denne justeres, fortsett med 250 mg 1 gang daglig inntil forbedring til ≤grad 1 eller til hjerterytme på ≥60, med hyppig monitorering.

¹ National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.

² Seponeres permanent ved tilbakefall til ≥grad 3, se Forsiktighetsregler og Bivirkninger.

³ Se Forsiktighetsregler og Bivirkninger.

⁴ Hjerterytme på <60 slag pr. minutt

⁵ Permanent seponering ved tilbakefall.

Uteglemt dose: Skal tas så snart pasienten husker det, men hvis det er <6 timer til neste dose, skal ikke uteglemt dose tas. Det skal ikke tas 2 doser samtidig for å erstatte uteglemt dose. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Forsiktighet bør utvises ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon: Det foreligger ingen anbefalinger om endring av startdosen ved lett nedsatt (kreatininclearance (Cl_{cr}) ≥60 <90 ml/minutt) eller moderat nedsatt (Cl_{cr} ≥30 <60 ml/minutt) nyrefunksjon. Plasmakonsentrasjonen kan bli forhøyet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} <30 ml/minutt), og startdosen bør justeres til 250 mg 1 gang daglig hos pasienter som ikke trenger peritonealdialyse eller hemodialyse. Etter minst 4 ukers behandling kan dosen økes til 200 mg 2 ganger daglig, basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Barn: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. Eldre: Ingen dosejustering er nødvendig. **Administrering:** Tas til omtrent samme tid hver dag, 1 kapsel om morgenen og 1 kapsel om kvelden. Kan tas med eller uten mat. Grapefrukt/grapefruktjuice skal unngås. Kapslene skal svelges hele, fortrinnsvis med vann. Skal ikke knuses eller deles. Skal ikke oppløses eller åpnes.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig leversvikt.

Forsiktighetsregler: *Hepatotoksitet:* Legemiddelindusert hepatotoksitet (inkl. tilfeller med dødelig utfall). Leverfunksjonsprøver (inkl. ALAT, ASAT og totalbilirubin) bør måles ukentlig de 2 første månedene, deretter månedlig. Hyppigere gjentatte tester ved økning til grad 2, 3 eller 4 hvis klinisk nødvendig. *Interstiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt:* Alvorlig, livstruende og/eller dødelig ILD/pneumonitt kan oppstå, vanligvis innen 2 måneder etter behandlingsstart. Pasienten skal monitoreres ved lungesyntomer som kan tyde på ILD/pneumonitt. Ved mistanke om ILD/pneumonitt skal det gjøres et behandlingsopphold og andre potensielle årsaker til ILD/pneumonitt skal utelukkes. Legemiddelindusert ILD/pneumonitt skal vurderes i differensialdiagnostikk hos pasienter med ILD-lignende tilstander som: Pneumonitt, strålingspneumonitt, hypersensitivitetspneumonitt, interstiell pneumonitt, lungefibrose, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), alveolitt, lungeinfiltrasjon, pneumoni, lungeødem, kols, pleuraeffusjon, aspirasjons-pneumoni, bronkitt, obliterende (kronisk) bronkiolitt og bronkiektasi. Crizotinib skal seponeres permanent ved diagnostisert behandlingsrelatert ILD/pneumonitt. *QT_c-forlengelse:* QT_c-forlengelse er observert og kan gi økt risiko for ventrikulære takyarytmier (f.eks. «torsades de pointes») eller plutselig død. Nytt og potensiell risiko skal vurderes før behandling igangsettes hos pasienter med underliggende bradykardi, som tidligere har hatt eller som er predisponert for QT_c-forlengelse, som får behandling med antiarytmika eller andre legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, og hos pasienter med relevant underliggende hjertesykdom og/eller elektrolyttforstyrrelser. Forsiktighet bør utvises ved bruk av crizotinib hos disse pasientene, og regelmessig monitorering med EKG, og av elektrolytter og nyrefunksjon, er nødvendig. Særlig anbefalt i begynnelsen av behandlingen ved oppkast, diaré, dehydrering eller nedsatt nyrefunksjon. *Bradykardi:* Symptomatisk bradykardi (f.eks. synkope, svimmelhet, lavt blodtrykk) kan oppstå. Hjerterytme og blodtrykk monitoreres regelmessig. *Hjertesvikt:* Alvorlige, livstruende eller dødelige bivirkninger av hjertesvikt er rapportert. Pasienter med eller uten eksisterende hjertesykdom, bør overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt. Doseringsavbrudd, dosereduksjon eller seponering bør vurderes hvis slike symptomer observeres. *Nøytropeni og leukopeni:* Nøytropeni (inkl. febril nøytropeni) og leukopeni er rapportert i studier. Telling av alle blodlegemer, inkl. differensialtelling av hvite blodlegemer utføres hvis klinisk indisert, med hyppigere gjentatte tester ved avvik av grad 3 eller 4, eller ved oppstått feber eller infeksjon. *Gastrointestinal perforasjon:* Fatale tilfeller er rapportert etter markedsføring. Forsiktighet utvises ved risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. tidligere divertikulitt, metastasert til fordøyelseskanaalen, samtidig bruk av legemidler med kjent risiko for gastroin-

testinal perforasjon). Seponeres permanent hvis dette oppstår. Pasienten skal informeres om de første tegnene på gastrointestinal perforasjon, og rådes til å oppsøke lege raskt dersom disse oppstår. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke krever peritonealdialyse eller hemodialyse bør dosen justeres, se Dosering. *Synsforstyrrelser:* Synsforstyrrelser har forekommet i studier. Oftalmologisk undersøkelse (f.eks. synsskarphet, funduskopi og undersøkelsen er med spatelampe) bør vurderes dersom synsforstyrrelsene vedvarer eller alvorlighetsgraden forverres. *Non-adenokarsinom histologi:* Begrenset erfaring ved ALK-positiv NSCLC med non-adenokarsinom histologi, inkl. plateepitelkarsinom (SCC). *Biljøring og betjening av maskiner:* Det bør utøves forsiktighet ved biljøring eller bruk av maskiner da pasienten kan oppleve symptomatisk bradykardi (f.eks. synkope, svimmelhet, lavt blodtrykk), synsforstyrrelser eller kronisk tretthet.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01X E16. Samtidig administrering av crizotinib og sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, troleandomycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av crizotinib, og bør unngås. Grapefrukt eller grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonen av crizotinib, og bør unngås. Samtidig administrering av crizotinib og CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin og johannesurt) kan redusere plasmakonsentrasjonen av crizotinib, og bør unngås. Vannløseligheten til crizotinib er pH-avhengig. Lav (sur) pH resulterer i økt løselighet. Det er imidlertid ikke nødvendig å justere startdosen når crizotinib administreres samtidig med legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. protonpumpehemmere, H2-blokkere eller syrenøytraliserende). Samtidig administrering av crizotinib og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, cisaprid, ciklosporin, ergotderiver, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus) kan øke plasmakonsentrasjonen til CYP3A4-substratene, og kombinasjon bør unngås. Crizotinib hemmer CYP2B6 og kan øke plasmakonsentrasjonen av CYP 2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) ved samtidig bruk. Crizotinib kan inducere pregnan X-reseptor (PXR)- og konstituttiv androstan reseptor (CAR)-regulerte enzymer (f.eks. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Legemidler som metaboliseres av disse enzymene bør brukes med forsiktighet sammen med crizotinib. Effekten av orale antikonseptiva kan reduseres. Crizotinib er en svak hemmer av UGT1A1 og UGT2B7 in vitro og kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres via UGT1A1 (f.eks. raltegravir, irinotekan) eller UGT2B7 (morfin, nalokson). Crizotinib kan føre til intestinal P-gp-hemming. Administrering av crizotinib sammen med P-gp-substrater (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkinin, pravastatin) kan gi økt terapeutisk effekt og økte bivirkninger av disse. Nøye klinisk overvåkning anbefales ved samtidig administrering. Crizotinib hemmer OCT1 og OCT2 in vitro og kan potensielt øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som er substrater for OCT1 eller OCT2 (f.eks. metformin, prokainamid). Crizotinib kan gi QT-forlengelse og forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og/eller antiarytmika, eller legemidler som kan inducere «torsades de pointes» (f.eks. antiarytmika klasse IA (kinidin, disopyramid) eller klasse III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsykotika osv.). QT-intervallet bør måles ved samtidig bruk. Bradykardi er rapportert ved bruk av crizotinib. Crizotinib bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre legemidler som gir bradykardi (f.eks. non-dihydropyridin kalsiumblokkere som verapamil og diltiazem, betablokkere, klonidin, guanfacin, digoksin, meflokin, antikolinesteraser, pilokarpin).

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Kan forårsake fosterskader. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet. Data fra bruk hos gravide foreligger ikke. Bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen tilsier det. Fertile kvinner bør rådes til å unngå graviditet under behandlingen. Sikker prevensjon bør brukes både av menn og kvinner under, og i minimum 90 dager etter avsluttet behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk hos mennesker er ukjent. Grunnet potensiell risiko for spedbarnet, bør amming unngås. *Fertilitet:* Basert på prekliniske funn antas det at fertilitet hos menn og kvinner kan reduseres under behandling. Både menn og kvinner bør søke råd om fertilitetsbevaring før behandling.

Bivirkninger: De mest alvorlige bivirkningene hos pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC er hepatotoksitet, ILD/pneumonitt, nøytropeni og forlengelse av QT-intervall. De vanligste bivirkningene er synsforstyrrelser, kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, ødem, forhøyede aminotransferaser, nedsatt appetitt, kronisk tretthet, svimmelhet og nevropati. *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Nøytropeni (inkl. febril nøytropeni, redusert antall neutrofile), anemi (inkl. redusert hemoglobin), leukopeni. Gastrointestinale: Oppkast, kvalme, diaré, forstoppelse, abdominalsmerter. Hjerte/kar: Svimmelhet (inkl. balanseforstyrrelse, postural svimmelhet), bradykardi (inkl. sinusbradykardi). Hud: Utslett. Lever/galle: Forhøyede aminotransferaser (inkl. økt ALAT, ASAT, gamma-glutamyltransferase, unormal leverfunksjon). Nevrologiske: Nevropati (inkl. dysestesi, ustø gange, hypoestesi, muskelsvakhet, nevralgi, perifer nevropati, parestesier, perifer motorisk nevropati, perifer sensomotorisk nevropati, sensorisk nevropati, polynevropati, brennende følelse i huden), dysgeusi. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Øye: Synsforstyrrelser (inkl. diplopi, fotofobi, fotopsi, uklart syn, redusert synsskarphet, nedsatt syn, «fluere» i synsfeltet). Øvrige: Kronisk utmattelse, ødem (inkl. ansiktsødem, generalisert ødem, lokal hevelse, lokalisert ødem, perifer ødem, periorbitalt ødem). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Dyspepsi. Hjerte/kar: Hjertesvikt, QT-forlengelse (EKG), synkope. Lever/galle: Økning i alkalisk fosfatase. Luftveier: Interstiell lungesykdom (inkl. akutt lungesviktsyndrom, pneumonitt), Nyre/urinveier: Nyre-cyste. Stoffskifte/ernæring: Hypofosfatemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Gastrointestinal perforasjon. Lever/galle: Leversvikt.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Ingen kjente tilfeller. *Behandling:* Intet spesifikt antidot. Generell støttende behandling.

Egenskaper: *Klassifisering:* Proteinkinasehemmer. Selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter (dvs. ALK-fusjoner og utvalgte ALK-mutasjoner). Hemmer av hepatocyttevekstfaktor-reseptor (HGFR, c-Met) RTK og RON-reseptor (Recepteur d'Origine Nantais) RTK. Virkningsmekanisme: Konsentrasjonsavhengig hemming av kinaseaktiviteten til ALK og c-Met i biokjemiske analyser, hemmet fosforylering og modulerte kinaseavhengige fenotyper i cellebaserte analyser. Potent og selektiv veksthemming og inducerer apoptose i tumorcellelinjer med ALK-fusjoner (inkl. EML4-ALK og NPM-ALK) eller amplifisering av ALK eller MET genlokus. In vivo anti-tumor effekt. *Absorpsjon:* Median T_{max} (fastende): 4-6 timer. Absolutt biotilgjengelighet etter enkeltdose på 250 mg: 43%. Administrering av enkeltdose på 250 mg etter fettrikt måltid reduserer AUC_{0-∞} og C_{max} med ca. 14%. *Proteinbinding:* 91%, til humane plasmaproteiner in vitro, uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen. *Halveringstid:* 42 timer. Steady state oppnås innen 15 dager med dosering 2 ganger daglig. *Metabolisme:* Hovedsakelig i lever via CYP3A4/5. Primær metabolsk mekanisme er oksidasjon av piperidinningen til crizotinib-laktam og O-dealkylering, med påfølgende fase 2-konjugering av O-dealkylerte metabolitter. *Utskillelse:* 63% gjenfinnes i feces og 22% i urin. Uendret crizotinib utgjør ca. 53% i feces og 2,3% i urin.

Sist endret: 10.12.2015

Xalkori, KAPSLER, harde:					
Styrke	Pakning	Varenr	Pris (kr) ¹	R.gr. ²	Refusjon ³
200 mg	60 stk. (blister)	073313	45087,10	C	-
250 mg	60 stk. (blister)	081305	52861,10	C	-

¹ Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne* I kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utslagspris kan derfor ikke angis.

² Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

³ Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. Det kan søkes om Individuell refusjon for pakninger som ikke har forhåndsgodkjent refusjon.

PP-XLK-NOR-0024



XALKORI® i førstelinje¹

XALKORI® (crizotinib) er nå også indisert til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)



Median PFS ²		ORR ²	
XALKORI® 10.9 måneder	Kjemoterapi 7.0 måneder	XALKORI® 74%	Kjemoterapi 45%
HR = 0.45 P<0.001		P<0.001	

Viktig sikkerhetsinformasjon³:

Hepatotoksitet

- XALKORI® skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Interstiell lungesykdom/pneumonitt

- Pasienter med lungesyntomer som kan tyde på ILD/pneumonitt, skal monitoreres.

Forlengelse av QT-intervallet

- QT_c-forlengelse er observert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med XALKORI®. Nytt og potensiell risiko av XALKORI® skal vurderes før behandling igangsettes hos pasienter risiko for QT_c-forlengelse av ulike årsaker.

Bradykardi

- Unngå å bruke XALKORI® i kombinasjon med andre midler som gir bradykardi i den grad det er mulig, på grunn av økt risiko for symptomatisk bradykardi.

Hjertesvikt

- Pasienter med eller uten eksisterende hjertesykdom som får XALKORI®, bør overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt (dyspné, ødem, rask vektøkning som følge av væskeretensjon).

Nøytropeni og leukopeni

- Telling av alle blodlegemer, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, bør utføres hvis klinisk indisert, med hyppigere gjentatte tester dersom det observeres avvik av grad 3 eller 4, eller hvis det oppstår feber eller infeksjon.

Gastrointestinal perforasjon

- XALKORI® bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for gastrointestinal perforasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

- XALKORI® dosen bør justeres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke krever peritoneal dialyse eller hemodialyse.

Synsforstyrrelser

- Oftalmologisk undersøkelse bør vurderes dersom synsforstyrrelsene vedvarer eller alvorlighetsgraden forverres.

Interaksjon med andre legemidler

- Samtidig bruk av XALKORI® med sterke CYP3A4-hemmere, -induktorer og CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås.

Non-adenokarsinom histologi

- Det er begrenset erfaring hos pasienter som har ALK-positiv NSCLC med non-adeno karsinom histologi, inkludert skvamøst cellekarsinom (SCC)

De mest **vanlige** bivirkningene (≥ 25 %) hos pasienter med ALK-positiv NSCLC og som ble behandlet med XALKORI® er synsforstyrrelse, kvalme, diaré, oppkast, ødem, forstoppelse, forhøyede aminotransferaser, nedsatt appetitt, kronisk tretthet, svimmelhet og nevropati.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.



Pfizer AS - Postboks 3 - 1324 Lysaker - Besøksadresse: Drammensveien 288

Telefon 67526100 - Telefax 67526192 - www.pfizer.no



Pfizer AS - Postboks 3 - 1324 Lysaker - Besøksadresse: Drammensveien 288

Telefon 67526100 - Telefax 67526192 - www.pfizer.no



PP-XLK-NOR-0024

PRADA-Hjertestudie hos brystkreft pasienter på Akershus Universitetssykehus (Ahus)

Adjuvant behandling av brystkreft med cellegift, lokal stråling og det monoklonale antistoffet trastuzumab (ved HER-2 positivitet) har bedret den sykdomsfrie overlevelsen, men har samtidig økt risikoen for senbivirkninger, spesielt med tanke på utvikling av hjerteskaade som kan føre til hjertesvikt hos noen pasienter. En randomisert, dobbelt blindet studie fra Akershus Universitetssykehus, PRADA-studien, viser at den adjuvante behandlingen kun ga et lite fall i systolisk hjertefunksjon, og at dette fallet ble forhindret av candesartan, men ikke metoprolol.

Siri Lagethon Heck^{1,2,3}, Geeta Gulati^{1,2,3}, Anne Hansen Ree^{3,4}, Berit Gravdehaug⁵, Helge Røsjø^{2,3,6}, Kjetil Steine^{1,3}, Åse Bratland⁷, Pavel Hoffmann⁸, Jürgen Geisler^{3,4}, Torbjørn Omland^{1,2,3}

¹Hjertemedisinsk avdeling, Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus, ²Senter for hjertesviktforskning, ³Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, ⁴Kreftavdelingen, Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus, ⁵Avdeling for bryst- og endokrinkirurgi, Akershus universitetssykehus, ⁶Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus, ⁷Avdeling for Kreftbehandling Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet, ⁸Seksjon for kardiologisk intervensjon Kardiologisk avdeling Hjerter-, lunge- og karklinikken Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

Bakgrunn

Moderne behandling for brystkreft med operasjon etterfulgt av cellegift, antistoffbehandling, antihormonbehandling og stråling har ført til økt sykdomsfri overlevelse (1). Imidlertid er antrasykliner, trastuzumab og strålebehandling kjent for sin kardiotoksisitet, med økt risiko for utvikling av nedsatt systolisk hjertefunksjon som kan utvikle seg til symptomatisk hjertesvikt hos noen pasienter (2-5). Den kardiotoksiske effekten av antrasykliner er doseavhengig, og gir irreversibel hjerteskaade. Lavere kumulative doser, kontinuerlig infusjon og mindre kardiotoksiske derivater har redusert, men ikke eliminert risikoen for hjerteskaade. (6) Det monoklonale antistoffet trastuzumab, som gis til pasienter med den mer aggressive HER2 positive brystkreftformen kan også gi nedsatt systolisk hjertefunksjon. Denne hjerteskaaden er ikke doseavhengig, og kan i større grad være reversibel (7-9). Med en aldrende befolkning og

et økende antall langtidsoverlevende kreftpasienter har forebygging av kardiotoksisitet blitt et prioritert felt og gitt opphav til fagfeltet ”Kardio-Onkologi” (2, 10). Tidligere studier i heterogene pasientgrupper med cancer med ulike behandlingsregimer tyder på at angiotensin konverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere), angiotensin reseptorblokkere (ARB) og betablokkere, som er vanlige medikamenter i hjertesviktbehandling kan forhindre eller redusere antrasyklinindusert hjerteskaade. (11, 12) Det har imidlertid til nå manglet randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindende studier av den forebyggende effekten av ACE-hemmer/ARB og betablokker ved adjuvant behandling av brystkreft.

PRADA-studien

PRevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA) -studien var en randomisert, placebokontrollert, 2 x 2 faktoriell, dobbeltblindet studie ved Akershus Universitetssykehus (13). Studiens hypotese var at forebyggende behandling med angiotensinreseptor blokkeren candesartan og betablokkeren metoprolol kan forhindre fall i systolisk hjertefunksjon ved tidlig brystkreftbehandling, målt som endring i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF) ved hjerte MR (magnetisk resonans). 120 stort sett ellers friske kvinner i alderen 18-70 år som skulle ha antrasyklinholdig adjuvant brystkreftbehandling ble mellom september 2011 og september 2014 inkludert i studien. De kunne ikke ha kontraindikasjoner mot eller allerede stå på ACE-hemmer/ARB eller betablokker. Pasientene ble stratifisert for eventuell trastuzumab-behandling og randomisert til



PRADA studiens stipendiater og hovedveileder, fra venstre Siri Lagethon Heck, Torbjørn Omland og Geeta Gulati.

candesartan og metoprolol, candesartan og placebo, metoprolol og placebo eller bare placebo. Studiemedisinene ble gitt etter den første MR undersøkelsen, men før oppstart av kjemoterapi, og pasientene fortsatte behandlingen under hele kreftbehandlingen. Måldosen for candesartan/placebo var 32 mg og metoprolol/placebo var 100 mg. Siste MR undersøkelse ble gjort i mai 2015. Fall i EF ble analysert etter ”intention-to-treat”-prinsippet. Hovedresultatene ble presentert på «Late-Breaking Clinical Trials» sesjonen ved American Heart Association-kongressen i Orlando i november 2015, og ble publisert i European Heart Journal i februar i år (14).

Resultater

Samlet fall i EF var 2.6% (95% CI 1.5,3.8) i placebogruppen og 0.8% (95% CI -0.4,1.9) i candesartan gruppen (p=0.026). Det var ingen forskjell i fall i EF mellom metoprolol- og placebogruppene :1.6% (95% CI 2.8,0.4) mot 1.8% (95% CI 3.0,0.7, p=0.772). Ingen pasienter utviklet klinisk hjertesvikt.

Fortolkning

Adjuvant behandling av tidlig brystkreft hos ellers friske pasienter gir på kort sikt kun et lite fall i venstre ventrikkels systoliske hjertefunksjon. Dette fallet kan forebygges ved bruk av candesartan, men ikke metoprolol. Kardiotoksiske effekter av adjuvant behandling kan utvikle seg over tid. Videre oppfølging av disse pasientene er derfor viktig for å se hvordan hjertefunksjonen utvikler seg på lang sikt, og for å avgjøre hvorvidt candesartans beskyttende effekt fører til færre tilfeller av hjertedysfunksjon. Ett-års kontroll av PRADA-pasientene vil bli avsluttet i juni 2016.

Referanser:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 547-58.
3. Tan TC, Neilan TG, Francis S, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol* 2015; 5: 1517-40.

4. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006; 354: 789-90.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013.
6. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 938-45.
7. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-21.
8. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900-2.
9. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 357-64.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 14-25.
11. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril And Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies. *The OVER-COME Trial. J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2355-62.
12. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474-81.
13. Heck SL, Gulati G, Ree AH, et al. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology* 2012; 123: 240-7.
14. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016.

Forebygging av kardio- toksisitet er blitt et prioritert felt og gitt opphav til fagfeltet ”Kardio-Onkologi”

▼ Tagrisso «AstraZeneca»

C Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer.

ATC-nr.: L01X E35

TABLETTER, filmdrasjerte 40 mg og 80 mg: Hver tablett inneh.: Osimertinib (som mesylat) 40 mg, resp. 80 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult, rødt og sort jernoksid (E 172). Indikasjoner: Til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Dosering: Voksne inkl. eldre: Anbefalt dose er 80 mg 1 gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse. Hvis dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg 1 gang daglig. Dosejustering ved bivirkninger:

Målorgan	Bivirkning ¹	Dosejustering
Lunge	Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt	Osimertinib seponeres permanent
Hjerte	QTC-intervall >500 msek ved minst 2 separate EKG	Hold tilbake osimertinib inntil QTC-intervallet er <481 msek eller bedring til baseline, hvis QTC-baseline var ≥481 msek. Start deretter opp med redusert dose (40 mg)
Andre	Forlengelse av QTC-intervallet med tegn/symptomer på alvorlig arytmi	Osimertinib seponeres permanent
	Bivirkninger grad ≥3	Hold tilbake osimertinib i opptil 3 uker
	Dersom bivirkninger av grad ≥3 forbedres til grad 0-2 etter tilbakeholdelse av osimertinib i opptil 3 uker	Osimertinib kan gjenopptas med samme (80 mg) eller lavere (40 mg) dose
	Bivirkninger av grad ≥3 som ikke bedres til grad 0-2 etter tilbakeholdelse i opptil 3 uker	Osimertinib seponeres permanent

¹ Gradert iht. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 4.0.

Glemt dose: Dosen skal tas med mindre neste dose skal tas innen 12 timer. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering ved lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin <ULN og ASAT 1-1,5 × ULN eller totalbilirubin 1-1,5 × ULN og enhver ASAT), men forsiktighet bør utvises. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk anbefales ikke. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering ved lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved terminal nyresvikt (ClCR <15 ml/minutt (Cockcroft og Gault-ligningen)) eller hos pasienter som får dialysebehandling. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresvikt. Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Administrering: Tas med eller uten mat til samme tid hver dag. Bør svelges hele med vann. Bør ikke tygges. Bør ikke knuses eller deles. Ved svelgeproblemer kan tablettene først løses opp i 50 ml vann uten kullsyre. Den skal slippes ned i vannet uten å knuses, røres til den er løst opp, og væsken skal drikkes umiddelbart. Glasset bør fylles halvt opp igjen med vann for å sikre at det ikke ligger igjen rester, og deretter drikkes dette umiddelbart. Ingen andre væsker skal tilsettes. Dersom administrering via nesesonde er nødvendig, benyttes samme fremgangsmåte som ovenfor, men bruk et volum på 15 ml ved første dispersjon og 15 ml for skyling av rester. Volumet på totalt 30 ml bør administreres via nasogastrisk sonde med tilstrekkelige skyllinger med vann iht. produsentens instruksjoner. Dispersjonen og restene skal administreres i løpet av 30 minutter etter at tablettene er tilsatt vannet. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av johannesurt (prickperikum). Forsiktighetsregler: Behandlingen bør initieres av lege med erfaring med kreftbehandling. Vurdering av EGFR T790M-mutasjonsstatus: Når det vurderes behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC, er det nødvendig å fastslå EGFR T790M-mutasjonsstatus. En validert test bør utføres ved å bruke enten tumor-DNA fra en vevsprøve eller sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) fra en plasmaprøve. Kun robuste, pålitelige og sensitive tester, som er vist anvendbare for å bestemme T790M-mutasjonsstatus i DNA fra tumor (fra en vevsprøve eller plasmaprøve), skal brukes. Interstitiell lungesykdom (ILS): Alvorlig, livstruende eller fatal ILS eller ILS-lignende bivirkninger er sett. Alle pasienter med akutt utbrudd og/eller uforklarlig forverring av lungesyntomer (dyspné, hoste, feber) bør vurderes nøye for å utelukke ILS. Behandlingen bør avbrytes i påvente av undersøkelse av disse symptomene. Ved ILS bør osimertinib seponeres permanent og hensiktsmessig behandling igangsettes. Forlengelse av QTC-intervall: Osimertinib gir forlengelse av QTC-intervallet, noe som gir økt risiko for ventrikulær takyarytmi (f.eks. torsades de pointes) eller plutselig død. Bruk bør om mulig unngås ved medfødt lang QT-syndrom. Jevnlig overvåkning med EKG og av elektrolytter bør gjennomføres ved kongestiv hjertesvikt, elektrolyttforstyrrelser og ved bruk av legemidler som forlenger QTC-intervallet. Behandlingen bør holdes tilbake hos pasienter som utvikler et QTC-intervall >500 msek ved minst 2 separate EKG, inntil QTC-intervallet er <481 msek eller bedring til baseline hvis QTC-intervallet var ≥481 msek. Start deretter opp med redusert dose som beskrevet i tabell 1. Osimertinib bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler forlenget QTC-intervall i kombinasjon med torsades de pointes, polymorfisk ventrikulær takyarytmi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi. Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Sterke CYP3A4-induktorer kan redusere eksponeringen for osimertinib. Osimertinib kan øke eksponeringen for BCRP-substrater. Det er anbefalt å unngå samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer. Moderate CYP3A4-induktorer kan også redusere eksponeringen for osimertinib og bør brukes med forsiktighet eller unngås hvis mulig. Det foreligger ikke tilgjengelige kliniske data for å kunne anbefale dosejustering. Osimertinib er en kompetitiv hemmer av BCRP-transportører. Pasienter som samtidig bruker legemidler med BCRP-avhengig distribusjon og lav terapeutisk indeks, bør overvåkes nøye for tegn på endret toleranse av det andre legemidlet som et resultat av økt eksponering. Graviditet, amming og fertilitet: Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide. Kvinner anbefales å bruke sikker prevensjon i minst 2 måneder og menn i minst 4 måneder etter avsluttet behandling. Risiko for redusert eksponering for hormonelle prevensjonsmidler kan ikke utelukkes. Graviditet: Osimertinib kan gi fosterskade. Bør ikke brukes under graviditet med mindre klinisk tilstand krever det. Amming: Det er ukjent om osimertinib/metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling. Fertilitet: Ingen humane data. Dyrestudier viser effekt på reproduksjonsorganer hos hunner og hanner, og mulig påvirkning av fertilitet. Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré, stomatitt. Hud: Utslett, tørr hud, paronyki, pruritus. Øvrige: Redusert antall blodplater, leukocytter og nøytrofile. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Luftveier: ILS. Overdosering/Forgiftning: Behandling: Ved mistanke om overdose bør osimertinib seponeres og symptomatisk behandling igangsettes. Egenskaper: Virkningsmekanisme: Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI), en irreversibel hemmer av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og TKI-resistent T790M-mutasjon. Absorpsjon: T_{max} 6 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ikke fastslått. Proteinbinding: Sannsynligvis høy. Fordeling: Vd er 986 liter. Halveringstid: Terminal t_{1/2} er ca. 48 timer. Plasmaclearance er 14,2 liter/time. Utskillelse: Etter en enkeltdose på 20 mg gjenfinnes 67,8% i feces (1,2% uomdannet), og 14,2% i urin (0,8% uomdannet). Pakninger og priser: 40 mg: 30 stk. (blister) kr 70782,90. 80 mg: 30 stk. (blister) kr 70782,90.

Sist endret: 15.03.2016



AstraZeneca AS • Grenseveien 92 • Postboks 6050 Etterstad • 0601 Oslo
Tlf. 21 00 64 00 • www.ConnectInHealth.no



TA BEHANDLINGEN ETT STEG VIDERE

For pasienter med EGFRm positiv avansert NSCLC
med progresjon pga T790M mutasjon¹



Referanse: 1: Tagrisso SPC – pkt 4.1

Sikkerhetstekst TAGRISSO: Alvorlig, livstruende eller fatal interstitiell lungesykdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitt) er observert i kliniske studier med pasienter behandlet med Tagrisso. De fleste tilfellene ble bedret eller forsvant med behandlingsavbrudd. Pasienter med ILS i anamnesen, legemiddelindusert ILS, strålingspneumonitt som krevde steroidbehandling, eller med tegn på klinisk aktiv ILS ble ikke inkludert i de kliniske studiene. Forlengelse av QTC-intervallet oppstår hos pasienter som behandles med Tagrisso. Forlengelse av QTC-intervallet kan føre til en økt risiko for ventrikulær takyarytmi (f.eks. torsades de pointes) eller plutselig død. Der det er mulig, bør bruk av osimertinib unngås hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom. Jevnlig overvåking med elektrokardiogram (EKG) og elektrolytter bør gjennomføres hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, elektrolyttforstyrrelser eller hos de som tar legemidler som er kjent å forlenge QTC-intervallet. De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (42 %) og utslett (24 %). Hos pasienter behandlet med Tagrisso 80 mg én gang daglig, fikk 2,2 % av pasientene redusert dosen på grunn av bivirkninger. Seponering på grunn av bivirkninger eller unormale laboratorieparametre var på 3,2 %.



AstraZeneca AS • Grenseveien 92 • Postboks 6050 Etterstad • 0601 Oslo
Tlf. 21 00 64 00 • www.ConnectInHealth.no

PETREMAC Studien

Brystkreftgruppen ved Haukeland sykehus i Bergen har de siste 25 årene kjørt kliniske studier hos pasienter med lokalavansert brystkreft, der målet har vært å identifisere predik-tive biomarkører for behandlingseffekt av ulike typer kjemoterapi. Dagens behandling av lokalavansert brystkreft er neoadjuvant kjemoterapi med 4 EC90 etterfulgt av 12 uker med taxan +/- trastuzumab, og ca. 3 av 10 pasienter vil utvikle tilbakefall av sykdommen innen 5 år tross slik moderne behandling. Samtidig vet vi i dag at brystkreft består av mange ulike subtyper, med ulik respons på kreftbehandling og ulik prognose. Dermed vil noen pasienter overbehandles og noen underbehandles med dagens standardregime.

Av Hans Petter Eikesdal, overlege og seniorforsker ved Kreftavdeling, Haukeland Universitets Sykehus

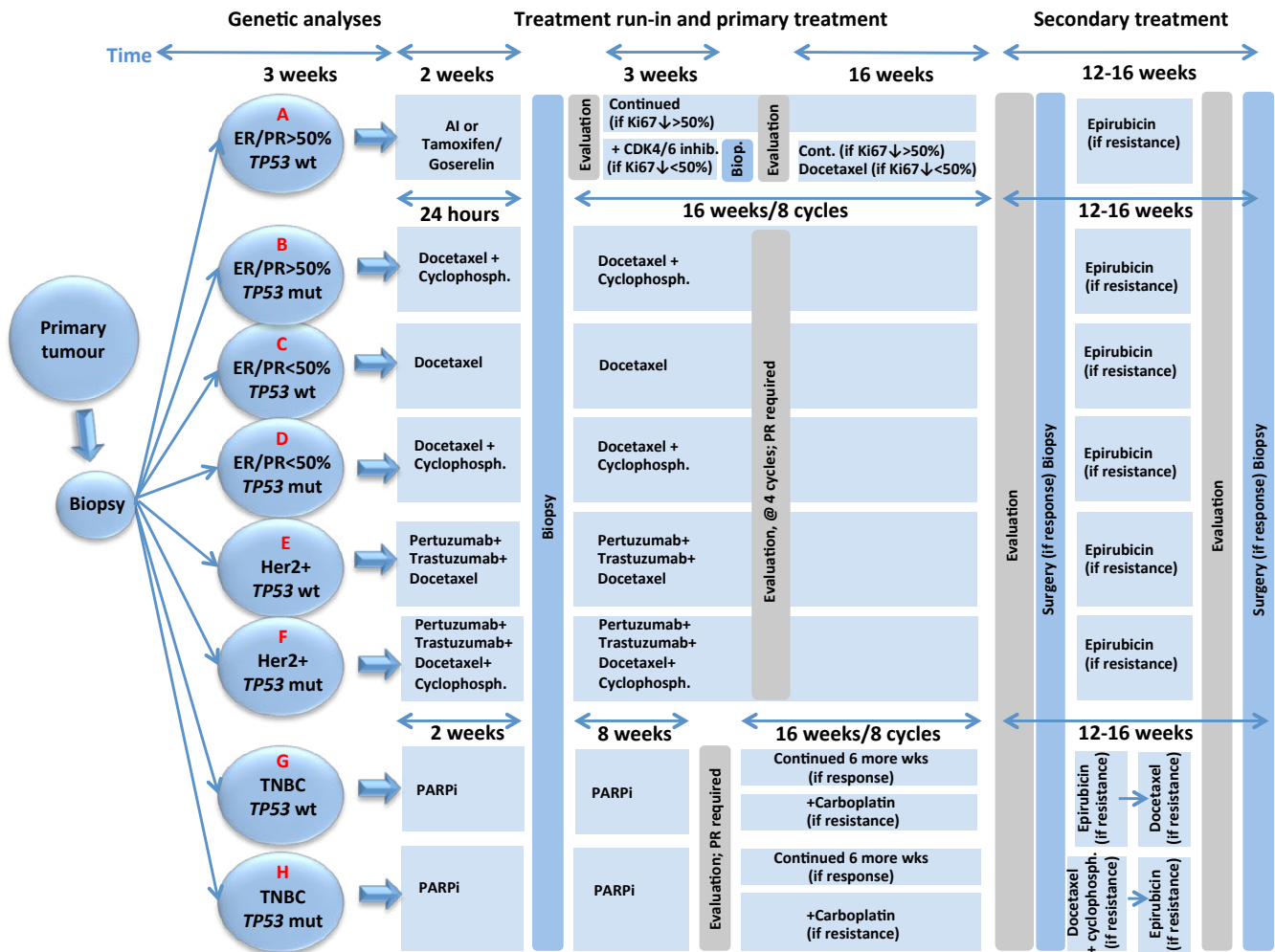


Hans Petter Eikesdal

PETREMAC-studien (PErsonalized TREatment of high-risk MAMmary Cancer) er en multisenter fase 2-studie med neoadjuvant behandling av pasienter med lokalavansert brystkreft, der kreftsentra fra alle helseregioner i Norge deltar. Studien skal inkludere 200 pasienter, i 8 ulike behandlingsarmer, basert på brystkreftsvulstens egenskaper. Formålet med studien er å identifisere nye prediktive og prognostiske markører for hhv. behandlingseffekt og overlevelse. Videre er målet for studien å forbedre tumorrespons, og især patologisk komplett respons rate, redusere bivirkninger hos dem med mindre aggressive svulster, og å forbedre samarbeid/ samhandling mellom kreftsentra og kvaliteten på den neoadjuvante brystkreftbehandling i Norge. Studiens varighet er 4 år, med påfølgende etterkontroller i 10 år av alle pasienter inkludert.

Pasienter som samtykker til deltakelse blir biopsert fra primærtumor, og denne prøven analyseres for østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PGR), HER2 status og TP53 mutasjonsstatus, før behandlingsarm avgjøres og behandling starter (se Flow chart). Dette gjøres innen 2 uker. Så langt er 6 pasienter screenet i studien, og 4 pasienter har startet behandling.

Pasienter med biologisk mindre aggressive og kraftig hormonfølsomme svulster gis endokrin behandling, som suppleres med CDK4/6 hemmeren palbociclib dersom fall i Ki67 etter 14 dager er inadekvat. Pasienter med svulster som er mindre hormonfølsomme, eller HER2 positive, gis cellegift +/- trastuzumab/ pertuzumab, og der cyclofosamid legges til cellegiftbehandling hos dem som har TP53 mutert tumor. Introduksjon av TP53 mutasjonsstatus for å styre kreftbehandling er basert på våre egne og andres publiserte arbeider om betydningen av TP53 status for behandlingseffekt. I gruppen av trippel negative svulster (ER, PGR, HER2 negative) starter pasientene monoterapi med



Oversikt over PETREMAC studien.

PARP hemmeren olaparib, før carboplatin legges til hos dem med manglende tumorregress på PARP hemmer alene. Tanken er her at vi utnytter problemene med DNA reparasjon i trippel negative brystkreftsvulster, især dem som er BRCA mutert eller inaktivert.

Behandlingen i PETREMAC er eksperimentell i mange henseender, og har derfor vært igjennom lang og omfattende saksbehandling i Regional Etisk Komité (REK) og Statens Legemiddelverk (SLV), før godkjenning. Studien har fått 17 millioner kroner i finansiering fra Helse Vest, Pfizer og Astra Zeneca. Ettersom studien er forsker-initiert skal midlene brukes til omfattende genanalyser av hver svulst før, under og etter behandling. Det er gode muligheter for delprosjekter i studien, hvilket allerede planlegges i form av PET-MR mamma studier i Trondheim og analyse av "liquid biopsies" (blodprøver for sirkulerende tumor DNA) i Stavanger.

PETREMAC studien ledes av overlege og seniorforsker Hans Petter Eikesdal, sammen med Professor Per Eystein Lønning og Seniorforsker Stian Knappskog, ved Kreftavdelingen, Haukeland sykehus og Mohn kreftforskningslab, Klinisk institutt 2, MOFA, Universitetet i Bergen. De samarbeidende sentra er UNN (Egil S. Blix), St. Olavs/NTNU (Steinar Lundgren, Tone F. Bathen), Ahus (Jürgen Geisler, Randi Mathiesen), Førde (Geirfinn Vagstad), Haukeland (Hans P. Eikesdal, Per E. Lønning, Stian Knappskog, Vidhi Shukla, Turid Aas, Hildegunn Aase), Haugesund (Helge Espelid), og Stavanger (Bjørnar Gilje, Ingvil Mjaaland, Emiel Janssen, Oddmund Norgård). For dem som ønsker å delta i studien eller vil henvise pasienter til å delta; ta kontakt på petremac@uib.no.

The 7th AHUS Colorectal Symposium Inflammatory bowel disease - when pharmacological therapy fails

January 26- 27, 2017

Venue: The Main Auditorium at Akershus University Hospital, Lørenskog

Live surgery

European faculty of gastroenterologists and surgeons

Register with merete.helgeland@ahus.no Fee 1900 NOK

Welcome!

Depts. of Gastroenterology and GI Surgery

Jørgen Jahnsen and Tom Øresland

HELSE SØR-ØST

Zytiga «Janssen» C CYP 17-hemmer.

TABLETTER 250 mg: Hver tablett inneh.: Abirateronacetat 250 mg, laktose 189 mg, natrium 6,8 mg, hjelpestoffer.¹ **Indikasjoner:** Indisert sammen med prednison eller prednisonol til: Behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert. Behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft hos voksne menn med sykdomsprogressjon under eller etter et docetakselbasert kjemoterapiregime. **Dosering:** 1000 mg som 1 daglig enkeltdose. Skal tas sammen med en lav dose prednison eller prednisonol (10 mg daglig). Medisinsk kastrasjon med LHRH-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert. Serumtransaminaser bør måles før behandlingsoppstart, annenhver uke de 3 første behandlingsmånedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes hver måned. Pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt bør imidlertid sjekkes annenhver uke de 3 første behandlingsmånedene, og deretter hver måned (se Forsiktighetsregler). Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som utvikler hypokalemi under behandling, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå ≥4 mM. Hos pasienter som utvikler grad ≥3 toksisitet, inkl. hypertensjon, hypokalemi, ødem og annen ikke-mineralkortikoidtoksisitet, bør behandlingen stoppes og relevante medisinske tiltak iverksettes. Behandling bør ikke gjenopptas før toksisitetssymptomene har gått tilbake til grad 1 eller baseline. Dersom en daglig dose av abirateronacetat, prednison eller prednisonol glemmes, skal behandling fortsettes neste dag med vanlig døgndose. Hos pasienter som utvikler levertoksitet under behandling (ALAT eller ASAT >5 ganger øvre normalgrense), bør behandlingen stoppes omgående. Når leverfunksjonsprøvene er tilbake til baseline kan behandling gjenopptas med en redusert dose på 500 mg (2 tabletter) 1 gang daglig. Serumtransaminaser bør da måles minst annenhver uke i 3 måneder og deretter hver måned. Hvis levertoksitet gjenoppstår ved den reduserte dosen på 500 mg daglig, skal behandlingen seponeres. Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksitet (ALAT eller ASAT >20 ganger øvre normalgrense) skal behandlingen seponeres, og behandlingen ikke gjenopptas. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) medfører ca. firedoblet økning av systemisk eksponering av abirateronacetat, etter enkeltdoser med 1000 mg. Systemisk eksponering øker med ca. 600%, og fraksjonen av fritt abirateron øker med 80% hos forsøkspersoner med pre-eksisterende alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). I sammenligning med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Det foreligger ingen data på klinisk sikkerhet og effekt av gjentatt dosering med abirateronacetat, ved administrering til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Dosering kan ikke forutsies, og overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko. Skal ikke brukes ved sterkt nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig. Forsiktighet anbefales ved sterkt nedsatt nyrefunksjon, pga. manglende klinisk erfaring. **Administrering:** Skal ikke tas sammen med mat, pga. økt systemisk abirateroneksponering. Bør tas minst 2 timer etter matinntak, og mat bør ikke inntas før minst 1 time etter administrering. Bør svelges hele med vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdstoffene. Sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C). **Forsiktighetsregler:** Hypertensjon, hypokalemi, væskeretensjon og hjertesvikt. Abirateronacetat kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som følge av økte mineralokortikoidnivåer, grunnet CYP 17-hemming. Samtidig bruk av et kortikosteroid hemmer adrenokortikotrop hormonn (ACTH), og medfører redusert forekomst og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene. Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres ved økt blodtrykk, hypokalemi (f.eks. de som bruker hjerteglykosider) eller væskeretensjon (f.eks. hjertesvikt), alvorlig eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikulær arytmi, og de med sterkt nedsatt nyrefunksjon. Preparatet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulær sykdom i anamnesen. Før behandling av pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt (f.eks. anamnese med hjertesvikt, ukontrollert hypertensjon eller hjertekomplikasjoner som iskemisk hjertesykdom), bør det vurderes å foreta en hjertefunksjonsundersøkelse (f.eks. ekkokardiogram). Før abirateronacetatbehandling bør hjertesvikt behandles og hjertefunksjon optimaliseres. Hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon bør korrigeres og kontrolleres. Under behandling bør blodtrykk, serumkalium, væskeretensjon (vektøkning, perifer ødem) og andre tegn og symptomer på stuvningssvikt sjekkes annenhver uke i 3 måneder og deretter hver måned, og avvik korrigeres. Foreta hjertefunksjonsundersøkelse hvis klinisk indisert, iverksett relevant behandling og vurder seponering ved klinisk signifikant reduksjon i hjertefunksjon. Det foreligger ingen data til støtte for bruk av abirateronacetat hos pasienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt. Forsiktighet anbefales og mulig binyrebarkinsuffisiens bør overvåkes hos pasienter som seponerer prednison eller prednisonol. Hvis behandling med abirateronacetat fortsettes etter kortikosteroidseponering, bør pasienten overvåkes for symptomer på mineralokortikoidoverskudd. Hos pasienter på prednison eller prednisonol som settes for uvanlig stress kan en økt dose kortikosteroider være indisert før, under og etter stressituasjoner. Redusert bentetthet kan forekomme hos menn med metastaserende, avansert prostatakreft (kastrasjonsresistent prostatakreft). Bruk av abirateronacetat i kombinasjon med et glukokortikoid kan øke denne effekten. Lavere responsrate kan forventes hos pasienter som tidligere har fått behandling med ketokonazol mot prostatakreft. Bruk av glukokortikoider kan øke risikoen for hyperglykemi, og blodsukkeret bør derfor måles hyppig hos pasienter med diabetes. Sikkerhet og effekt ved samtidig bruk av cytotoksisk kjemoterapi er ikke fastslått. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arveditær laktasemangel (lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder 272 mg natrium pr. 1000 mg dose, og dette må tas hensyn til ved natriumfattig diett. Anemi og seksuell dysfunksjon kan forekomme hos menn med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft. Det er uklart om abirateron eller metabolitter finnes i sæd. Pasienter som er seksuelt aktive med en gravid kvinne skal bruke kondom. Pasienter som er seksuelt aktive med en fertil kvinne skal bruke kondom sammen med en annen sikker prevensjonsmetode. Tilfeller av myopati er rapportert. Noen pasienter hadde rabdomyolyse med nyresvikt. De fleste tilfellene oppsto i 1. behandlingsmåned og opphørte etter seponering. Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler med kjent sammenheng med myopati/rabdomyolyse. **Interaksjoner:** Forsiktighet anbefales ved bruk sammen med legemidler som aktiviseres eller metaboliseres av CYP 2D6, spesielt legemidler med smal terapeutisk indeks (dosereduksjon bør vurderes for disse). Eksempler på CYP 2D6-substrater er metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, fлекаinid, kodein, oksykodon og tramadol. Studier indikerer at ingen klinisk signifikant økning i eksponering når abirateron kombineres med legemidler som hovedsakelig elimineres vis CYP 2C8. Ved samtidig bruk bør pasienten likevel overvåkes for toksisitetstegn relatert til CYP 2C8-substrat med smal terapeutisk indeks. I en studie av friske forsøkspersoner forhåndsbehandlet med den sterke CYP 3A4-induktoren rifampicin 600 mg daglig i 6 dager etterfulgt av en enkelt dose med abirateronacetat 1000 mg, var gjennomsnittlig AUC_{0-∞} av abirateron i plasma redusert med 55%. Sterke CYP 3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesurt (prikkeperikum)) skal unngås under behandling, med mindre det ikke finnes terapeutiske alternativer. Samtidig administrering av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP 3A4, hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til abirateron. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Fertilitet:* Det er uklart om abirateron eller metabolitter finnes i sæd. Pasienter som er seksuelt aktive med en gravid kvinne skal bruke kondom. Pasienter som er seksuelt aktive med en fertil kvinne skal bruke kondom sammen med en annen sikker prevensjonsmetode. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. **Bivirkninger:** **Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Diaré. **Hjerte/kar:** Hypertensjon. **Infeksjoner:** Urinveisinfeksjon. **Stoffskifte/ernæring:** Hypokalemi. **Øvrige:** Perifer ødem. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Dyspepsi. **Hjerte/kar:** Hjertesvikt (omfatter også stuvningssvikt, venstre ventrikkel dysfunksjon og redusert ejectionsfraksjon), angina pectoris, arytmi, atrieflimrer, takykardi. Hud: Utslett. **Infeksjoner:** Sepsis. **Lever/galle:** Økt ALAT, økt ASAT. **Nyre/urinveier:** Hematuri. **Stoffskifte/ernæring:** Hypertiglysemi. **Øvrige:** Frakturer. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Endokrine: Binyreinsuffisiens. Muskel-skjelettsystemet: Myopati, rabdomyolyse. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Allergisk alveolitt. *Ukjent frekvens:* Hjerte/kar: Hjerterinfarkt. For ytterligere opplysninger om bivirkninger, se SPC. **Overdosering/Forgiftning:** Intet spesifikt antidot. Ved overdosering bør behandling avbrytes og generelle støttetiltak iverksettes, inkl. overvåking for arytmi, hypokalemi og tegn og symptomer på væskeretensjon. Leverfunksjonen bør sjekkes. Se Giftinformasjonens anbefalinger L02B X03 side d. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyest 30°C. **Andre opplysninger:** Som følge av virkningsmekanismen kan dette legemidlet skade fosterutviklingen. Kvinner som er gravide eller som kan være gravide skal derfor ikke håndtere det uten beskyttelse, f.eks. hansker. **Pakninger og priser:** 120 stk. (boks) 057556. Legemiddel på H-resept. Sist endret 01.04.2016.Basert på SPC godkjent av SLV 28.01.2016

Utvalgt sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdstoffene. Sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diare. Hjerte/kar: Hypertensjon. Infeksjoner: Urinveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi. Øvrige: Perifer ødem. **Monitorering:** Serumtransaminaser bør måles før behandlingsoppstart, annenhver uke de 3 første behandlingsmånedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes hver måned. Pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt bør imidlertid sjekkes annenhver uke de 3 første behandlingsmånedene, og deretter hver måned (se Forsiktighetsregler).

MER TID¹ BEDRE LIVSKVALITET²

Visste du at ZYTIGA® pluss prednison forbedrer fatigue hos menn med mCRPC?

- ZYTIGA® plus prednison forbedrer fatigue hos post-kjemo pasienter med mCRPC³
- ZYTIGA® påvirker ikke evnen til å kjøre eller bruke maskiner⁴

JC-150280-4 PHNOR/ZYT/0316/0001(2)

1. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et. al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16:152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. Epub 2015 Jan 16
2. Harland S, Staffurth J, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. Eur J Cancer. 2013 Nov;49:3648-57. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.144. Epub 2013 Aug 22.
3. S ternberg CN, Scher HI, Molina A, et. al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castrationresistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. Annals of Oncology 24: 1017-1025, 2013.
4. Zytiga SPC, section 4.7, updated 28 january 2016.

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325, Lysaker, Norway, Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen-cilag.no

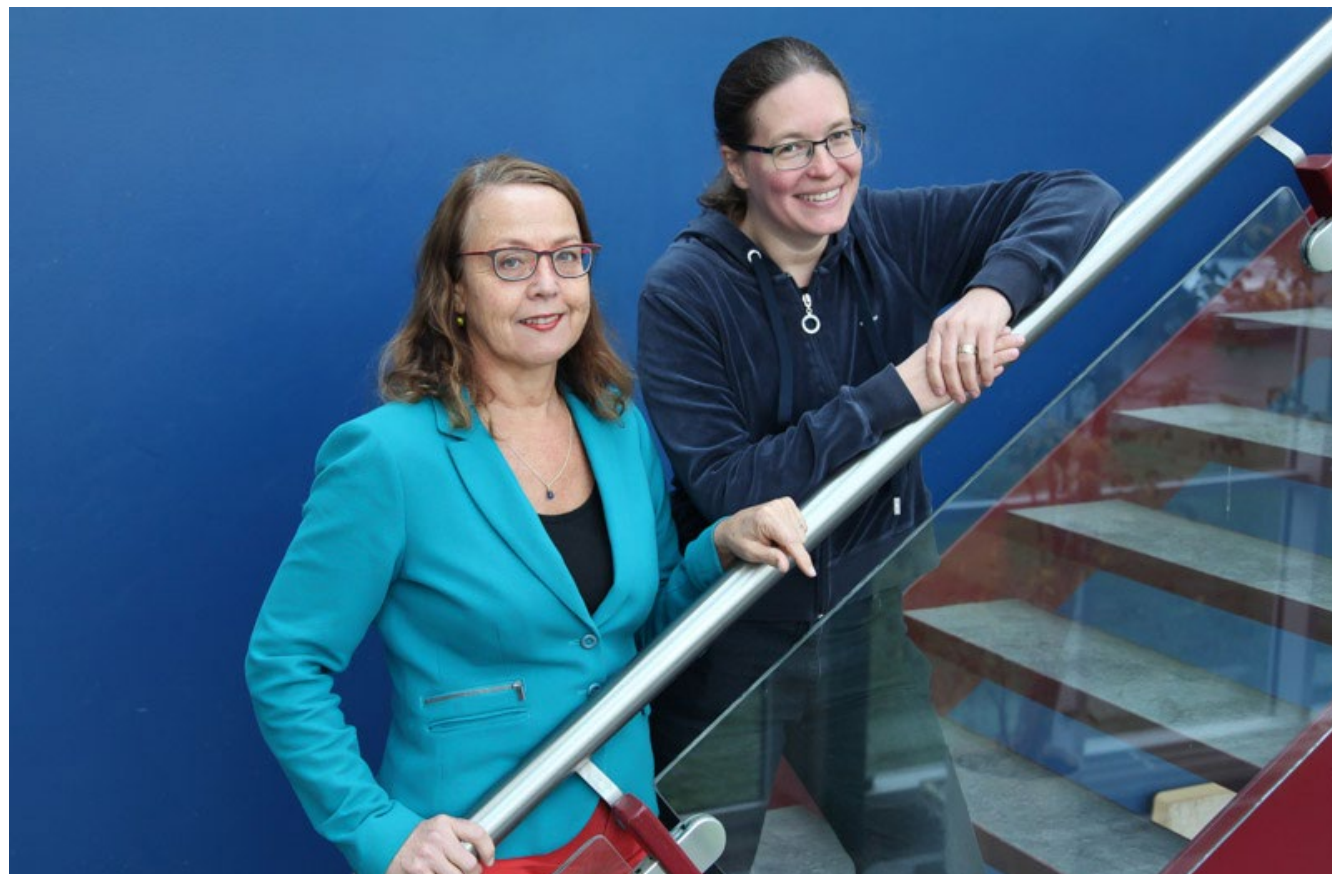
Zytiga®
abiraterone acetate

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Er det vanskelig å snakke om det?

Et forskningsprosjekt om pasientsikkerhet og kreft



Fra venstre: Trine Stub (veileder) og Karine Haukaa.

Mange kreftpasienter bruker alternativ behandling. De ønsker ofte å diskutere det med kreftlege/sykepleier, men helsepersonell tar ofte ikke opp temaet. Samtidig vet man lite om hvordan alternativ behandlere kommuniserer med sine kreftpasienter om å kombinere alternativ og konvensjonell behandling i sitt sykdomsforløp. Dette er ofte utfordrende for alle involverte, og er med på å opprettholde en kommunikasjonskløft mellom profesjonene – med pasienten i midten.

Av Karine Haukaa¹ og Trine Stub²

¹Medisinerstudent ved UiT Norges Arktiske Universitet

² Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin – NAFKAM Institutt for Samfunnsmedisin, UiT Norges Arktiske Universitet

Bakgrunn

Forskning viser at nesten halvparten av kreftpasientene i Norge bruker en eller annen form for alternativ behandling i sitt sykdomsforløp (1). Mange av disse pasientene ønsker å diskutere bruken av alternativ behandling med sin fastlege eller kreftlege/sykepleier.

Pasienter setter pris på helsepersonells vurderinger av og kunnskap om alternativ behandling, og vil gjerne høre deres mening (2). En samtale om alternativ behandling vil styrke forholdet mellom pasient og behandler. En slik samtale bør helsepersonell ta initiativ til. Vi vet at mellom 38% og 60% av pasienter ikke informerer helsepersonell om bruk av alternativ behandling (3). Hvorfor tar ikke pasientene bladet fra munnen og reiser temaet? Forskning viser at pasienter vegrer seg for å ta opp dette da de er redde for legens eventuelle negative reaksjon (4).

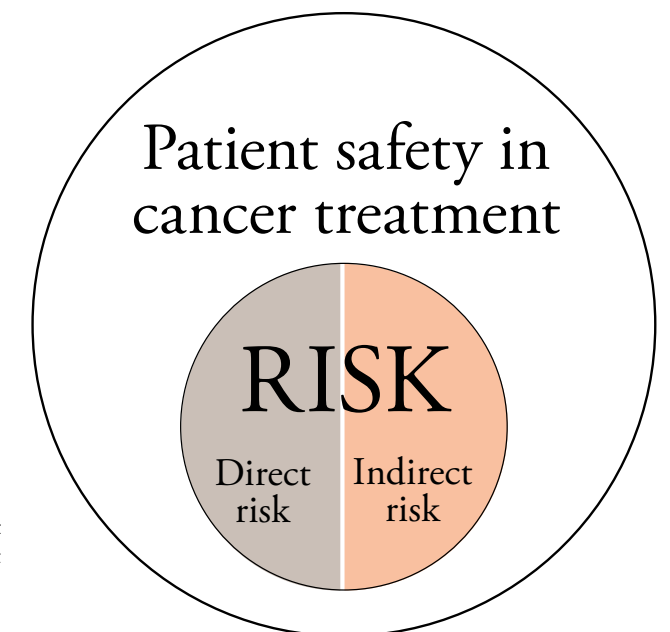
På den annen side viser forskning at helsepersonell ikke ønsker å diskutere alternativ behandling med sine pasienter, ofte på grunn av mangel på kunnskap om dette. Mange synes også det er vanskelig å anbefale behandlingsformer med mangelfull vitenskapelig dokumentasjon på effekt (5). I en travel hverdag kan det også være utfordrende å sette av tid til en slik samtale.

Kommunikasjon

Samtidig viser studier at velfungerende kommunikasjon er forbundet med tillitt til helsevesenet (6). En åpen og likeverdig dialog mellom behandler og pasient gir positive behandlingsresultater, reduserer risikoen for feil behandling og reduserer bivirkninger som kan oppstå (7). Pasienter som velger å utsette eller avvise konvensjonell behandling vurderer fordeler og ulemper ved bruk av alternativ behandling vesentlig forskjellig fra helsepersonell. De har også vesentlig forskjellige perspektiver for legitimiteten av alternativ behandling og forståelsen av kreft generelt.

Risiko

Det at mange kreftpasienter ikke forteller helsepersonell om sin bruk av alternativ behandling er forbundet med risiko. I helseforskning er det hensiktsmessig å dele risiko inn i direkte og indirekte risiko (8). Direkte risiko er knyttet til bivirkninger av selve behandlingen. Det kan være en allergisk reaksjon etter inntak av en urt; tretthet, ubehag etter en akupunkturbehandling; eller bivirkning fra antidepressivt medikament som kvalme og hodepine. Indirekte risiko er knyttet til praksis. For eksempel en behandler med mangelfull medisinsk kunnskap som hindrer pasienten fra å motta den best mulige behandlingen som er relevant for hennes eller hans



Figur 1: Pasientsikkerhet i kreftomsorgen.

helsebehov (doctor delay contact). Forskning viser at den største risikoen forbundet med alternativ behandling er indirekte risiko (9, 10). (Figur 1)

Flere studier viser at det kan være risikofylt for pasienter å kombinere alternativ behandling og cellegift (11-13). Urter som for eksempel Ginseng og Johannesurt skal ikke brukes samtidig med konvensjonell kreftbehandling (6). Studier viser også at 30% av urter og kosttilskudd fra Midtøsten samt Ajourvedisk medisin kjøpt på Internett har høye verdier av bly, kvikksølv og arsenikk (direkte risiko) (14, 15). Denne informasjonen bør kommuniseres til pasienter slik at de kan inkludere dette når de skal ta behandlingsvalg. Det er derfor viktig at helsepersonell spør pasientene om bruk av alternativ behandling, på en åpen og fordomsfri måte, og at de inkluderer slike opplysninger i pasientjournalen.

Ulik forståelse

Erfaringer fra klinisk praksis viser at alternativbehandlere og helsepersonell har ulik forståelse av medisinske begreper, behandlingsfilosofi og diagnostiske prosedyrer. Helsepersonell bruker medisinsk terminologi, men alternativbehandlerne bruker begreper som *energi (QI)*, *chakra* og *vital kraften (vital force)*. Dette kan være utfordrende for alle involverte og kan være med på å opprettholde kommunikasjonskløften mellom profesjonene. Alternativbehandlere vil ofte jobbe ut fra en forståelse av å behandle hele individet uavhengig av medisinsk diagnose, der helsepersonell jobber ut fra spesifikke sykdomsmodeller og forståelser. En akupunktør kan diagnostisere "tom hete", der helsepersonell vil se tegn på stress.

Videre er det uklart hva alternativbehandlere har av medisinsk fagkunnskap. Det å evaluere pasientenes symptomer og å sende pasientene videre til konvensjonell behandling når det er nødvendig, fordrer at utøveren har basiskunnskaper i medisin. Mangel på slik fagkunnskap kan være forbundet med risiko for pasientene. Videre viser forskning at helsepersonell anbefaler alternative behandlingsformer som er i tråd med deres oppfatning om holistisk omsorg og vestlig medisinske forståelse (16). For eksempel kreftsykepleiere som anbefaler healing/håndspåleggelse og leger som anbefaler akupunktur.

Formålet med forskningsprosjektet

I dette prosjektet ønsker vi å undersøke hvordan helsepersonell og alternativbehandlere kommuniserer med sine kreftpasienter om deres bruk av alternativ behandling, og hvordan de vurderer risiko for kreftpasienter som ønsker å kombinere alternativ og konvensjonell behandling i sitt sykdomsforløp (17).

Dette vil vi undersøke på følgende tre måter:

- 1. Designe og utvikle et spørreskjema for å vurdere og kartlegge kommunikasjon og risikooppfatninger, kliniske erfaringer med direkte og indirekte risikosituasjoner for pasienter som kombinerer alternativ og konvensjonell behandling. Målgruppen er fastleger, kreftleger og kreftsykepleiere, samt alternative behandlere i Norge. Følgende alternativbehandlere vil bli inkludert: massører, akupunktører, healere og refleksologer/ zoneterapeuter samt leger med en tilleggsutdanning i alternativ behandling.
- 2. Sende spørreskjemaet til kreftleger og kreftsykepleiere, fastleger og alternativbehandlere. Vi vil først gjøre en pilotundersøkelse, deretter en større nasjonal undersøkelse.
- 3. Basert på resultatene fra undersøkelsen vil vi designe og utvikle en betaversjon av et web-verktøy (Shared Decision Making Tool) som helsepersonell og alternativbehandlere kan bruke for å veilede pasienter til å ta trygge valg om alternativ behandling som er i tråd med deres helsemål. Verktøyet kan også brukes av pasienter og deres pårørende. I dette arbeidet vil vi hente informasjon fra nifab.no og CAM-cancer.org.

Prosjektet er nå inne i fase 2, der pilotundersøkelsen er ferdig og den nasjonale undersøkelsen er i gang.

Konklusjon

For å sikre en trygg og velfungerende kreftomsorg er det viktig å oppfordre behandlere og pasienter til å samtale om bruken og av alternativ behandling. I den forbindelse er det viktig at behandlerne spør pasientene om de bruker alternativ behandling og at pasientene informerer helsepersonell om denne bruken.

Ønsker du å delta i denne undersøkelsen kan du gå inn på følgende link som tar deg direkte til spørreundersøkelsen: <http://j.mp/1S2F17I>

Prosjektet sin hjemmeside: <http://www.cancerandpatientsafety.com/>

Referanser:

1. Risberg T, Lund E, Wist E, Kaasa S, Wilsgaard T. Cancer Patients Use of Nonproven Therapy: A 5- year Follow -Up Study Journal of

Clinical Oncology. 1998;16(1):6-12.

2. Verhoef MJ, Trojan L, Armitage GD, Carlson L, Hilsden RJ. Complementary therapies for cancer patients: Assessing information use and needs. Chronic Disease in Canada. 2009;29(2).

3. Navo MA, Phan J, Vaughan C, Palmer JL, Michaud L, Jones KL, et al. An Assessment of the Utilization of Complementary and Alternative Medication in Women With Gynecologic or Breast Malignancies. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(4):671-7.

4. Tovey P, Broom A. Oncologist's and specialist cancer nurse's approaches to complementary and alternative medicine and their impact on patient action. Soc Sci Med. 2007;64(12):2550-64.

5. Maha N, Shaw A. Academic doctor's views of complementary and alternative medicine (CAM) and its role within the NHS: An exploratory qualitative study. BMC Complement Altern Med. 2007;7(17):1-11.

6. Salamonsen A. Doctor-patient communication and cancer patient's choice of alternative therapies as supplement or alternative to conventional care. Scand J Caring Sci. 2013;27(1):70-6.

7. Broom A, Adams J. Oncology clinician's accounts of discussing complementary and alternative medicine with their patients. Health: An interdisciplinary Journal for the Study of Health, Illness and Medicine. 2009;13:317-36.

8. Stub T, Salamonsen A, Kristoffersen A, Musial F. How to Handle Worsening of Condition during Treatment - Risk Assessment in Homeopathic Practice. Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine. 2015;22(1):30-5.

9. Stub T. Safety of Treatment Provided by Homeopaths - Homeopathic Aggravations, Adverse effects and Risk Assessment. [PhD thesis]. Tromsø: UiT The Arctic University of Norway, Tromsø 2013.

10. Fisher P, Dantas F, Rampes H. The safety of homeopathic products J R Soc Med. 2002;95(9):474-6.

11. Weiger W, Smith M, Boon H, Richardson MA, Kaptchuc TJ, Eisenberg DM. Advising patients Who Seek Complementary and Alternative Medicine Therapies for Cancer. Annals of Internal Medicine. 2002;137(11).

12. Cassileth BR, Deng GE, Gomez JE, Johnstone PAS, Kumar N, Vickers A. Complementary Therapies and Integrative Oncology in Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). CHEST. 2007;132(3):340-54.

13. Deng GE, Frenkel M, Cohen L, Cassileth BR, Abrams DL, Capodice JL. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Integrative Oncology: Complementary Therapies and Botanicals. Journal of the Society for Integrative Oncology. 2009;7:85-120.

14. Ben-Arye E, Ali-Shtayeh MS, Nejmi M, Schiff E, Hassan E, Mutafoglu K, et al. Integrative oncology research in the Middle East: Weaving traditional and complementary medicine in supportive care. Support Care Cancer. 2012;20(3):557-64.

15. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, et al. Lead, Mercury, and Arsenic in US- and Indian-Manufactured Ayurvedic Medicines Sold via the Internet. Am Med Assoc. 2008;300(8):915-23.

16. Richardson P. Assessment and Implementation of Spirituality and Religiosity in Cancer Care. Clin J Oncol Nurs. 2012;16(4):E150-5.

17. Stub T, Musial F, Quandt SA, Arcury TA, Salamonsen A, Kristoffersen A, et al. Mapping the risk perception and communication gap between different professions of healthcare providers in cancer care: a cross-sectional protocol. BMJ open. 2015;5(9).



Nye spesialister i onkologi:

Maria Moksnes Bjaanæs, Oslo
Thuy-Tien Maria Huynh, Oslo
Marte Grønlie Cameron, Kristiansand
Vidhi Shukla, Bergen
Vilde Drageset Haakensen, Oslo
Asbjørg Margrethe Johnsen Mindnes, Vikhammer
Alina Carmen Porojnicu, Lier
Cecilie Soma Nordstrand, Ålesund
Marius Stensland, Stavanger
Anne Karin Knudsen, Oslo



Norsk onkologisk forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

Gratulerer!

Inger Marie Løes disputerte 12.04.16 for PhD graden ved Universitetet i Bergen med avhandlinga ”Genetic heterogeneity in liver metastases from colorectal cancer”. Løes er spesialist i onkologi frå 2010, og har i perioden 2011-2015 vore stipendiat ved Klinisk institutt 2, UiB. Ho er no overlege ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssjukehus.

Genetisk heterogenitet i levermetastaser frå colorectalcancer



Doktorgradsarbeidet er utført ved Mohn kreftforskningslaboratorium under rett-leiing av professor Per Eystein Lønning, professor Halfdan Sørbye og seniorforskar Stian Knappskog.

Bakgrunn

Onkologisk behandling har blitt svært kompleks, og mange pasientar gjennomgår multimodal behandling bestående av ulike kombinasjonar av kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling. Ved enkelte diagnosar kjem endokrin behandling, behandling med monoklonale antistoff eller immunterapi i tillegg.

Ulike kreftdiagnosar og ulike pasientar treng sjølvsagt ulik behandling, så tanken om å tilpasse behandlinga til den enkelte pasient er ikkje ny. Men med dei målretta behandlingane, som vert gitt basert på molekylære endringar i kreftsvulstane, har det dukka opp nye aspekt å ta omsyn til. Dersom ein skal planlegge behandlinga til ein pasient ut frå endringane ein finn i ein

biopsi, er det sjølvsagt viktig at ein tar prøve av rett svulst, at biopsien er representativ for heile sjukdomen ein skal behandle og at analysemetoden har tilstrekkeleg sensitivitet og spesifisitet. Ei av dei store utfordringane for moderne målretta behandling er difor ulike nivå av tumorheterogenitet.

Mål med prosjektet

Vi ønska å lære meir om colorectalcancerbiologi gjennom å studere grad av genetisk heterogenitet mellom metastasar frå ein og same pasient og mellom pasientar. Vidare ville vi undersøke om det finnst biologiske markørar som kan predikere kva pasientar som har mest nytte av kirurgi i metastatisk setting.

Pasientmateriale

Ettersom kirurgisk behandling med kurativ intensjon fortsatt er mogeleg for pasientar med metastatisk colorectalcancer, så lenge alle sjukdomsmanifestasjonar er resektable, framstod colorectalcancer som ein god modell for å kunne undersøke intra-individuell eller inter-tumor heterogenitet (Figur 1). Vi kunne hauste både ferskfrosse og formalinfikserte vevsprøver frå alle metastasane frå same pasient utan at dei måtte gjennomgå ekstra prøvetaking utover ei blodprøve. Såleis kunne vi sjå på om det var skilnad mellom metastasane innad i ein pasient, altså intra-individuell heterogenitet og også graden av slik heterogenitet.

I perioden frå august 2006 til mars 2013 samla vi i samarbeid med gastrokirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus inn vevsprøver frå 422 levermetastasar frå 164 pasientar med metastatisk colorectalcancer i ei pågåande prospektiv studie. Det vart og tatt korresponderande blodprøver frå alle pasientane. Både pasientar med metakrone og synkrone

metastasar vart inkluderte, og omlag halvparten av pasientane hadde fått kjemoterapi før operasjonen. Meir detaljerte pasientkarakteristika går fram av Tabell 1.

Resultat

Avhandlinga vart basert på resultat frå fire manuskript. I samband med at vi undersøkte dei ulike metastasane for ulike mutasjonar, samanlikna vi også tre ulike metodar som er i bruk for påvising av den aktiverande mutasjonen V600E i genet BRAF inkludert Sanger sekvensering, ei smeltepunkts analyse (Light Mix) og immunhistokjemi (IHC) med det mutasjonsspesifikke antistoffet VE1. Alle metodane vart prøvd ut i vev frå både malingt melanom og frå colorectalcancer (1).

Vi analyserte gDNA frå 127 metastaser frå maligne melanom frå 77 pasientar og 389 svulstar frå 141 colorectalcanverpasientar (383 levermetatsaser og 6 primærsvulstar) ved Sanger sekvensering og ved LightMix. FFPE vev frå ei undergruppe av desse lesjonane (hhv n=77 og 304) vart analyserte ved IHC ved det V600E-spesifikke antistoffet VE1.

I ei fortynningsrekke av T1799A (V600E)-mutert DNA i villtype DNA, var deteksjonsgrensa for smeltepunktsanalyses 1:1000 muterte allel, mens den var 1:10 for Sanger sekvensering. I tråd med dette fann vi i dei kliniske prøvene 15 ekstra melanomprøver med mutasjon og to ekstra metastaser blant colorectalprøvene med mutasjon ved LightMix samanlikna med funn gjort ved Sanger sekvensering.

For melanomprøvene observerte vi stor grad av samsvar mellom dei DNA-baserte metodane og IHC, men i

Tabell 1. Patient characteristics and treatment for 164 metastatic colorectal cancer patients treated with partial liver resection between August 2006 and March 2013 at Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

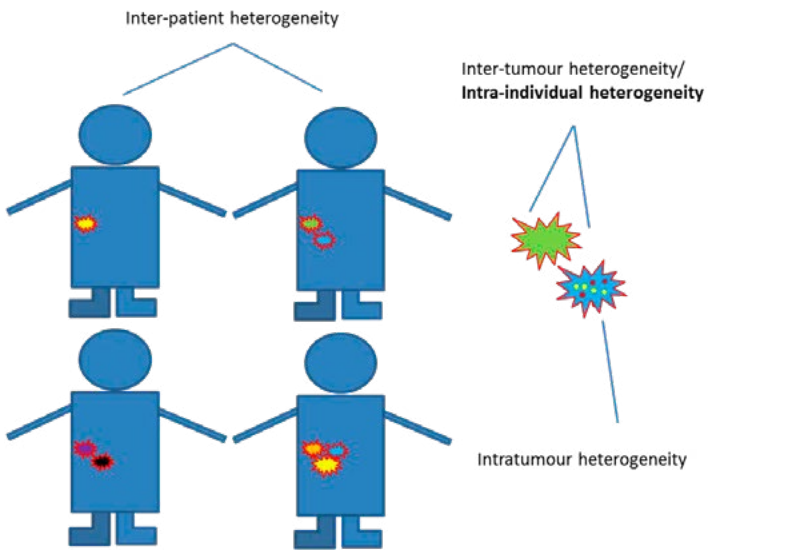
Age (years) at diagnosis, mean (range)	63 (22-83)
Sex (male, female), n	91, 73
Months of follow-up, median (range)	57 (20-98)
Primary tumour site (colon, rectum, multiple), n	110, 48, 6
Nodal status of primary cancer (pN0, pN+), n	56, 108
Disease free interval (months) between primary and metastases, mean (range)	3 (0-54)
Synchronous or metachronous liver metastases, n	76, 88
CEA prior to liver surgery (<200, >200, missing), n	108, 15, 41
WHO performance status at start of treatment (0, I, II, missing), n	102, 58, 3, 1
Number of sampled and analysed liver metastases (first liver resection):	
-Mean (range)	2 (1-8)
-Patients harbouring multiple metastases, n	102
-Patients harbouring single metastasis, n	62
Chemotherapy exposure:	
-Adjuvant chemotherapy (primary setting), n	26
-Chemotherapy prior to liver resection, n	72
-Chemotherapy after liver resection (post-operative chemo)	53
Best response on chemotherapy (CR,PR,SD)c, n	1, 41, 28

a Metastases were considered metachronous if diagnosed $\geq$ three months after diagnosis of the primary tumour;
b $\geq$ Three courses of treatment (except three patients who had to stop treatment after one or two cycles, due to side effects);
c Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1). Not calculated for the patients receiving only one treatment course.
Abbreviations: CEA, Carcinoembryonic Antigen; CR, Complete Response; PR, Partial Response; SD, Stable Disease.

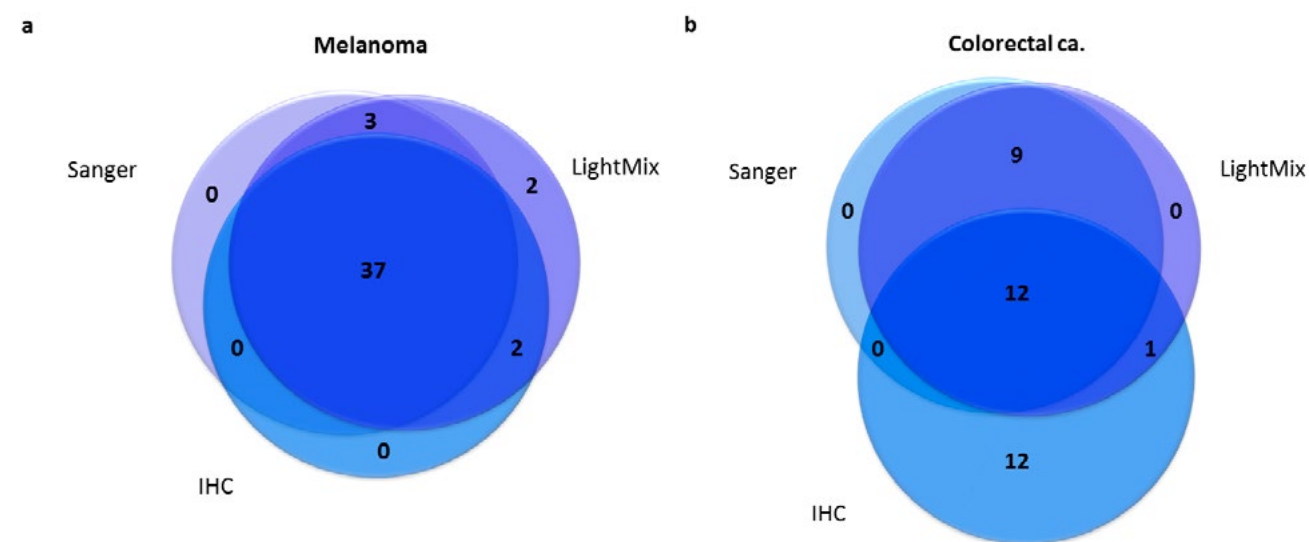
colorectalmestastasane derimot var IHCresultata dårlege. 12 prøver vart scora som V600E positive kun ved IHC, og ni prøver vart scora som V600E negative kun ved IHC (Figur 2a og 2b). På bakgrunn av dette kan vi ikkje anbefale VE1antistoffet for klinisk bruk i colorectalcancerprøver. I melanom kan imidlertid IHC eventuelt nyttast som screeningverktøy for å guide vidare analyser.

I den neste studien såg vi på mutasjonsfrekvens i KRAS, BRAF, PIK3CA og TP53 i kirurgisk fjerna levermetatsaser samt deira innverknad på prognose etter leverreseksjon (2). Mutasjonsstatus vart undersøkt i alle dei ulike metastasane i kvar pasient slik at vi også kunne avgjere graden av intra-individuell heterogenitet.

422 metastaser frå164 pasientar var tilgjengeleg for analyse. Mutasjonsfrekvensen for dei analyserte gena var KRAS (33.5%), BRAF (6.1%), PIK3CA (13.4%),



Figur 1. Intra-individuell heterogenitet mellom levermetastasar definert av ulik mutasjonsstatus for eitt eller fleire av gena TP53, KRAS, BRAF og PIK3CA. Kvar rad representerer ein pasient. Kvar sirkel representerer ein metastase frå første gjennomgatte leverreseksjon for kvar pasient. Sektorane indikerer mutasjonsstatus som mutert (raud) eller villtype (grå) for kvart av dei fire gena.



Figur 2. Venn diagram som illustrerer graden av samsvar mellom dei tre BRAF V600E analysemetodane undersøkt for malingt melanom (a) og colorectalcancer (b). Kun prøver som vart analyserte ved alle tre metodane og gav positivt resultat i minst ei av analysane er inkluderte (malingt melanom: n=44, colorectalcancer: n=34).

og TP53 (60.4%). Heterogene resultat mellom metastasane frå same pasient vart observert i hhv. 10, 1, 5 og 9 pasientar, for KRAS, BRAF, PIK3CA og TP53. I alt var det 13 (10 %) av pasientane som hadde heterogene mutasjonsresultat for ein eller fleire av dei undersøkte mutasjonane (Figur 3).

Både KRAS og BRAF mutasjonar var signifikant assosiert med redusert tid til tilbakefall (TTR) ($p < 0.001$ and $p = 0.002$) og sjukdomsspesifikk overleving (DSS) ($p = 0.001$ and $p < 0.008$) etter leverreseksjon i univariat analyser. Mutasjonar i PIK3CA var signifikant assosiert med kortare TTR ($p = 0.023$), men ikkje med DSS. TP53 mutasjonar såg imidlertid ikkje ut til å påverke resultatet etter leverkirurgi.

Blant 94 pasientar med to eller fleire metatsasar, observerte vi heterogene mutasjonsfunn for eitt eller fleire gen hos 13 (10%). Mutasjonsheterogenitet indikerte betydeleg redusert median DSS samanlikna med homogene mutasjonar (18 vs 37 mnd; $p = 0.011$).

Denne studien viser at KRAS og BRAF mutasjonar i tumorvevet har negativ innverknad på overleving etter leverreseksjon for metatstisk colorectalcancer. Den indikerer og at heterogenitet kan vere ein

viktig prediktiv markør for resultatet av levermetastasekirurgi per se. Postoperativ kjemoterapi etter leverreseksjon derimot, viste seg i dette materialet å vere ein viktig faktor for betra overleving på tvers av alle pasientgruppene.

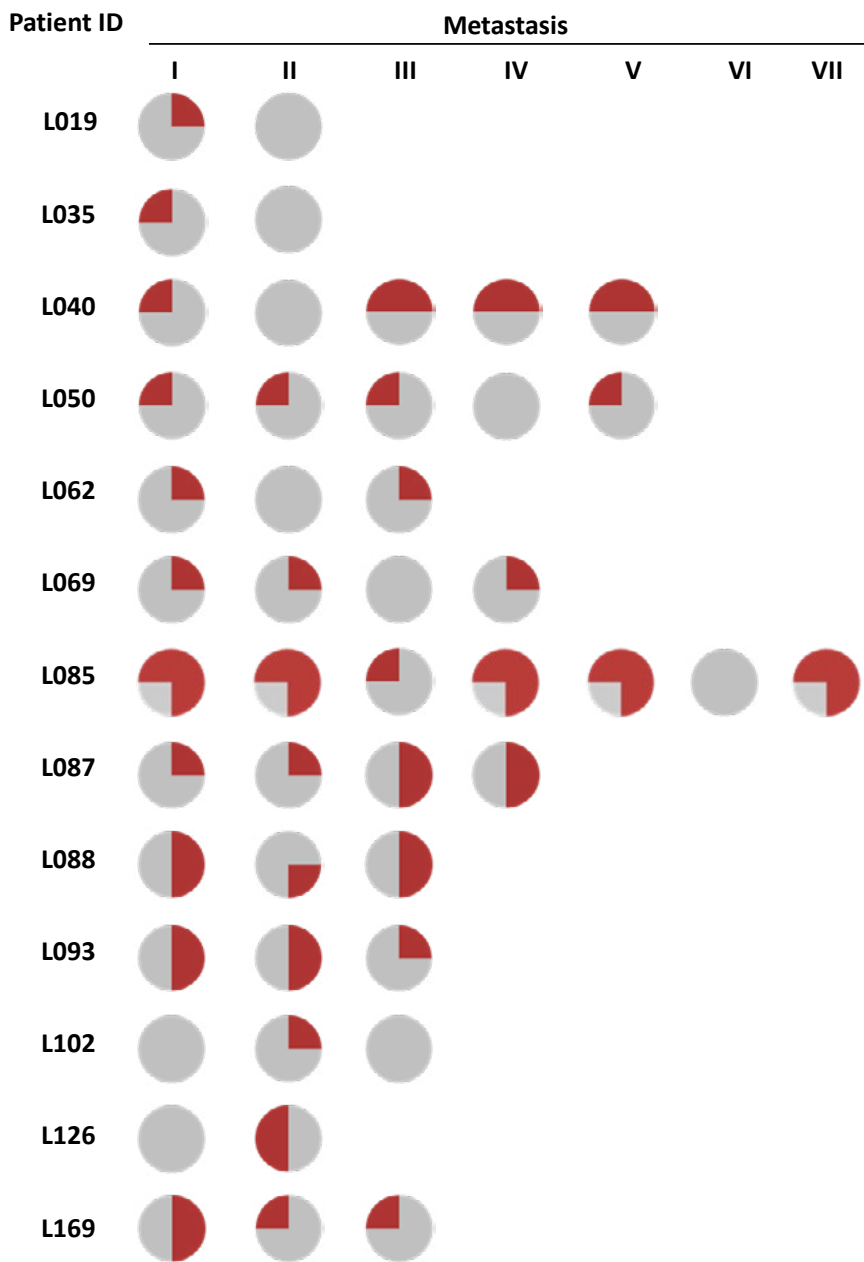
Gjennom samarbeid med professor Ragnhild Lothe sin lab ved seksjon for molekylæronekologi, institutt for, Oslo Universitets sjukehus, har vi vidare kunne sjå på grad av genetisk heterogenitet ved hjelp av høgoppløyslege heilgenom kopitalsanalysar (SNP6). Heile 134 metastasar frå 45 colorectalcancerpasientar med to eller fleire metastasar har blitt analyserte (3). Detaljerte resultat frå dette arbeidet må imidlertid avvente publikasjonen.

I det siste arbeidet undersøkte vi om BRAF over-uttrykking kunne ha same effekt som aktiverande BRAFmutasjonar på overleving i colorectalcancer (4). Vi analyserte den prognostiske verdien av BRAF mRNA ekspresjonsnivå i 386 lever metastaser frå 164 pasientar med metastatisk colorectalcancer som gjennomgjekk leverreseksjon. Men også dette er foreløpig upubliserte data slik at nærare skildring av resultata må vente.

Kort resymert påviste vi ulike mutasjonar i dei ulike metastasane (intra-individuell heterogenitet) hos vel 10% av pasientane (Figur 3). Vi såg at pasientar med stor grad av intra-individuell heterogenitet, i likhet med pasientar der vi fann spesifikke mutasjonar i gena KRAS eller BRAF, hadde større risiko for tilbakefall etter leverreseksjon. På den andre sida hadde dei som fekk postoperativ kjemoterapi etter leverkirurgi mindre risiko for tilbakefall og betre sjanse for kurasjon. Mutasjonsanalyse ved hjelp av IHC med VE1 gav både falske negative og falske positive resultat, spesielt ved bruk i vev frå colorectalcancer, og kan såleis ikkje brukast i diagnostikken hos desse pasientane (Figur 2a og b).

Konklusjon

Nivået av genetisk intra-individuell heterogenitet varierer mellom pasientane, og representerer ein av faktorane som påverkar prognosen etter leverreseksjonar i tillegg til mutasjonar i KRAS og BRAF. Ein må også vurdere nøyte både kva tumor ein tar prøve frå og kva analysemetode ein nyttar for å detektere molekylære markørar som påverkar behandlingsval.



Figur 3. Intra-individuell heterogenitet mellom levermetastasar definert av ulike mutasjonsstatus for eitt eller fleire av gena TP53, KRAS, BRAF og PIK3CA. Kvar rad representerer ein pasient. Kvar sirkel representerer ein metastase frå første gjennomgatte leverreseksjon for kvar pasient. Sektorane indikerer mutasjonsstatus som mutert (raud) eller villtype (grå) for kvart av dei fire gena.

Originalartiklar:

1. Løes, I.M., Immervoll, H., Angelsen, J.H., Horn, A., Geisler, J., Busch, C., Lønning P.E., Knappskog S. (2015). Performance comparison of three BRAF V600E detection methods in malignant melanoma and colorectal cancer specimens. *Tumour Biol* 36, 1003-1013.
2. Løes I.M., Immervoll H., Sørbye H., Angelsen J.H., Horn A., Knappskog S. Lønning P.E.: Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *International Journal of Cancer* (2016).
3. Sveen A.*, Løes I.M.*, Alagaratnam, S., Nilsen G., Holand M., Lingjærde O.C., Sørbye H., Graue Berg K.C., Horn A., Angelsen J.H., Knappskog S., Lønning P.E.#, Lotbe R.A.#: High intra-individual genetic heterogeneity in metastatic colorectal cancer predicts patient prognosis after liver resection. (In revision; PLoS

- Genet) *Shared first authorship #Shared senior authorship.
4. Løes I.M., Birkeland E., Immervoll H., Sørbye H., Angelsen J.H., Horn A., Lønning P.E., Knappskog S.: BRAF expression in liver metastases from colorectal cancer predicts time to relapse after liver surgery. (Manuscript in preparation).

Morten Thronæs disputerte den 15.04.16 for graden ph.d. i palliative care ved Det medisinske fakultet, NTNU.

”Cancer pain – clinical studies on prevalence and treatment with nasal fentanyl”



Hovedveileder: Forsker, PhD Anne Kari Knudsen, NTNU/ St. Olavs Hospital. Biveiledere: Professor Ola Dale, NTNU/ St. Olavs Hospital og Professor Stein Kaasa, NTNU/ Oslo Universitetssykehus.

I denne doktorgradsavhandlingen ble det gjennomført tre studier for å bidra til å bedre behandlingen av kreftsmerte. I den første artikkelen ble to tverrsnittsstudier – gjennomført med fem års mellomrom – sammenliknet. Målsetningen var å undersøke om introduksjon av nye medikamenter, utvikling av retningslinjer og utdanning av helsepersonell gjennomført i perioden mellom disse to studiene kunne måles i redusert smerte hos kreftpasienter. I artikkel 2 og 3 ble toleransen og effekten av fentanyl neseppray undersøkt. I artikkel 2 ble det undersøkt om det var mulig å behandle kreftsmerte ved å ta fentanyl neseppray ved behov som eneste opioid hos

pasienter som ikke benyttet sterke opioider fra før. I artikkel 3 ble effekten av fentanyl neseppray 400µg, brukt til behandling av gjennombruddssmerter, undersøkt. I tillegg ble toleransen for alle doser av fentanyl neseppray undersøkt.

Hovedfunnene i avhandlingen var som følger:
Ingen forskjell i prevalens av smerter eller gjennombruddssmerter ble funnet når man sammenliknet kreftpasienter i de to ulike tverrsnittsstudiene som ble gjennomført med 5 års mellomrom. Videre var smerteintensitet og karakteristika av gjennombruddssmerter uforandret i disse to studiene målt med en rekke målevariabler. En pilotstudie med 10 pasienter viste at det å ta fentanyl neseppray ved behov som eneste opioid for behandling av kreftsmerte, var gjennomførbart og tolererbart. Ingen alvorlige bivirkninger som skyldtes bruk av medikamentet ble observert. De fleste pasientene rapporterte at behandlingen var effektiv, effekt var dog et sekundært endepunkt i studien.

En ny dose av fentanyl neseppray, 400µg, var effektiv gitt som behandling for gjennombruddssmerter sammenliknet med placebo, og effekten av medikamentet kan være av klinisk betydning. Fentanyl neseppray i alle doser (50, 100, 200 og 400µg) så ut til å være tolerert ved langtidsbruk (3 måneder). Dette inkluderte toleranse i neseslimhinnen. En episode med respirasjonsdepresjon, klassifisert som en alvorlig bivirkning, oppsto i studien.

For å oppnå bedre behandling av kreftsmerte kan det virke som om det ikke er tilstrekkelig kun å introdusere nye medikamenter, nye retningslinjer og

å tilby undervisning. Mer sammensatte metoder kan være nødvendig for å bedre behandlingen av kreftsmerte.
Resultatene fra pilotstudien åpner for å kunne gjennomføre videre studier med fentanyl neseppray tatt ved behov som det eneste opioidet for behandling av kreftsmerte.
Denne avhandlingen indikerer at fentanyl neseppray kan være godt tolererbart, og at den nye dosen med 400µg kan være effektiv. Videre studier med flere pasienter og med lengre oppfølgingstid er imidlertid nødvendig for å kunne bekrefte disse resultatene.

Åsmund Flobak disputerte den 16.03.16 for ph.d.- graden ved Det medisinske fakultet, NTNU.

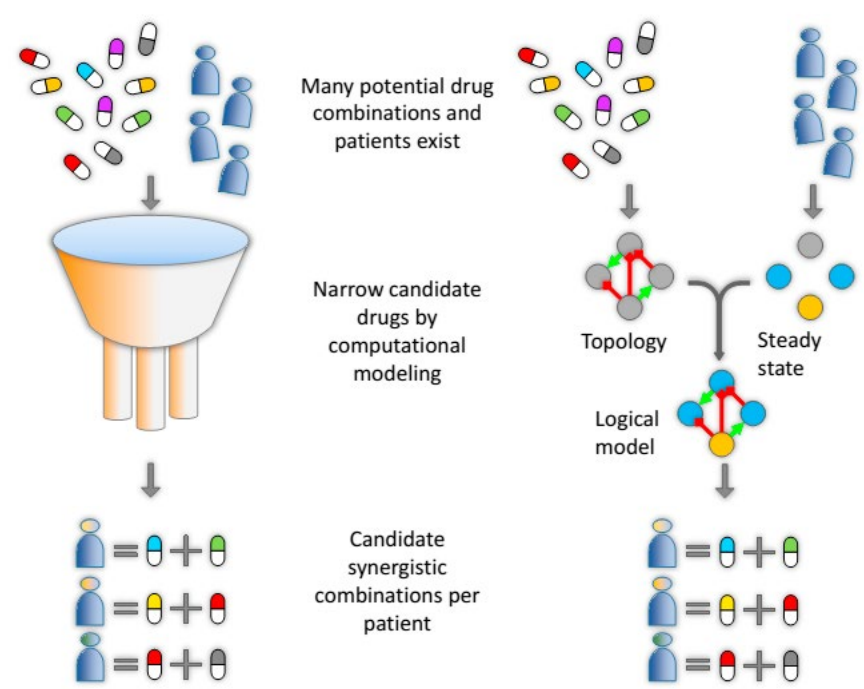
”Systems medicine: from modeling systems perturbations to predicting drug synergies”



Veileder, professor Astrid Læg Reid, NTNU; professor Liv Thommesen, NTNU; forsker Tonje Strømmen Steigedal, NTNU og professor Martin Kuiper, NTNU.

Arbeidet som presenteres i denne avhandlingen kan bidra til å finne mer potent og målrettet behandling av kreftsykdommer, ved å studere hvordan de ulike målproteinene for hvert medikament henger sammen i et større cellulært signallnettverk som kontrollerer cellevekst. Synergistiske kombinasjoner av kreftmedisiner, hvor virkningen av kombinasjonene er bedre enn summen av hver enkeltmedisin, er ettertraktet fordi de muliggjør dose-reduksjon, samtidig som effektiviteten bevares eller økes. I tillegg er det vist at synergistiske kombinasjoner kan brukes til målrettet å hemme vekst i spesifikke celletyper, slik at en minsker bivirkninger som rammer alle celler i kroppen – både syke og friske.

Arbeidet har resultert i en datamodell for en kreftcellelinje fra magesekk, AGS-celler. Datamodellen førte til oppdagelsen av fire synergistiske kombinasjoner blant 21 testede medikamentpar, hvorav to synergier allerede var velkjent og i dag prøves ut i flere titalls kliniske studier. De to øvrige synergierne var



ikke tidligere beskrevet, og kan være aktuelle for videre utprøving i nye kreftmodeller og kliniske studier. Arbeidet som resulterte i oppdagelsen av disse fire synergierne har blitt videreført til en studie, også en del av denne doktorgraden, av hvordan man kan bruke matematiske og datavitenskapelige metoder til å effektivisere leting etter slike gunstige kombinasjoner for mange kreftcelletyper. Dette danner grunnlaget for en databasert plattform hvor synergistiske kombinasjoner kan forutsies fra et gitt medikamentpanel og for en gitt celletype. Før en ny medisin kan brukes i kliniske forsøk kreves omfattende uttesting. Siden våre datamodeller og datasimuleringer kan forutsi gunstige kombinasjoner av medisiner som allerede har gjennomgått slik omfattende uttesting

vil vi kunne dra nytte av erfaringer som allerede er gjort. Dette forkorter veien til nye kliniske studier av potente kombinasjoner. Det er også her datamodelleringens og datasimuleringens virkelige styrke kommer fram: Det er ekstremt mange potensielle kombinasjoner av kreftmedisiner. Eksempelvis er det over 10.000 parvise kombinasjoner av 150 enkeltmedisiner, og bare et fåtall vil kunne undersøkes i kliniske studier. Ved å bidra til at de få gode kombinasjonene kan identifiseres ved hjelp av dataverktøy og laboratorieforsøk legger vi til rette for målrettet utvelgelse av kombinasjoner med størst mulig sjanse for fulltreffere i kliniske forsøk.

Xofigo® er et alfpapartikkelemitterende legemiddel til behandling av voksne med **kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC)** med symptomgivende skjelettmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser.



Beslutningsforum har konkludert: Radium 223 (Xofigo®) kan innføres til behandling ved kastrasjonsresistent prostatakreft med symptomgivende benmetastaser.⁴

X Kastrasjonsresistent prostatakreft?¹

X Skjelettmetastaser?^{1,2}

I ALSYMPCA hadde pasientene ≥ 2 skjelettmetastaser. Positive lymfeknuter < 3 cm i diameter (kortakse) var tillatt. Kjente viscerale metastaser var eksklusjonskriterium.

X Første tegn på skjelettsymptomer?^{2,3}

I ALSYMPCA var symptomer definert som ekstern strålebehandling (EBRT)^a eller regelmessig bruk av analgetika.

Analgetikabruk v. inklusjon (for Xofigo-pasientene):

42 % brukte smertestillende tilsvarende paracetamol eller NSAIDs

57 % brukte opioider

Vurdér **Xofigo®** for å forlenge overlevelsen^{2,3,b}

ALSYMPCA vanligste bivirkninger:

De vanligst observerte bivirkningene hos pasienter som fikk Xofigo vs. placebo var diaré (25 % vs. 15 %), kvalme (36 % vs. 35 %), oppkast (18 % vs. 14 %) og trombocytopeni (12 % vs. 6 %).^{1,2}

Før forskrivning av Xofigo, vennligst les fullstendig preparatomtale.

a. Ekstern strålebehandling rettet mot smertefulle skjelettmetastaser.

b. Ved kastrasjonsresistent prostatakreft.

Xofigo «Bayer Pharma AG»
Antineoplastisk middel. ATC-nr.: V10X X03

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 1000 kBq/ml; 1 ml inneholder: Radium-223-diklorid 1000 kBq, tilsv. radium-223 (ved referansedato, som fritt ion) 0,53 ng, natriumsitrat, natriumklorid, forflynningsmiddel, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Behandling av voksne med kastrasjonsresistent prostatakreft med symptomgivende benmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser. **Dosering:** Skal kun administreres og håndteres av personer autorisert til å håndtere radiofarmaka i egnede kliniske omgivelser, og etter at pasienten er vurdert av kvalifisert lege. Doseregimet er en aktivitet på 50 kBq pr. kg kroppsvekt, gitt som 6 injeksjoner med intervaller på 4 uker. Sikkerhet og effekt utover 6 injeksjoner er ikke undersøkt. Volumet som skal administreres beregnes ved å bruke:

$$\text{Volum som skal administreres (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{aktivitet (50 kBq/kg kroppsvekt)}}{\text{DK-faktor}^1 \times 1000 \text{ kBq/ml}^2}$$

1. Nedbrytningskorreksjonsfaktor, korrigerer for fysisk nedbrytning av radium-223. Se tabell med DK-faktorer for hvert hetteglass foran i pakningsvedlegget.
2. Preparatets konsentrasjon av radioaktivitet ved referansedato (angitt på hetteglass og krukkeetikett).

1. Nedbrytningskorreksjonsfaktor, korrigerer for fysisk nedbrytning av radium-223. Se tabell med DK-faktorer for hvert hetteglass foran i pakningsvedlegget. 2. Preparatets konsentrasjon av radioaktivitet ved referansedato (angitt på hetteglass og krukkeetikett). Mengden radioaktivitet i det dispenserte volumet skal bekreftes vha. måling med et riktig kalibrert aktivimeter. **Administrering:** I.v. bruk. Gis som langsom injeksjon (vanligvis opptil 1 minutt). I.v. slange/kanyle må skylles med isoton natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske før og etter injeksjon. Relevante aseptiske forholdsregler må tas. Mottak, oppbevaring, bruk, transport og kassering må utføres iht. retningslinjer/lisenser fra offentlige organer. Krav til strålingsikkerhet og farmasøytisk kvalitet skal oppfylles. Ekstern stråling eller kontaminering utgjør en risiko for andre personer ved

administrering. Det skal utvises forsiktighet ved håndtering av mulig kontaminert materiale (f.eks. sengetøy) som kommer i kontakt med kroppsvæsker, f.eks. urin, feces, oppkast. Radioaktivitet for en dose er vanligvis < 8 MBq. Iht. ALARA-prinsippet anbefales det å minimalisere strålingseksponering ved å minimalisere tid tilbrakt i strålingsområder, maksimere avstand til strålingskilder og å bruke tilstrekkelig skjerming. **Forsiktighetsregler:** Benmargssuppresjon, spesielt trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni og pancytopeni er rapportert. Hematologisk vurdering må derfor utføres ved baseline og før hver dose. Før 1. administrering skal absolutt nøytrofittall (ANC) være $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter, platetall $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobin ≥ 10 g/dl. Før påfølgende administreringer skal ANC være $\geq 1 \times 10^9$ /liter og platetall $\geq 50 \times 10^9$ /liter. Hvis bedring av verdiene ikke nås innen 6 uker etter siste administrering, til tross for relevante behandlingstiltak, skal videre behandling kun fortsettes etter grundig nytte-/risikovurdering. Ved holdepunkter for reduserte benmargserverver, f.eks. etter tidligere cytotoksisk kjemoterapi og/eller strålebehandling (EBRT), eller ved prostatakreft med fremskreden diffus infiltrasjon i skjelettet (EOD4; «superscan»), skal behandling skje med forsiktighet. Økt insidens av hematologiske bivirkninger som nøytropeni og trombocytopeni er sett hos disse pasientene. Effekt og sikkerhet av cytotoksisk kjemoterapi etter behandling med preparatet er ikke fastslått. Sikkerhet og effekt ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er ikke undersøkt. Pga. utskillelse via feces, kan stråling føre til forverring av akutt inflammatorisk tarmsykdom. Skal kun administreres etter grundig nytte-/risikovurdering ved akutt inflammatorisk tarmsykdom. Ved ubehandlet truende eller etablert medullakompresjon, skal standard behandling iht. klinisk indikasjon fullføres før behandling med preparatet initieres eller gjenopptas. Ved benfrakturer skal ortopedisk stabilisering av frakturene utføres før behandlingen initieres eller gjenopptas. Ved samtidig behandling med bisfosfonater kan ikke økt risiko for osteonekrose i kjernen utelukkes. Xofigo bidrar til total kumulativ strålingseksponering over tid, som kan være forbundet med økt risiko for kreft og arvelige defekter. Spesielt kan risiko for osteosarkom,

myelodysplastisk syndrom og leukemi være økt. Ingen tilfeller av kreft induisert av Xofigo er rapportert ved oppfølging i opptil 3 år. Inneholder opptil 54 mg natrium pr. dose, avhengig av administrert volum. **Interaksjoner:** Interaksjoner med kalsium og fosfat kan ikke utelukkes, og det bør vurderes å avbryte tilskudd av disse og/eller vitamin D noen dager før behandlingsoppstart. Sikkerhet og effekt ved samtidig bruk av kjemoterapi er ikke fastslått. Samtidig bruk kan ha tilleggseffekter på benmargssuppresjon. **Graviditet, amming og fertilitet:** Pga. potensielle effekter på spermatogenese forbundet med stråling, skal det benyttes sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling. Fertilitet: Ingen data fra mennesker. Dyrestudier viser potensiell risiko for at stråling kan gi bivirkninger på fertilitet. Pasienten bør gis råd om ev. nedfrysing og lagring av sæd før behandling. **Bivirkninger:** Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Nøytropeni, pancytopeni, leukopeni. Øvrige: Reaksjoner på administreringsstedet (inkl. erytem, smerte og hevelse). Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Blod/lymfe: Lymfopeni. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen tilfeller er rapportert. Enkelt doser med aktivitet på opptil 250 kBq pr. kg kroppsvekt viser ingen dosebegrensende toksisitet. **Behandling:** Intet spesifikt antidot. Generelle støttende tiltak, inkl. overvåking av potensiell hematologisk og gastrointestinal toksisitet. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Terapeutisk alfpapartikkelemitterende legemiddel. **Virkningsmekanisme:** Aktiv del, radium-223 (som radium-223-diklorid) imiterer kalsium og søker seg selektivt mot skjelettet, spesielt områder med skjelettmetastaser, ved å danne komplekser med benmineraler hydroksoapatitt. Spesifikk aktivitet til radium-223 er 1,9 MBq/ng. Radium-223 brytes ned til bly-207 gjennom 6 faser, via kortlivede datterprodukter. Dette er forbundet med flere alfa-, beta- og gammaemisjoner med forskjellige energier og sannsynligheter for emisjon. Den høye, lineære energioverføringen (80 keV/μm) fører til hyppige brudd i dobbelttrådet DNA i nærliggende tumorceller, som resulterer i en potent cytotoksisk effekt. Ytterligere effekter på tumorens mikromiljø inkl. osteoblaster og

osteoklaster, bidrar også til aktivitet in vivo. Alfpapartikkelområdet fra radium-223 er < 100 μm (< 10 cellediametere), og minimerer skade på omkringliggende normalvev. Gir signifikant lengre total overlevelse og har positiv effekt på skjelettsmerter. Langsomme reduksjon i livskvalitet er også vist. **Absorpsjon:** Biotilgjengelighet: 100 %. **Fordeling:** Elimineres raskt fra blodet og opptas primært i ben og skjelettmetastaser eller utskilles i tarmen. 15 minutter etter injeksjon er fortsatt ca. 20 % av injisert aktivitet i blodet. Ved 4 timer er ca. 4 % av injisert aktivitet igjen i blodet, og synker til < 1 % 24 timer etter injeksjon. Distribusjonsvolum er høyere enn blodvolum, og indikerer distribusjon til perifer rom. 10 minutter etter injeksjon er det sett aktivitet i ben og tarm. Aktivitetsnivået i ben var i området 44–77 % 4 timer etter injeksjon. Intet signifikant opptak i andre organer 4 timer etter injeksjon. **Halveringstid:** Alfaemitteren har en halveringstid på 11,4 dager. **Metabolisme:** Radium-223 er en isotop som brytes ned og metaboliseres ikke. **Utskillelse:** Hovedsakelig via feces, ca. 5 % via urin. Helkroppsmålinger viser at 76 % (median) av administrert aktivitet er utskilt etter 7 dager (etter å ha korrigert for nedbrytning). Eliminashastighet til radium-223-diklorid fra mage-tarmkanalen påvirkes av stor variasjon i tarmpassering på tvers av populasjonen, med normalområde fra daglig til ukentlig avføring. **Oppbevaring og holdbarhet:** Hetteglasset oppbevares i en blykrukke. Oppbevares i overensstemmelse med nasjonale retningslinjer for radioaktivt materiale. **Andre opplysninger:** Klar til bruk. Engangsbruk. Kontrolleres visuelt før bruk. Skal ikke brukes ved tilfeller av misfarging, forekomst av partikler eller en defekt beholder. Må ikke fortynnes/blandes med andre legemidler. **Pakning:** 6 ml (hettegl.). **Varenr:** 437223. **Pris:** kr. 45 232,50. **Generell refusjon:** —. **Sist endret:** 01.2015 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). **Basert på SPC godkjent av SLV:** 22.01.2015. Bayer AS, Drammensveien 147 B, Postboks 14, NO-0212 OSLO. Tlf: +47 24 1118 00, Faks: +47 24 1119 90, www.bayer.no

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

Referanser: 1. Xofigo® (radium [223Ra] diklorid) solution for injection preparatomtale (SPC, avsnitt 4.1) 22.01.2015. 2. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Eng J Med 2013;369(3):213–23. 3. Xofigo® (radium [223Ra] diklorid) solution for injection preparatomtale (SPC, avsnitt 5.1) 22.01.2015. 4. Beslutningsforums møteprotokoll 23.02.15: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020150223%20-%20protokoll%20forel%20c3%b8pig.pdf>

Møterapport: OnkoLiS 2016



Årets høydepunkt for fremtidens onkologer i Norge, OnkoLiS, ble for syvende gang arrangert med stor suksess, ved Scandic Oslo Airport Hotell, Gardemoen den 4.-5. februar. Det var samlet mer enn 90 deltakere fra hele landet. Tema var urogenitale cancere. God stemning spredte seg i lokalet allerede ved ankomst hvor man fikk hilse på andre kollegaer i lobbyen over en matbit.

Av Irini Ktoridou-Valen, LIS ved Avdeling for Kreftbehandling og Medisinsk fysikk, HUS, Bergen.

NOF-styreleder, Stein Sundstrøm, innledet møtet med velkomsttale. Overlege Signe Melsen ved OUS introduserte temaet med å snakke om blærekreft epidemiologi, patologi samt kirurgisk behandling. Deretter snakket overlege Heidi Knobel ved St. Olavs Hospital om strålebehandling og systembehandling av cancer vesicae i kurativ og palliativ setting. Dagens siste forelesning var ved overlege Torgim Tandstad ved St. Olavs Hospital om cancer testis epidemiologi, patologi samt behandling. Dagens presentasjoner ble avsluttet med relevante og spennende kasuistikker, samt problemstillinger, hvor den enkelte deltaker kunne ved hjelp av manometer velge blant flere svarmuligheter. Det var mye engasjement ledsaget av interessante diskusjoner mellom spørsmålene.

Den første kvelden ble avsluttet med en smakfull 3-retters middag, god steming og selvfølgelig Kahoot quiz som René van Helvoirt hadde overrasket oss med. Utrolig gøy!

Tidlig fredag morgen var det kun et begrenset antall sporty kollegaer som ble observert ved hotellets treningsrom, før frokost.

Fredagens forelesninger var i likhet med torsdagens forelesninger både interessante og inneholdt nyttig kunnskap. Professor Jonas Hugosson ved Sahlgrenska Akademien, Göteborg, snakket om cancer prostatae's epidemiologi, screening samt om watchfull waiting versus active surveillance for pasienter som ikke behandles Særlig

interessant var diskusjonen rundt assistert kirurgi som har i stor grad overtatt for konvensjonell kirurgi.

Etter en kort pause med kake og kaffe påfyll, fortsatte temaet prostatakreft. Professor David Dearnaley ved Institute of Cancer Research and the Royal Marsden i Storbritania tok oss med på en historisk reise rundt temaet stråleterapi. Dr Arne Berg ved Vestre Viken Sykehus Drammen, som overtok for Andreas Stensvold, snakket om alle modaliteter innenfor systemisk behandling av ca prostatae.

Etter en nydelig lunsj var det dr Karin Margrethe Hjelle ved Urologisk avd., HUS og Kreftregisteret som holdt foredrag om nyrecancer og dens epidemiologi, patologi, i tillegg til kirurgisk behandling. Utviklingen innen onkologisk behandling av avansert og metastatisk cancer renis fikk vi høre om av dr Frede Donskov ved Aarhus Universitetshospital.

Årets siste foredrag var ved sexolog Tore Borg, ved OUS som ga en oversikt over konsekvenser for seksuallivet etter onkologisk behandling i bekkenområdet.

OnkoLiS 2016 var absolutt et vellykket arrangement, både faglig og sosialt. Arrangementet skapte stort engasjement og pirret forsamlingens nysgjerrighet for enda mer faglig fordypning.

Vi ønsker å takke alle de dyktige foredragsholderne vi fikk gleden av å høre ved årets OnkoLiS. Takk også til arrangørene /sponsorene og de frivillige i programkomiteen som har gjort dette mulig. Sist men ikke minst ønsker å takke våre arbeidsgivere som ser nytten av faglig påfyll, samt nye og forsterkende relasjoner mellom fremtidens onkolger.

Neste års OnkoLiS vil bli på 2. – 3. februar og har gastrointestinale cancere som tema. Alle LiS i onkologi vil bli invitert. Det vil også være mulig for dem som blir ferdig spesialist i onkologi i 2016 å delta på arrangementet, forutsatt ledige plasser.

Fakta om OnkoLiS

- Årlig nasjonal undervisningskonferanse for leger i spesialisering i onkologi.
- Kostnadsfritt for deltakerne gjennom et samarbeid mellom Norsk onkologisk forening (NOF) og legemiddelindustrien
- Rullering mellom 5 subgrupper av kreftdiagnoser: mamma-cancer, urogenitale cancere, gastrointestinale cancere, lungecancer/ØNH cancer og CNS-tumores / lymfomer.

ESTRO kurs, London 2015

«Hematological malignancies»



Strålebehandling av lymfomer er vanskelig å standardisere. Internasjonalt er det hematologer som behandler lymfomer noe som gjenspeiles på internasjonale kongresser der strålebehandlingen hovedsakelig omtales i grove trekk. I Norge har nasjonalt handlingsprogram for lymfomer blitt brukt (1).

Av Martin Maisenhölder

«International Lymphoma Radiation Oncology Group» (ILROG) ble stiftet i 2010 og er en verdensomspennende organisasjon som blant annet arbeider med å optimalisere, videreutvikle og harmonisere strålebehandling av lymfomer. I løpet av 2014 og 2015 publiserte ILROG flere artikler med retningslinjer for strålebehandling av lymfomer noe som kulminerte i International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics Volume 92, Issue 1 (may 2015) (2) der hele nummeret ble viet strålebehandling av lymfomer.

Høsten 2015 ble «ESTRO/ILROG course on Hematological Malignancies» arrangert i London. Tre av overlegene ved Kreftavdelingen i Tromsø deltok; Hanne Bersvendsen, Fredrik Sund og Martin Maisenhölder, to av oss med velvillig bistand fra NOF. Kurset var forholdsvis intensivt med lange dager og tett program. Foredragsholderne var internasjonale kapasiteter som holdt gode foredrag. De fleste av kursdeltagerne var «stråleonkologer» med mye erfaring.

Kurset bestod hovedsakelig av teori. Her ble undergruppene av lymfomer gjennomgått i ganske stor detalj med målvolym, doser og bruk av stråleteknikker. Det var et ambisiøst program som inneholdt Hodgkin lymfom, nodale og ekstranodale Non-Hodgkin lymfom. Scenarier med blant annet bulky sykdom, initial- og konsoliderende stråling, PET positive lesjoner og palliasjon ble gjennomgått.

I Tromsø er retningslinjene fra ILROG implementert og det ble derfor en interessant gjennomgang av bakgrunn og rasjonale. Det ble oppfordret til økt bruk av nye simulorteknikker som PET/CT doseplan og også stråleteknikker med VMAT og «gating».

Den andre delen av kurset bestod av en praktisk øvelse og diskusjon. Denne ble dessverre preget av at ESTRO har en noe mangelfull «software» til inntegning. Forskjellene i inntegning av målvolym ga grunnlag for en interessant diskusjonen. Vi var enige om at denne delen av kurset var uforholdsmessig liten. En ekstra bonus ved kurset var at foreleserne, stort sett, var til stede under hele kurset slik at de var tilgjengelig for spørsmål og diskusjon også mellom foredragene

Alt i alt var vi svært fornøyde med kurset og kan anbefale det til både onkologer og LIS med interesse for strålebehandling av lymfomer.

Referanser

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-lymfomer>
2. Radiation Oncology* Biology* Physics Volume 92, Issue 1 (may 2015)

Rapport

ASCO GI 2016

Årets ASCO GI ble som tidligere år avholdt i San Fransisco 21.-23. januar. For mitt vedkommende var det første gang på flere år jeg deltok, etter at det ble slutt på industrisponsede kongressreiser. I en travel klinisk hverdag er det godt å komme bort noen dager og bare motta og kan absolutt anbefales!

Av Ingunn Hatlevoll

Kongressen strekker seg over tre dager og er satt sammen slik at vi begynner i spiserøret og jobber oss nedover i mage-tarmsystemet over de neste dagene. Første dag var viet øsofagus og ventrikkel, andre dag pankreas, tynntarm, lever- og galleveier, og tredje dag kolorektum og anus. Jeg har valgt å rapportere fra de to første dagene, da denne inneholder diagnoser som etter min oppfatning vies mindre fokus enn den større kolorektalkreft gruppen.

Dag 1. Øsofagus og ventrikkel

Dagen startet med en generell sesjon om screening for øsofagus cancer og nye screeningmetoder. Dette har nok fortsatt ingen plass i vår del av verden. Fikk med meg flere interessante foredrag og sesjoner, bl.a. dr. Liebermans Keynote lecture om Epstein-Barr Virus og dets mekanismer for carcinogenese.

Dagen inneholdt egentlig ingen store nyheter. Det jeg skal ta med meg, er at man anbefaler ny biopsi for HER2 testing ved residiv av ventrikkelcancer som var HER2 negativ i primærpreparatet. Man kan fange opp ytterligere 5% HER2 positive pga. heterogenitet i svulstvev (1).

Registrerer også at ramucirumab + paclitaxel anses som standard 2. linje behandling ved metastatisk ventrikkel- og GEJ cancer. Dette var for så vidt ikke nytt, det er bare det norske systemet som tar lang tid. Ramucirumab til behandling av avansert magekreft har ligget til såkalt hurtig metodevurdering i over et år siden 27. april 2015.

Det var en sesjon om hva som er optimalt kjemoregime for avansert ventrikkelcancer. I USA og Asia anbefales dublett- framfor tripplett-regime i 1ste linje til HER2 negative i palliativ setting. Folfox synes å være mye brukt i USA. Kun unntaksvis brukes trippelregime pga. mer toksisitet.

PD1-hemmere (pembrolizumab og nivolumab) viser lovende resultat for både øsofagus og ventrikkel. Her pågår det flere studier i både 1ste- og senere linjer.

Også pågående studier på PD-L1 hemmer. Refererer noen av abstraktene presentert på orale sesjoner:

Operabel øsofagus cancer (abstract 3)

Standardbehandling av operabel øsofagus cancer er neoadjuvant radiokjemoterapi (2, 3). NEOSCOPE er en randomisert fase II studie som sammenlignet induksjonskjemoterapi etterfulgt av enten oxaliplatin/capecitabin (OxCapRT) eller paclitaxel/Carboplatin (CarPacRT) basert radiokjemoterapi som et neoadjuvant regime for resektabel adenocarcinom i øsofagus. 85 pasienter fra 17 sentra i Storbritannia ble inkludert. Begge gruppene mottok to sykler oxaliplatin/capecitabin (6 uker) som induksjonskjemoterapi. Strålebehandling besto i 45 Gy fordelt på 25 fraksjoner. Primært endepunkt var andel komplett patologisk respons (pCR). Sekundære endepunkt var feasibility, toksisitet, postoperativ morbiditet/ mortalitet og effektivitet.

Begge regimer var godt tolerert og innebar lav postoperativ mortalitet. I CarPacRT armen fant man pCR hos 27,9 %, mens tilsvarende andel i OxCapRT var 11,9 %. Studien var lagt opp etter «Pick-a-winner» design, og CarPacRT behandlingsarmen går videre til fase III studie.

Studien ble kritisert i forhold til at den hadde for lav styrke, den var ubalansert i forhold til dårlig prognostiske faktorer i disfavør av OxCapRT armen, og det var overlappende 95 % konfidensintervall for pCR i behandlingsarmene.

HER2-positiv lokalavansert og metastatisk ventrikkel/ gastroøsofageal cancer (abstract5)

Trastuzumab + capecitabin/fluorouracil + cisplatin er standard 1ste linjes behandling ved HER2-positiv metastatisk ventrikkel- eller gastroøsofageal cancer basert på ToGa studien (4). Vi har ingen etablert HER2-rettet behandling i 2dre linje for denne gruppen.

GATSBY studien er en randomisert multisenter fase II/III studie som sammenlignet trastuzumabemtansin med et taxan

Figur 1: Pågående studier på immunologiske sjekkpunkthemmere ved ventrikkel- og øsofagus cancer

Pågående studier for gastroøsofageal cancer				
Anti-CTLA-4, Anti-PD-I eller -PD-LI	Perioperativ	1ste linje	2dre linje	3dje linje + refraktær til standard
Ipililumab (BMS) Anti-CTLA-4		Kombo med Nivo?	NCT01585987 Fase II Ipi vs standard beh.	
Nivolumab (ONO/BMS) Anti-PD-I	Adjuvant Fase III	Fase III CTX +/- Nivo Fase Ib Nivo Combo	ONO-4538-24 Fase III Nivo vs paclitaxel/docetaxel	ONO-4538-07 Fase II Nivo
Pembrolizumab (MSD) Anti-PD-I		Keynote-062 Fase III Pembro vs Pembro,Cis, 5-FU vs Cis, 5-FU	Keynote-181 Fase III Pembro vs standard Keynote-061 Fase III Pembro vs paclitaxel	Keynote-180 Fase II Keynote-059 Fase III
Durvalumab (AZ) Anti-PD-LI	Adjuvant Fase II NCT02520453 Durvalumab vs placebo			NCT02340975 Fase Ib/II Durva vs Tremel vs Combo
Atezolizumab (Roche) Anti-PD-LI	Periop Fase II Folfox/FLOT +/- Atezolizumab			
Avelumab (Merck Serono/Pfizer) Anti-PD-LI		JAVELIN GASTRIC 100 Fase III Maintenance after FOLFOX		NCT01772004 (Fase I) og III Avelumab JAVELIN GASTRIC 300

i 2dre linje ved HER2-positiv lokalavansert eller metastatisk adenocarcinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang. Studien var verdensomspennende og inkluderte totalt 415 pasienter fra 109 sentra fra 28 land. Primært endepunkt var totaloverlevelse (OS). Man fant ingen forskjell i hverken OS, progresjonsfri overlevelse eller responsrate.

VEGF-hemmer i 1ste linje ved metastatisk ventrikkel/ gastroøsofageal cancer (abstract4)

AVAGAST-studien har tidligere vist lovende resultat med bevacizumab i 1ste linje (5). MEGA-studien er en dobbelt blind randomisert fase II studie som sammenligner FOLFOX + ziv-aflibercept eller placebo for pasienter med kjemonaiv metastatisk gastroøsofageal adenocarcinom. 64 pasienter inkludert. Primært endepunkt var 6 mnd. progresjonsfri overlevelse. Man fant ingen forskjell mellom behandlingsarmene. Nesten halvparten av pasientene på ziv-aflibercept utviklet grad 3 hypertensjon. I en post-hoc eksplorativ analyse fant man signifikant forskjell i responsrate og progresjonsfri overlevelse blant gruppen på ziv-aflibercept som utviklet grad 3 hypertensjon og de som utviklet grad 0-2 hypertensjon.

Immunterapi (abstract 6 og7)

Dr Le presenterte resultat fra den delen av CheckMate-032 studien som så på sikkerhet og aktivitet ved nivolumab monoterapi til

pasienter med avansert og metastatisk adenocarcinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (n = 59). De fleste var tungt behandlet fra tidligere med to eller flere linjer kjemoterapi. Pasienter med både PD-L1-positive og PD-L1-negative svulster ble inkludert. Nivolumab var godt tolerert med lignende bivirkningsprofil sett hos andre pasientgrupper. Objektiv responsrate var 14 %. 19 % hadde stabil sykdom og 58 % progressiv sykdom. 1 års totaloverlevelse var 36 %. Så man på de med positivt PD-L1 uttrykk, observerte man høyere responsrate.

Dr. Doi ga oss oppdaterte resultat for avansert øsofagus-carcinom kohorten av fase 1b KEYNOTE-028 studien av pembrolizumab. 23 pasienter inkludert. Både plate- og adenocarcinom. Kun PD-L1-positive. Gruppen var tungt forbehandlet. Objektiv responsrate var på 30 %. 9 % hadde stabil sykdom og 56 % progressiv sykdom. Av de som har en respons ser den ut til å vare, median responsvarighet er enda ikke nådd (range5,5 – 11,8 mnd.). Man demonstrert også en sammenheng mellom respons og en immun genekspresjonssignatur som en potensiell framtidig biomarkør.

Til å være såpass tungt forhandlede pasientgrupper med i utgangspunktet dårlig prognose, må resultatene kunne sies å være lovende. Det pågår nå flere randomiserte studier med immunologiske sjekkpunkthemmere for ventrikkel- og



Før hjemreise ble det tid til litt sightseeing. Kom meg halvveis over Golden Gate Bridge.

øsofaguscancer (figur 1). Forhåpentlig vil disse stoffene kunne bli aktuelle også for denne pasientgruppen om ikke alt for lenge.

Dag 2. Pankreas, tynntarm, lever- og galleveier.

Største nyheten var kanskje at det omsider er kommet en randomisert studie på isotopbehandling av nevroendokrine svulster. Også verdt å få med seg at doxorubicin ikke ga noen tilleggs gevinst til sorafenib i 1ste linje ved HCC.

Det ble avholdt en interessant sesjon der man diskuterte fordeler og ulemper ved neoadjuvant kjemoterapi ved resektabel pankreascancer. Konklusjonen var vel at det her er behov for studier.

Til slutt var det spennende å høre om de lovende resultat ved PD-1 hemmende behandling til mikrosatelitt-instabile svulster i GI-traktus av non-kolorektal type.

Refererer noen av abstraktene presentert:

Er doxorubicin i tillegg til sorafenib effektivt ved hepatocellulært carcinom (HCC)? (abstract 192)

Standard første linje behandling ved avansert HCC er sorafenib (6). CALGB 80802 (Alliance) er en randomisert fase III studie som sammenlignet sorafenib + doxorubicin versus sorafenib alene hos pasienter med avansert HCC. Primært endepunkt var totaloverlevelse, sekundært endepunkt var progresjonsfri overlevelse. 346 pasienter ble inkludert. Man fant ingen forskjell i total overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Median overlevelse i sorafenib arm var 10,5 mnd. og i den eksperimentelle arm var median overlevelse 9,3 mnd. Det var observert mer toksisitet i den eksperimentelle armen.

Pankreascancer og Evofosfamid (abstract 193)

Evofosfamid er et hypoksiaktivert prodrug som fortrinnsvis frigir den cytotoksiske komponenten i områder med hypoksi. Tumor mikromiljø ved pankreascancer er karakterisert av hypoksi. Evofosfamid i kombinasjon med gemcitabin hadde vist lovende resultat i en fase II studie(7). MAESTRO studien er en randomisert, dobbelt blind fase III studie som sammenlignet Gemcitabin + Evofosfamid versus Gemcitabin + placebo hos tidligere ubehandlede pasienter med lokalavansert eller metastatisk pankreascancer. 693 pasienter ble inkludert. Flest fra Europa, men Asia, USA og Canada var også med. Primært endepunkt var totaloverlevelse (OS). Man fant ingen statistisk signifikant forskjell i overlevelse med median OS på 8,7 mnd. i eksperimentell arm og 7,6 mnd. i kontrollarm med en p-verdi på 0,059. Man observerte en forskjell i sekundære endepunkt som progresjonsfri overlevelse og responsrate i favør av eksperimentell arm.

PD-1 blokada ved non-kolorektal gastrointestinalcancer med MMR (Mismatch Repair)-mangel/ mikrosatelittinstabilitet (abstract 195).

Svulster med MMR-mangel innehar tusenvis av mutasjoner, og hypotesen bak studien var at immunterapi med PD-1 blokada kunne være effektivt ved disse svulstene. Siden opprinnelig studie presentert på ASCO 2015, som viste meget lovende resultat av pembrolizumab både ved kolorektale og non-kolorektale svulster med MMR-mangel, ble studien utvidet. Flere pasienter ble inkludert i non-kolorektal kohorten med MMR-mangel. Vi fikk presentert resultat fra 17 pasienter med non-kolorektal GI-cancer. Diagnosene var likelig fordelt på pankreas, ampulle, galleveier, tynntarm og ventrikkel. Alle var metastatiske, og median tidligere behandlingslinjer var 2. Behandling var pembrolizumab 10 mg/kg 2. hver uke. Man observerte 4 komplette responser, 4 partielle responser, og 5 hadde stabil sykdom. 4 responderte ikke og hadde progressiv sykdom. Av de som responderte ser responsen ut til å vare med en observasjonstid på 5 – 20 måneder. Progresjonsfri overlevelse er enda ikke nådd, estimert OS er 21 mnd., og 18 måneders overlevelse er på 86 %.

Også her er det snakk om en tungt forbehandlet pasientgruppe med formodentlig dårlig prognose. Man observerte klinisk nytte hos alle tumorgruppene over. Objektiv responsrate på 47 % og en sykdomskontrollrate på 76 % er oppløftende resultat.

Nevroendokrine midgut svulster og isotopbehandling (abstract 194).

Det er begrensede behandlingsmuligheter for pasienter med avansert midgut nevroendokrine svulster som progredierer på første linje somatostatin analog behandling. Tusenvis av pasienter, spesielt i Europa, har blitt behandlet med ¹⁷⁷Lu-Dotatate peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT) med lovende resultat. NETTER-1 studien er den første prospektive, randomisert fase III studien som sammenligner PRRT med høydose (60 mg) octreotide LAR hos pasienter med progressiv midgut NET. Inklusjonskriterier var bl.a. lokalavansert eller metastatisk midgut NET med Ki67 indeks ≤ 20 % (Grad 1-2), progressiv sykdom på octreotide LAR og somatostatin reseptor positiv sykdom. I den eksperimentelle armen ble det gitt 4 doser med 7,4 GBq ¹⁷⁷Lu-Dotatate hver 8 uke + somatostatin analog for symptomkontroll.

« Jeg har valgt å rapportere fra de to første dagene, som var viet øsofagus og ventrikkel, pankreas, tynntarm, lever- og galleveier da disse diagnoser etter min oppfatning vies mindre fokus enn den større kolorektalkreft gruppen.

I kontrollarmen ble det gitt høydose octreotide LAR med 60 mg hver 4. uke. Primært endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS). 229 pasienter ble inkludert. PPRT behandlingen var godt tolerert med få grad 3-4 adverse events. Man fant en høysignifikant bedring i PFS med 79 % risikoreduksjon for progresjon eller død. PFS er enda ikke nådd i den eksperimentelle armen, men estimert til 40 mnd. versus 8,4 mnd. i kontrollarmen. Interim analyse indikerer også bedring i OS.

Referanser:

1. Park SR, Park YS, Ryu MH, Ryoo BY, Woo CG, Jung HY, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1). *Eur J Cancer*. 2016;53:42-50.
2. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
3. Javle MM, Yang G, Nwogu CE, Wilding GE, O'Malley L, Vinjamaram S, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest*. 2009;27(2):193-200.
4. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
5. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):3968-76.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
7. Borad MJ, Reddy SG, Bahary N, Uronis HE, Sigal D, Cohn AL, et al. Randomized Phase II Trial of Gemcitabine Plus TH-302 Versus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1475-81.



ASCO årsmøtet 2016

Gastrointestinal cancer

I USAs tredje største byen, Chicago, ble det i perioden 3.-7. juni avholdt årsmøtet til ASCO (American Society of Clinical Oncology). Møtet samlet over 30000 onkologi fagfolk fra hele verden. Det er 23 presentasjonslinjer som går parallelt i de diverse onkologi retninger. På gastrointestinal (GI) cancer var det over 230 postere som ble presentert. I denne artikkelen prøver jeg å gi oversikt over alle de viktigste studiene på GI cancer som kom.



Av Ghazwan Al-Haidari, MD., MRCP (UK), Overlege onkolog Kreftsenteret, OUS, Ullevål

Kolorektal cancer

Det var 3 viktige studier som handlet om sammenheng mellom lokasjon av primær tumor og overlevelse ved cancer coli. Den

første av dr. Scharg, baserte seg på data fra 18 kreftregistre i USA, på totalt 64 770 pasienter fra år 2000-2012. Analysen viste dårligere 5-års total overlevelse (OS) ved høyre- enn venstresidig stadium IV cancer (Hazard Ratio (HR) 1,25) og stadium III (HR 1,15).

Den andre studien fra MD Andersen Cancer Center ved dr. Lee fokuserte på assosiasjonen mellom primær lokalisasjonen og molekylære egenskaper med progresjonsfri overlevelse (PFS) og OS av metastaserende KRAS vill-type kolon cancer etter anti-EGFR behandling. De molekylære egenskapene som ble undersøkt var: CIMP, BRAF, KRAS, NRAS, MSI, CMS1, CMS2, CMS3, CMS4, ERER og AREG. Antall pasienter var ca. 200. Konklusjonen var median OS var 10 måneder lengre på venstre sammenlignet med høyre side (44,2 mot 34,2 mnd.). Samtidig har høyresidig cancer mye høyere hyppighet av MSI, BRAF mutasjon og CIMP, som kan forklare en del av den dårligere prognosen av høyresidig kolon cancer.

Den tredje var presentert av dr. A Venook som en sub-analyse av CALGB/SWOG 80405 studien presentert i fjor. Dette bygget seg på data fra 1137 pasienter med KRAS vill-type som ble randomisert til 1. linje kjemoterapi med cetuximab eller bevacizumab. Total overlevelsen var 29 mnd. i begge armene. Sub-analysen viste klar

signifikant forskjell i OS avhengig av lokalisasjon (33,3 mnd. på venstre mot 19,4 mnd. på høyre side; HR 1,55). For bevacizumab behandlede pasienter var OS 31,4 mnd. på ve. side vs. 24,2 mnd. på hø. side. For cetuximab behandlede var forskjellen på 19,3 mnd. (36 mnd. for ve side vs. 16,7 mnd. for høyre side; p < 0,0001). Hvis man sammenligner alle disse 4 gruppene hadde venstresidig cetuximab behandlede pasienter best OS og de høyresidig cetuximab-behandlede verst OS. Man kan konkludere at ved venstresidig KRAS vill type cancer ser cetuximab ut til å addere mer enn bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, mens høyresidige KRAS vill type cancer ser ut til å ha mer nytte av bevacizumab enn cetuximab.

En annen studie ble presentert av dr. J Galon fra Frankrike om validering av 'Immunoscore' som prognostisk markør ved stadium I/II/III kolon cancer: final analyse på 3855 pasienter. Fra tidligere er det over 80 publikasjoner som viser den prognostiske verdien av T-celle infiltrasjon i kolorektal cancer. I denne studien har de brukt CD3+ og CD8+ T celler infiltrasjonsnivå i tumor som prediktiv/prognostisk markør. Pasientene ble delt i høy, mellom og lav Immunoscore. Konklusjon var at TTR (Time to Tumor Recurrence) var signifikant lengre hos de med høy Immunoscore. Lav Immunoscore identifiserte en subgruppe med høy-risiko stadium-II kolon cancer. Immunoscore kunne predikere TTR, DFS og OS.

På anal cancer kom en viktig studie på immunterapi (NCI9673: A multi-institusjonell ETCTN fase II studie av Nivolumab

ved kjemoterapi refraktær metastatisk plateepitelkarsinom i analkanalaen). Tretti ni pasienter var inkludert, hvorav 34 var evaluerbare for respons. To pasienter fikk komplett respons, 7 fikk partiell respons, 17 har hatt stabil sykdom og 8 progredierte. Overall respons rate (ORR) var 26,5 %. Nivolumab var veltolerert og studien har oppfylt primær endepunktet for respons.

Ikke-kolorektal cancer

Den viktigste var ESPAC-4 som innebærer endret praksis når det gjelder adjuvant behandling av pankreas cancer. Tidligere viste ESPAC-3 studien at gemcitabin er like effektiv som 5-FU i adjuvant behandling etter reseksjon av pankreas cancer. Men hva hvis vi bruker begge to som adjuvant? I ESPAC-4 ble 722 kurativt resesserte pankreas cancer pasienter randomisert til enten gemcitabin mono-adjuvant eller gemcitabin plus capecitabine (GemCap) i 6 mnd. Både R0 og R1 resesserte pasienter ble inkludert. Studien viser at median OS var signifikant bedre ved GemCap armen (28 mnd. vs. 25,5 mnd.; HR = 0,82; p = 0,032), og at 5-års overlevelse var 28,8 % ved GemCap vs. 16,3 % ved gemcitabin mono-adjuvant armen. Det var litt mer toksisitet ved GemCap armen.

EV Cutsem presenterte primær analyse av fase III MAESTRO studien: Evofosfamid (TH-302) i kombinasjon med gemcitabin som første linje ved metastaserende eller lokal avansert cancer pankreas. Evofosfamid er en hypoksi-aktivert prodrug som fortrinnsvis frigjør cytotoxisk bromo-isofosforamid mustard (Br-IPM) i områder med hypoksi, som i tumorvev. Det var 693 pasienter som ble randomisert til enten gemcitabin/Evofosfamid eller gemcitabin/placebo. Studiens primære endepunkt, OS, ble ikke oppfylt. Median OS var 7,6 mnd. ved Gem/Placebo vs. 8,7 ved Gem/Evofosfamid, men statistisk ikke signifikant.

På lokal avansert Hepatocellulær karsinom (HCC) var det fase III CALGB 80802 studien. Pasientene ble randomisert til sorafinib +/- doxorubicin. Studien ble stoppet tidlig fordi interim analyse konkluderte med at det er veldig usannsynlig at det blir signifikant forskjell i OS eller PFS mellom de 2 armene.

På plateepitel karsinom (PEK) i øsofagus var det en randomisert fase II studie (Adenis A et al.): seponering av 1. linje kjemoterapi etter 6 uker hos pasienter med metastaserende PEK øsofagus. Grunnlaget for studien var at det ikke finnes randomisert studie som bekrefter nytte av kjemoterapi hos denne pasientgruppen. Pasientene fikk kjemoterapi og ved respons etter 6 uker ble de randomisert enten til videre kjemoterapi eller seponering. Studien viste at kjemoterapi inntil progresjon vs. 'stopp og gå' gav lik OS. Derimot startet en god del av pasientene på seponeringsarmen med kjemoterapi igjen ved progresjon. QoL var bedre med kjemoterapi. Man konkluderte at kjemoterapi med 5-FU/platinum inntil progresjon er fortsatt standard behandling.

◀ På GI cancer var det over 230 postere som ble presentert

Siste årene har vi ventet på resultat av CRITICS studie som ble presentert på ASCO i år. Dette er randomisert fase III studie: neo-adjuvant kjemoterapi (3 x ECX eller EOX) ved resektable cancer ventrikuli etterfulgt av enten kirurgi (D1 reseksjon eller mer) og kjemoterapi eller kirurgi og kjemoradioterpi (45 Gy i 25 fraksjoner kombinert med cisplatin/capecitabin). Studien ble presentert av M Verheij fra Nederlands. Skuffende, var OS uendret (5-årsoverlevelse 40,8 vs. 40,9 mnd.; Median OS 3,5 vs. 3,3 mnd.). PFS var også uendret. Det var ca. kun 50 % av pasienten som klarte å fullføre post-operativ behandling i begge armene.

En interessant internasjonal, multisentre fase II studie (FAST studie) presentert av dr. SE Al-Batran på metastaserende ventrikkel cancer hvor en ny monoklonal-antistoff var prøvd ut (IMAB362). Dette er en anti-CLDN18.2 antistoff. CLDN18.2 er en claudin protein som finnes i 70-90 % av diverse cancer bl.a. ventrikkel cancer. CLDN18.2 finnes ikke i normalt vev bortsett fra i ventrikkel mukosa. Hundre seksti CLDN18.2 positive cancer ventrikuli pasienter (som er ca. 50 % av de som var screenet; dominant histologi var diffus type) ble randomisert til enten EOX/placebo eller EOX/IMAB362. Resultatene var oppmuntrende. Primær endepunkt, PFS, var klart forbedret (4,8 i kontrollarmen vs. 7,9 mnd. i eksperimentell armen; HR 0,47; p = 0,0001). Median OS var 8,4 mnd. vs. 13,2 mnds i eksperimentell arm med p verdi på 0,0001. Median OS ved høy positive CLDN18.2 (> 70 % av tumor cellene er positive) var nesten dobbel (9 mnd. i kontrollarmen vs. 16,7 mnd. i eksperimentell armen). Behandling var vel tolerert med lite ekstra bivirkning sammenlignet med kjemoterapi alene. FAST studien gav en sterk begrunnelse for en bekreftende fase III studie.

På Neuroendokrin GI tumor (NET) med Ki67 < 20 % var det NETTER-1 fase III: 177Lu-DOTATE forlenget OS og PFS i GI NET tumores vs. octreotid. Denne kan styrke praksis som anvendes i dag.

Som ble nevnt ovenfor var det over 230 postere på GI cancer, men vanskelig å oppsummere dem i denne artikkelen. Man kan bla gjennom på ASCO webside: http://abstracts.asco.org/176/IndexView_176.html

GAZYVARO® er mer effektivt enn MabThera for 1. linje behandling av KLL* (1,2)

NYHET!
GAZYVARO® ER KOSTNADS-EFFEKTIV BEHANDLING (6)
GODKJENT AV BESLUTNINGS-FORUM.

*Indikasjon: I kombinasjon med klorambucil til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose.

GLYKOMODIFISERT FOR EFFEKTIVITET (3)

Gazyvaro «Roche»

Antineoplastisk middel.

ATC-nr.: L01X C15

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 25 mg/ml: Hvert hetteglass inneh.: Obinutuzumab 1000 mg, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: I kombinasjon med klorambucil til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose.

Dosering: Skal administreres under tett oppfølging av erfaren lege og i omgivelser hvor nødvendig gjenopplivningsutstyr er umiddelbart tilgjengelig. **Profylakse og premedisinering mot tumorlysesyndrom (TLS):** Profylakse med adekvat hydrering og administrering av hemmer av urin-syreproduksjon (f.eks. allopurinol) eller alternativer som uratoksidase (f.eks. rasburikase), påbegynt 12-24 timer før behandlingsoppstart, skal gis ved høy tumorbelastning og/eller høyt antall sirkulerende lymfocytter (>25 × 10⁹/liter) og/eller nedsatt nyrefunksjon (ClCR <70 ml/minutt) for å redusere risiko for tumorlysesyndrom, iht. standard praksis. Om hensiktsmessig, gis profylakse før hver infusjon. **Profylakse og premedisinering mot infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR):** Hypotensjon kan forekomme under infusjon. Det bør derfor vurderes å holde tilbake blodtrykks-senkende behandling i 12 timer før, under og i 1 time etter infusjon. Premedisinering for IRR:

Dag	Pasienter som krever premedisinering	Premedisinering	Administrering før Gazyvaro-infusjon
Syklus 1, dag 1	Alle	I.v. kortikosteroid ¹ Peroral analgetika/ antipyretika ² Antihistaminer ³	Fullført minst 1 time før. Minst 30 minutter før.
Syklus 1, dag 2	Alle	I.v. kortikosteroid ¹ Peroral analgetika/ antipyretika ² Antihistaminer ³	Fullført minst 1 time før. Minst 30 minutter før.
Syklus 1, dag 8 og dag 15, og sykklus 2-6, dag 1	Ved grad 3 IRR ved forrige infusjon, eller ved lymfocytall >25 × 10 ⁹ /liter før neste behandling. Alle	I.v. kortikosteroid ¹	Fullført minst 1 time før.
	Ved IRR (≥grad 1) ved tidligere infusjon.	Peroral analgetika/ antipyretika ² Antihistaminer ³	Minst 30 minutter før. Minst 30 minutter før.

¹100 mg prednison/prednisolon eller 20 mg deksametason eller 80 mg metylprednisolon. Hydrokortison skal ikke brukes, da det ikke har vært effektivt i å redusere forekomst av IRR.

²F.eks. 1000 mg paracetamol.

³F.eks. 50 mg difenhydramin.

Normaldosering: 6 behandlingssykluser à 28 dagers varighet. **Syklus 1:** 1000 mg administrert over dag 1 og dag 2, og på dag 8 og dag 15. 2 infusjoner bør klargjøres til infusjonen på dag 1 og 2 (100 mg dag 1 og 900 mg dag 2). Dersom 1. pose administreres uten endring av infusjonshastighet eller avbrudd, kan 2. pose administreres på samme dag. Ved endring av infusjonshastighet eller avbrudd i løpet av 1. administrering, må den 2. posen gis påfølgende dag. **Syklus 2-6:** 1000 mg administrert på dag 1. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen spesielle doseanbefalinger. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke fastslått. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelig data. **Eldre:** Ingen dosejustering nødvendig. **Tilberedning/Håndtering:** Klargjøres aseptisk. Hetteglasset skal ikke ristes. 40 ml konsentrat fortynnes i PVC eller non-PVC polyolefin infusjonsposer, inneholdende natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske. Andre oppløsningsmidler skal ikke brukes. For å sikre differensiering av de 2 infusjonsposene for startdosen på 1000 mg, anbefales det å bruke poser med forskjellige størrelser. 40 ml konsentrat trekkes opp. 4 ml fortynnes i en 100 ml infusjonspose, resterende 36 ml i en 250 ml infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske. Hver infusjonspose merkes tydelig.

Obinutuzumabdose som skal administreres	Nødvendig mengde Gazyvaro-konsentrat	Størrelse på infusjonspose
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse.

Administrering: For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler skal preparatnavn og batchnummer angis i pasientjournalen. Gis som i.v. infusjon i separat slange. Skal ikke gis som i.v. «push» eller bolus.

Syklus	Behandlingsdag	Infusjonshastighet
Syklus 1	Dag 1 (100 mg)	25 mg/time over 4 timer.
		Infusjonshastigheten skal ikke økes.
	Dag 2 (eller dag 1 uavbrutt) (900 mg)	50 mg/time, økes trinnsvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til maks. 400 mg/time
	Dag 8 og dag 15	100 mg/time, økes trinnsvis med 100 mg/time hvert 30. minutt til maks. 400 mg/time.
Syklus 2-6	Dag 1	100 mg/time, økes trinnsvis med 100 mg/time hvert 30. minutt til maks. 400 mg/time.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: **Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR):** Hyppigste bivirkningen er IRR, hovedsakelig under 1. infusjon. Forebyggende tiltak bør følges. Forekomst og alvorlighetsgrad er betydelig redusert etter 1. infusjon. IRR kan være klinisk lik IgE-medierte allergiske reaksjoner (f.eks. anafylakse). Pasienter med høy tumorbelastning kan ha økt risiko for å utvikle

Lang behandlingsfri periode etter behandling (4)

Roche



- PFS: 29,2 måneder med GAZYVARO® + klorambucil vs. 15,4 måneder med MabThera + klorambucil (1), p<0,001
- MRD (a) målt i perifert blod: 37,7% med GAZYVARO® + klorambucil vs. 3,3% med MabThera + klorambucil (2), p<0,001
- Den hyppigst observerte bivirkningen hos pasienter som fikk behandling med GAZYVARO® var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), som hovedsakelig forekom under infusjon av den første 1000 mg dosen (5)

**Periode uten behandling er kalkulert ved å trekke behandlingstiden fra median TTNT. 51,1 mnd median TTNT – 6 mnd GAZYVARO behandling = 45,1 mnd uten behandling. TTNT = Time To Next Treatment.

a. Andel pasienter som oppnådde minimal restsykdom, minimal residual disease (MRD), med mindre enn 1/10.000 leukemiske B-celler målt i perifert blod
Referanser: 1. Goede V, Fischer K, Engelk A et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study, Leukemia. 2015;29(7):1602-4 2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlrambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions, N Engl J Med. 2014;370:1101-1110 3. Mossner E, Brunker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. Blood 2010;115(22):4393-4402 4. Omarbeidet etter: Goede V, Fischer K, Bosche F, et al. Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, ASH 2015. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper80155.html>, 17.1.2016 5. SPC for GAZYVARO (obinutuzumab) datert 21.05.2015, seksjon 4.4 6. Hurtig metodevurdering, Obinutuzumab (GAZYVARO) i kombinasjon med klorambucil til behandling av kronisk lymfatisk leukemi. Statens legemiddelverk 14.12.2015

GAZYVARO®
obinutuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

alvorlig IRR. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med både «Cumulative Illness Rating Scale» >6 og Cl_{CR} <70 ml/minutt er mer utsatt for IRR, inkl. alvorlige. Tilfeller av cytokin frigjøringsyndrom er sett. Ytterligere infusjoner skal ikke gis ved tidligere akutte livstruende respirasjonssymptomer, grad 4 eller nytt tilfelle av grad 3 IRR. For grad 4 IRR må infusjonen stoppes og behandlingen seponeres permanent. Ved grad 3 IRR må infusjonen avbrytes midlertidig og egnet legemiddel gis for å behandle symptomene. Ved grad 1-2 IRR må infusjonshastigheten reduseres og symptomene behandles dersom nødvendig. Ved opphør av symptomer kan infusjonen gjenopptas, med unntak av etter grad 4 IRR, ved maks. halvparten av forrige hastighet. I tilfeller der pasienten ikke opplever den samme bivirkningen med samme alvorlighetsgrad, kan den trinnvise økningen av infusjonshastigheten gjenopptas ved passende intervaller for behandlingsdosen. Pasienter med preeksisterende hjerte- eller lungesykdom bør monitoreres nøye under og etter infusjon. Hypotensjon kan forekomme, se Dosering. **Hypersensitivitetsreaksjoner:** Anafylaksi er rapportert. Ved mistanke om hypersensitivitetsreaksjon må infusjonen stoppes og behandlingen seponeres permanent. Pasienter med kjent IgE-medierte hypersensitivitet ovenfor obinutuzumab skal ikke behandles. **Tumorlysesyndrom (TLS):** TLS er rapportert og profylaktisk behandling skal gis, se Dosering. Risikopasienter overvåkes nøye i behandlingens første dager (spesielt nyrefunksjon, kalium- og urinsyreverdier). **Nøytropeni:** Alvorlig og livstruende nøytropeni, inkl. febril, er rapportert. Behandlings-utsettelse bør vurderes ved alvorlige eller livstruende tilfeller. Tilfeller av sen debut (28 dager etter avsluttet behandling) eller langvarig nøytropeni (>28 dager etter fullført/stoppet behandling) er også sett. Nedsatt nyrefunksjon gir økt risiko for nøytropeni. **Trombocytopeni:** Alvorlig og livstruende, inkl. akutt trombocytopeni (innen 24 timer etter infusjon) er sett. Nedsatt nyrefunksjon gir økt risiko. Fatale hemoragiske hendelser er rapportert i 1. syklus. **Bruk av samtidig behandling som kan forverre trombocytopenirelaterte hendelser, som blodplatehemmere og antikoagulantia, bør vurderes, spesielt under 1. syklus. Forverring av preeksisterende hjertesykdom:** Arytmier (som atrieflimmer og takyarytmi), angina pectoris, akutt koronarsyndrom, hjerteinfarkt og hjertesvikt, har forekommet ved underliggende hjertesykdom. Kan oppstå som del av IRR og være fatale. **Infeksjoner:** Skal ikke gis ved aktiv infeksjon. Ved tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen bør forsiktighet uteses. Alvorlige bakterie-, sopp- og nye eller reaktiverede virusinfeksjoner, inkl. fatale, er rapportert. **Reaktivering av hepatitt B:** Kan i noen tilfeller forekomme med fulminant hepatitt, leversvikt og død som resultat. Screening for hepatitt B-virus bør utføres før behandlingsstart. Pasienter med aktiv hepatitt B-sykdom bør ikke behandles med obinutuzumab. **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML):** PML er rapportert. Behandling med obinutuzumab bør holdes tilbake under utredningen av potensiell PML, og seponeres permanent ved bekreftet PML. **Immunisering:** Sikkerhet med levende eller svekkede virusvaksiner er ikke undersøkt. Vaksinasjon med levende virusvaksiner er ikke anbefalt under behandling og inntil bedring i antall B-celler. Nyfødte bør monitoreres for B-celle-uttømming. Vaksiner med levende virusvaksiner bør settes hos spedbarn inntil bedring i antall B-celler. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Pasienter som opplever infusjonsrelaterte symptomer bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner til symptomene avtar.

Interaksjoner: Ingen studier. Vaksinasjon med levende virusvaksiner er ikke anbefalt. Kombinasjon med klorambucil kan øke risikoen for nøytropeni.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen data. *Bør ikke gis til gravide med mindre mulig fordel oppveier potensiell risiko.* Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i 18 måneder etter behandling. *Dyrestudier* tyder på at obinutuzumab krysser placenta. *Amming:* Dyrestudier har vist utskillelse i morsmelk. Kvinner bør rådes til å slutte å amme under og i 18 måneder etter avsluttet behandling. *Fertilitet:* Ingen spesifikke dyrestudier utført.

Bivirkninger: Obinutuzumab + klorambucil (alle grader): Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymf: Nøytropeni, trombocytopeni, anemi. Gastrointestinale: Diaré. Øvrige: Feber, infusjonsrelaterte reaksjoner. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymf: Leukopeni. Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerne/kar: Atrieflimmer, hypertensjon. Hud: Alopesi. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, nasofaryngitt, oral herpes, rhinitt, faryngitt. Luftveier: Hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerte, muskel-/skjelettsmerter i brystet. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom, hyperurikemi. Svulster/cyster: Plateepitelkarsinom i huden. Undersøkelser: Redusert antall hvite blodceller, redusert antall nøytrofile, vektøkning. **Obinutuzumab + klorambucil (grad 3-5): Svært vanlige (≥1/10):** Blod/lymf: Nøytropeni, trombocytopeni. Øvrige: Infusjonsrelaterte reaksjoner. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymf: Anemi, leukopeni. Gastrointestinale: Diaré. Hjerne/kar: Hypertensjon. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom. Svulster/cyster: Plateepitelkarsinom i huden. Undersøkelser: Redusert antall hvite blodceller, redusert antall nøytrofile, vektøkning. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerne/kar: Atrieflimmer. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerte, muskel-/skjelettsmerter i brystet. Stoffskifte/ernæring: Hyperurikemi. Øvrige: Feber. *Ukjent frekvens:* Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), reaktivering av hepatitt B, forverring av preeksisterende hjertelidelser, unormale laboratorieverdier (forbigående økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase kort tid etter 1. infusjon).

Spesielle pasientgrupper: Hos eldre og ved nedsatt nyrefunksjon er det sett flere alvorlige uønskede hendelser, inkl. fatale.

Overdosering/Forgiftning: Ingen erfaring fra humane studier. 50-2000 mg pr. infusjon er administrert. Forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger ser ikke ut til å være doseavhengig. Ved overdose må infusjonen reduseres eller avbrytes umiddelbart, og pasienten overvåkes nøye.

Egenskaper: *Klassifisering:* Rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti CD20-antistoff av isotypen IgG₁. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til den ekstracellulære løyfen av CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter, men ikke på bloddannende stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller andre normale vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen på obinutuzumab medfører høyere affinitet for FcγRIII-reseptorer på immunologiske effektorceller, som NK-celler, makrofager og monocytter, sammenlignet med antistoffer som ikke er glykomodifiserte. *Fordeling:* Distribusjonsvolum er 2,76 liter. *Halveringstid:* 30,3 dager.

Oppbevaring og holdbarhet: *Etter fortynning:* Normalt maks. 24 timer ved 2-8°C, med mindre fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Pakninger og priser: 40 ml (hettegl.) kr 41914,50.

Sist endret: 19.06.2015

Rapport: ASCO

Immunterapi har kommet for å bli

Av Aline Carmen Porojnicu, Overlege, dr. med. Onkologisk poliklinikk, Drammen sykehus.

På årets ASCO møte har immunterapi blitt betraktet som the "advance of the year". Vi hører om stadig nye pasientgrupper som profiterer på denne behandlingen samt spennende strategier for å forbedre effekten. Vi har lært at pasienter med føflekkreft drar betydelig nytte av immunterapi: Omtrent 1/3 del av pasienter behandlet med PD1-sjekkpunkthemmere er fortsatt i live etter 5 år. Ipilimumab, et CTLA4 antistoff som har vært under utprøving i lengre tid har gitt langvarig overlevelse på opptil 10 år og dermed gitt håp om kurasjon hos en gruppe pasienter med ellers dyster prognose. Oppfølgingsdata ved behandling med PD1-hemmer hos lungekreftpasienter har også blitt lagt fram og viser at cirka 20 % av disse fortsatt er i live 2 år etter start av behandling mot 16 % og henholdsvis 8 % ved standard docetaxelbehandling ved adenocarcinom og plateepitelcarcinom. Opptil 30-50 % av pasienter med avansert urotelialt carcinom er ikke kandidater for livsforlengende behandling med cisplatin grunnet fremskreden alder, comorbiditet eller redusert nyrefunksjon. I en mindre singel-armet studie har cirka 25 % av slike pasienter respondert på atezolizumab, et PDL1-antistoff gitt i 1. linje. Den lengste responsvarigheten hittil er lenger enn 18 måneder og 75% av pasientene er fortsatt respondere ved tidspunktet for dataanalyse. Resultatene av Checkmate 141 studien har vekket stor entusiasme innen ØNH onkologi. Studien viste signifikant økt overlevelse ved bruk av nivolumab versus doctor's choice etter initial progresjon på platinum-basert kjemoterapi. Effekten er uavhengig av HPV status

og viser at PD1-hemmer er en effektiv behandling ved ØNH-plateepitelcarcinomer.

Det er et betydelig antall pågående studier som undersøker effekten og sikkerheten av kombinasjonsterapier med målsetting om å øke responsraten og varigheten av effekt. Behandling med PD(L)1-hemmere og CTLA4-antistoff har resultert i lovende data ved både melanom og småcellet lungecancer. Kombinasjon med målrettede behandlinger eller kjemoterapi er andre spennende behandlingskonsepter som er under utprøving. Disse fremskritt i immuno-onkologi åpner mange nye muligheter for våre pasienter men er samtidig en utfordring for onkologer, translasjonsforskere og ikke minst helsepolitikere. Spørsmål som en sitter igjen med er: Hvordan kan vi selekttere pasienter for immunterapi? Kan vi støtte oss utelukkende på kliniske data eller har vi behov for pålitelige prognostiske og prediktive biomarkører? Hvilke medikamenter er mest bio- og samtidig kosteffektive? Har immunterapi en plass i neoadjuvant eller adjuvant setting? Er "overlevelseshalen" vi ser i de fleste positive studier uttrykk for kurasjon og hvordan kan vi få flere pasienter dit? Hvordan kan helsepolitikere håndtere den stadig økende flommen av dyre kreftmedisiner?

Min første deltagelse på ASCO har vært en stor inspirasjon og jeg ønsker å takke NOF som har bidratt til at dette har vært mulig!



Dear colleagues, welcome to Bergen and the Nordic Melanoma Meeting 2016!

The meeting brings together top researchers and clinicians from the Nordic countries as well as leading scientists from around the world and offers fruitful scientific discussions and collaboration possibilities in beautiful surroundings.

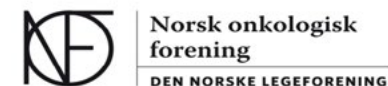
The NMG annual meeting 2016 offer a combination of talks by invited international speakers and senior researchers, extended abstract sessions where younger researchers can present their work, and ample time for interaction between participants.

Bergen is "The Gateway to the Fjords of Norway" and an international city packed with history and tradition, a big city with small-town charm and atmosphere. Bergen likes visitors. And Bergen is worth a visit.

Welcome!

possibility.eventsair.com/QuickEventWebsitePortal/nordic-melanoma-meeting/nmm

Årets Onkolog 2016



NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2016

Prisen, som skal deles ut av NOF ved hvert årsmøte, gis til en onkolog eller lege under spesialisering i onkologi, som på en eller annen måte har utmerket seg gjennom klinisk praksis og/eller god forskningsinnsats og/eller på en annen måte gitt et viktig bidrag til det onkologiske fagfeltet i Norge. Det legges vekt på at kandidaten har bidratt til å skape et godt arbeidsmiljø. Kandidaten må være medlem i NOF.

Aktuelle kandidater med begrunnelse for forslaget meldes inn til NOF ved styreleder Stein Sundstrøm.

Prisen vil bli delt ut på Onkologisk Forum 2015 og består av kunst til en verdi av 10.000 kr pluss diplom.

Fristen for innmelding er 01.10.2016.

Innmelding sendes til NOF ved styreleder Stein Sundstrøm:
stein.sundstrom@stolav.no

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR KEYTRUDA® (pembrolizumab)

INDIKASJON:

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

KONTRAINDIKASJONER:

Overfølsomhet overfor virkestoffet (pembrolizumab) eller overfor noen av hjelpestoffene (L-histidin, L-histidinhydroklorid monohydrat, sukrose, polysorbat 80).

FORSIKTIGHET UTVISES VED:

Immunrelaterte bivirkninger som: pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopati inkludert hypofysitt, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypotyreose og hypertyreose. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en adekvat undersøkelse for å bekrefte etiologi eller ekskludere andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen, må pembrolizumab tilbakeholdes og kortikosteroid initieres. Ved bedring av bivirkning til grad ≤ 1 , skal gradvis nedtrapping av kortikosteroid initieres, og foregå over en periode på minst 1 måned. For pasienter hvor immunrelaterte bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroider, kan det basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva. Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bedring av bivirkning til grad ≤ 1

Studiedesign: An open-label, multicenter, randomized, controlled Phase 3 trial that included patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma who were naïve to ipilimumab and who had received no more than 1 prior systemic therapy. Patients with BRAF V600E mutant melanoma were not required to have received prior BRAF inhibitor therapy. The study excluded patients with active systemic autoimmune disease, patients with a history of severe hypersensitivity to another monoclonal antibody, patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C infection, and patients receiving immunosuppressive therapy. Primary end points were progression-free survival and overall survival. Secondary end points included the objective response rate, the duration of response and safety.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Keytruda «MSD»

Antineoplastisk middel.

ATC-nr.: L01X C18

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONS/VESE, oppløsning 50 mg: Hvert hetteglass inneholder 50 mg, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80. **Indikasjon:** Behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne. **Dosering:** Behandling må initieres og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling. **Voksne inkl. eldre:** Anbefalt dose er 2 mg/kg hver 3. uke. Pasienten bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Atypiske responser er sett (f.eks. initial, forbigående vekst av tumor eller små nye lesjoner innen de første månedene, etterfulgt av at tumor krymper). For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet. **Tilbakeholdelse av doser eller permanent seponering:** Behandling av immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopati, kan kreve utelatelse av en dose eller permanent seponering og innføring av systemisk høydosebehandling med kortikosteroider, eller i noen tilfeller, annen immunsuppressiv behandling. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner krever permanent seponering. For retningslinjer for tilbakeholdelse eller permanent seponering, se SPC. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett nedsatt leverfunksjon. Studier ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon mangler. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Studier ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon mangler. **Barn <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Data mangler. Skal ikke brukes. **Okulært melanom:** Begrenset mengde data mht. sikkerhet og effekt ved okulært melanom. **Tilberedning/Håndtering:** Kan fortynnes i natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9%) eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5%), til en sluttkonsentrasjon på 1-10 mg/ml. For opplysninger om rekonstituering og tilberedning, se pakningsvedlegg. Kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel skal kastes. Hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk. **Administrering:** Skal administreres som i.v. infusjon over 30 minutter. Andre legemidler må ikke gis samtidig i samme infusjonslinje. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Immunrelaterte bivirkninger er vanligst. De fleste, inkl. alvorlige reaksjoner, er reversible etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering. Bivirkninger etter siste dose har forekommet. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en adekvat undersøkelse for å bekrefte etiologi eller ekskludere andre årsaker. Pasienten må overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopati. Avhengig av alvorlighetsgraden må pembrolizumab tilbakeholdes og kortikosteroid initieres. Når immunrelaterte bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroider, kan andre systemiske immunsuppressiver vurderes. Behandlingen kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose dersom bedring av bivirkning til grad ≤ 1 vedvarer, og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsv. pr. dag. Pembrolizumab må seponeres permanent ved enhver tilbakevendende immunrelatert bivirkning av grad 3 og for enhver immunrelatert bivirkning (toksisitet) av grad 4, foruten immunrelaterte endokrinopati som kontrolleres med hormonsubstitusjon. Ved alvorlige infusjonsreaksjoner skal infusjonen avsluttes og pembrolizumab seponeres permanent. Ved milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan behandlingen fortsette under tett overvåking. Premedisinering med antipyretika og antihistamin bør vurderes. For spesifikke retningslinjer for håndtering av bivirkninger, se SPC. **Bilkjøring og betjening av maskiner:** Pembrolizumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tilfeller av fatigue er rapportert. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Ingen farmakokinetiske interaksjonsstudier er utført. Ingen metabolske legemiddelinteraksjoner er forventet siden pembrolizumab fjernes fra sirkulasjonen ved katabolisering. Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiver før oppstart av pembrolizumab bør unngås pga. potensiell interferens med farmakodynamisk aktivitet og effekten av pembrolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart for å behandle immunrelaterte bivirkninger. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Ingen data på bruk hos gravide. Det er ikke utført dyrestudier mht. reproduksjonstoksitet. Dyrestudier har vist at blokkade av PD-L1-signalet forstyrrer toleransen til fosteret og gir økt fosterdød. Det er derfor en potensiell risiko for å skade fosteret, inkl. økt forekomst av abort og dødfødsler. Humant IgG₄ krysser placentabarrieren. Anbefales ikke under graviditet, hvis ikke kvinnens kliniske tilstand nødvendiggjør behandling. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Antistoffer utskilles i morsmelk hos mennesker, og risiko for nyfødte/spedbarn kan derfor ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Kliniske data mangler. **Bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hud: Utslett¹, kløe. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Øvrige: Kronisk tretthet (fatigue). **Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):** Blod/lymfe: Anemi, trombocytopeni. Endokrine: Hypofysitt¹, hypertyreose, hypotyreose. Gastrointestinale: Kolitt¹, oppkast, abdominalsmerte¹, forstoppelse, munntørrehet, abdominal distensjon. Hjerne/kar: Hetetokter. Hud: Alvorlige hudreaksjoner¹, vitiligo¹, tørr hud, erytem, eksem, hyperhidrose¹, hypopigmentering av huden, alopeci. Luftveier: Pneumonitt¹, dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, muskelsvakhet, muskel- og skjelettsmerter¹, smerter i ekstremitetene, ryggsmerte, artritt, muskelspasmer, muskel- og skjelettsstivhet. Nevrologiske: Hodpine, dysgeusi, perifer nevropati, svimmelhet, parestesier. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt, dehy-

vedvarer, og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag. Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunrelatert bivirkning av grad 3 og for enhver immunrelatert bivirkning (toksisitet) av grad 4, foruten endokrinopati som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8 i preparatomtalen).

VIKTIGE INTERAKSJONER:

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiver før oppstart av pembrolizumab bør unngås på grunn av deres potensielle interferens med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til pembrolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart av behandling med pembrolizumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4 i preparatomtalen).

VIKTIGE BIVIRKNINGER:

Immunrelaterte bivirkninger: pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt, hypotyreose, hypertyreose, tyreoiditt, hypofysitt, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, uveitt, artritt, myositt, pankreatitt, alvorlige hudreaksjoner, myastenisk syndrom, optikusnevritt, rabdomyolyse, hemolytisk anemi og partiell epilepsi hos en pasient med inflammatoriske foci i hjerneparenkymet (se pkt. 4.8 i preparatomtalen). Det er rapportert tilfeller av alvorlig infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt 4.2 i preparatomtalen).

Før forskrivning av KEYTRUDA® se preparatomtalen.

drering. Undersøkelser: Økt ASAT, økt ALAT, vektreduksjon, økt alkalisk fosfatase i blod. Øre: Vertigo. Øye: Tørr øyne. Øvrige: Asteni, pyreksi, mucosainflammasjon, perifer ødem, influensalignende sykdom, frynsninger, infusjonsrelaterte reaksjoner¹. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$):* Blod/lymfe: Nøyтроpeni, lymfopeni, leukopeni, eosinofili. Endokrine: Binyrebarksvikt, tyreoiditt¹. Gastrointestinale: Pankreatitt, dysfagi, smerter i munnen, gastroesofageal reflukssykdom, dyspepsi, gastritt, hemoroider, tannsykdom, flatulens, smerter i tannkjøttet, stomatitt, keilit. Hjerne/kar: Perikardeffusjon, palpitasjoner, hypotensjon, rødming, Raynauds fenomen. Hud: Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, psoriasis, akneiform dermatitt, dermatitt, endret hårfarge, papel, fotosensitivitsreaksjoner, hudlidelser, hudlesjoner, hudutvekster, unormal hårvekst, lichenoid keratose, misfarging av huden, hyperpigmentering av huden, erythema nodosum, pigmenteringsforstyrrelser, hudår. Infeksjoner: Divertikulitt, pneumoni, konjunktivitt, herpes zoster, candidainfeksjon, influensa, urinveisinfeksjon, oral herpes, nasofaryngitt, follikulitt. Kjønnsgorganer/bryst: Smerter i pelvis, erektil dysfunksjon, menoragi. Lever/galle: Hepatitt¹, kolestase. Luftveier: Pleurittisk smerte, dysfoni, hvesing, nesetetthet, orofaryngeal smerte, hemoptyse, produktiv hoste, smertefull respirasjon, epistakse, rhinoré, nysing. Muskel-skjelettsystemet: Myositt¹, leddstivhet, hevelser i ledd, polymyalgi (polymyalgia rheumatica), polyartritt, kjevesmerter, bensmerter, smerter i siden, synovitt, nakkesmerter, muskelrykninger. Nevrologiske: Hypoestesi, letargi, nevralgi, perifer sensorisk nevropati, hypogeusi, restless legssyndrom, hypotoni, nedsatt hukommelse, tremor, nedsatt balanse, oppmerksomhetsforstyrrelse, hyperestesi, hypersomni. Nyre/urinveier: Nefritt¹, nyresvikt (inkl. akutt og kronisk), pollakiuri, dysuri. Psykiske: Forvirringstilstand¹, insomni, angst, nedsatt libido, depresjon. Stoffskifte/ernæring: Diabetes mellitus type 1, hyponatremi, hypokalemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, hypoalbuminemi, hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hyperkolesterolemi, hyperkalsemi, hyperurikemi. Svulster/cyster: Tumorsmerter. Undersøkelser: Økt CK i blod, økt γ -GT, økt amylase, økt glukose i blod, økt kreatinin i blod, økt bilirubin i blod, redusert/økt thyreoideastimulerende hormon i blod, økt trijodtyronin, økte triglyserider i blod, redusert tyroksin, økt kolesterol i blod, økt fritt tyroksin, økte transaminaser, vektøkning, økt kalsium i blod. Øye: Uveitt¹, smerter i øynene, nedsatt syn, pruritus i øyet, tåkesyn, økt tåreutskillelse, okulær hyperemi, irritasjon i øyet, misfarging av øyevipper, fotofobi, flekker i synsfeltet (vitreous floaters). Øvrige: Generell ødem, smerter, brystsmerte, betennelse, problemer med gangen, ubehag i brystet, temperaturintoleranse, utilpasshet, ødem, ansiktsoedem, xerosis (hudtørrehet), varmekfølelse, tørste. *Sjeldne ($\geq 1/1000$ til $<1/1000$):* Blod/lymfe: Immun trombocytopenisk purpura, hemolytisk anemi, pancytopeni. Gastrointestinale: Tynntarmperforasjon, blødning i øvre del av mage-tarmkanalen, epigastrisk ubehag, tungebetennelse, demineralisering av tenner. Hjerne/kar: Atrieflimmer, hypertensjon, lymfødem, vaskulitt. Hud: Akne, kontaktdermatitt. Immunsystemet: Autoimmun sykdom. Kjønnsgorganer/bryst: Dysmenoré, hematopermi, genital pruritus, scrotal-erytem. Luftveier: Pleuraeffusjon, tette luftveier. Muskel-skjelettsystemet: Plantar fasciitt, artropati, senesmerter, senebetennelse, seneskjedebetennelse. Nevrologiske: Hjerneødem, encefalopati, epilepsi, ikke-smittsom meningitt, myastenisk syndrom, anfall, dysartri, partiell epilepsi, synkope. Nyre/urinveier: Urininkontinens. Psykiske: Affektabilitet, agitasjon, hallusinasjon, transe. Svulster/cyster: Akrokordon, neoplasmahevelse. Undersøkelser: Positiv autoantistoff, QT-forlengelse i EKG, forlenget aktivert partiell trombo-plastintid, redusert testosteron i blod, økt urinsyre i blod, økt CRP, økt antall eosinofiler. Øre: Posisjonell vertigo. Øye: Dobbeltsyn, øyesykdom, øyelokksykdom, makuladegenerasjon, periorbital ødem, fotopsi. Øvrige: Betennelssmerter, lokal hevelse, lokalt ødem, reaksjon på injeksjonsstedet, hevelse.

¹ Termene representerer en gruppe av relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand fremfor en enkelthendelse.

Overdosering/Forgiftning: Data mangler. **Behandling:** Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling igangsettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger L01X C side c. **Egenskaper: Klassifisering:** Humanisert monoklonalt antiprogrammert celledød-1 (PD-1) antistoff (IgG₄/kappa isotype med en alternerende stabiliserende sekvens i Fc-regionen). **Virkningsmekanisme:** Antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkl. anti-tumoresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø. **Proteinbinding:** Bindes ikke på en spesifikk måte til plasmaprotein, som forventet for et antistoff. **Fordeling:** Vd_{ss}: Ca. 8,1 liter med koefisientvariasjon (KV%) på 22%. **Halveringstid:** Terminal t_{1/2}: Ca. 26 dager med KV% på 43%. **Terapeutisk serumkonsentrasjon:** C_{max} eller AUC øker doseproporsjonalt innenfor doseringsintervallet for effekt. C_{ss} ble nesten nådd ved 18 uker, gjennomsnittlig C_{min} ved 18 uker er ca. 22 µg/ml ved en dose på 2 mg/kg hver 3. uke. **Utskillelse:** Systemisk clearance: Ca. 0,2 liter/dag med KV% på 41%. Ved gjentatt dosering er clearance uavhengig av tid, og systemisk akkumulasjon er ca. 2,1 ganger ved administrering hver 3. uke. **Oppbevaring og holdbarhet:** *Før rekonstituering:* Oppbevares ved 2-8°C. Kan oppbevares utenfor kjøleskap ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) i opptil 24 timer. *Etter rekonstituering:* Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Må ikke fryses. Skal ikke oppbevares >24 timer. Disse 24 timene kan inkludere opptil 6 timer ved romtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), oppbevaring i tillegg til dette må være ved 2-8°C. **Pakninger og priser:** 1 stk. (hettegl.) 20043,30. **Sist endret:** 25.08.2015



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.

NYHET!

For pasienter med avansert melanom

KEYTRUDA® godkjent som førstelinjebehandling ANTI-PD-1 EFFEKT

I en åpen, randomisert studie med 834 pasienter med avansert melanom ØKT TOTAL OVERLEVELSE¹

68% 1-års total overlevelseshastighet med KEYTRUDA® vs 58% med ipilimumab (HR=0,69; 95% CI, 0,52-0,90; P=0,00358)^{1,2}

(Se studiedesign under sikkerhetsinformasjon)

***10 mg/kg**

KEYTRUDA® som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanoma hos voksne¹.

Godkjent dose for KEYTRUDA er 2 mg/kg administrert intravenøst over 30 minutter hver 3 uke^{1,**}

****KEYTRUDA har vært studert i doser på 2 mg/kg og 10 mg/kg uten noen statistisk signifikant forskjell i primære effektresultater (PFS/OS (preliminære analyser))^{1,2}.**

Dose-respons analyser indikerer at det ikke forventes forskjell i effekt mellom de to dosene³.

Referanser: 1. KEYTRUDA® (pembrolizumab) SPC, kapittel 4.1, 4.2, 5.1, juli 2015. 2. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma, N Engl J Med 2015;372:2521-32. 3. EPAR KEYTRUDA®(pembrolizumab), kapittel 2.5.4., juli 2015

Før forskrivning av KEYTRUDA® les preparatomtalen.

Copyright © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.



MSD Oncology

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.

(Et alternativt møte resymé)

Noen tanker om ord og fremtiden til leger



Av Frode Jordal, Onkolog,
Kreftavdelingen, Sykehuset Østfold

Hva vil det si å kommunisere?

Store norske leksikon definerer kommunikasjon som «det å dele tanker med andre individer, på en overlagt og uforbeholden måte». Formulert på en mer primitiv måte: Si hva du tenker, og ikke hold tilbake! Eller enda enklere: Vær ærlig.

Hva kan da gå galt? Ærlighet varer jo som kjent lengst?

Første gang jeg forstod hvilke dramatiske følger kvalitativ dårlig kommunikasjon kan få, var jeg et vitne på sidelinjen. Aktørene var en overlege i kirurgi og en pasient med kreft. Jeg var student. Begge var veldig ærlige, ingen filtre. Jeg husker, at jeg var imponert over legen som snakket så ærlig til pasienten, og pasienten som fortalte om dramatiske perspektiver rundt sin situasjon. Noen uker senere tok pasienten sitt eget liv. Det slo meg da, at begge kommuniserte i ordets rette forstand, men de snakket ikke sammen. Det var ingen dialog. Jeg tror utfallet hadde vært annerledes om de faktisk hadde snakket sammen.

Motivasjon

Det som dro meg inn i onkologi var kanskje nettopp dette. Det å kunne ha dialog med andre mennesker om deres sykdom og liv. Hjelp med å finne løsninger. Dette gir mening for meg. Det å finne motivasjon er helt sentralt for at vi skal trives i arbeidet vi gjør. Jeg var kort innom radiologi, før jeg havnet i onkologi, og en kollega der ble spurt hvorfor akkurat hun hadde valgt å satse på radiologi: «Fordi jeg ikke kan fordra pasienter!» Å være så ærlig med seg selv og verden hadde noen og enhver hatt godt av.

Hva trengs for god dialog?

Årsakene til at dialog er så vanskelig er mange: Tidspress, tema, forståelse, tabuer, følelser, forventninger. Jeg har truffet kollegaer som sier at de føler kommunikasjon med pasienter generelt ikke er noe problem. Skeptisk.

Som pårørende var jeg en gang tilstede i en situasjon med en halvøyeblikkelig dramatikk over seg. Personalet visste ikke at jeg var lege. Det var behov for en operasjon. Kirurgen kom inn, stiller seg opp ved pasienten sin seng. Pasient er allerede betydelig redd, gråter.

Kirurg blir stående, og starter en monolog om hvorfor operasjon er nødvendig, og lister så opp alt som kan gå galt. Jeg mener virkelig alt, og ingen informasjon om sannsynlighet for de forskjellige skrekkscenarier som ble presentert. Ikke ett ord som viser medfølelse, ingen trøst når pasienten bryter fullstendig sammen av angst. Ingen ord som setter ting i perspektiv. Ingen spørsmål om pasient sin reaksjon eller tanker. Kirurg forlater åstedet for sin forbrytelse ved å si at «Tenk på saken og jeg kommer tilbake om en stund, da trenger jeg ditt samtykke».

Jeg er rimelig sikker på, at kirurgen følte at kommunikasjonen gikk bra. Lener man seg på definisjonen fra Store Norske, så gjorde han det mildt sagt strålende! Eksempelet fremstår for meg som et bevis på at det kun er en grunnleggende forutsetning for at god dialog skal oppstå: bevissthet om behovet.

Ja de kirurgene.... Det er noe annet med onkologer!

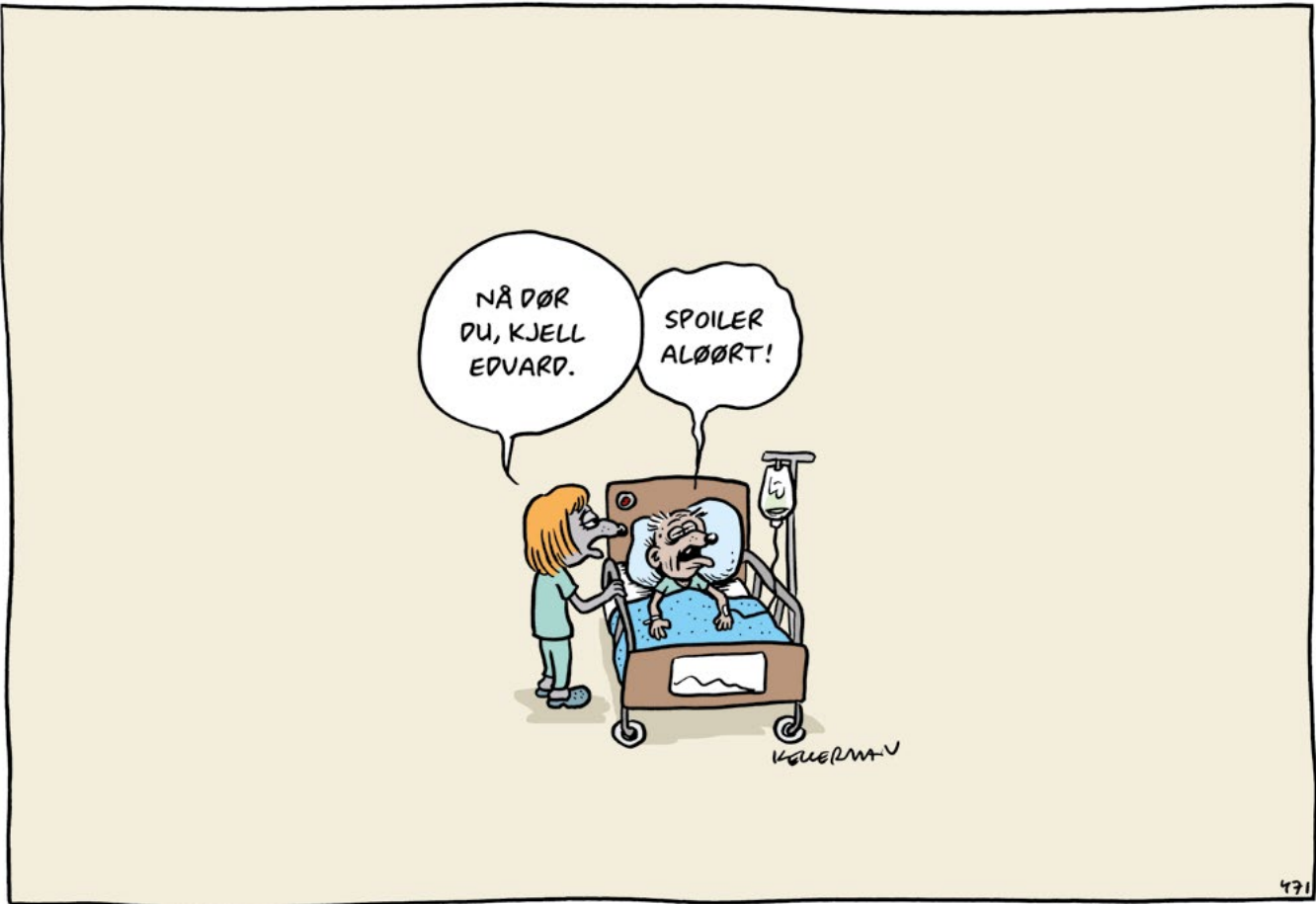
Ja, er det nå det? Alle vet jo at sånn er det ikke. Vi har alle episoder vi skulle ha vært foruten. Gjennom kurset i kommunikasjon for LIS i Onkologi og det nordiske spesialistkurset i palliasjon har jeg gjort ytterligere erfaringen og refleksjoner. Det føles for meg, og de av mine kollegaer jeg har spurt sier det samme, forferdelig ubehagelig å skulle ha dialog med pasient foran andre kollegaer, enten det er på opptak eller i levende live.

Hvorfor er det slik? Dersom vi føler oss kompetente i kommunikasjon så skulle det jo ikke bety noe som helst at andre ser eller hører på? Flere forhold spiller nok inn i denne ubehageligheten, men at frykt for å avsløre vår utilstrekkelighet innen kommunikasjon er en sentral faktor er for meg åpenbart.

Tidsfaktoren

Forestill deg, at du ser noen som er i ferd med å bli påkjørt av en bil. Jeg tror ingen ville ha ropt: «Unnskyld meg frue, kan jeg få din oppmerksomhet? Det kommer et objekt i stor hastighet mot deg, en såkalt automobil, og du bør flytte deg, om jeg nå ikke er for freidig. Forskning viser nemlig, at slike objekt i stor fart kan påføre alvorlig skade. Skal vi snakke mer om dette?»

Hvordan har det seg, at vi i farlige og tidsknappe situasjoner kommuniserer raskt og effektivt? Fordi vi kan anta med svært stor grad av sikkerhet ut fra intuisjon, at den vi snakker med / til selv



Kellermannen©martin Kellerman, distr. strandcomics.no, gjengitt med opphavsmanns tillatelse.

ønsker denne informasjonen, at den er nyttig for vedkommende, at den ønskes her og nå, at den er forståelig og at vi selv hadde ønsket å få informasjonen om vi var i deres sted.

Hva kan gå galt når vi da faktisk har god tid?

Vi som avsender blir trolig mindre fokuserte. Vår iboende usikkerhet til evner og hvordan samtalen vil forløpe får mer spillerom. Mottaker har også helt andre forventninger til innhold og form på dialogen når vedkommende vet at tid ikke er en kritisk faktor. Det vet vi, bevisst eller underbevisst, og et element av frykt melder seg. Da er det fort slik at vi fraviker fra det opplegget vi egentlig hadde tenkt oss. Da er det fort gjort at man da klamrer seg til harde fakta og ikke ser at pasienten har behov for noe mer. Tidligere nevnte opplevelse med kirurgen er et godt eksempel.

Mens jeg forberedte denne artikkel kom jeg over tegningen av Kjell-Edvard der i sengen.

Tegningen, ut over sin vittighet, illustrerer mye av det essensielle innen god kommunikasjon mellom en behandler og pasient. Min tolkning er som følger:

Kjell-Edvard ligger der, medtatt og syk. Han uttalelse «spoiler-alert», gir oss mye informasjon: Beskjed om at han skal dø er ikke ønsket – fordi han selv forstår det. Han er altså ikke spurt om han ønsker dialog eller informasjon. I det minste er han ikke orientert om tema. Informasjonen er av ingen nytte for han. Det kunne tenkes, at det var andre ting han faktisk heller ville ha snakket om. Faktisk kan svaret hans tolkes som en nedvurdering av legen og hennes kliniske teft, han gjør nærmest narr av henne. Forestill deg at en pasient hadde svart deg slik – hva hadde du følt om din egen opptreden?

Jeg synes synd på legen. Kanskje er det frykt for det å skulle gi dårlige nyheter som gjør at det hele blir så maskinelt og at hun klamrer seg til et faktum?

Videre er det ikke pårørende tilstede. Er han spurt om de ønskes? Neppe. Legen sitter ikke. Holdningen til legen virker ikke empatisk. Det kan godt hende at legen faktisk er full av medfølelse, men når den ikke uttrykkes verbalt eller gjennom kroppsspråk, så kommuniseres den ikke. Det virker dog ikke som om Kjell-Edvard tar seg svært nær av det. Er det unnskyldning god nok? Kan vi vite hva han egentlig føler og tenker?

Om datamaskinen også kan starte eller gjennomføre behandlingen selv, hva da?

Rammer og teknikk for dialog og læring av disse

Ja – dersom vi ber om tillatelse til å samtale og å stille spørsmål, forhandler frem en agenda, samt gir pasienten makt til å legge begrensinger, så kan vi vite. Jeg er av den mening, at dette er noe vi alle kan, men for å holde et talent i hevd må man trene.

Foruten å være Onkolog har jeg Kompetanseområdet i palliasjon. I Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin (NSCPM) inngår det et kommunikasjonskurs. Pensum for kurset er en kort og meget praksisorientert bok: «Mastering communication with seriously ill patients - balancing honesty with empathy and hope». Denne boken ble anmeldt i Tidsskriftet for den norske legeforening i 2012. Boken fikk svært gode skussmål. [1] Anbefales!

I januar gikk det ut invitasjon fra styringsgruppen i NSCPM til et kurs med fokus på hvordan man kan veilede andre i å bli bedre innen kommunikasjon. Førsteforfatter av nevnte bok, prof. Anthony Back, fra University of Washington, Seattle, USA var invitert til å holde et "Train the Trainer - seminar", 20.-21. februar 2016 i København.

Back har lang erfaring med å holde kurs og seminar for lærere og veiledere i klinisk kommunikasjon. Sammen med andre ledende personer innen fagfeltet har han startet en ideell organisasjon kalt VitalTalk som holder lignende kurs i USA. [2]

Jeg var så heldig å få plass, samt stipend fra NOF og NFPM som muliggjorde deltagelse, noe jeg er veldig takknemlig for. Min motivasjon var to-delt, et ønske om ytterligere trening for eget vedkommende, og et ønske om senere å kunne bruke kunnskapen for å veilede andre som er interesserte.

Det var til sammen 12 deltagere på seminaret, 2 fra Norge. Prof. Back la opp til en svært flat struktur, og en uttalt positivisme. Gjennom dette ufarliggjorde han situasjonen og skapte en veldig trygg atmosfære. Det var veldig lite bruk av rollespill, kun korte øvelser, der det var et manus for alle på forhånd. Han selv viste oss eksempler gjennom bruk av en profesjonell skuespiller. Leger er alle sensitive for kritikk, og spesielt fra kollegaer, vi mister lett av syne det konstruktive og positive som kan ligge i kritikk. Fokuset hans var derfor å få oss til å se hvordan man motiverer gjennom å

dyrke kvaliteter den enkelte lege allerede har, og selv få individet til å se hvilke felter de med fordel kan jobbe med å bli bedre på. Ferdighetstrening er et nøkkelord.

Har kommunikasjonstrening en verdi ut over det åpenbare?

Den dagen datamaskiner kan gi pasientene like gode og raske svar som leger, så vil vi ha økende problemer med å forsvare vår nødvendighet og rolle. En slik teknologisk utvikling er i gang. Mengden ny medisinsk viten er enorm og øker raskere og raskere. Datamaskiner har en ubegrenset lagringskapasitet, leger blir mer og mer akterutseilt gjennom vår menneskelige begrensning i mental lagringskapasitet.

Om datamaskinen også kan starte eller gjennomføre behandlingen selv, hva da? Dette er litt mer fjernt, men også på gang – nylig har en selvstendig robotarm gjennomført anastomosekirurgi i tarm på levende griser med like gode resultater som erfarne kirurger [3]. Utvikling av programmer som kobler sammen basale fakta om pasient og utvikling i blodprøver, røntgensvar, funksjonsstatus vil komme. Etter hvert som datamaskiner får evne til å tolke selvstendig gjennom kunstig intelligens vil vår overlegenhet på dette feltet også komme under press.

Hva vil sykehusledelse og politikere satse på? Lønnede leger med behov for pauser eller en ulønnet robot som kan jobbe døgnet rundt? Så lenge pasientene opplever at det blir møtt av et menneske som ønsker å lytte og snakke med dem, har vi ingenting å frykte. Tvert imot, mindre tid på papirer, prøvesvar og prosedyrer vil gi oss mer tid til direkte pasientkontakt. Å trene aktivt på å ha gode samtaler kan vise seg å være gull verdt.

Takk for praten!

Referanser:

1. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132:1989
2. www.VITALtalk.org
3. Azad Shademan m.fl: Supervised autonomous robotic soft tissue surgery, Science Translational Medicine, 4. Mai 2016, doi: 10.1126/scitranslmed.aad9398.



AKTIV | MED
NET

NOVARTIS
ONCOLOGY

Aktiv med NET er et landsdekkende samarbeidsprosjekt mellom Novartis Onkologi og pasientorganisasjonen CarciNor. Sammen ønsker vi å øke bevisstheten rundt nevroendokrin kreft (NET) og vise at selv om man har fått en alvorlig kreftdiagnose så kan man leve et aktivt liv.

Med Aktiv med NET ønsker vi å motivere så mange som mulig til å ha en aktiv hverdag. Aktiv med NET startet med Sentrumsløpet i Oslo i april, og vi planlegger ulike aktiviteter i alle de store byene i Norge.



Å være i aktivitet er kanskje noe av det viktigste man kan gjøre som NET-pasient¹. Kjenne mestringsfølelsen, kunne bidra, delta og nyte tiden med familie og venner gir en krefter til å takle de påkjenningene som diagnosen kan bringe med seg.

Diagnosen NET-kreft trenger ikke å være et hinder fra å gjøre noe så enkelt som å hente posten, gå turer og skape gode minner med barn og barnebarn.

Med Aktiv med NET vil vi motivere så mange som mulig til å ha en aktiv hverdag, og sammen skal vi jobbe for å få med flest mulig aktive i arrangementene.

1. Kreftforeningen.no: <https://kreftforeningen.no/rad-og-rettigheter/mestre-livet-med-kreft/fysisk-aktivitet/>



Pårørende som venter.

Reisebrev fra Afrika

Som medisinstudent ved NTNU har man på fjerdeåret mulighet til å reise ut av Trondheim for å lære medisin et annet sted, gjerne på et annet språk. Noen reiser til Minnesota, andre til Stockholm eller Montpellier. For meg var Afrika et selvsagt valg, det var jo menneskene og det optimistiske ønsket om å redde verden som var målet da jeg bestemte meg for å bli lege. Helt fra jeg en sommer på ungdomsskolen leste en NRK-korrespondents bok ‘Min afrikanske reise’ har jeg vært fortvilet over hvordan kolonistene kunne tømme et kontinent for ressurser, og gi krig, fattigdom og elendighet tilbake.

Av Guro Bergsli Bogen, medisinstudent NTNU

Malawi kalles Afrikas varme hjerte og ligger sørøst i Afrika, inneklemt mellom Mozambique i øst og Zambia i vest. Den store Lake Malawi strekker seg fra nord til sør, med langstrakte, kritthvite strender og små fiskelandsbyer. Siden 1964 har de vært selvstendige, etter at britene hadde styrt i Nyasaland siden 1800-tallet.

Når Malawi omtales som Afrikas varme hjerte, er det ikke bare den vakre naturen man sikter til, men landets mennesker; så glade, så vennlige, så smilende. Så fargerike. På tross av stor fattigdom, mye håpløshet og harde liv. Malaria og tuberkulose er utbredt, og bare 85% av landets befolkning er HIV-negative. Helsehjelp er ofte

vanskelig tilgjengelig på landsbygda, det tar mye tid og ressurser å hjelpe sine kjære til helseklinikker, og derfor kommer de ikke til sykehus før hele foren er gangrenøs, lungene så svake at det nærmest er umulig å puste eller før hele munnhulen er fylt med en svulst så stor at man ikke lenger får i seg mat eller drikke.

Queen Elizabeth Central Hospital, kalt Queens blant de lokale, ligger i Blantyre, langt sør i Malawi. Dette er det beste offentlige sykehuset, og det er også her landets legeutdanning er. Akkurat som hjemme er det fullt av pasienter og pårørende, studenter, leger og sykepleiere. På utsiden er det minst like mange mennesker, der er

alle de pårørende som venter på å komme inn med et måltid eller med nytt tøy til de syke på innsiden. Mange har reist langt for å komme hit, og holder på med sitt dagligdagse liv mens de venter; de lager mat, vasker klær og er sammen.

Når man kommer som student fra Norge, og det nye St Olavs hospital er det eneste sykehuset man noensinne har sett, var det en enorm overgang å komme til Queens. Den første uka kunne jeg ikke engang forstå at dette var et ordentlig sykehus, det var bare et falleferdig bygg fylt med mennesker i fargerike klær og håpløshet i øynene. Det var så stille, og det lukta så vondt. Det var ingen såpe på do, ingen leger i frakk og store rom, nærmest haller, med pasienter liggende på rad og rekke, seng i seng. Mennesker med med triste øyne. Leger og sykepleiere som prøvde å gjøre så godt de kunne, men som ikke strakk til fordi de manglet nærmest alt.

Her måtte man undersøke pasienter med det lille man hadde: hender, et stetoskop og kanskje et røntgen. Enkle blodprøver ble rekvirert en ytterst sjelden gang, UL-apparatet virket ikke alltid grunnet manglende strømtilførsel, CT-maskinen hadde ikke virket det siste året, og på MR var det over en ukes ventetid, uansett hastegrad.

Vi begynte på indremedisinsk avdeling for å lære fagene endokrinologi, urologi og nyre. Vi skjønte raskt at vi bare måtte glemme læringsmål og ferdighetslister vi hadde hjemme, her var det var helt andre tilstander og undersøkelser vi måtte tenke på. To ganger i uka var det visitt på sengeposten, og der lå de, seng i seng, med meningitt og malaria, hjerneslag og tuberkulose. De var så syke, så synlig syke. Karposi sarkom, som var blitt nevnt i en bisetning på en forelesning hjemme, var vanlig. Legene undersøkte og diagnostiserte men manglet ofte tilgang på behandling. Her fantes ikke hyperthyreose eller cancer prostata. Uansett mistanke, var det ingen prøver man kunne rekvirere eller behandling å tilby. Sykehuset hadde ingen strålemaskin. Det var tomt for all antibiotika bortsett fra én. Resten måtte pasientene kjøpe selv, og det hadde de sjelden mulighet til. Diabetespasientene hadde en poliklinikk, og hver onsdag var det en hypertensjonsklinikk. Det var alt.

På kvinneklinikken kom de tidlig om morgenen og satt i kø og ventet. Sammen sang og klappet de, og sykepleierne lærte dem sanger med tekster om helseinformasjon. Tips om ernæring, barnestell og hvor de skulle søke hjelp. Alt trenger man ikke lære fra helsepersonell: i Malawi er det nemlig et sagn som sier at om kvinnen blør etter samleie, kommer mannen til å dø. Frykten gjør at mange søker hjelp tidlig, på tross av manglende screeningprogram.



Mødre utenfor barneavdelingen.



Pårørendeområde med en pastor som holder dagens motivasjonstale.

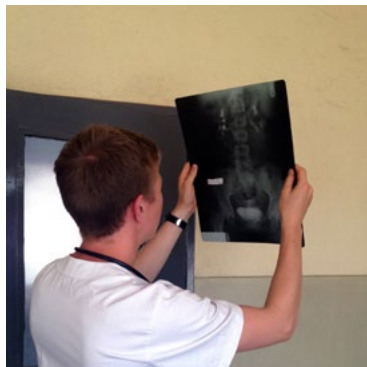
Det er likevel altfor ofte for sent, og sykdommen har allerede nådd et avansert stadium. Legene palperer svulstene og avgjør om de er aktuelle for kirurgi eller om de er palliative, altså at de blir sendt hjem med samme håpløse ansiktsuttrykk som de kom med. En av pasientene kom, så utmagret og sliten, smertene i underlivet var så sterke at hun ikke klarte å sitte. Hun fortalte at hun hadde 4 barn,



Tidlig morgen på vei mot sykehuset, medstudent Espen, meg og våre britiske kolleger Jess, Tobin og Nitin.



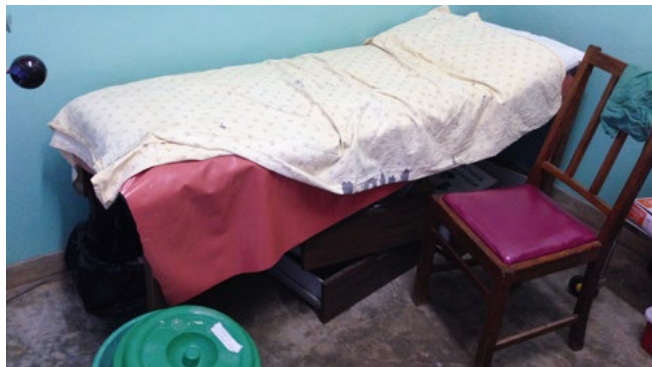
På kirurgen med sykepleier Blessings, Espen og meg.



Røntgenbilder må tolkes i lyset fra vinduene.



Foran hovedinngangen.



Gynekologisk poliklinikk.

og at hun var 'minst hundre regntider' gammel. Pepani, beklager, sa legen og skrev en resept på paracetamol.

Pasientene som var aktuelle for kirurgi, fikk en laparatomisk hysterektomi og en stor T på magen. Etter operasjonen fikk de ett eneste plaster, og på sengeposten ble det gjort et så godt sårstell som de hadde mulighet til, før de dekte sine væskende sår med fargerike tørbiter. Hver morgen var vi innom den unge jenta som lå på avdelingen med sitt åpne, væskende sår. Hun ville så gjerne komme seg ut av sykehuset, men kunne ikke betale for sårrens. En morgen var hun ikke der lenger, bakteriene var for sterke og kroppen hennes orket ikke mer.

På barneavdelingen møtte jeg Faith. Hun var 9 år, likte å tegne og hvisket sjenert muli bwani, hvordan går det? I mange måneder hadde hun vært på sykehuset, men hun var glad og danset med mamma og lillesøster. Nå ventet hun på sin aller siste cellegiftkur. Malawi er helt avhengig av økonomisk støtte, blant annet fra Norge, for å tilby sine innbyggere helsehjelp. Barneavdelingen hadde fått masse, og kreftavdelingen var finansiert av Sobo, brusen som likner på Solo, og som alle malawi-ere elsker. Her hadde barna hver sin seng med myggnett, det var malt dyr og figurer på veggene. Det var tilbud om undervisning, og det fantes en lekekrok. De hadde medikamenter tilgjengelig, og barna fikk både den behandlingen og omsorgen de trengte. Hver dag kom legen på visitt, og han

kjente Faith og de andre barna godt. Hun var heldig og hadde fått god og tidlig hjelp. En gutt et par senger bort gjemte ansiktet sitt bak et tørkle, da han tok det bort var hele munnen fylt av en stor, væskende svulst. Det var dessverre ikke noe de kunne gjøre for han, og svulsten bare vokste.

Før jeg reiste til Malawi hadde jeg tenkt at jeg som ferdig lege skulle reise ned igjen og hjelpe til. Etter fire måneder på Queens er jeg ikke like sikker på at det er meg og min kompetanse de nødvendigvis trenger. De malawiske legene er dyktige, og studentene vi møtte kommer til å bli gode leger og gjøre en viktig jobb for landet sitt. Men, de mangler alt. Sykehuset har masse apparater, noen med feilmeldinger på norsk, men de mangler ofte både elektrisitet og gel til å kunne bruke ultralydapparatene. De har dyktige kirurger, men de mangler ressurser til sterilt sårstell. De har ambulanser, men mangler bensin så de får transportert pasienter fra lokalsykehusene til Queens. De trenger penger, de trenger forbruksmateriell.

Aldri skal jeg glemme Malawis mennesker, de fantastiske menneskene med de varme smilene. De som fjerer og ler, som strever hver dag, men som gjør det beste ut av det lille de har. Tilbake i Norge savner jeg solnedgangen, båtturene på Lake Malawi, perfekte mangoer og alle de rause, gode menneskene. Kanskje ses vi igjen en dag?

Bokanmeldelse

”When Breath Becomes Air”

av Paul Kalanithi

ASCO Book Club – ikke visste jeg at dette fantes på ASCO, men siden jeg hadde hørt om boken, som har vært på New York Times sin bestseller liste siden den kom ut i januar 2016, lot jeg meg friste.

Av Stephanie Geisler

Til tross for at bokklubben startet etter en dag med lang faglig program var salen fullsatt.

En kort sykehistorie legges frem: mai 2013, 36 år gammel mann med 6 måneders anamnese av ryggsmertor og vekttap. Utredningen påviser ikke småcellet lungekreft med spredning til lever og skjelett. Han starter behandling med erlotinib, som etter 10 måneders behandling skiftes til carboplatin basert behandling, som må seponeres på grunn av toksisitet. Pasienten får en ny runde med erlotinib, denne gangen i kombinasjon med bevacizumab, før han går over på afatinib i kombinasjon med cetuximab. I september 2015 dør pasienten av sin progredierende sykdom.

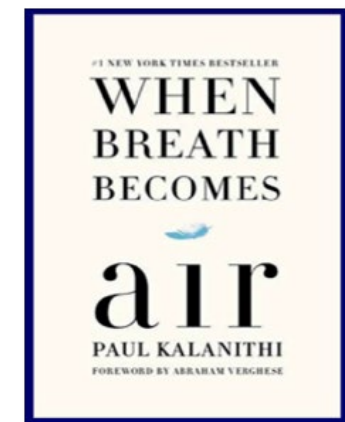
Pasienten, dens sykehistorie legges frem, er Paul Kalanithi 36 år gammel nevrokirurg ved Stanford Universitet, gift med Lucy Kalanithi, assistent professor ved Stanford.

Vi får høre at Kalanithi i tillegg til sin legeutdanning studerte engelsk litteratur, biologi og vitenskaps filosofi. I juli 2014 ble han far til sitte eneste barn, Elisabeth Acadia.

Etter at Kalanithi fikk diagnosen lungekreft skrev han 2 essayer ”How Long Have I Got Left?” New York Times 24.01.14 1 og ”Before I Go – Time Wraps for a Young Surgeon with Metastatic Lung Cancer” Stanford Medicine, spring 2015 2

Når han dør, er boken hans bare en uferdig fil på hans datamaskin. Det er hans kone Lucy som ferdigstiller boken og sørger for at den publiseres, slik hennes mann ønsket.

På scenen denne kvelden på ASCO sitter Lucy Kalanithi sammen med en moderator. Rolig forteller hun om Pauls sykdom, deres tid sammen og deres beslutning om å få datteren, vel vitende at Paul ikke skulle få se henne vokse opp. Det er ikke en lyd å høre i salen når Lucy leser passasjer fra boken, når jeg snur meg er det mange av tilhørerne som gråter.



Boken beskriver Pauls oppvekst og utdanning i delen som heter ”In Perfect Health I Begin” og hans filosofiske betraktninger rundt det å være alvorlig syk og døende i del to ”Cease Not Till Death”.

Jeg kan ikke huske å ha lest så velskrevne, gjennomtenkte, filosofiske betraktninger om hva det innebærer å være lege, å være pasient, og det å være pasient som lege. Kalanithi er en begavet forfatter, hans søken etter meningen med livet, velvitende at hans død er nært forestående, er sterkt og rørende.

Mot slutten av bokklubben er det mulighet å stille spørsmål, en eldre onkolog reiser seg å forteller om sin 30 år gamle datter som får behandling for avansert brystkreft, han spør om råd hvordan han best kan støtte henne. Flere onkologer forteller at boken er blitt en fast del av pensum til utdanningskandidater i onkologi. Lucy Kalanithi svarer rolig.

Jeg forlater salen dypt imponert og fast bestemt på at denne boken skal jeg anbefale til flere...

Referanser:

1. http://www.nytimes.com/2014/01/25/opinion/sunday/how-long-have-i-got-left.html?_r=0
2. <http://stanmed.stanford.edu/2015/spring/before-i-go.html>

Giotrif, Boehringer Ingelheim
Proteinkinasehemmer, antineoplastisk middel. **ATC-nr.:** L01X E13 ▼ C T

TABLETTER, filmdrasjerte 20 mg, 30 mg, 40 mg og 50 mg: Hver tablett inneholder: Afatinib (som dimaleat) 20 mg, resp. 30 mg, 40 mg og 50 mg, laktose (som monohydrat) 118 mg, resp. 176 mg, 235 mg og 294 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 20 mg: Titandioksid (E 171). 30 mg, 40 mg og 50 mg: Indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Som monoterapi for behandling av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) TKI-naive voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktivert EGFR-mutasjon(er).

Dosering: Behandling skal initieres og overvåkes av lege med erfaring fra kreftbehandling. EGFR-mutasjonsstatus bestemmes før behandlingsoppstart. Anbefalt dose 40 mg 1 gang daglig. Opptrapping til maks. 50 mg daglig etter 3 uker kan vurderes hos pasienter som tolererer 40 mg/dag. Behandling bør fortsette til sykdomsprogresjon eller til preparatet ikke lenger tolereres. Symptomatiske bivirkninger (f.eks. alvorlig vedvarende diaré eller hudrelaterte bivirkninger) kan håndteres ved avbrudd i behandling og dosereduksjon eller seponering. Se SPC. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt lever- og nyrefunksjon: Justering av startdosen er ikke nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Behandling ved alvorlig nedsatt nyre- (kreatininclearance <30 ml/minutt) eller leverfunksjon (Child-Pugh C) anbefales ikke. **Barn og ungdom:** Behandling er ikke relevant og anbefales ikke. **Administrering:** Tas minst 1 time før eller 3 timer etter mat. Samtidig inntak av mat kan gi signifikant reduksjon i afatinibeksponering. Svelges hele med vann. Kan ev. oppløses i ca. 100 ml vann uten kullsyre. Ingen andre væsker skal brukes. Tabletten slippes i vannet uten å knuses. Rør rundt til tabletten er oppløst (inntil 15 minutter). Drikkes umiddelbart. Glasset skylles med ca. 100 ml vann som også drikkes. Oppløsningen kan også gis via magesonde.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Godt validert og robust metode må brukes ved vurdering av EGFR-mutasjonsstatus, for å unngå falske negative eller positive funn. Økt risiko for utvikling av bivirkninger hos kvinner, ved lav kroppsvekt eller ved underliggende nedsatt nyrefunksjon, pga. høyere afatinibeksponering. Tettere oppfølging anbefales. **Diaré:** Diaré, inkl. alvorlig diaré, kan oppstå i løpet av de første 2-6 behandlingssukene og føre til dehydrering med eller uten nedsatt nyrefunksjon. Dødsfall er rapportert. Proaktiv håndtering av diaré er viktig, spesielt de første 6 ukene, og bør startes ved første tegn på diaré, og omfatte tilstrekkelig hydrering kombinert med legemidler mot diaré (f.eks. loperamid). Legemidler mot diaré bør være lett tilgjengelig slik at behandlingen kan starte umiddelbart, og fortsette til det ikke har vært løs avføring i løpet av 12 timer. Høyeste anbefalte godkjente dosering bør gis om nødvendig. Avbrudd i behandlingen og dosereduksjon eller seponering kan være nødvendig ved alvorlig diaré. Elektrolytter og væske kan gis i.v. ved dehydrering. **Hudreaksjoner:** Mildt til moderat erytematøst og kviselignende utslett kan oppstå eller forverres i områder som utsettes for sol, og beskyttende klær og solkrem anbefales. Tidlig behandling med f.eks. dempende midler og antibiotika kan gjøre det lettere å fortsette behandlingen. Ved alvorlige hudreaksjoner kan midlertidig behandlingsavbrudd, dosereduksjon, tilleggsbehandling og henvisning til spesialist i dermatologi være nødvendig. Ved utvikling av bulløse, blemmedannende og eksfoliative hudreaksjoner, inkl. tegn på Stevens-Johnsons syndrom, skal behandlingen avbrytes eller seponeres. **Lunger:** Alle pasienter med akutt oppstart og/eller uforklarlig forverring av lungesyntomer (dyspné, hoste, feber) bør vurderes grundig for å utelukke interstitiell lungesyndrom (ILS). Behandling bør avbrytes inntil undersøkelsene av disse symptomene er ferdig. Ved ILS bør afatinib seponeres permanent, og egnet behandling startes etter behov. **Lever:** Jevnlige leverfunksjonstester anbefales ved leversykdom pga. risiko for utvikling av leversvikt. Avbrudd i dosering, ev. seponering, kan være nødvendig ved forverring av leverfunksjonen eller utvikling av alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Øye:** Akutt eller forverret øyebetennelse, lakrimasjon, lysømfintlighet, tåkesyn, øyemerte og/eller rødt øye skal vurderes av spesialist i oftalmologi. Bør brukes med forsiktighet ved keratitt, ulcerøs keratitt eller alvorlig tørre øyne i anamnesen. Ved bekreftet ulcerøs keratitt skal behandling avbrytes eller seponeres. Risikoen og fordelene ved behandling skal vurderes nøye ved diagnostisert keratitt. Bruk av kontaktlinser er en risikofaktor for keratitt og sårdannelse. **Hjerte:** Ved risiko for hjerteproblemer, og ved tilstander som kan påvirke venstre ventrikkel ejectionssfraksjon (LVEF), bør hjertemonitorering vurderes, inkl. vurdering av LVEF ved baseline og under behandling. Hjertemonitorering, inkl. vurdering av LVEF, bør vurderes ved utvikling av relevante kardiologiske tegn/symptomer under behandling. Ved LVEF under institusjonens laveste normalnivå, bør hjerteundersøkelse i tillegg til avbrudd eller seponering av behandling vurderes. **Laktose:** Inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01X E13. Afatinib er substrat for P-gp og BCRP. Sterke P-gp-hemmere (inkl. men ikke begrenset til ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itra-konazol, erytromycin, verapamil, kinidin, takrolimus, nelfinavir, sakinavir og amiodaron) anbefales gitt ved forskjøvet dosering, helst 6 timer (for P-gp-hemmere dosert 2 ganger daglig) eller 12 timer (for P-gp-hemmere dosert 1 gang daglig) før/etter afatinib. Sterke P-gp-induktorer (inkl. men ikke begrenset til rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital eller johannesurt (prykkperikum) kan redusere afatinibeksponeringen. Afatinib kan øke biotilgjengeligheten av oralt administrerte BCRP-substrater (inkl., men ikke begrenset til rosuvastatin og sulfasalazin).

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Afatinib har pga. virkningsmekanismen potensiale til å skade fosteret. Uheldige endringer er observert ved toksiske nivåer i dyrestudier. Risiko for mennesker er ukjent pga. begrenset mengde data fra gravide. Hensiktsmessig prevensjon bør brukes under behandling og i minst 1 måned etter siste dose. **Amming:** Skilles ut i melk hos dyr. Risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes og amming bør frarådes. **Fertilitet:** Basert på prekliniske data kan effekt på fertilitet ikke utelukkes.

Bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Gastrointestinale: Diaré, stomatitt (inkl. aftøs stomatitt, betennelse, erosjon eller sår i slimhinner, munnsår), kvalme, oppkast. Hud: Utslett, aknelignende dermatitt (inkl. akne og pustulær akne), pruritus (inkl. generalisert pruritus), tørr hud (inkl. sprukket hud). Infeksiøse: Paronyki. Luftveier: Epistakse. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):** Gastrointestinale: Dyspepsi, keilitt. Hud: Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom. Infeksiøse: Cystitt. Lever/galle: Forhøyet ALAT og ASAT. Luftveier: Rhinoré. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramp. Nevrologiske: Dysgeusi. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hypokalemi. Undersøkelser: Vektreduksjon. Øye: Konjunktivitt. Tørre øyne. Øvrige: Pyreksi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$):** Gastrointestinale: Pankreatitt. Luftveier: Interstitiell lungesyndrom. Øye: Keratitt.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Bivirkninger sett ved høyeste administrerte dose har hovedsakelig vært dermatologiske (utslett/akne) og gastrointestinale (særlig diaré). Kvalme, oppkast, asteni, svimmelhet, hodepine, abdominal smerte og forhøyet amylase er observert ved inntak av enkelt dose på 360 mg. **Behandling:** Ved mistanke om overdosering bør behandling forventes og støttende behandling igangsettes. Uabsorbert afatinib kan elimineres ved brekninger eller magetømming. Se Giftinformasjonens anbefalinger L01X E13.

Egenskaper: **Klassifisering:** Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer. Virkningsmekanisme: Potent og selektiv irreversibel ErbB-familieblokker, som binder seg kovalent til og blokkerer irreversibelt signaler fra alle homo- og heterodimere dannet av EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) ErbB3 og ErbB4 i ErbB-familien. Blokkerer effektivt ErbB-reseptor-signaliseringen, som monoagent i ikke-kliniske sykdomsmodeller med deregulering av ErbB signalvei. Dette fører til hemming av tumorvekst eller regresjon av tumor. NSCLC-tumorer med vanlige aktiverende EGFR-mutasjoner (Del 19, L858R), og flere mindre vanlige EGFR-mutasjoner i exon 18 (G719X) og exon 19 (L861Q) er spesielt sensitive. Afatinib beholder en signifikant anti-tumor aktivitet i NSCLC-cellelinjer in vitro og/eller i tumormodeller in vivo aktivert av mutante EGFR-isoformer, som er resistente mot de reversible EGFR-hemmerne erlotinib og gefitinib. **Absorpsjon:** Maks. plasmakonsentrasjon nås etter ca. 2-5 timer. Steady state nås i løpet av 8 dager med gjentatt dosering. Systemisk eksponering reduseres med opptil 50% når gitt samtidig med et fettrikt måltid sammenlignet med fastende. **Proteinbinding:** Ca. 95% bindes til humane plasmaproteiner in vitro, både på en ikke-kovalent og kovalent måte. **Halveringstid:** Effektiv t1/2 ca. 37 timer. Etter behandling >6 måneder er terminal t1/2 344 timer. **Metabolisme:** Enzymkatalyserte metabolske reaksjoner spiller svært liten rolle for afatinib in vivo. Kovalente addukter til proteiner var hovedmengden av sirkulerende metabolitter av afatinib. **Utskillelse:** Hovedsakelig via feces (85,4% i feces og 4,3% i urin etter administrering av mikstur med 15 mg afatinib). Modersubstansen afatinib utgjorde 88% av gjenfunnet dose.

Sist endret: 21.12.2015 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV: 19.11.2015

Giotrif, TABLETTER, filmdrasjerte:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris (kr)	R.gr.	Refusjon
20 mg	28 stk. (endose)	174935	19367,70	C	L01XE13_1
30 mg	28 stk. (endose)	122471	19367,70	C	L01XE13_1
40 mg	28 stk. (endose)	571285	19367,70	C	L01XE13_1
50 mg	28 stk. (endose)	073682	19367,70	C	L01XE13_1

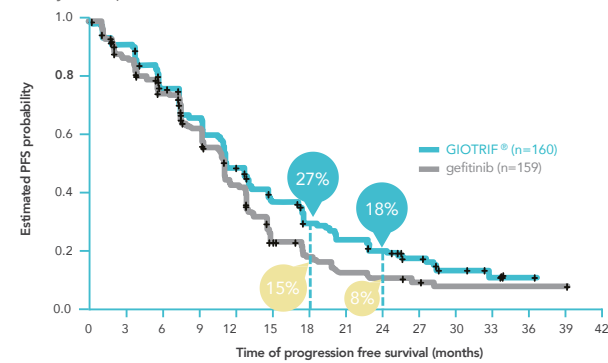
Andre generasjons EGFR-TKI til 1. linje behandling

Giotrif-den irreversible ErbB-familie blokkeren for NSCLC pasienter med aktiverende EGFR-mutasjoner i 1.linje



LUX-Lung 7 PFS

by Independent Review (common mutations)¹



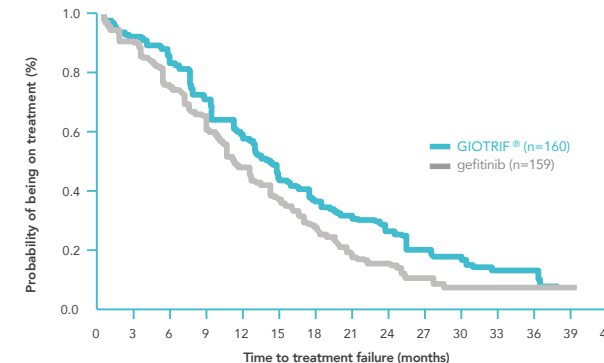
Median PFS for Giotrif® was 11.0 months vs 10.9 months for gefitinib **HR = 0.73**
(95% CI, 0.57-0.95) P<0.017

- 27% reduksjon i risikoen for tilbakefall og risikoen for behandlingssvikt sammenliknet med Iressa¹.

- Flere pasienter som får Giotrif versus Iressa er uten progresjon av sykdommen 18 og 24 måneder etter behandlingstart (henholdsvis 27% vs 15% og 18% vs 8%)¹.

LUX-Lung 7 Time to Treatment Failure

(common mutations)¹



Median TTF for Giotrif® was 13.7 months vs 11.5 months for gefitinib **HR = 0.73**
(95% CI, 0.58-0.92) P<0.0073

- De hyppigste bivirkningene til Giotrif er diaré og hudrelaterte bivirkninger samt stomatitt og paronyki.² Antallet pasienter som måtte avslutte behandlingen pga bivirkninger var den samme for både Giotrif og Iressa (6%).¹

Giotrif (Afatinib) som monoterapi for behandling av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) TKI-naive voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktivert EGFR-mutasjon(er).

Refereanser

1. K. Park, E.-H. Tan, K. O'Byrne et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial Lancet Oncol 2016, published in Lancet Oncol 2016;17:577-589
2. Giotrif SPC (31.03.2016, avsnitt 4.1 og 5.1).

Intervju med Jan Boris Stene

– onkolog og krimforfatter

Onkolog Jan Boris Stene ved Kreftklinikken, St. Olavs Hospital, debuterte som krimforfatter i fjor med boka «Nådegiveren», utgitt på forlaget Vigmostad og Bjørke. I og med at det ikke er hverdagskost at onkologer skriver krimbøker, ble redaksjonen i Onkonytt nysgjerrig på hvem denne Jan Boris Stene er.

Av Eva Hofslie

Hva er din bakgrunn i medisinen/onkologien?

– Jeg studerte ved Det medisinske fakultet i Trondheim fra 1997 til 2003, og hadde deretter turnustjeneste ved Kristiansund sykehus og Sunndal Medisinske Senter. Jeg begynte å jobbe ved kreftklinikken i Trondheim etter endt turnus, i 2005, og har siden vært der. I det daglige jobber jeg hovedsakelig med stråleterapi.

Hvilken musikk bærer du på?

– Det går mye i klassisk musikk, underholdningsmusikk fra mellomkrigstiden og janitsjarmusikk. Jeg er tidligere korpsmusiker.

Hva handler «Nådegiveren» om?

– «Nådegiveren» er en kriminalroman der handlingen er lagt til Trondheim anno 1916. Bakteppet er første verdenskrig og et Trondheim preget av dyrtid, jobbetid, aksjespekulasjon og spionasje. Bylegen Wilberg, fortelleren i historien, blir vitne til mordet på byens tyske konsul, og innleder sin egen private etterforskning. Han blir kjent med Astor Falkener, professor i uorganisk kjemi ved det nyopprettede NTH, som på si er privatdetektiv og trår til når trondhjems politiet står fast. På ekte mesterdetektivs vis nøster de to iherdig trådene til gåten er løst.

Hvorfor en lege som forteller?

– Det var veldig naturlig, i og med at jeg selv er lege. Det er enklere for meg å identifisere meg med en lege enn for eksempel en politimann. Og så er det noen andre fordeler, som at en lege naturlig kommer i kontakt med døde mennesker, også de som er tatt av dage. Jeg hadde også lyst til å skildre hvordan en lege jobbet for hundre år siden, og tenker nok å ha en sak der legemiljøet i Trondheim er sentralt og kanskje gamle Trondhjem sykehus er åstedet.

Hvordan har boken blitt mottatt?

Bra, tror jeg, uten at jeg har så mye å sammenlikne med. Men boken er i hvert fall trykt i nytt opplag, og fått mange fine omtaler og anmeldelser. Jeg er fornøyd.

Hvordan fikk du ideen til boken?

– Den oppsto i forbindelse med leggingen av vår eldste sønn. For å få ham til å sove om kveldene måtte vi ligge ved siden av ham opptil en time hver kveld. Og det var der, i mørket, at ideen tok form. Og så skrev jeg det hele ned etter at han hadde sovnet.

Du har fire barn i barnebagedalder og jobber som onkolog.

Hvordan får du tid til å skrive?

– Selve skrivingen foregår om kveldene, etter at barna er lagt. Det blir i beste fall to-tre timer hver kveld, men det fungerer om man er noenlunde strukturert. Men jeg grubler jo på mordmetoder, åsted og gjerningspersoner dagen lang; i bilen, på kontoret, mens jeg tegner målvolum på stråleterapien. Jeg har heldigvis en brukbar simultankapasitet.

Når oppstod interessen for å skrive?

– Den kom allerede på barneskolen - jeg likte å skrive historier allerede da. Interessen for krim kom på ungdomsskolen, etter at jeg hadde lest mine første Agatha Christie-romaner. Da var jeg solgt.

Hvilke ambisjoner har du for fremtiden?

– Jeg håper at jeg kan få skrive på mine Falkener og Wilberg-mysterier – jeg har nemlig utallige plott på lager som bare venter på å



«Nådegiveren» er en kriminalroman der handlingen er lagt til Trondheim anno 1916.



Omslaget på boka «Nådegiveren».

bli skrevet ned. Jeg har ikke noe uttalt ønske om å bli heltidsforfatter – de færreste oppnår det, men jeg håper at jeg delvis kan leve av skrivingen.

Hva er det viktigste for deg med skrivingen, og hva vil du med den?

– Skrivingen er en hobby – et avbrekk fra jobben og hverdagen. Der andre trener, strikker eller går på dansekurs, skriver jeg. Skrivingen gir meg overskudd, og arbeidet med bøkene har aldri vært en belastning. Det har bare vært utrolig morsomt. «Nådegiveren» er først og fremst en kriminalroman der hovedmålet er å underholde – gi leseren en god historie. Leseren skal, om han er smart nok og har plukket opp alle spor underveis, kunne være i stand til å løse mysteriet før detektiven. Og i så måte er «Nådegiveren» en klassisk «Whodunnit» a la Agatha Christie. Men jeg legger like mye arbeid i det historiske bakteppet: bygningene, gatene, klesdraktene, etiketten, de historiske hendelsene. Det er viktig for meg at dette er historisk korrekt. Leseren skal føle at han trer inn i Trondhjem anno 1916.

Hvem er dine forfatterforbilder?

– Agatha Christie og Arthur Conan Doyle er nok de som har hatt størst innflytelse på min skriving, den første gjennom sine elegante og fascinerende plott og Doyle gjennom konstellasjonen Holmes/Watson. Men også våre egne Stein Riverton (Sven Elvestad) og Bernhard Borge (Andre Bjerke), gjennom evnen til henholdsvis å mane frem snikende uhygge og skrive elegant, vittig og ironisk.

Yndlingsbok?

– Jeg må nok nevne to bøker som har skilt seg ut for meg, og gitt meg skjellsettende leseopplevelser i ungdommen: «Ti små negerbarn» av Agatha Christie og «Hunden fra Baskerville» av Arthur Conan Doyle. Skulle veldig gjerne ha vært den som kom på de to historiene selv.

Hvor ser du deg selv om 10 år?

– Som merittert tenåringspappa og krimonkolog.

Onkolog Jan Boris Stene ved Kreftklinikken, St. Olavs Hospital. Debuterte som krimforfatter i fjor med boka «Nådegiveren».

Opdivo, «Bristol-Myers Squibb»
Antineoplastisk middel. ATC-nr.: L01X C17 C ▼

KONSENTRAT TIL INFUSJONS/VÆSKE, oppløsning 10 mg/ml: 1 ml *inneh.:* Nivolumab 10 mg, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, mannitol, dietylenetriaminpentaeddisyre, polysorbat 80, natriumhydroksid/saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Melanom: Monoterapi til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne. *Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):* Til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi hos voksne. Nyrecellekarsinom (RCC): Monoterapi til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

Dosering: Behandling må initieres og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling. Pasienten må utleveres pasientkort og informeres om risiko ved bruk. Anbefalt dose er 3 mg/kg i.v. i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan doseutsettelse eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser:

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsendringer
Pneumonitt	Grad 2	Utsett inntil symptomene går tilbake, radiografiske unormaliteter bedres og behandling med kortikosteroider er fullført.
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent.
Diaré eller kolitt	Grad 2 eller 3	Utsett inntil symptomene går tilbake og ev. behandling med kortikosteroider er fullført.
	Grad 4	Seponer permanent.
Hepatitt	Grad 2 (økt ASAT, ALAT eller totalbilirubin)	Utsett inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og ev. behandling med kortikosteroider er fullført.
	Grad 3 eller 4 (økt ASAT, ALAT eller totalbilirubin)	Seponer permanent.
Nefritt og nyresykdom	Grad 2 eller 3 (økt kreatinin)	Utsett inntil kreatinin går tilbake til baseline og ev. behandling med kortikosteroider er fullført.
	Grad 4 (økt kreatinin)	Seponer permanent.
Endokrinopati	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypotyreoidisme, hypertyreoidisme, hypofysitt Grad 2 binyreinsuffisiens Grad 3 diabetes	Utsett inntil symptomene går tilbake og ev. be-handling med kortikosteroider (ved symptomer på akutt inflammasjon) er fullført. Ved hormonsubstitusjonsbehandling bør behandling med Opdivo opprettholdes ved symptomfrihet.
	Grad 4 hypotyreoidisme Grad 4 hypertyreoidisme Grad 4 hypofysitt Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens Grad 4 diabetes	Seponer permanent.
Utslett	Grad 3	Utsett inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført.
	Grad 4	Seponer permanent.

Opdivo skal også seponeres permanent ved grad 2 eller 3 immunrelaterte bivirkninger som vedvarer til tross for behandlingsendringer, eller når kortikosteroiddosen ikke kan reduseres til 10 mg prednisolon eller tilsv. pr. dag. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Unødvendig med dosejustering ved lett nedsatt leverfunksjon. Data ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner. Administres med forsiktighet ved moderat (totalbilirubin >1,5 × til 3 × øvre normalverdi (ULN) og enhver ASAT-verdi) eller alvorlig (totalbilirubin >3 × ULN og enhver ASAT-verdi) nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Unødvendig med dosejustering ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner. **Barn og ungdom:** Ingen tilgjengelige data. **Eldre (≥65 år):** Dosejustering unødvendig. Ikke-småcellet lungekreft: Data fra pasienter ≥75 år er for begrensede til å trekke konklusjoner. Ikke-småcellet lungekreft: Pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus score på ≥2 ble ekskludert fra de kliniske studiene på NSCLC (se SPC). **Tilberedning/Håndtering:** Tilberedning av infusjonsvæske, se SPC. Ubrukt infusjonsvæske skal ikke oppbevares til senere bruk. Ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres iht. lokale krav. Administrering: Til i.v. bruk. Infusjonen må administreres gjennom et inline, steril, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding, med porestørrelse 0,21,2 µm. Skal ikke administreres som hurtig i.v. injeksjon eller bolusinjeksjon. Den totale dosen som kreves kan infunderes direkte som en 10 mg/ml oppløsning eller kan fortynnes til 1 mg/ml, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5%) injeksjonsvæske.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Assosiert med immunrelaterte bivirkninger. Pasienten bør overvåkes kontinuerlig (og i minst 5 måneder etter siste dose), da en bivirkning kan oppstå når som helst under eller etter seponering av behandling. Ved mistenkte immunrelaterte bivirkninger bør tilstrekkelig evaluering gjøres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør nivolumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Hvis det brukes immunsuppresjon med kortikosteroider til behandling av en bivirkning og denne er bedret, bør en nedtrapping på minst 1 måneds varighet igangsettes. Immunsuppressiv behandling uten kortikosteroider bør legges til ved en forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider. Nivolumab bør ikke gjenopptas mens pasienten får immunsuppressive doser med kortikosteroider eller annen immunsuppressiv behandling. Profylaktiske antibiotika bør benyttes for å forebygge opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får immunsuppressiv behandling. Nivolumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved

enhver livstruende immunrelatert bivirkning. Melanompasienter med raskt progredierende sykdom: Vurder den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med raskt progredierende sykdom. Bruk ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepi-telkarsinom: Legen bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaksel. Faktorer assosiert med tidlig død var dårligere prognostiske faktorer og/eller mer aggressiv sykdom, kombinert med lav eller ingen PD-L1-ekspressjon i tumor. Immunrelatert pneumonitt: Alvorlig pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, inkl. fatale hendelser, er observert. Pasienten skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt slik som radiografiske endringer, dyspné og hypoksi. Immunrelatert kolitt: Alvorlig diaré eller kolitt er observert. Pasienten skal overvåkes for diaré og tilleggs-symptomer fra kolitt, slik som abdominalsmerter og slim eller blod i avføring. Immunrelatert hepatitt: Alvorlig hepatitt er observert. Pasienten skal overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt, slik som økning i transaminaser og totalbilirubin. Immunrelatert nefritt eller nyresykdom: Alvorlig nefritt eller nyresykdom er observert. Pasienten skal overvåkes for tegn og symptomer på nefritt og nyresykdom. De fleste pasientene har asymptomatiske økninger i serumkreatinin. Immunrelaterte endokrinopatii: Alvorlige endokrinopatii, inkl. hypotyreoidisme, hypertyreoidisme, binyreinsuffisiens, hypofysitt, diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose er observert. Pasienten bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopatii og for endringer i thyreoideafunksjon (ved oppstart av behandling, periodisk under behandling, og som indisert basert på klinisk evaluering). Pasienten kan oppleve fatigue, hodepine, endringer i mental status, magesmerter, uvanlig avføringsmønster og hypotensjon, eller uspesifikke symptomer som kan ligne andre årsaker, som f.eks. hjernemetastaser eller underliggende sykdom. Med mindre alternativ etiologi er identifisert, bør dette anses som immunrelatert. Immunrelatert utslett: Alvorlig utslett, som kan være immunrelatert, er observert, se Dosering. Sjeldne tilfeller av toksisk epidermal nekrolyse (TEN), noen med dødelig utfall, er observert. Dersom symptomer eller tegn på Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller TEN oppstår, bør behandlingen seponeres og pasienten henvises til et spesialisenter for utredning og behandling. Ved SJS eller TEN anbefales permanent seponering av nivolumab. Forsiktighet bør utvises hos pasient med tidligere alvorlig eller livstruende hudbivirkning, tidligere behandlet med andre immunstimulerende kreftlegemidler. Infusjonsreaksjoner: Alvorlige infusjonsreaksjoner er rapportert. Ved alvorlig eller livstruende infusjonreaksjon skal infusjonen avsluttes og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Pasienter med milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan få nivolumab med tett oppfølging. Spesielle populasjoner: Melanom: Pga. manglende data bør forsiktighet utvises hos pasienter med funksjonsscore ≥2 ved baseline, aktive hjernemetastaser, okulært melanom, autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom og pasienter som mottatt systemiske immunsuppressiver før inklusjon. Nyrecellekarsinom: Pga. manglende data bør forsiktighet utvises hos pasienter med tidligere eller samtidige hjernemetastaser, aktiv autoimmune sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon. Hjelpstoffer: Inneholder 2,5 mg/ml natrium, noe som bør tas i betraktning ved natriumkontrollert diett. Sikkerhetsinformasjon: Alle som forskriver Opdivo skal være kjent med spesiell sikkerhetsinformasjon for leger og retningslinjer for behandling. Risiko av behandling må diskuteres med pasient. Bilkjøring og betjening av maskiner: Pasienten bør tilrådes å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner pga. potensielle bivirkninger, som fatigue, til reaksjonen på preparatet er kjent.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Farmakokinetiske interaksjonsstudier er ikke utført. Pga. potensiell innvirkning på farmakodynamisk aktivitet, bør det unngås å bruke systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiver før oppstart av nivolumab. Bruk av systemiske immunsuppressiver etter oppstart av nivolumabbehandling, synes ikke å motvirke responsen på nivolumab.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Ingen data. Studier i dyr har vist embryoføtal toksisitet. Humant IgG4 krysser placenta. Nivolumab er et IgG4 og har derfor potensielle til å overføres fra mor til foster. Nivolumab anbefales ikke under graviditet eller til kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon i minst 5 måneder etter siste dose. Amming: Det er ukjent om nivolumab utskilles i morsmelk. Antistoffer utskilles i morsmelk, og risiko for nyfødt barn/spedbarn kan ikke utelukkes. Fertilitet: Data mangler.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hud: Utslett, kløe. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Undersøkelser: Økt ASAT, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase, økt lipase, økt amylase, hypokalsemi, økt kreatinin, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi, hyperkalsemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hyponatremi. Øvrige: Fatigue. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Endokrine: Hypotyreoidisme, hypertyreoidisme, hyperglykemi. Gastrointestinale: Kolitt, stomatitt, oppkast, abdominalsmerter, forstoppelse, munntørhet. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Vitiligo, tørr hud, erytem, alopeci. Immunsystemet: Infusjonsrelatert reaksjon, hypersensitivitet. Infeksjoner: Infeksjon i øvre luftveier. Luftveier: Pneumonitt, dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Muskel- og skjelettsmerter, artralgi. Nevrologiske: Perifer nevropati, hodepine, svimmelhet. Undersøkelser: Økt lipase, økt amylase, nøytropeni, redusert absolutt nøytrofiltall, hy-permagnesemi, hypernatremi. Øye: Tåkesyn, tørre øyne. Øvrige: Pyreksi, ødem, inkl. perifert ødem. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymf: Eosinofili. Endokrine: Binyreinsuffisi-ens, hypopituitarisme, hypofysitt, tyreoiditt, diabetisk ketoacidose. Gastrointestinale: Pankreatitt. Hjerne/kar: Takykardi, vaskulitt. Hud: Erythema multiforme, psoriasis, rosacea, urticaria. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Infeksjoner: Bronkitt, pneumoni. Lever/galle: Hepatitt, hyperbilirubinemi. Luftveier: Pleural effusjon. Muskel-skjelettsystemet: Revmatisk polymyalgi. Nyre/urinveier: Tubulær interstitiell nefritt, nyresvikt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, metabolsk acidose. Øye: Uveitt. Øvrige: Smerter, brystsmarter. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Endokrine: Diabetes mellitus. Gastrointestinale: Gastritt, sår på tolvfingertarmen. Hjerne/kar: Arytmi, inkl. ventrikulær arytmi, atrieflimmer. Hud: Toksisk epidermal nekrolyse. Lever/galle: Kolestase. Luftveier: Lungeinfiltrasjon. Muskel-skjelettsystemet: Myopati. Nevrologiske: Guillain Barrés syndrom, demyelinisering, myastenisk syndrom, autoimmune nevropati, inkl. paresi i ansiktsnerve og 6. hjernenerve, polynevropati. Øvrige: Histocytisk nekrotiserende lymfadenitt (Kikuchi lymfadenitt).

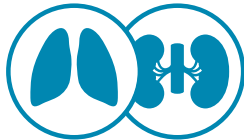
Overdosering/Forgiftning: Ingen tilfeller av overdose er rapportert. Behandling: Pasienten overvåkes nøye mht. bivirkninger, og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes øyeblikkelig. Se Giftinformasjonens anbefalinger for monoklonale antistoffer L01X C.

Egenskaper: Klassifisering: Humant IgG4, monoklonalt antistoff (HuMAb), fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi. Virkningsmekanisme: Bindes til programmert celledød 1 (PD 1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD L1 og PD L2. Binding av PD L1 og PD L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T cellerespons, inkl. antitumorrespons, ved å blokkere binding av ligandene til PD-1-reseptoren. Halveringstid: Ved doser på 3 mg/kg er terminal t1/2 ved steady state 26,7 dager.

Oppbevaring og holdbarhet: Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, som bør være <24 timer ved 2-8°C, beskyttet fra lys, og <4 timer ved romtemperatur, med mindre fortykning er utført under aseptiske forhold.

Pakninger og priser: 4 ml (hettegl.) kr 6626.90. 10 ml (hettegl.) kr 16499.60.
Sist endret: 11.04.2016

1506N016PRO5013-01



To nye godkjente indikasjoner

OPDIVO®
(nivolumab) ▼

To nye godkjente indikasjoner for OPDIVO® (nivolumab)*

■ Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

OPDIVO® er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi hos voksne¹

■ Nyrecellekarsinom (RCC)

OPDIVO® som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne¹

I tillegg er OPDIVO® (nivolumab) tidligere godkjent som monoterapi til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.¹

OPDIVO® er assosiert med immunrelaterte bivirkninger. Disse inkluderer immunrelatert pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt, nedsatt nyrefunksjon, endokrinopati, utslett og andre bivirkninger. For pasienter med NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom bør legen ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Se SPC for fullstendig sikkerhetsinformasjon.



Bristol-Myers Squibb

www.opdivo.no www.immunonkologi.no

*Behandlingen er foreløpig kun godkjent av Beslutningsforum for behandling av malignt melanom

Referanser.

1. OPDIVO SPC, kap. 4.1 og 4.4, april 2016

▼ Dette legemidlet er under særlig overvåking for raskt å kunne identifisere ny bivirkningsinformasjon. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.



Bristol-Myers Squibb

www.opdivo.no www.immunonkologi.no

OPDIVO®
(nivolumab)

Leger må få være med å utforme it-løsningene de skal bruke

Det er bra at leger sier fra om verktøy som ikke fungerer og som gjør arbeidsdagen vanskeligere, men vår erfaring er at det er enda viktigere å gi leger mulighet til å være med å utforme systemene.

Av Tomas Nordheim Alme, medisinsk direktør og produktsjef i DIPS ASA. tna@dips.no



Tomas Nordheim Alme, er medisinsk direktør og produktsjef i DIPS ASA. Han er en av syv leger ansatt i helseteknologiskapet som skal sørge for at utviklingen foregår på sluttbrukernes premisser. DIPS Arena er neste generasjon system for elektronisk pasientjournal og skal erstatte DIPS Classic.

Mot slutten forrige århundre vaket jeg rundt i akuttmottaket på Ullevål, på jakt etter pasienter jeg kunne gjøre journalopptak på. Det var mye som var nytt og overraskende, men én ting jeg særlig bet meg merke i, var at alt var papirbasert. Store, fillete papirjournaler med gummistrikk rundt ble hentet, mistet, funnet og ikke minst båret rundt slik at legene kunne sette seg inn i

pasientenes sykehistorie. Dette var i internettets sene barndom, mobiltelefoner ble brukt til å ringe med, trådløst nettverk var for veldig spesielt interesserte og det gikk fremdeles an å leve av å selge leksikon.

Utviklingen siden den gang har vært rivende. Forbrukerelektronikken og nettbaserte tjenester gir oss tilgang til kunnskap og innsikt som vi raskt har vendt oss til, men IT-systemene vi bruker i klinikken har ikke i samme grad hengt med i svingene. Det som var nytt og moderne rundt årtusenskiftet fremstår nå som gammeldags og tungvint. Behovene har endret seg, og ikke minst har kravene til dokumentasjon og rapportering til ulike registre økt drastisk.

I 2011 fikk jeg, etter å ha jobbet med helse-it «på si» i mange år, utfordringene fra journalleverandøren DIPS om å lede utviklingen av neste generasjons journalsystem, DIPS Arena, et system som spesielt skulle forbedre it-støtten for legene. Gjennom jobben har jeg fått enda større innsikt i de utfordringene som leger møter med gamle it-system. For å kunne lage et system som bedre understøtter legers behov, har vi de siste årene ansatt leger fra ulike spesialiteter hos oss. For tiden er vi syv leger i hel- og deltidstillinger som jobber med å lage et helhetlig og smart journalsystem. Samtidig fortsetter vi å hente tilbakemeldinger fra kolleger i klinikken i alle landsdeler.

Sentralt i mange tilbakemeldinger er at systemene i alt for liten grad gir noe tilbake i form av forenkling av arbeidsoppgaver for klinikerne. Da papirjournalen ble fjernet på 2000-tallet, skapte det store forenklinger og kvalitetsforbedringer, ikke minst ved at



Legene i DIPS samarbeider tett for å utvikle et nytt elektronisk journalsystem i verdensklasse, f.v: Anca Heyd, Spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp, Arne Sæter, Lege i spesialisering i øyesykdommer, Tomas Alme, Lege/ Medisinsk direktør, Hege Tho Stokstad, Lege i spesialisering i nyresykdommer. Leger f.v i tv-skjermen: Magne Rekdal, Hilde Hollås, Spesialist i indremedisin og blodsykdommer og Realf Ording Helgesen, Allmennlege. Legene i DIPS samarbeider tett for å utvikle et nytt elektronisk journalsystem i verdensklasse, f.v: Anca Heyd, Spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp, Arne Sæter, Lege i spesialisering i øyesykdommer, Tomas Alme, Lege/ Medisinsk direktør, Hege Tho Stokstad, Lege i spesialisering i nyresykdommer. Leger f.v i tv-skjermen: Magne Rekdal, Hilde Hollås, Spesialist i indremedisin og blodsykdommer og Realf Ording Helgesen, Allmennlege.

klinikerne fikk bedre tilgjengelighet til informasjonen. Men mange oppgaver ble ikke forenklet og nye har kommet til. En kirurg som fjerner en kreftsvulst hos en pasient må både skrive operasjonsbeskrivelse, rapportere diagnose- og prosedyrekoder, rapportere kreftpakkestatus og sende melding til Kreftregisteret som fire ulike arbeidsoppgaver. Mye av informasjonen går igjen i alle disse registreringene, men fordi behovet er definert av ulike «bestillere» må legen gjøre den samme jobben flere ganger, en jobb som i stor grad kunne vært forenklet av it-systemet.

Mange leger river seg i håret over tiden de må bruke på å samle strukturerte pasientopplysninger som både kan brukes som dokumentasjon og som grunnlag for forsknings- og kvalitetsarbeid. Med DIPS Arena vil helsepersonell få mulighet til å definere sin egen mal for dokumentasjon som kan inneholde både strukturert og ustrukturert informasjon, med automatiske beregninger og gjenbruk av informasjon. Skjema kan fylles ut både av helsepersonell, eller av pasienten selv. Informasjonen kan enkelt eksporteres til kvalitetsregister eller statistikkprogram. Bare på det ene lille grepet vil helsepersonell spare mye tid.

Mange vil si at dette er på høy tid – og jeg er den første til å være enig. Da jeg tok på meg oppdraget i 2011 tenkte jeg at mye ville være gjort på to år. Det var en feilvurdering. Omfanget av krav til denne typen systemer, både på sikkerhet og funksjonalitet, er større enn jeg kunne klare å forestille meg. Nå i 2016 kommer vi i mål. Det innebærer at det starter noen nye løp for alle de som skal bruke systemene. Selv om DIPS Arena vil komme med mye god funksjonalitet ut av boksen, er det nettopp muligheten til å tilpasse funksjonaliteten til de konkrete behovene på den enkelte seksjon eller avdeling som virkelig vil gjøre veg i vellingen. Med DIPS Arena får klinikere tilbake makt til å påvirke hvordan systemene best kan støtte opp under pasientbehandlingen – ikke omvendt. Jeg er sikker på at det er en god ting.

Vi får stadig hyggelige henvendelser fra klinikere som har innspill til hvordan funksjonalitet kan utformes. Slike innspill setter vi stor pris på og de er med å utforme det endelige produktet. Send gjerne e-post til tna@dips.no

B ØKONOMI
ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo



NORGE P.P. PORTO BETALT

Vectibix[®]

panitumumab

AMGEN[®]

Postboks 1532 Vikta, 0117 Oslo
Tlf.: 23 30 80 00 Faks: 23 30 80 01
www.amgen.no