i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

SÅ KAN PATIENTER BLI EN BRANDFACKLA FÖR BÄTTRE VÅRD

Nya hoppfulla sätt att angripa trippelnegativ
BRÖSTCANCER

Hormonbehandling ger olika långt skydd

MEDFÖDDA HJÄRTFEL ÖKAR CANCERRISKEN

HEMATOLOGI: *Fyllig information från expertmöte*

Ny rapport om blodcancervården

nr 6-19

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR VÅR STYRKA

Indikation:

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;
- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

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

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

- Två stora pivotala kliniska studier [1-10]
- Supporterande Real World Data från >225 000 patienter [11, 12]
- Endast ett monitoreringskrav [1]
- Dosering en kapsel, en gång dagligen [1]

Referenser: 1. IBRANCE SmPC. **2.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Accessed Mar 2018. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Rugo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm. Accessed Aug 2018. **12.** Ibrance data on file

Ibrance® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2019-07**.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-IBR-SWE-0294, Okt-2019

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

Pfizer Oncology

redaktörens rader

Brandfacklor för bättre cancervård

Välkommen till årets sista upplaga av Onkologi i Sverige!

Numera är patientorganisationer en självklar och inflytelserik del av sjukvården. Barbro Sjölander, som du ser på omslaget, är ordförande i Nätverket mot Gynekologisk Cancer och tycker att patientorganisationer borde ses som en tillgång för både vård och forskning. Henrik Falconer, Patientflödeschef Gynekologisk Cancer på NKS, ser också patientföreträdarna som viktiga medspelare när det gäller att tillvarata patienternas synpunkter. I reportaget om det livsviktiga samarbetet mellan sjukvården och patientorganisationerna möter du också Belinda Haraldsson, ordförande för Gyncancerförbundet (tidigare Gynsam) och professor Christer Borgfeldt i Lund. Han betecknar patientrepresentanterna som brandfacklor för ökade resurser och bättre vård. Läs mer på sidan 44!

På sidan 66 beskriver Johan Staaf vid Lunds universitet varför helgenomsekvensering ska ses som en framtida betydande teknik när det gäller analys av bröstcancer. Tekniken kan förutsäga prognosen för en patients cancer och sådan patientspecifik diagnostik är särskilt värdefull vid aggressiva tumörformer, exempelvis trippelnegativ bröstcancer. En annan ny möjlighet vid bröstcancer presenteras på sidan 50. Det handlar om hur nya beräkningsmodeller skulle kunna minska antalet lymfkörteloperationer.

Risken för cancer hos barn och unga vuxna med medfödda hjärtfel är mer än dubbelt så hög jämfört med kontroller utan hjärtfel. Samtidigt är den absoluta risken låg. En ny studie från Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som fått en hel del uppmärksamhet, sammanfattas av Christina Karazisi, Mikael Dellborg och Zacharias Mandalenaki på sidorna 56–59.

I det här numret finner du också två omfattande referat om senaste nytt på det hematologiska området. På sidorna 18–33 sammanfattar Anders Nystrand, läkare och medicinsk skribent, föreläsningarna under Karolinska Hematology Seminar, och på sidan 76 inleder Anna-Maria Bergbrant Wik, specialist i internmedicin och ST-läkare i hematologi, ett ambitiöst referat av Fortbildningsdagarna som i år arrangerades i Varberg.

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

Med hopp om intressant och givande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd

Ulla Olsson Strömberg
Docent och överläkare i hematologi, medicinskt ledningsansvarig vid KFUE, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

Elisabet Lidbrink
Överläkare Radiumhemmet, Karolinska Universitets-sjukhuset

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

Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare Verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

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

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.

Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 6 100 exemplar

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

SOM FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/DÅLIG PROGNOS

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

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

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

Nationellt vårdprogram för njurcancer rekommenderar:

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

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer*: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 21 Okt 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:**

- Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi.**Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé:17-Okt-2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se AUGUSTI 2019 1506SE1905203

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

innehåll

Blodcancervård

Ny rapport visar vägen 14
Elin Sporrong

Läkemedelsutveckling

Fyllig rapport från ASCO-19 34
Arne Östman, Monika Ehnman

Bröstcancer

Nya sätt angripa trippelnegativ BC 66
Johan Staaf

Viktigt samarbete

Patienternas strategi för att få bättre vård 44
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Hematologi

Rapport från expertmöte 18
Anders Nystrand

RCC i samverkan

Lyssnar vården på patientens signaler? 40
Camilla Agdler m fl

Hormonbehandling

Vid spridd bröstcancer – ger olika långt skydd 60
Linda Lindström

Lymfkörteloperationer

Nya modeller kan minska ingreppen 50
Looket Dihge m fl

Ny forskning

Medfödda hjärtfel ökar cancerrisken 56
Christina Karazisi m fl

Hematologi

Gediget program på Fortbildningsdagarna 76
Anna-Maria Bergbrant Wik

Utbildning

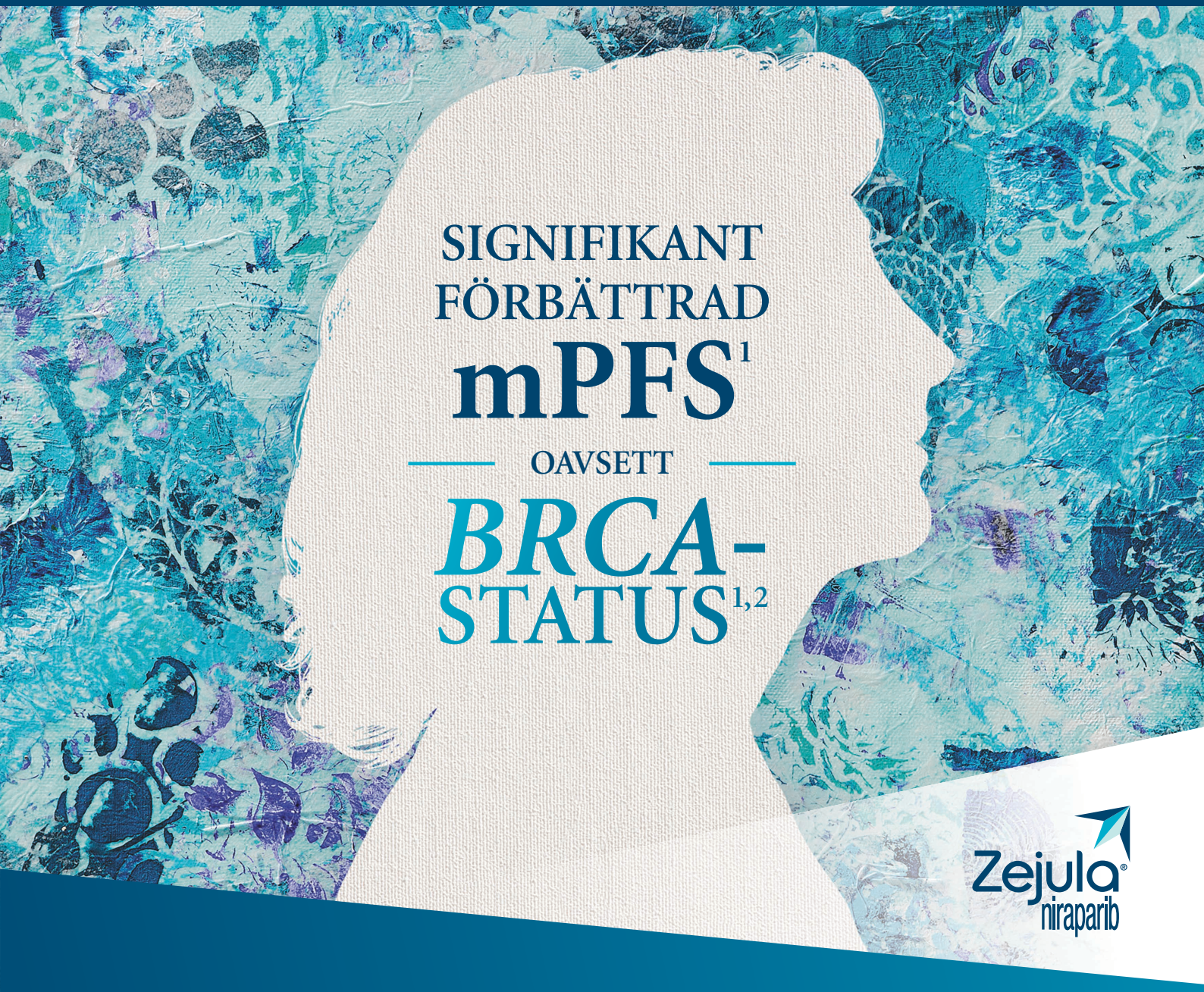
Nordic Hematology Debate 86

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Ingår i läkemedelsförmånen



Förlänger den progressionsfria överlevnaden vid ovarialcancer* jämfört med placebo[1]

Per oral dosering, en gång dagligen[1]

*Zejula har indikation som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserade cytostatika.

Subventioneras endast som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserade cytostatika.

1. ZEJULA produktresumé, www.fass.se, 2019-06.
2. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-64. Supplementary Appendix.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Zejula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F. ATC-kod: L01XX54 Övriga antineoplastiska medel
Indikation: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial, ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserad cytostatika. **Varningar och försiktighet:** Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de nästföljande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. Zejula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. Zejula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

MAH: TESARO Bio Netherlands B.V. Joop Geesinkweg 901, 1114 AB, Amsterdam-Duivendrecht, Nederländerna Kontakt: Tesaro Bio Sweden AB, c/o BDO Mälardalen AB, Box 24193, 104 51 Stockholm, Telefon: 08-506 196 78, E-post: contact-ukinor@tesarobio.com. Förkortad produktinformation. För mer information samt pris, se www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén 2019-06.

Om du vill rapportera biverkningar på vårt läkemedel kan du kontakta oss på följande sätt: e-post: contact-ukinor@tesarobio.com Telefon: +46(0)850 619 678

Tesaro Bio Sweden AB
c/o BDO Malardalen AB, Skatt
Box 24193
104 51 Stockholm

gsk | TESARO®
A GSK company

Nollvision cancer

Innovationsmiljö får Vinnovafinansiering

SKL har tillsammans med en grupp företag och organisationer beviljats finansiering från Vinnova för att starta en gemensam innovationsmiljö. Med visionen att eliminera cancer som dödsorsak och omvandla cancer till en botbar eller kronisk sjukdom, ska innovationsmiljön bidra till att Sverige blir ledande på förebyggande arbete, upptäckt, diagnostik, behandling och organisation för patientcentrerad uppföljning.

Bakom initiativet och ansökan står SKL, AstraZeneca, Centigo, Elekta, och Handelshögskolan i Stockholm Executive Education. Hans Hägglund, nationell cancersamordnare vid SKL och ordförande för RCC i samverkan, som är initiativtagare till samarbetet, är mycket glad över att ”Nollvision cancer” är en av de fem visionsdrivna innovationsmiljöer Vinnova valde att satsa på för att möta viktiga utmaningar inom hälsa.

– ”Nollvision cancer” ska bli en nationell kontaktpunkt för att göra det enklare för vårdprofessionen, akademin, näringslivet och patientföreningarna att samverka för att lösa komplexa systemutmaningar. En lång rad aktörer har vittnat om att de saknar plattformar och samverkansytor både för att utbyta kunskap och erfarenheter mellan discipliner och för att kunna testa nya lösningar, säger Hans Hägglund.

Innovationsmiljöns arbete kommer inledningsvis att fokusera på lungcancer, den cancerdiagnos som har högst dödlighet. I Sverige skördar sjukdomen varje år ungefär 3 800 liv. För att lungcancer ska kunna elimineras som dödsorsak krävs utveckling och innovation på flera av de områden som ska belysas inom miljöns arbete; prevention, tidig upptäckt och diagnos, behandling, registerforskning, kliniska prövningar, organisation, etik och ekonomi.

Källa: RCC i Samverkan

DiviTum – stark prognostisk markör

DiviTum är en stark prognostisk markör vid operabel bröstcancer. Resultaten kommer att presenteras på San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS, 10–14 december 2019, världens största vetenskapliga kongress med fokus på bröstcancer.

Studien är en retrospektiv analys av serumprover från en randomiserad klinisk studie på 644 kvinnor med operabel bröstcancer (före klimakteriet med HR+ bröstcancer i stadium II-IIIB). Serumprover samlades in pre-operativt på operationsdagen. Efter fem år visade patienter med låga DiviTum-värden före operation (den lägsta kvartilen, <25 procent) en sjukdomsfri överlevnadsgrad på 81 procent mot 58 procent i gruppen med de högsta DiviTum-värdena (> 75 procent).

– Vi är mycket glada över att se dessa nya intressanta resultat. De visar att pre-operativa DiviTum-värden som uppmätts i serum är en stark prognostisk markör vid operabel bröstcancer med potential att identifiera patienter med de mest aggressiva tumörerna för att kunna anpassa deras behandling”, säger studiens ansvarige prövare Dr. Luca Malorni, Prato Hospital, Italien.

DiviTum mäter tymidinkinasaktivitet (TKa), en etablerad markör för tillväxt av cancerceller, men hittills har det funnits begränsade uppgifter om TKas roll som en prognostisk biomarkör vid operabel bröstcancer.

Källa: Biovica

Kombination mot glioblastom

Forskare från Uppsala universitet har identifierat en viss grupp av patienter med elakartade hjärntumörer av formen glioblastom som svarar på en behandling som inriktar sig mot cancergenen MYCN. Forskningsresultaten publiceras i den vetenskapliga tidskriften Cell Death & Disease.

Glioblastom är den vanligaste typen av elakartad hjärntumör hos vuxna. Det finns idag inga effektiva läkemedel som på ett direkt sätt kan hämma MYCN-proteiner trots att de är inblandade i flera vitt skilda cancerformer hos människor. MYCN är ibland överproducerat i en aggressiv cancer av typen glioblastom som är en tumörform med mycket dålig prognos och låg överlevnad. MYCN-proteiner styr cancerns tillväxt genom att först dirigera proteiner som styr cellcykeln att öka celldelningen och sen skruva upp olika förstärkningssignaler av andra gener i cancercellen som gör den ännu farligare.

Forskare vid Uppsala universitet testade om det går att hämma MYCN i celler som odlats från cirka 20 patienter med glioblastom. De använde först en så kallad BET-hämmare som hindrar att MYCN förstärker andra gener i cellen. Den visade sig mycket riktigt hämma MYCN i hjärntumörer som hade höga nivåer av just MYCN-genen där den även förstärkte effekten av det cytostatika man normalt brukar ge till dessa patienter.

BET-hämmaren fungerade bara på tumörer som hade höga nivåer av MYCN så forskarna använde en avancerad dataanalys över cellernas totala genetiska uppsättning för att identifiera en substans som tillsammans med BET-hämmaren borde slå ut alla hjärntumörers tillväxt. Nivåerna av MYCN visade sig korrelera väl med nivåer av ett så kallat Aurorakinas som driver på celldelningen av de flesta typerna av glioblastom, vilket antyder att läkemedel riktade mot detta protein bör vara verksamma på tumörceller från fler patienter.

– Vi upptäckte att specifika hämmare mot Aurorakinaser samverkar med BET-hämmare och tillsammans slår ut dessa hjärntumörer. Kombinationen har hittills fungerat bra på hjärntumörceller från alla patienter som vi har testat, men är mest effektiv på de som producerar höga nivåer av MYCN-protein, säger Fredrik Swartling, docent vid institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet som lett forskningsstudien.

Källa: Uppsala universitet

ORAL BEHANDLING VID RELAPS AV MULTIPELT MYELOM[1]

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA SOM TILLÄGG TILL LENALIDOMID OCH DEXAMETASON[2,3**]

Lägg till NINLARO (ixazomib) för en effektivare oral behandlingsregim[1*]

- **Varaktig effekt** - Signifikant förlängd PFS, även hos högriskpatienter, samt förlängd responsduration.[1,4*#]
- **Tolerabilitet** - Likartad biverkningsfrekvens som placebo för allvarliga biverkningar.[4*]
- **Enkelhet** - En oral kapsel som kan tas hemma.[1]

NINLARO®
ixazomib kapslar

***NINLARO + lenalidomid + dexametason vs placebo + lenalidomid + dexametason ** För patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom.**
#PFS hela studiepopulationen: 20,6 vs 14,7 mån (HR 0,74, P=0,01), PFS högriskpatienter: 21,4 vs 9,7 mån (HR 0,54, P=0,02)

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

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

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2.3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lägst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttalet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Begränsad subvention: Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom. För fullständig information se www.fass.se. **TEXTEN ÄR BASERAD PÅ PRODUKTRESUMÉ:** 16 september 2019.

Takeda ONCOLOGY
Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00. www.takeda.se

SE/IXA/1119/0031 Nov 2019

Medicinare och tekniker samarbetar i nytt projekt

Forskare vid Lunds universitet vill genom en speciell metod försöka separera olika typer av celler ur tumörvävnad från bröstcancerpatienter – utifrån storlek, täthet och styvhet. Förhoppningen är att mer kunskap om cellernas olika egenskaper ska bidra till bättre målstyrda behandlingar.

– Lyckas vi med det så är tanken att skapa ett index som baseras på tumörcellernas och immuncellernas mekaniska egenskaper och studera om dessa skiljer sig mellan olika typer av bröstcancer. Då kan vi även analysera enskilda celler och med mer kunskap om de olika cellernas egenskaper och samspel kan vi förhoppningsvis bidra med bättre styrda behandlingar för patienter med bröstcancer och även introducera nya behandlingar, säger Emma Niméus, docent och bröstcancerforskare vid Lunds universitet och specialistläkare vid Skånes universitetssjukhus.

När Emma Niméus lade fram sin separationsidé av celler för LTH-professorn Thomas Laurell, som under många år arbetat och forskat tvärvetenskapligt i gränslandskapet teknik-medicin vid Lunds universitet, var han först skeptisk.

– Vi har med hjälp av en speciell teknik, akustofores, som för snart 20 år sedan såg dagens ljus i vårt lab på LTH som en direkt följd av ett misslyckat experiment, bland annat lyckats sortera blodceller och bakterier i vätskor. Men att stoppa in en bit tumörvävnad från en patient i ena änden på en kanal i ett mikrochip och med hjälp av ljudvågor få se celler komma ut i andra änden, sorterade efter vilka olika egenskaper de har, lät för optimistiskt, säger Thomas Laurell.

– Men när diskussionen istället kom att handla om att först dela upp vävnaden i sina enskilda celler och därefter sortera dem efter storlek, täthet och styvhet med tekniken akustofores, då gick jag igång på utmaningen.

Emma Niméus, som för tre år sedan utsågs till Wallenberg Clinical Fellow, är glad över att Thomas Laurell kom på bättre tankar och att forskningsprojektet nu drar igång.

– Det forskas mycket om tumörceller och immunceller idag och vi vet en hel del, men det finns mycket kvar att ta reda på.

Källa: Lunds universitet

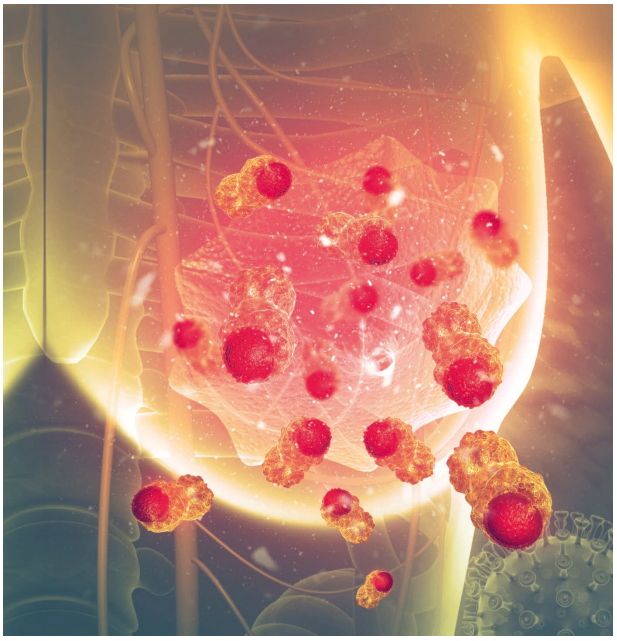


FOTO: BOSSE JOHANSSON

Patienter prisar cancerforskare

Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2019 tilldelas professorerna Mårten Fernö och Åke Borg, båda bröstcancerforskare vid Lunds universitet.

I över fyra decennier har de två utvecklat metoder för att särskilja de patienter som behöver all typ av behandling efter en operation, och dem för vilka detta bara är en onödig påfrestning – de blir friska från sin cancer ändå.

Nu uppmärksammas de båda av Bröstcancerförbundet för sin mångåriga och hängivna forskning och sitt outtröttliga engagemang för patienterna i bröstcancervården.

– Det känns väldigt hedrande och extra speciellt eftersom vi är biologer och inte läkare, säger Mårten Fernö. Vi inser att inget kan rankas högre än att få ta emot uppskattning från patienternas egen organisation.

Mårten Fernö och Åke Borg får Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2019, som delas ut i samarbete med AstraZeneca, för ”sin mångåriga och dedikerade forskning inom experimentell onkologi och patologi som betytt mycket för utvecklingen av den enskilda bröstcancerpatientens individanpassade behandling”. I motiveringen betonas också att de byggt broar mellan forskningsområden, alltid med bröstcancerpatientens bästa för ögonen.

– Att hitta rätt behandling till rätt patient blir bara viktigare ju mer kunskapen ökar och ju fler behandlingsmöjligheter som finns tillgängliga, säger Mårten Fernö. Vi behöver undvika både över- och underbehandling och här finns fortfarande mycket kvar att göra. Vi måste också förstå mer om varför patienter som får all tillgänglig behandling ändå kan drabbas av återfall.

Samtidigt behövs nya och effektiva läkemedel, menar han.

– Utvecklingen går framåt och det börjar komma hoppingivande rapporter när det gäller den svåraste formen, trippelnegativ bröstcancer. Vi hoppas på ytterligare stora genombrott inom bröstcancerområdet, av den typ som vi exempelvis sett med immunterapi mot malignt melanom.

De båda forskarna har hela sina yrkesliv arbetat sida vid sida, men också var för sig. När generna för ärftlig bröstcancer upptäcktes i början av 1990-talet var Åke Borg inte sen att kasta sig in i detta forskningsfält.

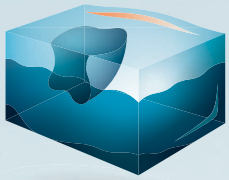
– Plötsligt öppnade sig nya möjligheter att inte enbart ägna sig åt rådgivning utan faktiskt hitta genbärare med hög risk och därmed kunna förhindra canceruppkomst. Det var fantastiskt spännande, säger han.

Källa: Bröstcancerförbundet

NY INDIKATION

NT-RÅDET REKOMMENDERAR

adjuvant behandling av malignt melanom



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

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

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

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

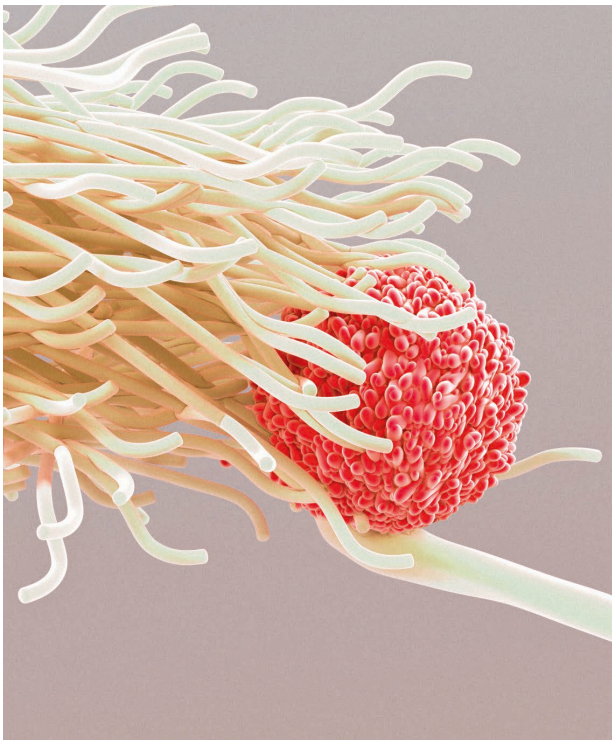
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer*: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 21 Okt 2019. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se MAJ 2019 1506SE1903486

OPDIVO® (nivolumab)



Mantelcellslymfom: Kön bör i högre grad styra behandling

Mantelcellslymfom drabbar oftast personer över 65 år. Drygt fyra av tio som får diagnosen har redan andra sjukdomar vilket gör det svårare att tolerera gängse behandling med cytostatika och antikroppar. Nästan alla män dör av lymfomet medan kvinnor som i medel är lite äldre vid sjukdomsdebut oftare dör av andra sjukdomar såsom hjärtsjukdom eller diabetes. Därför bör behandlingen anpassas även efter kön, enligt en ny forskningsstudie ledd från Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet, i samarbete med forskare vid Karolinska universitetssjukhuset och Lunds universitet.

– En slutsats av resultaten är att behandlande läkare bör ta hänsyn till även annan sjuklighet som de som drabbas av mantelcellslymfom kan ha, och att detta skilde sig åt mellan män och kvinnor. Både män och kvinnor med besvär av lymfomet bör behandlas för det även om de är sjuka av andra sjukdomar. Däremot indikerar studien att man i högre utsträckning kan vänta med behandlingsstart för kvinnor som ännu inte har besvär av lymfomet, säger Ingrid Glimelius, cancerläkare på Akademiska sjukhuset och ansvarig för den aktuella studien.

I Sverige diagnostiseras ungefär 140 personer årligen med mantelcellslymfom, en av de tio vanligaste undergrupperna av lymfom. Det är en malign tumörsjukdom som utgår från en sorts vita blodkroppar (B-lymfocyter) som normalt finns i lymfkörtlarna. Sjukdomen drabbar oftast äldre och är vanligare bland män. Förutom ålder och kön finns misstankar om att genomgångna infektioner av olika slag kan vara en riskfaktor. Den vanligaste behandlingen är en kombination av cytostatika och antikroppar. För yngre patienter gör man sedan en stamcellstransplantation för att få ännu bättre effekt.

I studien, som nyligen publicerades i British Journal of Haematology, har forskarna utgått från svenska lymfomregistret och inkluderat samtliga patienter som fått diagnosen mantelcellslymfom under perioden 2000–2014. Det främsta syftet har varit att undersöka hur patienterna mår när de får diagnosen och hur andra sjukdomar påverkar val av behandling, men också hur det går för patienterna.

Källa: Akademiska Sjukhuset

Litium kan lindra strålskador

Barn som fått strålning mot hjärnan för att behandla tumörer kan få kognitiva problem senare i livet. Nu har forskare vid Karolinska Institutet i studier på möss visat att läkemedlet litium kan bidra till läkningen av dessa skador, långt efter att de uppkommit. Studien publiceras i tidskriften Molecular Psychiatry och forskarna planerar nu att testa behandlingen i kliniska prövningar.

I dag överlever fyra av fem barn som får en hjärntumör. I den vuxna svenska befolkningen har 1 av 600 personer behandlats för cancer i barndomen och cirka en tredjedel av dem har haft hjärntumör. Många av dem lever med skador från strålbehandlingen, som kan ge begränsningar i minne och inlärning.

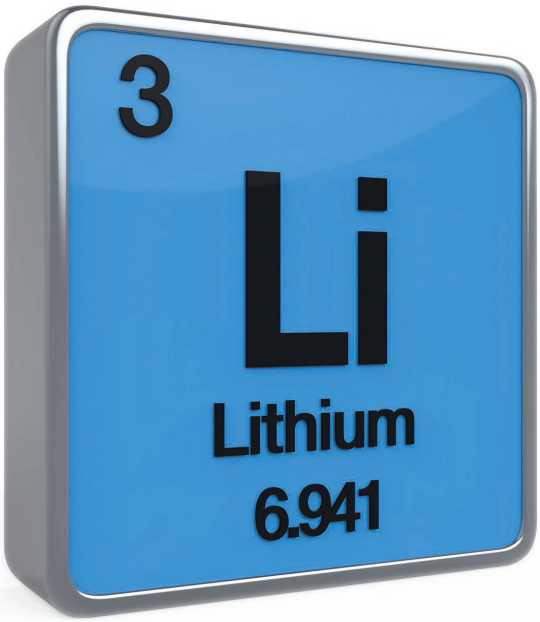
Forskare vid Karolinska Institutet visar nu att minneskapaciteten och inlärningsförmågan hos möss förbättras om litiumbehandling ges efter strålbehandling mot hjärnan. Möss som strålbehandlats tidigt i livet och sedan fått litium från tonårsperioden fram tills de var unga vuxna presterade lika bra som möss som inte strålbehandlats. Forskarna såg en ökad nybildning av nervceller i ett område som är viktigt för minnet (hippocampus) under den period då de fick litium, men utmognaden fram till färdiga nervceller skedde först när läkemedlet inte längre gavs.

– Vi drar slutsatsen att litium, givet enligt denna modell, kan bidra till läkning av skador efter strålbehandling, även långt efter att de uppkommit, säger studiens försteförfattare Giulia Zanni, forskare vid Columbia University och tidigare forskarstuderande i Klas Blomgrens grupp vid Karolinska Institutet.

Forskargruppen har redan i tidigare studier visat att litium skyddar mot skador på hjärnan om det ges i samband med strålbehandling, då det kan motverka celldöd, apoptos. Forskarna vill nu starta kliniska prövningar i förhoppning om att få fram den första läkemedelsbehandlingen mot skador efter strålbehandling mot hjärnan.

– Barnonkologin har under de senaste åren blivit bättre på att rädda liv, men det sker till ett högt pris. I princip alla barn som strålats mot hjärnan får större eller mindre kognitiva problem. Det kan leda till svårigheter i skolan eller i sociala sammanhang och senare även i arbetslivet. Nu måste vi bli bättre på att ta hand om de skador vi åstadkommer och det är vad den här forskningen syftar till, säger Klas Blomgren, överläkare samt professor i barnmedicin vid institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Karolinska Institutet i Solna.

Källa: Karolinska Institutet



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

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27. **3.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

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

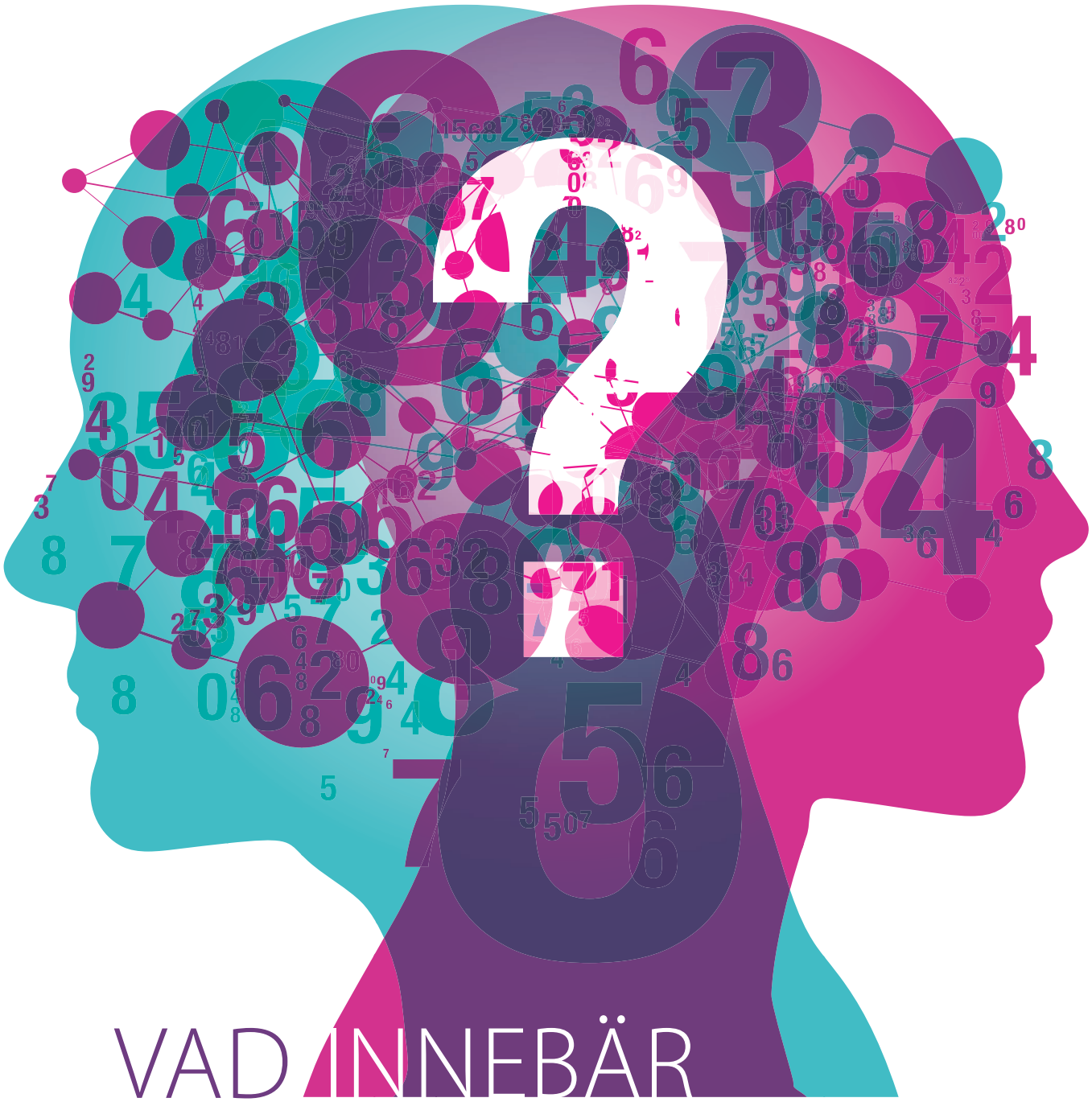
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2018-11-12. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

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

IPSEN
Innovation for patient care

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

CBZ-SE-000108 2019-08



VAD INNEBÄR PERSONCENTRERAD BLODCANCERVÅRD?

– intervjuer och enkätsvar visar

Vad händer när förbättringsmöjligheter i vård och omvårdnad undersöks som en innovativ utmaning och utifrån ett patientperspektiv? Blodcancerförbundet har i drygt två och ett halvt års tid undersökt frågan och resultaten sammanfattas här av rapportförfattaren **Elin Sporrong**.

vägen i rapport

Under 2017 påbörjade Blodcancerförbundet sitt tvååriga projektarbete att undersöka vad medlemmar tycker är viktigt under patientresan och vad koncept och funktioner såsom personcentrering och patientrapporterade mått skulle kunna inbegripa med utgångspunkt i patientens perspektiv. Arbetet har genomförts i två projekt finansierade av Socialstyrelsen och Petrus och Augusta Hedlunds stiftelse.

Den första empiriska undersökningen inbegrep enskilda djupintervjuer och gruppintervjuer med 28 av Blodcancerförbundets kroniskt sjuka medlemmar. Fokus låg på frågeställningen om vad som hade varit viktigt under patientresan och vilka erfarenheter som hade varit betydande för medlemmars upplevelse av kvalitet i möte med vården. Normativa och abstrakta begrepp som *delaktighet, kontinuitet* och *stöd* undersöktes närmare utifrån patienters erfarenheter av konkreta situationer i vården och analyserades vidare i magisteruppsatsen *Patientupplevd kvalitet: En undersökning av grunder och deras relevans*, som skrevs av projektledaren.

TVÅ BEHOV I FOKUS

I det efterföljande projektet undersöktes vad som hade varit viktigt avseende den vård som medlemmar hade erhållit. Två behov hos medlemmarna uttrycktes återkommande:

1. Behovet av uppföljning och kunskapsöverföring vårdgivare emellan vid multisjukdom eller efter avslutad behandling.

2. Att en initial kartläggning görs av patientens förutsättningar så att hänsyn kan tas till dessa vid informations- och vårdplanering.

För att bättre förstå nyttan av att möta dessa behov och hur det i praktiken skulle kunna gå till, hölls kompletterande intervjuer med vårdpersonal och patienter, en co-designworkshop sjuksköterskor och patienter emellan och närmare 300 enkätsvar samlades in. En summering av våra resultat presenteras i rapporten *För en personcentrerad blodcancervård*.

> ***Genom dialog med vården och en bättre förståelse för vårdgivarens perspektiv, kan det fortsatta arbetet med att tillgängliggöra samlade insikter utföras pragmatiskt.***

Sedan augusti har arbetet fortskridit med fokus på vilka förutsättningar som finns i vården att implementera ett arbetssätt eller en lösning som kan understödja personcentrering i det avseendet som Blodcancerförbundets medlemmar har efterfrågat. Det handlar om att bättre förstå vilka hinder och drivkrafter som finns i organisationen och varför nya arbetssätt accepteras eller överges. Genom dialog med vården och en bättre förståelse för vårdgivarens perspektiv, kan det fortsatta arbetet med att tillgängliggöra samlade insikter utföras pragmatiskt.

Även om de sällan ges tid och utrymme, kan kvalitetsutveckling via fria patientberättelser bidra till konkretisering och nyansering av koncept och begrepp, liksom de kan belysa sårbarheter i en vårdprocess eller behov och aspekter som sällan formuleras, eller som är svårformulerade. Begrepp representerar inte bara behov hos patienter, utan anknyter också till riktlinjer och lagrum som vårdgivare måste förhålla sig till, häribland patientlagen. Vems tolkning ska gälla för vad som är ”*väsentliga* risker för komplikationer och biverkningar”? Eller vad som inbegrips i målsättningen att ”förebygga sjukdom eller skada”?

> ***Ett flertal av de medlemmar vi har intervjuat framhåller att vården inte ger tillräcklig information om rehabiliteringsmöjligheter eller kostens och livsstilens betydelse för hälsan.***

Frågorna kan tyckas konstlade men de exemplifierar problematiska upplevelser för många av de vi har intervjuat. Flera av intervjudeltagarna upplevde att vårdgivare inte kunde eller ville anpassa information i den mån patienten hade efterfrågat, i synnerhet när det gäller risker, mer teoretisk diagnosspecifik information eller hur man som patient skulle kunna främja sin hälsa.

Att ge efterfrågad information om osäkerhet kring förväntade utfall eller risker, är inte samma sak som att ge information *trots* osäkerhet. Det är heller inte samma sak som att säga ”det vet vi inte”. Att ge adekvat information om risker och möjliga utfall kan kräva en dialog och ett samförstånd kring att informationen som ges är mycket osäker och att patienten kan behöva förbereda sig på många olika utfall vilkas sannolikhet är okända både för läkare och patient. Informationen om potentiella risker är här inte väsentlig med avseende på en sannolikhet i utfallet, men den kan vara *väsentlig* för patientens möjlighet att orientera sig bland otillförlitlig information på nätet och att greppa ett osäkert läge. Funktionen av information kan variera.

Ett flertal av de medlemmar vi har intervjuat framhåller att vården inte ger tillräcklig information om rehabiliteringsmöjligheter eller kostens och livsstilens betydelse för hälsan. Att *förebygga* sjukdom och skada, behöver inte innebära att förebygga utveckling av den diagnostiserade sjukdomen, utan skulle kunna innebära ett riskminimerande och hälsofrämjande beteende såsom träning, liksom rehabilitering – ”en återgång till skicklighet” – kan påbörjas vid flera olika skeden under en patientresa och inte nödvändigtvis först efter avslutad behandling och eventuellt friskförklarande.

Hon sade att jag kunde leva som vanligt, men hon vet ju inte hur mitt vanliga liv ser ut. *[Citat från en av intervjuerna.]*

Att information och insatser är förankrade i patientens verklighet och förförståelse tycks vara en kärna i personcentrering och förhastat dragna slutsatser eller föreställningar om patienten skulle kunna utgöra ett hinder för anpassning som ger positiva effekter. Explicita frågor såsom: ”Hur skulle du vilja informeras om X?”, ”Vad vill du prata om idag?”, ”Vad har du för kunskap om detta?”, ”Hur ser din vardag ut?” skulle kunna ge ett utökat underlag för den typen av personcentrering som efterfrågas.

DET FORTSATTA ARBETET

Det är alltjämt en utmaning att skilja på sådant som är påverkbart av huvudman eller vårdgivare och sådant som kan härledas ur och kontrolleras av inre faktorer hos patienten. Att förväntningar och tillstånd hos patienten kan ha en innebörd för patientens nöjdhet och missnöjdhet, vederlägger inte argumenten för personcentrering men ställer krav på den som föreslår förbättringar i vården. Patientföreträdare kan bidra med sina samlade kunskaper men för att dessa ska generera förändring krävs något mer. Efter att ha analyserat det totala materialet som projekten har genererat, förslår vi bland annat att vissa livsfaktorer och hälsoutfall i kombination kan generera särskilda sårbarheter hos patienten och därigenom ett behov av anpassad information och planering. En kartläggning av patientens förutsättningar skulle kunna hjälpa vårdgivaren att identifiera sådana sårbarheter.

En effektiv personcentrering skulle enligt undersökningsdeltagare kunna öka patientens trygghet, minska risken för onödigt lidande och förbättra patientens möjlighet till gott beslutsfattande. I den enkät som nu ligger ute för syftet att undersöka förutsättningar och arbetssätt i vården, anges dock att det finns begränsade möjligheter att anpassa information och att all förändring av arbetssätt måste grundas i tydliga syften och tillräcklig kunskap och motivation hos anställda. Under det fortsatta arbetet att paketera och tillgängliggöra insikter i form av ett verktyg eller handledande material, kommer hänsyn att tas till både vårdgivarens och patientens behov – det är en nödvändighet för att arbetet ska kunna komma patienter till gagn i slutändan.

ELIN SPORRONG, FIL.MAG. BESLUTS- RISK- OCH POLICYANALYS, PROJEKTLEDNING OCH INNOVATIONSANALYS BLODCANCERFÖRBUNDETS PROJEKT PATIENTRELATERADE MÅTT, ELIN@INFOTAIL.SE

PAMORELIN®

för patienter med spridd prostatacancer genom hela behandlingsresan

FINNS I
1, 3 & 6
MÅNADERS BEREDNING

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

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Indikation: Pamorelin är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin är även indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Pamorelin 3,75 är indicerat för adjuvant behandling i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare vid hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, hos kvinnor med hög risk för återfall som är konstaterat premenopausala efter avslutad kemoterapi. Pamorelin 3,75 mg är också indicerat för behandling av central pubertas praecox för flickor före 8 års ålder och för pojkar före 10 års ålder samt vid symtomlindring vid endometrios. Pamorelin 22,5 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox (CPP) hos barn från 2 års ålder med en debut av CPP före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar. Varningar: Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare oupptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iakttas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Bröstcancer: För att uppnå adekvat ovariell funktionshämning hos premenopausala kvinnor, bör behandling med triptorelin ges under minst 6-8 veckor före insättandet av en aromatashämmare. Patienter som avbrutit sin triptorelinbehandling bör också avbryta sin behandling med aromatashämmare inom en månad efter den sista triptorelininjektionen. Hyperglykemi och diabetes rapporterades som vanliga biverkningar för både triptorelin i kombination med exemestan och i kombination med tamoxifen. Det finns risk för muskuloskeletal påverkan (inklusive ledsmärta eller muskuloskeletal smärta) när triptorelin används i kombination med aromatashämmare eller tamoxifen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2018-09-21 (3,75 mg) och 2018-07-10 (11,25 mg och 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista.

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

TRI-SE-000075

IPSEN
Innovation for patient care

Pamorelin®
triptorelin

Lågmaligna lymfom, MPN, ALL, teman för **Karolinska Hematology Seminar XVII**

Den sjuttonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar hölls i Såstaholm den 5–6 september 2019. Cirka 50 deltagare från Sverige, Finland och Estland bjöds på uppdaterande föreläsningar av internationella experter på bland annat lågmaligna lymfom, myeloproliferativa sjukdomar (MPN), akut lymfatisk leukemi (ALL), myelodysplastiskt syndrom (MDS), Hodgkins lymfom och akut promyelocytleukemi (APL). Årets ”special topic”-föreläsning handlade om hematologisk precisionsdiagnostik. Moderator var Magnus Björkholm, senior professor vid Karolinska Institutet.

Professor Wolfgang Hiddemann, verksam vid medicinkliniken, universitetssjukhuset, Ludwig Maximilian-universitetet i München och ordförande i den tyska studiegruppen för låggradiga lymfom (GLSG), inledde med en översikt av nuvarande och möjlig framtida behandling av follikulära lymfom. Denna grupp av lågmaligna lymfom utgör 30–40 procent av alla lymfom; vanligaste ålder vid insjuknandet är 60–65 år och medianöverlevnaden är mellan 10 och 15 år. Lymfomen progredierar långsamt och i 15–20 procent av fallen kan de gå i spontan regression, men hos 20–40 procent av patienterna transformerar de till högmalign sjukdom.

Standardbehandlingen för follikulära lymfom i stadium I och II har länge varit enbart radioterapi, men Wolfgang Hiddemann ansåg att det inte längre är acceptabelt. Han hänvisade bland annat till en studie[1] som visat signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad när strålbehandlingen kompletteras antingen med systemisk terapi eller R-kemo (rituximab plus kemoterapi).

Den nyare monoklonala antikroppen obinutuzumab (GA101) binder liksom rituximab till antigenet CD20, som uttrycks på mer än 95 procent av alla maligna B-celler vid non-Hodgkins lymfom, men obinutuzumab anses ha en mer direkt dödande effekt på B-cel-

MDS, Hodgkins lymfom och APL

lerna. I fas III-studien GALLIUM[2] jämfördes effekterna av rituximab-baserad kemoterapi med obinutuzumab-baserad kemoterapi som första linjens behandling av follikulärt lymfom. I studien ingick 1 202 nydiagnostiserade patienter med follikulärt lymfom (grad 1 till 3a) som hade avancerad sjukdom (stadium III-IV eller stadium II med tumör större än sju centimeter).

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

Samtliga patienter fick sedvanlig kemoterapi med antingen CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison) eller CVP (cyklofosfamid, vincristin och prednison) eller bendamustin. Hälften av patienterna fick dessutom 6–8 cykler med obinutuzumab (1 000 mg dag 1, 8 och 15 i den första cykeln och dag 1 cykel 2–6/8). Den andra halvan fick istället tillägg med rituximab (375 mg/m^2 dag 1 cy-

Wolfgang Hiddemann ansåg att det inte längre är acceptabelt att behandla follikulära lymfom i stadium I och II med enbart radioterapi.

kel 1–6/8). De patienter som uppnådde komplett eller partiell respons fick dessutom varannan månad och upp till två år underhållsbehandling med samma antikropp som de fick initialt. Medianuppföljningstiden var 34,5 månader.

Resultaten visade att den obinutuzumab-baserade kemoterapin signifikant minskade risken för progression, återfall eller död jämfört med den rituximab-baserade kemoterapin. Den beräknade progressionsfria överlevnaden (PFS) efter 3 år var 80,0 procent i obinutuzumab-gruppen och 73,3 procent i rituximab-gruppen. Responsfrekvensen var likartad i de två grupperna, 88,5 respektive 86,9 procent.

Allvarliga biverkningar var vanligare i obinutuzumab-gruppen (46,1 procent respektive 39,9 procent), och 4,0 procent av patienterna i obinutuzumab-gruppen avled på grund av biverkningar jämfört med 3,4 procent i rituximab-gruppen. Det totala antalet dödsfall var dock högre i rituximab-gruppen, 46 (7,7 procent) jämfört med 35 (5,8 procent) i obinutuzumab-gruppen.

Wolfgang Hiddemanns slutsatser blev att obinutuzumab-baserad immunokemoterapi och underhållsbehandling är effektivare än rituximab-baserad terapi och att den förbättrade progressionsfria överlevnaden är kliniskt relevant (minskad relativ risk med 34 procent). Antalet allvarliga biverkningar var vanligare med den obinutuzumab-baserade terapin, medan dödliga biverkningar i båda behandlingsgrupperna var vanligare bland de patienter som fick kemoterapi med bendamustin. Enligt Wolfgang Hiddemann bör obinutuzumab-baserad kemoterapi övervägas som första linjens behandling för nydiagnostiserade patienter med follikulärt lymfom.

NYA LÄKEMEDEL OCH KOMBINATIONER

Wolfgang Hiddemann konstaterade också att många nya lovande läkemedel och kombinationer mot follikulära lymfom prövas i fas I-III-prövningar[3]. Dessa riktas mot olika receptorer och signalvägar i de maligna B-cellerna. Några exempel är antikroppskonjugaten polatuzumab vedotin, de monoklonala antikropparna ofatumumab och oltertuzumab, Bcl2-hämmaren venetoklax, Btk-inhibitorerna ibrutinib och acalabrutinib, PI3K-hämmarna idelalisib och duvelisib, Syk-inhibitorn entospletinib samt PD-1-hämmarna pidilizumab och nivolumab.

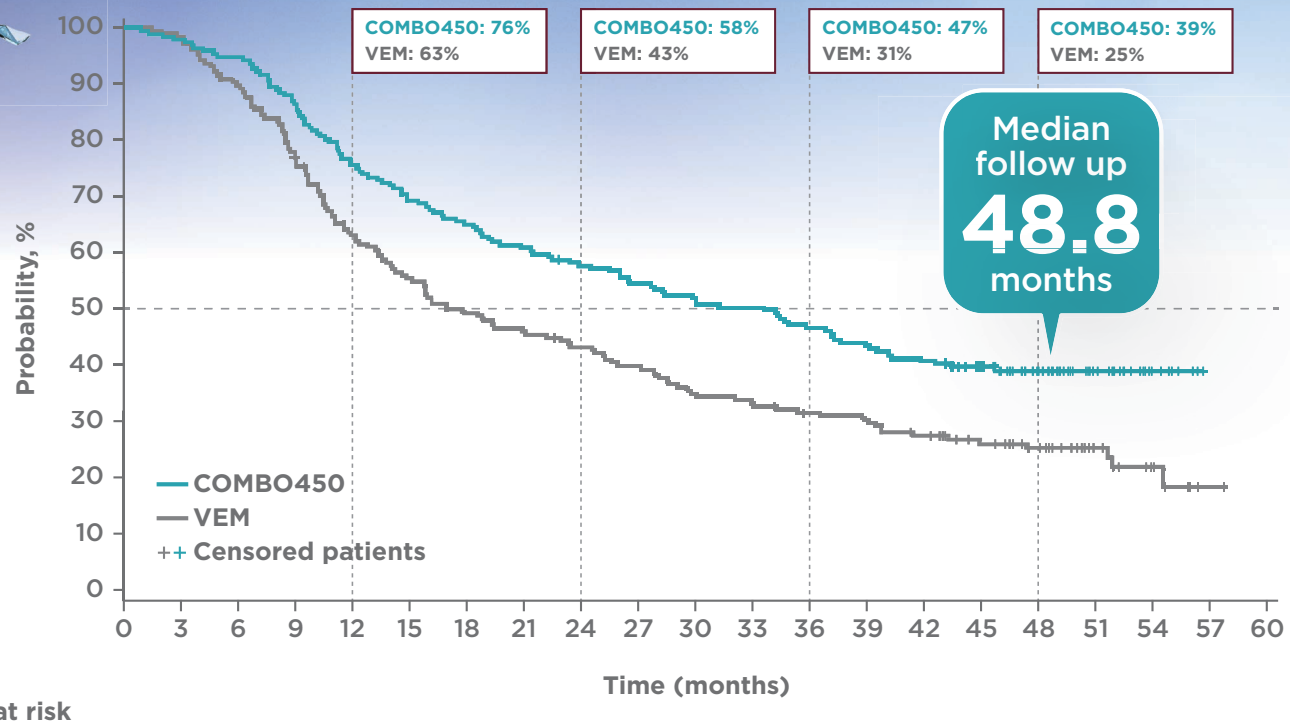
Wolfgang Hiddemann refererade till fas III-studien RELEVANCE[4] där kombination av lenalidomid plus rituximab jämfördes med rituximab och kemoterapi (R-CHOP, R-CVP eller R-bendamustin), följt av underhållsbehandling med rituximab, till patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom, grad 1–3a. Sammanlagt 1 030 patienter med stor tumörbörda randomiserades i studien.

Resultaten efter en medianuppföljningstid på 37,9 månader visar hittills ungefär likvärdig effekt för båda behandlingsregimerna, såväl när det gäller komplett respons som progressionsfri överlevnad (interim-PFS). Däremot visade kombinationen lenalidomid plus rituximab en något gynnsammare biverkningsprofil. Biverkningar grad 3–4 rapporterades hos 34 procent i lenalidomid/rituximab-gruppen jämfört med 50 procent hos R-kemo-gruppen, och febril neutropeni hos 2 respektive 6 procent. Hudbiverkningar grad 3–4 var dock vanligare bland lenalidomid/rituximab-patienterna (7 procent) jämfört med hos de som fick R-kemo (1 procent).

Det pågår också studier där antikroppen obinutuzumab kombineras med selektiva läkemedel som ibrutinib,

Ingår i läkemedels-förmånen

OS Landmark Data: COMBO450 vs VEM



Patients at risk

COMBO450	192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

COMBO450=encorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival.

- **Across arms, median follow-up for OS was 48.8 months (mo), with median OS of 33.6 mo (95% CI, 24.4–39.2) for COMBO450, 23.5 mo (95% CI, 19.6–33.6) for ENCO300, and 16.9 mo (95% CI, 14.0–24.5) for VEM**
- **Compared to VEM, COMBO450 decreased the risk of death by 39% (HR=0.61 [95% CI, 0.48–0.79])**
- **A landmark analysis showed a higher rate of OS for COMBO450 at year 1, 2, 3 and 4**

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/10/19/0004

Mary Frances McMullin delgav sina uppdaterade kunskaper om de myeloproliferativa sjukdomarna polycytemia vera, essentiell trombocytemi och primär myelofibros.

venetoklax eller copanlisib. Enligt Wolfgang Hiddemann kan sådan helt kemofri behandling komma att bli särskilt värdefull för äldre och sköra patienter som inte tål sedvanlig cytostatikaterapi. Han förutspådde också att framtidens behandling kommer att bli betydligt mer individualiserad och alltmer baserad på tumörernas mutationsmönster hos den enskilde patienten.

MYELOPROLIFERATIVA SJUKDOMAR

Mary Frances McMullin, professor vid hematologiska institutionen, Belfast City Hospital, Nordirland, föreläste om myeloproliferativa sjukdomar (MPN, myeloproliferative neoplasms). Dessa sjukdomar, polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och primär myelofibros (PMF), har många gemensamma drag och kan ibland vara svåra att skilja från varandra.

Vid polycytemia vera, PV grad 1A, betonade Mary Frances McMullin att ålder och tidigare tromboemboliska händelser ska användas för att bedöma framtida risk. Högst risk har patienter som är 65 år och äldre och som tidigare haft PV-associerad arteriell eller venös trombos, medan patienter under 65 år och som inte drabbats av någon trombos har lägst risk. Men en del ”låg-risk-patienter” enligt denna definition kan ha betydligt högre risk om de har vissa andra kardiovaskulära riskfaktorer, exempelvis förhöjda vita blodkroppar, extrem trombocytos eller dåligt kontrollerad hematokrit trots venesektion (grad B).

För klassificering av PV grad 2B används en mängd andra variabler som mjältförstoring, förhöjda LDL-nivåer och höga allel-nivåer av *JAK2 V617F*-mutation. Mary Frances McMullin nämnde att även detektion av mutationer i *ASXL1, SRSF2* och *IDH1/2* i vissa fall kan användas för riskbedömning och val av behandling.

Behandlingsmålen vid PV är att minska risken för tromboser och blödningar, minimera symtom och komplikationer samt reducera risken för transformation till myelofibros och akut leukemi. Mary Frances McMullin hänvisade bland annat till studier som visat att interferon-alfa-2a kan inducera komplett hematologisk respons[5] samt att ruxolitinib är effektivt för patienter som inte får tillräcklig effekt av hydroxikarbamid[6]. Hon sammanfattade sina behandlingsrekommendationer:

Hos alla patienter bör hematokritnivån hållas under 0,45, och samtliga ska behandlas med lågdos acetylsalicylsyra (75–100 mg). Kardiovaskulära riskfaktorer ska beaktas och åtgärdas. Cellhämmande terapi ska övervägas hos lågrisk-patienter som har hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom eller diabetes och hos de som har bestående leukocytos (mer än 15 x 10^9/l), dåligt kontrollerad hematokrit, extrem trombocytos (mer än 1500 x 10^9/l), symtomgivande mjältförstoring och symtom som viktnedgång och svettningar.

För högrisk-patienter rekommenderas hydroxikarbamid eller interferon alfa som första linjens behandling. För de patienter som inte svarar tillfredsställande på hydroxikarbamid ges interferon som andra linjens behandling och vice versa. Som andra eller tredje linjens behandling för patienter som är resistenta eller inte tål hydroxikarbamid ges ruxolitinib. Som tredje eller fjärde linjens behandling kan busulfan, pipobroman, radioaktivt fosfor (^{32}P) eller anagrelid i kombination med hydroxikarbamid användas.

Svår klåda är ett vanligt symtom vid PV. Mary Frances McMullin rekommenderade i första hand höga doser av antihistaminer, men vid otillräcklig effekt man kan även överväga H2-antagonister som ranitidin och cimetidin, tricykliska antidepressiva, SSRI, gaba-

”MRD är den mest – och kanske till och med den enda – signifikanta riskfaktorn vid akut lymfatisk leukemi”, sade Renato Bassan.

pentin, pregabalin, cellhämmande terapi, ruxolitinib och PUVA.

ESSENTIELL TROMBOCYTEMI

Essentiell trombocytemi, ET, karaktäriseras av en bestående förhöjning av antalet trombocyter (mer än 450 x 10^9/l), samtidigt som ingen annan myeloid malignitet (till exempel PV, PMF, KML eller MDS) kan konstateras. Det kan dock vara svårt att skilja ET från pre-PMF (förstadium till primär myelofibros). Ålder över 60 år, tidigare trombos och ett trombocytvärde över 1500 x 10^9/l är de dominerande vaskulära riskfaktorerna vid ET. Även exempelvis höga nivåer av vita blodkroppar och mutationer i *JAK2 V617F* och *CALR* medför ökad risk.

Vid PV finns starkt stöd för användning av låg dos aceetylsalicylsyra, men vid ET saknas randomiserade studier som stödjer insättande av ASA till lågrisk-patienter. Mary Frances McMullin påpekade att risken för blödning är högre för de som har *CALR*-mutation. Hennes råd var att vid lågrisk-ET inte starta ASA-terapi men att de patienter som redan har ASA kan fortsätta med behandlingen.

Vid högrisk-ET kan cellhämmande terapi som hydroxikarbamid, interferon-alfa och ruxolitinib bli aktuellt. Cellhämmande terapi som tillägg till ASA vid lågrisk-ET har dock inte visat några fördelar (till exempel minskat antal vaskulära händelser eller transformation till myelofibros eller leukemi) jämfört med enbart ASA-behandling[7].

PRIMÄR MYELOFIBROS

Vid primär myelofibros, PMF, används alltmer mutationsanalyser för att bedöma prognosen och styra behandlingen. Mary Frances McMullin redogjorde för GIPSS (genetically-inspired prognostic scoring system) med vars hjälp PMF delas in i fyra riskgrupper: lågrisk, intermediär-1, intermediär-2 och högrisk (med mutationer i *ASXL1, SRSF2* eller *U2AF1 Q157*). Hon hänvisade också till en översiktsartikel om individualiserad prognosbedömning baserad på genomisk och klinisk information[8].

COMFORT-studierna 1 och 2 har visat en rad fördelar med behandling med ruxolitinib (exempelvis symtomreduktion, förbättrad livskvalitet och minskad mjältstorlek) jämfört med BAT (best available therapy, vanligen hydroxikarbamid). Studierna har dock inte varit designade för att bedöma total överlevnad (OS), men enligt Mary Frances McMullin är det troligt att läkemedlet även bidrar till att förbättra överlevnaden. Enligt en *post hoc*-analys[9] var risken att avlida inom 5,3 år 30 procent lägre för dem som fick ruxolitinib jämfört med kontrollgruppen.

På senare år har även andra JAK-hämmare än ruxolitinib utvecklats, men försök med flera av dem har på tidigt stadium avbrutits på grund av alltför svåra biverkningar. Några substanser som enligt Mary Frances McMullin så småningom kan komma att bli godkända är NS018, itacitinib, momelotinib, pacritinib och fedratinib.

Det har visat sig att uppreglerad telomeras-aktivitet kan ha betydelse för tillväxten av MPN-celler. Imetelstat är den första telomerashämmaren som testats kliniskt och har i en pågående fas II-studie[10] visat sig ha positiva effekter vid terapiresistent ET. Mary Frances McMullin nämnde också att det pågår försök med substansen PRM-151 (rekombinant pentraxin, PTX-2), som bland annat anses minska inflammation och fibros i benmärgen.

AKUT LYMFATISK LEUKEMI

Professor Renato Bassan, hematolog vid Ospedale dellÁngelo och Ospedale Ss Giovanni e Paolo, Venedig, Ita-

lien, konstaterade att det under de senaste 50 åren skett en fantastisk utveckling när det gäller behandlingen av barn och ungdomar med akut lymfatisk leukemi, ALL. Även prognosen för vuxna som drabbas av ALL har förbättrats, men inte alls i samma utsträckning. Renato Bassan hänvisade bland annat till svenska undersökningar[11] som visat att överlevnaden i Sverige har varit gynnsam jämfört med flera andra länder. Det anses framför allt bero på att man i vårt land relativt tidigt införde så kallat pediatriskt behandlingsprotokoll även för vuxna ALL-patienter.

Numera behandlas många yngre vuxna (under cirka 45 år) med Ph-negativ ALL och T-ALL enligt nordiska barnleukemigruppens (NOPHOs) behandlingsprotokoll (något modifierat), och med vissa dosjusteringar ges samma protokoll till patienter mellan 45 och 65 år. Jämfört med standard-kemoterapi till vuxna innebär det pediatriska protokollet bland annat högre doser av dexametason, vinkristin, asparaginas och antimetaboliter som metotrexat, 6-merkaptopurin och cytarabin. Behandlingen ges också med högre intensitet och med inga eller minimala dosreduktioner eller utökade behandlingsintervall.

Renato Bassan betonade att den här tuffa behandlingen inte bara är påfrestande för patienten utan även kräver hängiven och välutbildad personal. Men resultaten är övertygande: han hänvisade till en översiktsartikel[12] där man analyserat resultaten från 27 studier (18 jämförande och 9 icke-jämförande studier) med sammanlagt 4 854 Ph-negativa ALL-patienter. Samtliga utom två jämförelser visade klara överlevnadsfördelar med ett pediatriskt protokoll.

MRD VIKTIGASTE RISKFAKTOR

MRD (measurable/minimal residual disease) har vid många hematologiska maligniteter visat sig vara en mycket viktig prognostisk faktor, och detta gäller även för vuxna patienter med ALL. Renato Bassan hänvisade bland annat till en litteraturöversikt och metaanalys[13] som omfattade 23 artiklar och kongressrapporter om B-cells-ALL hos vuxna, de flesta publicerade mellan år 2012 och 2016. Alla studier visade klart förbättrad återfallsfri överlevnad och total överlevnad för de patienter som uppnådde MRD-negativitet jämfört med dem som inte gjorde det.

MRD var en avgörande riskfaktor för alla subgrupper; inga avgörande skillnader avseende betydelsen av MRD sågs när det till exempel gällde Ph-kromosom-positivitet kontra negativitet, histologisk fenotyp eller riskgrupp. Forskarnas slutsats var att deras studie ger övertygande argument för att MRD är ett viktigt kliniskt verktyg för att bedöma prognosen och styra behandlingen vid B-cells-ALL. Även de patienter som transplanteras har betydligt bättre prognos om de uppnått MRD-negativitet. Renato Bassan betraktade MRD som den mest (kanske till och med den enda) signifikanta riskfaktorn. Men han tillade att nya genetiska riskklassifikationer som kombineras med MRD-status ytterligare kommer att förbättra bedömningen av prognosen och underlätta valet av behandling.

PH-POSITIV ALL

Hos ungefär en fjärdedel av vuxna patienter med ALL är sjukdomen Philadelphia-kromsom-positiv. Sådan Ph+ ALL har fortfarande sämre prognos än Ph-negativ, trots att tyrosinkinashämmare har förbättrat behandlingen. Renato Bassan hänvisade till en fas II-studie[14] som visat goda resultat med hyper-CVAD (hyperfraktionerad cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin och dexametason) i kombination med ponatinib som första linjens terapi till patienter med Ph+ ALL.

I studien ingick 76 patienter, medianålder 47 år, som behandlades mellan år 2011 och 2018. Patienterna genomgick åtta 21-dagars behandlingscykler, där man alternerade mellan behandlingskombinationerna hyper-CVAD och högdos metotrexat och cytarabin. Tyrosinkinashämmaren ponatinib, 45 mg oralt per dag, gavs under de 14 första dagarna av cykel 1 och sedan varje dag i de följande cyklerna. När 37 patienter hade behandlats ändrades protokollet så att ponatinibdosen minskades till 30 mg per dag i cykel 2 och ytterligare reducerades till 15 mg när komplett molekylär respons hade uppnåtts.

De patienter som nått komplett remission fick underhållsbehandling med 30 mg eller 15 mg ponatinib dagligen på obestämd tid och med vinkristin (2 mg intravenöst dag 1) och prednison (200 mg oralt dag 1–5) varje månad i två år. Uppföljningen (intention to treat-analysen) visade att 70 procent av patienterna uppnådde händelsefri överlevnad efter tre år.

Vanligaste biverkningar av grad 3–4 var infektion (86 procent), förhöjda transaminaser (32 procent), förhöjt bilirubin (17 procent) och pankreatit (17 procent). Sex patienter dog under behandlingsstudien, tre av infektion och en på grund av blödning. Två patienter dog i hjärtinfarkt som ansågs relaterad till den tidiga ponatinib-behandlingen, men inget dödsfall inträffade efter förändringen av behandlingsprotokollet.

Forskarnas slutsats var att kemoterapi i kombination med ponatinib är effektiv för att uppnå lång tids remission för vuxna patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL och att denna terapiregim kan bli en ny standardbehandling för denna patientgrupp. En randomiserad fas III-studie är på gång för att utvärdera effekterna av denna behandlingskombination samt även kemoterapi kombinerad med tidigare generationers tyrosinkinashämmare.

NYA MÅLINRIKTADE BEHANDLINGAR

Renato Bassan redogjorde även för försök med mer selektiv, målinriktad terapi mot olika former av ALL, exempelvis monoklonala antikroppar (som rituximab, inotuzumab ozagamicin, blinatumomab), checkpoint-hämmare (som nivolumab och pembrolizumab) samt hämmare av onkgener och signalvägar som *NOTCH1, BCL2/BCX, BCL6, JAK/STAT, HDAC, MYC, mTOR, PI3K, SYK, MEK* och *MDM2*. Det pågår en rad studier med såväl monoterapi som kombinationer av sådana läkemedel, men han ansåg att man än så länge inte kan förvänta sig så goda resultat av ”targeted” terapi när det gäller r/r (refraktär/recidiverande) ALL.

Renato Bassan betonade också vikten av att i detalj försöka kartlägga sjukdomsmekanismerna för respektive hematologisk malignitet. Han citerade

KYOWA KIRIN

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING? – BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

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

REFERENSER:
1. MOVENTIG Summary of Product Characteristics, September 2019.

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

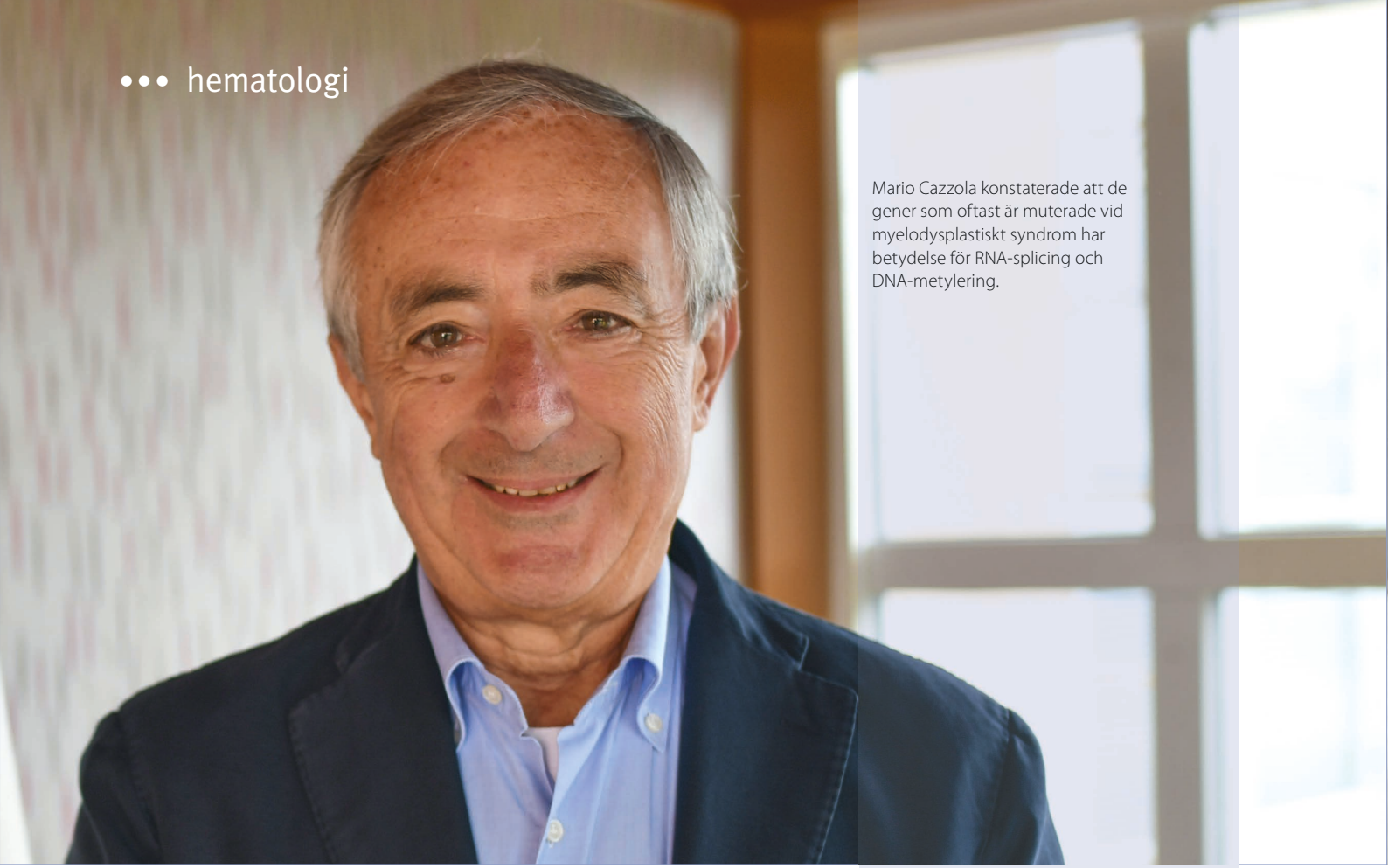
Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39 | SE-164 40 Kista | Sweden
Tel +46 8 50 90 74 10 | E-post: productse@kyowakirin.com |
www.kyowa-kirin.com

moventig® naloxegol

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

För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC 09/2019.

MOV031-2-FEB2019SE



Mario Cazzola konstaterade att de gener som oftast är muterade vid myelodysplastiskt syndrom har betydelse för RNA-splicing och DNA-metylering.

cancerforskaren David Pinkel, som vid en föreläsning vid ASCO redan år 1979 påpekade: ”Historien visar att när forskare och kliniker har kört fast när det gäller att förbättra prognosen vid en viss sjukdom, så har ny förståelse av sjukdomens biologi gett nyckeln till ytterligare framsteg”.

MYELODYSPLASTISKT SYNDROM

Myelodysplastiskt syndrom, MDS, var ämnet för Mario Cazzola, professor i hematologi vid institutionen för molekylär medicin, universitetet i Pavia, och även verksam vid hematologiavdelningen, Fondazione IRCCS Policilico San Matteo i Pavia, Italien. Den årliga incidensen av MDS i västvärlden är cirka 4 per 100 000 individer, men bland personer över 70 års ålder är sjukdomen ungefär tio gånger vanligare och drabbar 40 av 100 000 per år. På grund av att befolkningen blir allt äldre förväntas kommande år mer än 30 000 nya fall årligen diagnostiseras i Europa.

Mario Cazzola gick igenom nuvarande kriterier som används för att diagnostisera, klassificera och bedöma prognosen samt välja behandling vid MDS. Patienterna kan delas in i fem olika prognostiska riskgrupper: mycket låg, låg, intermediär, hög respektive mycket hög risk. Han hänvisade till en översiktsartikel[15] där man genom att analysera data gällande 5 326 obehandlade patienter med MDS jämförde den klassifikation som baseras på WHO:s Prognostic Scoring System (WPSS) med det reviderade International Prognostic Scoring System (IPSS-R).

Studien utfördes av the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). Resultaten visade en hög korrelation mellan WPSS:s och IPSS-R:s prognostiska riskklassifikation. Mindre skillnader noterades när det gällde lågriskpatienter, men som helhet bedömdes båda systemen på ett tillförlitligt sätt prediktera prognosen vid MDS.

Trots de behandlingsframsteg som gjorts (till exempel med läkemedel som rekombinant humant erytropoetin, lenalidomid och azacitidin/decitabin) konstaterade Mario Cazzola att allogen stamcellstransplantation fortfarande är den enda terapi som helt kan bota MDS-patienter.

MÅNGA GENETISKA FÖRÄNDRINGAR

Liksom ett flertal andra hematologiska maligniteter karaktäriseras MDS av en stor mängd genetiska förändringar. I en studie av 944 patienter[16] listades mutationer/lesioner i 104 olika gener; 89,5 procent av patienterna hade åtminstone en mutation (antalet varierade mellan 0 och 12, median 3 mutationer). Sex gener var muterade hos mer än tio procent av patienterna: *TET2, SF3B1, ASXL1, SRSF2, DNMT3A* och *RUNX1*. De allra flesta patienter hade mutationer som har betydelse för RNA-splicing och/eller DNA-metylering.

I studien analyserades också överlevnaden för 875 av dessa patienter. Genom att kombinera mutationsstatus för 14 olika gener med konventionella riskfaktorer kunde man separera patienterna i fyra olika riskgrupper med mycket varierande prognos. Treårsöverlevnaden för dessa grupper var 95,2 procent respektive 69,3, 32,8 och 5,3 procent. Forskarna slutsats är att storskalig genetisk och molekylär profilering av många målgener är ovärderlig för att subklassificera och bedöma prognosen hos MDS-patienter.

Den kliniska betydelsen av olika mutationer varierar. Mario Cazzola exemplifierade med en studie[17] av mutationer i *SF3B1*, en av de gener som oftast är muterad vid MDS och som är viktig för att styra RNA-splicing-maskineriet. Forskarna fann mutationer i

”De Nobelprisbelönade PD1-hämmarna leder till god responsfrekvens även vid recidiverande och refraktärt Hodgkins lymfom, men behandlingen är inte kurativ”, sade John Radford.

SF3B1 hos 150 av 533 patienter med MDS (28,1 procent), och sådana mutationer visade sig vara förenad med såväl bättre total överlevnad, längre leukemifri överlevnad och mindre risk för utveckling av AML.

HODGKINS LYMFOM

John Radford, professor i medicinsk onkologi vid universitet i Manchester och forskningschef vid the Christie NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, England, gav en uppdatering av Hodgkins lymfom. I sin introduktion av föreläsaren nämnde Magnus Björkholm en nyligen publicerad nordisk studie[18] av 364 patienter med Hodgkins lymfom i stadium I-IIA som behandlades mellan år 1999 och 2005. De hade fått cytostatikakombinationen ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin och dakarbazin), två eller fyra behandlingscykler beroende på respektive riskfaktorer. Därefter gavs 30 Gy radioterapi, ”limited-field” istället för ”involved-field” (IFRT).

Resultaten, efter en medianuppföljningstid på 16 år, visade att den progressionsfria överlevnaden efter fem år var 98 procent och efter tio år 96 procent. Endast två återfall av 27 inträffade efter längre tid än fem år. Jämfört med den allmänna befolkningen hade denna grupp av patienter i stadium I-IIa ingen överdödlighet. Behandlingen av tidiga stadier av Hodgkins lymfom innebär en balansgång mellan behandlingseffekt och toxicitet, exempelvis sekundär cancer och hjärt-kärlsjukdomar. Men forskarna ifrågasätter i sina slutsatser behandlingskonceptet att helt utelämna radioterapi efter kemoterapin, en strategi som har visat sig öka risken för återfall och som ännu inte har bevisats minska överdödligheten på lång sikt.

John Radford konstaterade att man i många år använt patientdata före behandlingen för att bedöma svårighetsgrad och bestämma behandling, men han sökte efter bättre metoder för att på ett mer individualiserat sätt styra behandlingen. I studien UK NCRI RAPID-trail[19] undersöktes om radioterapi behövs till patienter med Hodgkins lymfom i stadium I-II A som behandlats med tre cykler av ABVD och där efterföljande undersökning med PET (positron-emissons tomografi) visat tumörfrihet. I studien (som hade en så kallad ”non-inferiority” design) ingick 602 patienter, varav 571 genomgick undersökning med PET efter ABVD-behandlingen. Hos 426 av dessa var PET-undersökningen negativ, och de randomiserades till att antingen få radioterapi (30 Gy IFRT) eller ingen ytterligare behandling alls.

Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden för den grupp som fått strålbehandling efter kemoterapin var 94,6 procent jämfört med 90,8 procent för de som inte fått strålterapi. Man kunde alltså inte visa att ingen ytterligare behandling inte var underlägsen tillägg med radioterapi för patienter som uppnått PET-negativitet efter cytostatikabehandlingen. Forskarna konstaterar dock att båda grupperna hade mycket god prognos efter tre ABVD-cykler, med eller utan radioterapi.

GENETISKA ANALYSER OCH PET

John Radford redogjorde också för en studie[20] där man använt genexpressions-analyser i kombination med PET för att dela in patienter i avancerade stadier av Hodgkins lymfom i olika riskgrupper. Hos 290 patienter undersöktes uttrycket av 259 gener som kan ha betydelse för prognosen. Forskarna utarbetade en modell där uttrycket av 23 av dessa gener användes för att förutsäga prognosen. Enligt denna metod

Miguel Sanz redogjorde för modern behandling av akut promyelocytleukemi och hänvisade bland annat till uppdaterade terapirekommendationer från en expertpanel utsedd av European LeukemiaNet.

blev den absoluta skillnaden hela 29 procent mellan dem som bedömdes tillhöra högriskgruppen och de som ansågs ha låg risk; femårsöverlevnaden (OS) blev 63 procent respektive 92 procent.

Han hänvisade också till den internationella RATHL-studien[21] där man använt FDG-PET-undersökningar för att styra och utvärdera behandlingen av så kallad respons-anpassad terapi (RAT, response-adapted therapy). Några slutsatser från den studien blev att det efter en negativ interim-FDG-PET-undersökning är säkert att utesluta bleomycin i de följande cytostatikacyklerna och också att inte ge konsoliderande radioterapi. Genom att utesluta bleomycin reduceras toxiciteten och därmed risken för särskilt dyspne, tromboembolism och feber relaterad till neutropeni. Upptrappad terapi för de patienter som är interim-FDG-PET-positiva ger god följande respons; den treåriga progressionsfria överlevnaden var 70 procent för de som blev PET-negativa efter BEACOPP.

PD1-HÄMMARE EFFEKTIVA

De Nobelprisbelönade PD1-hämmarna har inneburit stora framsteg i behandlingen av ett flertal maligniteter. John Radford ansåg att nivolumab tycks vara den mest effektiva PD1-hämmaren mot lymfom. Vid recidiverande eller refraktärt (r/r) klassiskt Hodgkins lymfom uppnås mycket hög responsfrekvens men behandlingen är inte kurativ. I en studie med nivolumab[22] var den progressionsfria överlevnaden efter 24 veckor 86 procent, och motsvarande siffra för pembrolizumab i en liknande studie[23] var 69 procent. I FASS är nivolumab indicerat bland annat som monoterapi för behandling av vuxna med r/r klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximab-vedotin.

Enligt John Radford drabbas mellan 5 och 20 procent av de lymfompatienter som behandlas med PD1-hämmare av biverkningar av alla grader, varav grad 1–2 gastrointestinala biverkningar är de vanligaste. Förutom trombocytopeni är hematologisk toxicitet ovanligt och antalet infektioner lågt. Toxicitet av grad 3 eller högre är vanligen immunrelaterad och kan drabba exempelvis bukspottkörtel, lungor, hud, benmärg, lever och sköldkörtel. Biverkningar som leder till dödsfall är sällsynta.

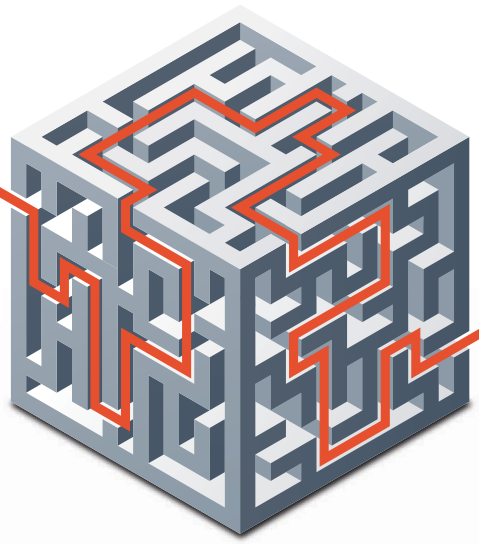
Kortvarig pseudo-progression av tumörer kan uppträda i början av behandlingen med PD1-hämmare. Det anses bero på att det ökade antalet aktiverade T-celler som angriper tumören på grund av att läkemedlen lättar på de immunologiska ”bromsarna” också gör att tumörvolymen initialt ökar. Radiologiskt kan det därför tillfälligt se ut som att patienten har försämrats trots att det i själva verket skett en klinisk förbättring.

AKUT PROMYEOLOCYT-LEUKEMI

Professor Miguel Sanz, institutionen för hematologi, Hospital Universitari i Politecnic La Fe, universitetssjukhuset i Valencia och ordförande i den spanska hematologiska forskningsgruppen PETHEMA, redogjorde för nuvarande och möjliga framtida behandlingsmetoder vid akut promyelocyt-leukemi, APL. Patienter med APL brukar traditionellt delas in i tre riskgrupper, låg-risk, intermediärrisk respektive hög-risk, men numera är behandlingen i praktiken densamma vid låg- och intermediärrisk-APL.

Enligt det senaste svenska vårdprogrammet (Regionala cancercentrum i samverkan 2019-04-29) rekommenderas arseniktrioxid, ATO, i kombination

FOUNDATION MEDICINE®



Bred genomisk profilering – möjliggör precisionsmedicin[1]

Läs mer på www.foundationmedicine.se

SE/FMI/0619/0023

1. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031.

Roche

Roche AB | Arvid Tydéns Allé 7 | Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00

med all-trans-retinoic acid, ATRA/tretinoin, som första linjens behandling till patienter med APL av låg- och intermediärrisktyp. Vid högrisk-APL ges dessutom induktionsbehandling med idarubicin. Högrisk-patienter kan ibland även ges tillägg med den monoklonala antikroppen gemtuzumab-ozogamicin i syfte att motverka leukocytos. Vid återfall strävar man efter att i den andra remissionen göra autolog eller allogen stamcellstransplantation.

Miguel Sanz konstaterade att introduktionen av ATRO och ATO under de senaste årtiondena har inneburit en revolution i behandlingen av APL, med mycket goda resultat även med kemoterapifri behandling. Han refererade en rad behandlingsstudier från senare år, bland annat en australiensisk[24], en engelsk[25] och en kinesisk[26]. Sammanfattande slutsatser från dessa var att tillägg av ATO i induktions- och konsolideringsterapin vid APL minskar risken för återfall, att ATRA plus ATO är en minst lika lämplig kombination som ATRA plus idarubicin vid både lågrisk- och högrisk-APL, samt att arsenik i oral form (oral arsenic realgar-indigo naturalis formula, RIF) plus ATRA inte är sämre än ATO intravenöst plus ATRA vid icke högrisk-APL.

UPPDATERADE REKOMMENDATIONER

År 2009 publicerades en översiktsartikel[27] med behandlingsrekommendationer från en expertpanel utsedd av European LeukemiaNet. Dessa rekommendationer har nyligen uppdaterats[28] med inkludering av de senaste tio årens forskningsrön. Man konstaterar att ett flertal studier har gett nya viktiga kunskaper, framför allt när det gäller betydelsen av ATO i första linjens terapi och tillkomsten av nya genetiska riskfaktorer. Rekommendationerna innehåller uppdateringar om bland annat modern riskanpassad frontlinjes-behandling, livsräddande (salvage) terapi vid recidiverande/refraktär APL samt specifika råd för att identifiera och motverka de vanligaste komplikationerna som blödningar, QT-förlängning och andra ATRO- och ATO-relaterade biverkningar.

I de nya rekommendationerna diskuteras också vilka molekylära mätmetoder som bör användas för att bedöma behandlingsrespons samt hur speciella situationer ska handläggas, exempelvis vid APL hos barn, gravida kvinnor och äldre patienter. Man konstaterar att de största utmaningarna som återstår när det gäller APL är den tidiga mortaliteten, som fortfarande förekommer före och under induktionsterapin, samt att ytterligare förbättra behandlingen för högrisk-patienter.

Miguel Sanz summerade att behandling med optimerade kombinationer av såväl ATRA plus ATO, ATRA plus kemoterapi samt ATRA plus kemoterapi plus ATO kan bota en stor andel av patienterna med APL. Han bedömde också att orala beredningsformer av arsenik är lovande alternativ till intravenöst ATO. De närmaste årens forskning bör fokuseras på kvarvarande problem för en liten del av högrisk-patienterna, exempelvis den tidiga mortaliteten hos de som är i mycket dålig kondition när behandlingen inleds, samt mortaliteten under induktionsterapin, som vanligen men inte alltid orsakas av blödningskomplikationer.

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XVII utformades av professor Magnus Björkholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche och Celgene.

REFERENSER:

1. Friedberg JW et al. J Clin Oncol 2012; 30: 3368-75

2. Marcus R et al. N Engl J Med 2017; 377: 1331-44

3. Cheah CY et al. Ann Oncol 2016; 27: 778-87

4. Morschhauser F et al. N Engl J Med 2018 Sep 6; 379(10): 934-947

5. Kiladjian JJ et al. Blood 2008 Oct 15; 112(8): 3065-72

6. Passamonti F et al. Lancet Oncol 2017 Jan; 18(1): 88-99

7. Godfrey A et al, Blood 2017; 130, ASH abstract 319

8. Grinfild J et al. Blood 2017; 130: 491

9. Verstovsek S et al. Journal of Hematology & Oncology 2017; 10: 156

10. Baerlocher GM et al. Blood 2012, 120(21): 179

11. Björkholm M et al. Blood 2019 Jul 25; 134(4): 407-410

12. Siegel SE et al. Jama Oncology 2018; 4(5):725-34

13. Bassan R et al. Haematologica October 2019; 104:2028-39

14. Jabbour E et al. Lancet Haematol 2018 Dec; 5(12): e618-e627

15. Della Porta MG et al. Leukemia 2015 Jul; 29(7): 1502-13

16. Haferlach T et al. Leukemia 2014 Feb; 28(2): 241-7

17. Malcovati L et al. Blood 2011 Dec 8; 118(24): 6239-46

18. Lagerlöf I et al. Br J Haematology 2019 Oct 14 doi: 10.1111/bjh 16232

19. Radford J et al. N Engl J Med 2015; 372: 1598-1607

20. Scott DW et al. J Clin Oncol 2012; 20; 31(6): 692-700

21. Johnson PWM et al. Hematological Oncology 2015 Jan; 33:100

22. Ansell SM et al. N Engl J Med 2016; 372(4): 311-9

23. Armand P et al. J Clin Oncol 2016, Nov 1; 34(31): 3733-3739

24. Iland HJ et al. Lancet Haematol 2015 Sep; 2(9): e357-66

25. Burnett AK et al. Lancet Oncol 2015; 16: 1295-1305

26. Zhu HH et al. Lancet Oncol 2018; 19: 871-9

27. Sanz MA et al. Blood 2009 Feb 26; 113(9): 1875-91

28. Sanz MA et al. Blood 2019 April 11; 133(15): 1630-43

TEXT: **ANDERS NYSTRAND**,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: **JAN TORBJÖRNSSON**

Verzenios®
abemaciklib

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

Indikation

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

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

Verzenios® (abemaciklib) ingår nu i högkostnadsskyddet

Minimiinformation Sverige HCP

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

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

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

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

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

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

Datum för översyn av produktresumén: 2018-11-02

För ytterligare information och priser se www.fass.se

Rx (F)

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

Referens:

1. Verzenios (abemaciklib) SPC.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0022 08/19

Lilly

Precisions-diagnostik inom hematologin

Molekylär profilering och mutationsanalyser blir alltmer omfattande inom cancerdiagnostiken, inte minst när det gäller hematologiska maligniteter. Det leder bland annat till förfinad diagnostik. Richard Rosenquist Brandell tog WHO:s moderna klassifikation av akut myeloisk leukemi som exempel: numera listar man på grundval av genetiska avvikelser en rad olika subtyper av AML.

Med moderna genetiska studier av hematologiska maligniteter upptäcker man förutom ett antal mutationer som är mycket vanliga vid respektive sjukdom även en mängd andra genetiska förändringar som är betydligt ovanligare. Det är en stor utmaning att ta reda på vilka av dessa ”svans-mutationer” som är mest relevanta för sjukdomens uppkomst och utveckling och vilka som är tämligen harmlösa – man brukar tala om ”the long tail challenge”.

I en ”special-topic”-föreläsning berättade Richard Rosenquist Brandell om den snabba molekylärgenetiska utvecklingen och hur man i det stora samarbetsprojektet Genomic Medicine Sweden försöker tillämpa de nya kunskaperna för precisionsdiagnostik av bland annat hematologiska maligniteter.

För årets ”special-topic”-föreläsning svarade Richard Rosenquist Brandell, professor vid Institutionen för molekylär medicin och kirurgi och överläkare vid Klinisk genetik, Karolinska Institutet, Stockholm samt projektledare för Genomic Medicine Sweden. Han presenterade en fascinerande översikt av den snabba utvecklingen inom den molekylärgenetiska forskningen och hur dessa rön kan användas i den moderna precisionsdiagnostiken vid hematologiska sjukdomar.

Vår arvsmassa består av cirka tre miljarder baspar, och vi har omkring 21 000 gener. Mellan två olika människor skiljer sig ungefär fyra miljoner baspar. Resultatet av kartläggningen av vår arvsmassa i det internationella så kallade HUGO-projektet lades fram år 2001. Det hade då pågått i 15 år och kostat cirka 25 miljarder kronor.

Richard Rosenquist Brandell konstaterade att den genetiska diagnostiken har genomgått en revolution under de senaste femtio åren, från exempelvis cytogenetik, FISH, PCR, mikroarrays till NGS (next-generation sequencing) och WGS (whole-genome sequencing). Sedan HUGO-projektet avslutades vid millennieskiftet har flera generationer av alltmer avancerade sekvenseringsmaskiner utvecklats. Idag tar sekvenseringen av en människas hela arvsmassa ungefär en vecka och kostnaden för detta är cirka 10 000 kronor. Ett enda mänskligt genom genererar data motsvarande 200 GB (gigabyte).

GENOMIC MEDICINE SWEDEN

Hur ska då den enorma mängd data som de molekylärgenetiska teknikerna genererar på bästa sätt kunna analyseras och användas för att förbättra diagnostik och behandling? Richard Rosenquist Brandell redogjorde för det stora samarbetsprojektet Genomic Medicine Sweden, GMS, som för några år sedan startades på initiativ från den nationella plattformen Diagnostics Development på Science for Life Laboratory (SciLifeLab).

GMS beskrivs som en nationell kraftsamling som syftar till att fler patienter i hela Sverige ska få tillgång till bred gensekvensering som kan leda till bättre diagnostik och mer individanpassad behandling. Projektet är en

samverkan mellan landets sju regioner med universitetssjukvård och de sju universiteten med medicinsk fakultet i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå, Uppsala och Örebro. Även SciLifeLab, näringslivet och patientorganisationer ingår i samarbetet.

GMS finansieras till hälften av den svenska regeringen genom innovationsmyndigheten Vinnova och till hälften av de sju regionerna och universiteten. Projektet har också stöd från andra finansiärer, till exempel Barncancerfonden. GMS kommer inledningsvis att fokusera på molekylärgenetiska analyser vid sällsynta ärftliga sjukdomar, cancer (solida tumörer, hematologiska maligniteter och barncancer) och infektionssjukdomar samt på farmakogenomik, det vill säga hur våra gener påverkar effekterna av olika läkemedel.

LEUKEMIER PRIORITERAT OMRÅDE

För GMS är hematologiska maligniteter ett prioriterat område och en stor utmaning. Det genetiska landskapet vid exempelvis AML, MPN, MDS och KLL är mycket komplext, där varje sjukdom uppvisar en mängd ”svansmutationer” vilkas betydelse ännu är oklar. För effektiv kartläggning av den kliniska betydelsen av olika mutationer krävs även internationellt samarbete. Richard Rosenquist Brandell exemplifierade med ett projekt om KLL som drivs inom European Research Initiative on CLL, ERIC. Där ingår forskare och patienter från ett 20-tal institut och den gemensamma studiekohorten omfattar cirka 5 000 patienter. Inom projektets ram analyseras tio gener för att se vilka av dessa som är viktigast att inkludera i framtida diagnostik.

Med de nya, snabbare och billigare, teknikerna förväntas antalet genetiska analyser öka dramatiskt. Inom GMS verksamhetsområde görs idag årligen cirka 10 000 rutinanalyser av prover från solida tumörer och leukemier (framför allt genpaneler). Richard Rosenquist Brandell beräknade att antalet motsvarande analyser om fem år kommer att vara ungefär 50 000. Med NGS-baserad diagnostik har GMS bland annat utvecklat en myeloid panel där mutationer i 195 olika gener detekteras, och en lymfoid panel för analys av mutationer i 251 olika olika gener.

De genetiska rutinanalyserna inom sjukvården genererar en enorm mängd data som innehåller känslig information om patienterna. Richard Rosenquist Brandell beskrev hur dessa data kommer att lagras i en enorm ”datasjö” i västra Sverige. Det är förstås en utmaning att hantera all denna information på bästa sätt, så att största möjliga hänsyn tas till patienternas personliga integritet, samtidigt som data kan delas mellan sjukvård och universitet i forskningssyfte. GMS arbetar tillsammans med myndigheter och exempelvis Biobank Sverige för att säkerställa ett juridiskt och etiskt ramverk gällande dessa data. För att de ska få användas för forskning krävs alltid samtycke från berörda patienter.

TEXT: **ANDERS NYSTRAND**,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: **JAN TORBJÖRNSSON**

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

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

Referens: 1. Dropizol® produktresumé. Mars 2019

Pharmanovia

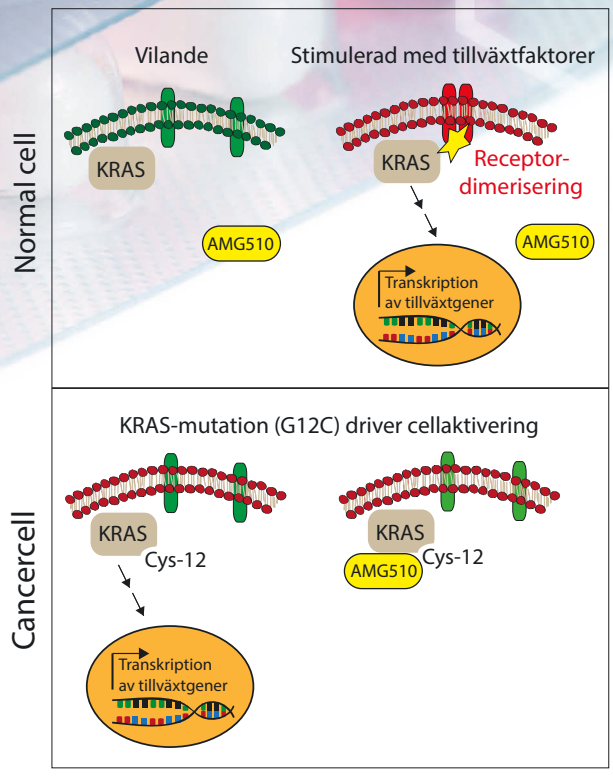


Fig. 1. Schematisk modell av verkningsmekanismen för den KRAS(G12C)-riktade molekylen AMG510. I en normal cell sker aktivering av signalproteinet KRAS till följd av att tillväxtfaktorer stimulerar receptor-dimerisering. I tumörceller förekommer en muterad variant av KRAS, (KRAS(G12C)), som signalerar oberoende av tillväxtfaktor-receptorer. AMG510 binder in till denna muterade KRAS-variant i cancerceller och kan därmed irreversibelt blockera tumörstimulerande signalering.

ASCO 2019:
LÄKEMEDEL I TIDIG UTVECKLING
– lovande fynd utanför immunonkologins huvudfåra

Vid sidan av fortsatt intensiva aktiviteter inom området immunonkologi utvecklas läkemedel som har ursprung i andra delar av tumörbiologin. I denna rapport från "Developmental Therapeutics"-sessionerna på ASCO-mötet 2019 diskuteras några av dessa. De nya substanserna har skilda verkningsmekanismer inklusive blockering av onkgenen RAS, angrepp på DNA-reparation och målstyrning av cytostatika. Resultaten är tidiga och preliminära men illustrerar hur grundläggande cellbiologiforskning fortsätter att leverera kunskap som går att använda för läkemedelsutveckling.

2019 års upplaga av ASCOs årsmöte arrangerades i Chicago och innehöll, som tidigare år, några särskilda sessioner ägnade åt läkemedel i tidig fas av klinisk utveckling (Developmental Therapeutics). Flera av de abstrakt som presenterades inom detta program behandlade nya immun-modulerande substanser. Ett återkommande tema i diskussionerna var svårigheterna att hitta rationella grunder för kombinationer av olika immun-modulatorer. Det varslades även om frånvaro av riktigt starka behandlingssvar utöver de som kom från de tidiga kombinationsstudierna med CTLA4- och PD1-hämmare i melanom.

Vid sidan av dessa studier presenterades en serie nya läkemedelskandidater med nya verkningsmekanismer utanför immun-området. Samtliga mötesabstrakt finns tillgängliga på https://meetinglibrary.asco.org/.

FÖRSTA KLINISKA DATA

En serie nu väletablerade läkemedel verkar genom att blockera muterade och aktiverade tillväxtfaktorer eller deras nedströms signalkomponenter. Bland de mest bekanta läkemedlen i denna kategori är EGFR-hämmare i lungcancer och b-raf-hämmare i melanom.

Ett liknande målprotein som i mer än tjugo år varit föremål för läkemedelsutveckling är KRAS. Detta viktiga signalprotein är muterat i många olika tumörtyper inklusive lung-, pankreas- och colon-cancer.

En stor nyhet på ASCO-mötet var de första resultaten från kliniska studier med ett nytt KRAS-riktat läkemedel (abstrakt 3003). Denna molekyl, AMG510, blockerar irreversibelt en av de vanligaste muterade KRAS-formerna (G12C) där aminosyra 12 (glycin) är muterat till cystein (se Figur 1). Denna variant förekommer i cirka 15 procent av icke-småcellig lungcancer och 2–5 procent av colorektal cancer.

Resultaten som presenterades var från en fas I-studie som rekryterat 35 patienter varav 29 hade uppföljningsdata. Samtliga rekryterade fall hade tumörer med KRAS (G12C)-mutationen och bland de rapporterade fallen var

10 fall av lungcancer och 18 fall av colorektal cancer. De mest lovande resultaten syntes i lungcancer med 5/10 fall av partiell respons (PR) och 4/10 ”stable disease”. Uppföljningstiden var generellt kort, men bland lungcancerfallen fanns ett fall med knappt 7 månaders rapporterad PR.

Sedan dessa uppmärksammade data rapporterades har viss ny information tillkommit. På ESMO-mötet i Barcelona under hösten presenterades uppdaterade data med fler fall och längre uppföljning. Data som då framhävdes var en ”disease control rate” på 92 procent bland de colorektalcancer-patienter som behandlats med måldosen 960 mg/dag. Uppdateringen om lungcancer innefattade en ”disease control rate” på 100 procent bland de 13 fall som behandlats med måldosen. Dessa fynd har också beskrivits i tidigare nummer av Onkologi i Sverige.

Parallellt med den snabbt expanderande kliniska utvecklingen av detta lovande läkemedel fortsätter prekliniska studier. En artikel från oktober i tidskriften Nature beskrev gynnsamma effekter i djurmodeller på tumör-immunövervakning efter KRAS (G12C)-blockering[1]. Goda resultat från kombinationsbehandlingar med ”checkpoint-hämmare” beskrevs också och dessa kommer eventuellt att utvärderas i kliniska sammanhang framöver.

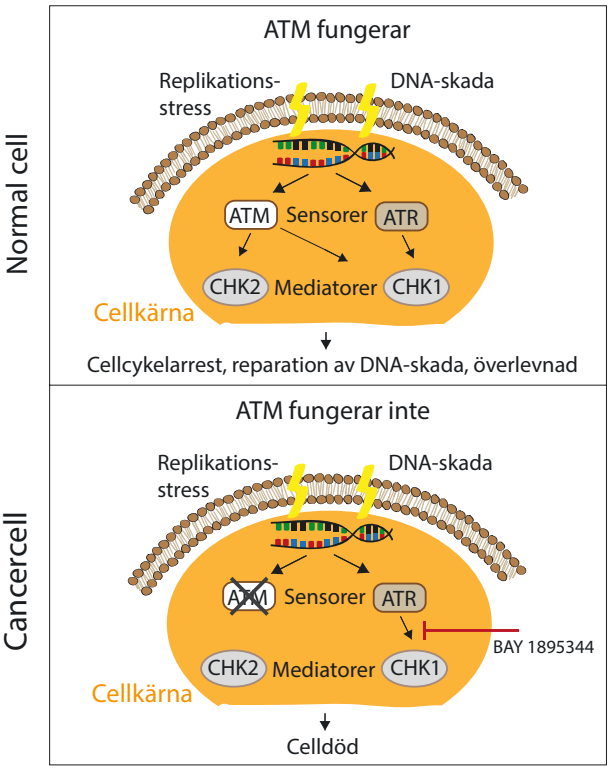


Fig. 2. Schematisk modell av verkningsmekanismen för ATR-hämmaren BAY 1895344. DNA-skador och replikations-stress leder normalt till cellcykel-arrest. Detta ökar cellens möjlighet att reparera DNA-skadorna och förbättrar dess chans att överleva. ATR och ATM är två centrala enzymer som hjälper till i reparationsprocessen. Vissa tumörer uppvisar defekt ATM och förmodas då vara extra känsliga för ATR-hämning.

NYTT SARKOM-LÄKEMEDEL?

Utveckling av sarkom-läkemedel har varit notoriskt svårt. För något år sedan knöts stora förhoppningar till en ny antikropp, olaratumab, riktad mot PDGFRalpha som enligt prekliniska data bidrar till sarkomväxt. Baserat på en tvåarmad fas II-studie med överraskande positiva resultat, inklusive signifikanta ”overall survival”-effekter[2], fick läkemedlet för några år sedan villkorat godkännande av både FDA och EMA. Besvikelsen var följaktligen stor när de negativa resultaten från fas III-studien rapporterades på årets ASCO plenar session (LBA3). Varsel hade tidigare förekommit och EMA rapporterade redan i april att deras godkännande skulle dras tillbaka vilket nu skett.

Visst hopp för utveckling av nya läkemedel inom detta angelägna område presenterades från en uppmärksammad fas I-studie med läkemedelskandidaten ABBV-085 (abstrakt 3004). Bakgrunden till denna produkt publicerades 2018 i en preklinisk studie som rapporterade identifiering av protein LRRC15 med uttryck, i huvudsak, begränsat till tumör-fibroblaster och maligna celler i mesenkymala tumörer[3]. Den prekliniska studien presenterade även ett nytt ADC (antibody-drug-conjugate) i form av en LRRC15-riktad antikropp kopplad till ett cytostatikum (auristatin).

De första kliniska resultaten väcker vissa förhoppningar. Fas I-studien rapporterade tidiga resultat från 78 patienter, varav 27 sarkomfall med 1–10 tidigare behandlingar. Inom sarkomgruppen noterades cirka 25 procent PR vilket bedömdes som starka siffror i jämförelse med tidigare fas 1-studier i sarkom. I undergruppen ”undifferentiated pleomorphic sarcoma” noterades 4/10 fall med mer än 30 procents tumörkrympning och hanterbara biverkningar. Medianantid för respons i denna tidiga studie var 7,6 månader. Fynden kommer sannolikt att öppna för fler och större sarkomstudier med detta nya läkemedel.

Presentationen redovisade även helt kortfattat negativa resultat från övriga tumörtyper med förväntat uttryck i tumör-fibroblaster. Dessa fynd bedömdes dock som preliminära eftersom rekrytering skett helt utan analys av tumörers LRRC15-uttryck. Förhoppningsvis kommer fortsatta bättre designade studier att genomföras där ABBV-085 prövas tillsammans med andra läkemedel i fall med väldokumenterat uttryck av LRRC15 i tumör-fibroblaster.

PARP: NYA EFTERFÖLJARE

Defekter i DNA-reparation är en vanlig egenskap hos tumörceller. Välbekanta genetiska förändringar som ger upphov till denna egenskap är mutationer som ger förlust av DNA-reparationsförmåga medierad av BrCa1/2-proteiner. Dessa förändringar identifierades ursprungligen i bröst- och ovarial-cancer men är nu belagda även i andra tumörtyper.

Denna egenskap har visat sig skapa särskild sårbarhet hos BrCa-muterade celler för blockering av andra återstående DNA-reparationssystem. Detta är grunden för det nu etablerade bruket av PARP-hämmare i BrCa-muterad bröst- och ovarial-cancer. Denna behandlingsprincip (”synthetic lethality”), med svensk anknytning genom Thomas Helledays ursprungliga och viktiga bidrag, har senaste år visat sig fungera även i en andel av prostatacancer[4]. På årets ASCO rapporterades också effekter av PARP-hämmare i

XTD_2019_0042_SE 11.2019

PROSPER-studien visar att behandling med XTANDI:

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

XTANDI är godkänt för behandling av vuxna män med:

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

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

Xtandi™ enzalutamid

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

pankreascancer enligt POLO-studien som redovisades på plenar session och som nu också publicerats (LBA4,[5]).

På sessionen om nya läkemedel diskuterades nya utvecklingar i form av andra läkemedel än PARP-hämmare som förväntas vara särskilt aktiva i celler med störningar i DNA-reparation. Särskild uppmärksamhet gavs till en ny hämmare av det DNA-reparations-kopplade enzymet ATR (abstrakt 3007). Tidigare studier i djurmodeller hade visat kraftfull effekt av denna substans i tumörmodeller som saknar det kompletterande enzymet ATM (se Figur 2).

Den rapporterade fas I/II-studien innefattade totalt 22 patienter. Responsdata rapporterades från 20 fall varav 11 hade ATM-defekta tumörer. Totalt sågs 4 fall av PR som, i enlighet med de prekliniska studierna, samtliga förekom i ATM-defekta tumörer. För tre av fallen angavs responstider längre än ett år. Effekterna sågs över spridda tumörtyper inklusive endometrie- och bröstcancer.

Den efterföljande diskussionen dominerades av optimism men noterade också behov av bättre metoder för att bestämma ATM-status som förmår fånga upp olika former av förlust av ATM (inaktiverande mutationer, metyleringar eller ”dominant-negativa” varianter).

STORT BEHOV AV NY BEHANDLING

Liksom sarkom är primära hjärntumörer en tumörtyp där behovet av nya behandlingar är utomordentligt stort. Ingen ny medicinsk behandling har godkänts för första-linjes-behandling av glioblastom de senaste 10 åren.

En molekylär undergrupp av hjärntumörer kännetecknas av mutationer i ett histon-protein, histone3, med en förändring av aminosyra 27 från den normala lysin till metionin (H3 K27M). Dessa tumörer är vanligare bland pediatriska gliom, har en särskild anatomisk lokalisation och uppvisar mycket dålig prognos.

På ASCO-mötet presenterades tidiga resultat från en studie på en grupp vuxna patienter med H3 K27M-gliom som behandlats med ett nytt läkemedel, ONC201 (abstrakt 3005). Studien hade initierats på grund av en tidigare studie i en oselekterad gliomgrupp där läkemedlet visat särskilt god effekt i en patient med H3 K27M-gliom. I den nya studien var 9/19 patienter progressionsfria med en medianuppföljning på 6,6 månader. En patient uppvisade komplett regression med mer än 14 månaders uppföljning. Diskussionen av de kliniska fynden bedömde att resultaten var lovande givet den utomordentligt dåliga prognosen överlag för denna patientgrupp.

Angående verkningsmekanismen gavs en komplex bild som antydde effekter både på dopaminreceptorer och, enligt en nyligen publicerad Cell-studie, effekter på apoptosstimulerande signaleringsvägar[6].

Förhoppningsvis kommer dessa tidiga resultat att följas upp i framtida studier.

Uppenbarligen dominerar utvecklingen av immunterapi bland kliniska studier för närvarande. Samtidigt visar exemplen ovan att nya framtida behandlingar kan fortsätta växa fram ur andra delar av tumörbiologin än den del som handlar om immunstyrd tumörkontroll. Stora skäl finns därför för fortsatt stöd till grundläggande cell- och tumörbiologiska studier. En lockande tanke är att de läkemedel som dominerar ”Developmental Therapeutics”-sessionen om 10 år har helt nya verkningsmekanismer med ursprung i den grundforskning som pågar för närvarande.

REFERENSER

1. Canon, J., et al., The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature, 2019.

2. Tap, W.D., et al., Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet, 2016. **388**(10043): p. 488-97.

3. Purcell, J.W., et al., LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates. Cancer Res, 2018. **78**(14): p. 4059-4072.

4. Mateo, J., et al., DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. **373**(18): p. 1697-708.

5. Golan, T., et al., Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med, 2019. **381**(4): p. 317-327.

6. Ishizawa, J., et al., Mitochondrial ClpP-Mediated Proteolysis Induces Selective Cancer Cell Lethality. Cancer Cell, 2019. **35**(5): p. 721-737 e9.

MONIKA EHNMAN, PHD, FORSKARASSISTENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, MONIKA.EHNMAN@KI.SE

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@KI.SE

Subventioneras endast för:

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

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

XTANDI™ 40 mg kapslar och tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresuméet. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresuméet). **Varningar och försiktighet**: Risk för krampanfall: Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom: Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnavbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. Samtidig behandling med andra läkemedel: Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresuméet). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresuméet) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om XTANDI administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresuméet). Nedsatt njurfunktion: Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. Kraftigt nedsatt leverfunktion: En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresuméet) kan öka. Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom: Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥ 45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet: För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresuméet), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. Användning med kemoterapi: Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresuméet); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. Hjälpämnen: XTANDI kapslar innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. Överkänslighetsreaktioner: Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). **Biverkningar:** Sammanfattning av säkerhetsprofilen: De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,4 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresuméet). Lista över biverkningar i tabellform: Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar: *Krampanfall:* I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 13 av 3179 patienter (0,4 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Ischemisk hjärtsjukdom:* I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 2,5 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2018-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

En stor del av de patienter som gått igenom en cancerutredning enligt standardiserat vårdförlopp är överlag nöjda. Det visar patienternas egen rapportering i RCCs kontinuerliga uppföljning av SVF. Skillnaderna är små mellan regionerna och bara något större mellan olika vårdförlopp. Men alla resultat är inte lika positiva. Frågan är om detta når in till verksamheterna och leder till förbättringar.

Nära nio av tio patienter som utretts enligt SVF för misstanke om cancer anser att helhetsintrycket av deras kontakt med vården är gott. Det visar de senaste resultaten av den enkät som delas ut till patienter efter avslutad SVF-utredning. Siffrorna är stabila över tid och de geografiska skillnaderna är små.

Möjligheten att vara delaktig i sin vård bedöms också vara god. Över 70 procent av de patienter vilkas utredning resulterat i en cancerdiagnos uppger att de tillsammans med vårdgivaren har upprättat en individuell vårdplan för hela eller delar av utredningen.

– Syftena med SVF, förutom att korta väntetiderna, är ju att patienterna ska bli mer nöjda och att skillnaderna i cancervården ska minska, och det är mycket glädjande att patienterna är så positiva. Och att resultaten är så jämna över landet, säger Helena Tufvesson Stiller, projektledare för RCCs uppföljning av patienternas upplevelser.

Helena Tufvesson Stiller menar att PREM-mätningarna fyller en viktig funktion och skulle kunna utnyttjas bättre i förbättringsarbetet. ”Det viktigaste är att resultaten kommer till användning ute i vården!”

”Det viktigaste är att resultaten kommer till användning ute i vården. Vi kan ju inte bara samla in en massa data om vad patienterna tycker utan att försöka göra något åt det som de anser inte fungerar bra.”

CANCERPATIENTER MER NÖJDA

Helena Tufvesson Stiller tycker att vårdens medarbetare har all anledning att vara stolta över resultaten. Men hon pekar också på att enkätsvaren visar att det finns utmaningar att ta tag i. Hon menar att de så kallade PREM-mätningarna (patientrapporterade erfarenhetsmått) fyller en viktig funktion och skulle kunna utnyttjas bättre i förbättringsarbetet.

– Det viktigaste är att resultaten kommer till användning ute i vården! säger hon. Vi kan ju inte bara samla in en massa data om vad patienterna tycker utan att försöka göra något åt det som de anser inte fungerar bra.

Enkäterna visar till exempel att fler patienter än vad som är fallet idag vill få sitt diagnosbesked i ett personligt möte.

Ett annat förhållande som Helena Tufvesson Stiller anser borde analyseras djupare är att patienter som fått en cancerdiagnos är mer nöjda med sin kontakt med vården än de som avslutat sin utredning med annat utfall. Mellan dessa grupper finns också skillnader när det gäller i vilken mån de är medvetna om att de utreds för symtom som kan bero på cancer.

– I det här läget behöver man reflektera över hur den informationen ges till patienten. Används det patientinformationsblad som tagits fram och som läkaren bör ge till patienten i samband med att patienten remitteras till SVF-utredning? Och kan det vara så att vården kopplar en kontaktsjuksköterska till patienten men att patienten inte uppfattat det?

BÄTTRE STÖD TILL NÄRSTÅENDE

I undersökningen framkommer det också att stödet till närstående behöver bli bättre. Många patienter uppger att deras närstående inte kunnat prata med vårdpersonalen vid behov.

– Vården behöver tänka på att uppmana patienten att ta med sig en närstående vid diagnosbeskedet. Både för att det ger en möjlighet att förbereda sig på ett eventuellt negativt besked och för att den närstående kan ge stöd och bidra med ett par extra öron. Många gör det redan idag men andra verkar behöva hitta rutiner för det, säger hon.

Regionerna kan logga in på Patientenkäts webbplats och jämföra resultaten med de egna arbetssätten. Det ger verksamheten hjälp att identifiera vad som fungerar bra respektive mindre bra.

Lyssnar vården tillräckligt på patienternas signaler?

– Det går att se om det finns problem som är kopplade till specifika vårdförlopp eller förekommer bara i någon region, berättar Helena Tufvesson Stiller. Det underlättar för regionerna att identifiera vad som ligger bakom och hur man på bästa sätt kan komma tillrätta med till exempel flaskhalsbekymmer på det lokala planet. Vilka arbetssätt fungerar att hålla fast vid och vilka behöver förändras?

Hon vill uppmuntra enheter som får gott betyg av patienterna att dela med sig av de goda resultaten för att inspirera andra. Men också att höra av sig till sitt regionala cancercentrum och berätta om de mindre bra, så att även de kommer fram i ljuset.

Problem som förekommer i flera vårdförlopp och hos flera regioner tror hon bäst åtgärdas genom ett nationellt samarbete.

– Här behöver regionerna i samarbete med RCC se över om det finns systematiska bakomliggande faktorer och försöka skapa nationella lösningar som medför förbättringar på bred front, säger Helena Tufvesson Stiller.

AKTIVT ARBETE I VÄRMLAND

Genom att aktivt arbeta med SVF-uppföljningens PREM-data har Region Värmland kommit framåt i införandet av de standardiserade vårdförloppen i cancervården.

– Vi såg ganska tidigt att PREM-enkäterna är en guldgruva att gräva i. Det säger Camilla Staaf, utvecklingsledare och cancersamordnare i Region Värmland. I PREM-enkäterna finns resultat som vi stolt kan visa upp, samtidigt som de kan ge oss vägledning om vad vi kan förbättra.

Enkätfrågorna tar bland annat upp sådant som bemötande, delaktighet och tillgänglighet vilket, enligt Camilla Staaf, utgör viktiga indikatorer för att de som vårdgivare ska kunna se om de är på rätt väg och vad de behöver jobba mer med.

Hon och hennes kollega Carolin Thorstensson bestämde sig därför för att jobba aktivt med att sprida Region Värmlands resultat från PREM-statistiken, bland annat genom att berätta om dem på intranätet.

"Enkäterna är en guldgruva att gräva i", säger Camilla Staaf, utvecklingsledare och cancersamordnare i Region Värmland. "Här finns resultat som vi stolt kan visa upp, samtidigt som vi kan få vägledning i vad vi kan förbättra".

Carolin Thorstensson arbetar aktivt med att sprida Region Värmlands resultat från PREM-statistiken, bland annat genom att berätta om dem på intranätet.

Liksom på många andra håll i landet var de patienter i Värmland som inte diagnostiserats med cancer mindre nöjda med sitt utredningsförlopp än de som visat sig ha cancer och fått starta behandling. Många av de som avslutat SVF av annan anledning upplevde också att de inte fått information om att de genomgått en cancerutredning.

MER INFORMATION I VÄNTRUMMEN

– Varför det är så vet vi inte. Vi för en ständig dialog med primärvården och vi använder standardiserade remisser där läkaren måste klicka i att patienten fått den informationen. Så frågan är om de här patienterna inte har tagit till sig eller förstått den informationen, säger Camilla Staaf.

Nu är planen att försöka åtgärda detta problem, bland annat med mer information i väntrummen.

Region Värmland har också satsat på att använda en patient- och närståendeutbildning utifrån metoden ”lära och bemästra”. Den går ut på att erfarna patienter och deras närstående utbildar andra patienter och närstående. Deltagarna utbyter också erfarenheter och kunskap med vårdgivare och får möjlighet att ge förbättringsförslag. Verksamheten stöttar med utbildningsledare.

I början av året tog Region Värmland ytterligare ett steg i sin ambition att använda PREM-data som förbättringsunderlag, genom att ge kontaktsjuksköterskorna tillgång till PREM-statistiken med egna inloggningar.

– Förut var det bara verksamhetschefer, cancersamordnare och viss administrativ personal som hade det, och de har sällan tid att gå in och analysera siffrorna i PREM, säger Camilla Staaf och berättar att hon och Carolin Thorstensson introducerade och visade verktyget vid en inspirationsdag för regionens trettiotal kontaktsjuksköterskor.

– Sedan gäller det förstås att de har tillräckligt med ”luft i systemet” för att jobba med förbättringar också. Mer tid är svårt att hitta men jag tror att till-

I Värmland har ett 30-tal kontaktsjuksköterskor fått gå en heldagskurs för att lära sig mer om att analysera siffrorna i PREM. De får nu tillgång till PREM-statistiken via egna inloggningar.

gången till PREM-data kommer att göra att de snabbare ser vad som kan förbättras, säger Camilla Staaf.

ARBETET HAR GETT RESULTAT

Nu mot slutet av året kan de se att fler patienter än tidigare får information om att de utreds i ett standardiserat vårdförlopp. Camilla Staaf granskade nyligen resultaten för primärvården och kunde konstatera att vårdcentralerna tagit små kliv framåt och blivit bättre på att informera om att patienterna ska genomgå en cancerutredning. Även de som arbetar med vårdförloppen för hud- och öron-, näsa- och halscancer har tagit tydliga kliv framåt.

– Även om stegen är små och resultaten går upp och ner känns det som att PREM-mätningarna håller igång diskussioner och SVF-arbetet vid liv, säger Camilla Staaf.

Hon betonar att det betyder mycket både för verksamheterna och för de som följer upp att de kan visa att förbättringsarbetet ger resultat.

– Vi vet ju att det tar lång tid att ”få med alla på banan”. Men små steg är också steg, konstaterar hon med ett leende.

SÅ SER UPPFÖLJNINGEN UT

Att följa upp hur patienterna uppfattar vården och vårdens bemötande ingår i den nationella satsningen på standardiserade vårdförlopp. Det görs med hjälp av den PREM-enkät som skickas ut till patienter efter avslutad SVF-utredning.

SVF-enkäterna är uppbyggda och administreras på samma sätt som Nationella patientenkäten (NPE) som används inom hela hälso- och sjukvården.

PREM står för Patient Reported Experience Measures och kallas på svenska patientrapporterade erfarenhetsmått.

Regionala cancercentrum i samverkan publicerade strax efter sommaren en andra uppföljningsrapport baserad på all PREM-data från 2017-2018 (svarsfrekvens 52 %, totalt 52 432 enkätsvar).

PREM-enkäten skickas till patienter som är 18 år eller äldre och inte har skyddad identitet samt vars SVF-utredning inletts med en dokumenterad välgrundad misstanke om cancer och avslutats minst åtta veckor före utskick.

Svaren från undersökningen finns publikt i en sammanfattad form på cancercentrum.se och i sin helhet på patientenkat.se. På patientenkat.se finns även möjlighet för nyckelpersoner i verksamheterna att logga in och ta del av ytterligare detaljer samt i vissa fall öppna svar.

CAMILLA AGDLER

BO ALM

INGELA HOFSTEN

FOTO VÄRMLAND: **LINN MALMÉN**

PROFESSIONEN OCH

– så kan strategiskt samarbete ge ***ökade resurser*** *och* ***bättre vård***

För inte så länge sedan sågs de ofta mer som ett problem än en tillgång. Numera är patientorganisationer en självklar och mycket inflytelserik del av sjukvården. Föreningarna Nätverket mot gynekologisk cancer och Gyncancerförbundet (fd Gynsam) har olika profiler men huvudsakligen samma mål: att i nära samarbete med professionen förbättra vården för landets gyncancerpatienter.

Ingen ska dö i gynekologisk cancer – kunskap räddar liv. Så formulerar Nätverket mot gynekologisk cancer sin vision. Patientorganisationen som idag har cirka 1 300 medlemmar, bildades 2007 och fokuserade till en början främst på förebyggande av livmoderhalscancer genom att få in HPV-vaccinering i skolornas vaccinationsprogram.

Sedan nio år tillbaka har nätverket inkluderat alla former av gyncancer i sitt aktiva påverkansarbete. Ett av flera övergripande mål är att utrota cervixcancer i Sverige.

– Jag blev engagerad i kampen mot gyncancer sedan en väninna gick bort i livmoderhalscancer och en annan visade sig ha BRCA-genen, säger Barbro Sjölander, en målmedveten och handlingskraftig ordförande som själv fick bröstcancer 2002.

– Idag är jag 69 år och pensionär men jag har haft flera ledande positioner i näringslivet, bland annat var jag under många år VD för Eniro 118 118.

"Patientorganisationer behövs i vården. Patienter och profession som arbetar tillsammans utgör en stark kraft", anser docent Henrik Falconer på NKS.

Som person är hon drivande och energisk och sedan hon tog över rodret 2011 har det här nätverket utvecklats till en stark påtryckarorganisation med mycket ”fan anamma”-känsla bland medlemmarna som består av både patienter och närstående.

SOCIALA MEDIER I FOKUS

– Vi arbetar främst via sociala medier, bland annat har vi en sluten grupp på Facebook med 580 aktiva medlemmar som delar sina erfarenheter och stöttar varandra. Vårt arbetssätt är lite ovanligt inom patientorganisationer eftersom vi inte alls sysslar med fysiska möten i form av exempelvis samtalsgrupper. Vår nationella mötesplats är på nätet och vi skapar debatt genom att driva kampanjer, hålla föreläsningar och på olika sätt påverka vårdens beslutsfattare. Och vi har blivit bra på att göra oss hörda. För tre år sedan lyckades vi till exempel få igenom avgiftsfri cervixscreening och det var vi som fick Socialstyrelsen att starta en utredning om HPV-analys i screeningen. Vi har också varit pådrivande för HPV-vaccinering av pojkar.

– Nu är ett av målen att göra gyncancervården i landet mer jämlik. Man ska ha rätt till samma vård oavsett var man bor. Vi har drivit frågan om nivåstrukturering för äggstocks- och vulvacancer och är mycket nöjda med att dessa sjukdomar nu hanteras på färre ställen, säger hon och tillägger att de däremot inte är nöjda med att kommunikation under behandling har utlokaliserats till närsjukhus.

– Det innebär att en patient under en svår behandling med livsavgörande beslut förvägras att få diskutera direkt med sin gyn-onkolog på universitetssjukhuset.

Nätverket ger ut fem nyhetsbrev om året och på den mycket livaktiga hemsidan finns det alltid patientberättelser, möjlighet att få svar från experter på frågor samt aktuella forskningsnyheter. En viktig del av kunskapsinhämtningen sker via kvalitetsregistret NKCx vars publiceringar man följer noga.

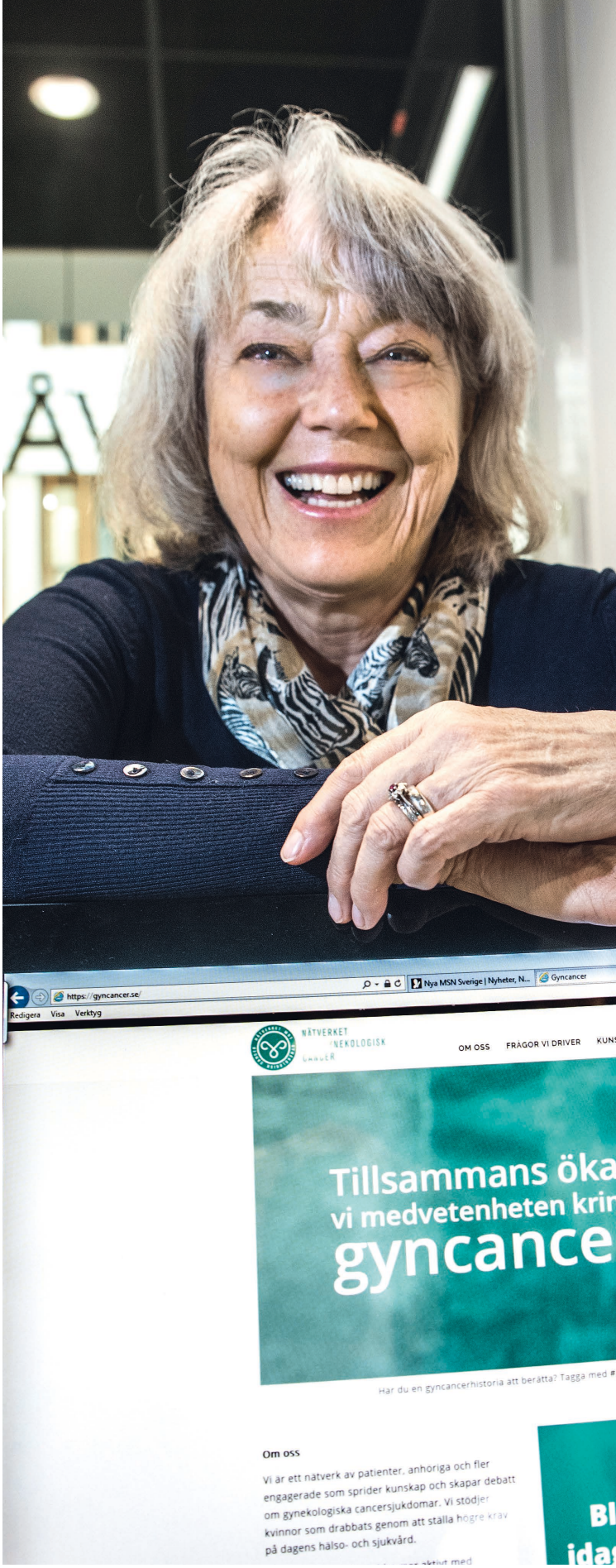
För att en patientorganisation ska kunna påverka gäller det också att skaffa sig starka positioner inom vården och där vården påverkas.

”VI ÄR EN TILLGÅNG”

I fyra år var Barbro Sjölander ordförande för Patientrådet vid RCC Stockholm/Gotland, en annan styrelsemedlem är ordförande i RCC Norr och ytterligare två är aktiva i Sydöst respektive Syd.

Barbro sitter i patientrådet på myndigheten Vårdanalys och hon är aktiv inom NKS (Nya Karolinska Universitetssjukhuset) strategiska patientråd samt patientföreträdare i ledningsgruppen för gyncancerflödet på sjukhuset.

– Om jag vore verksamhetschef inom vården skulle jag välkomna talföra och engagerade patienter på ledningsnivå. Vi är och bör betraktas som en tillgång för både forskningen och vården. Varför är



Barbro Sjölander, ordförande för Nätverket mot Gynekologisk Cancer tycker att patientorganisationer borde ses som en tillgång för både vård och forskning.

Belinda Haraldsson, ordförande för Gyncancerförbundet (fd Gynsam) efterlyser bättre eftervård för gyncancerpatienter och tycker att fler yrkesgrupper, sexologer, barnmorskor och fysioterapeuter, ska vara en del av gyncancervården.

det bara NKS som har insett det, undrar vi.

Nätverket har inga medlemsavgifter, intäkterna kommer från donationer, stöd från Cancerfonden och RCC samt försäljning i webshopen. Samarbete med läkemedelsbolag sker i samband med Gyncancerdagarna och redovisas i LIF:s databas.

– Vi började med praktiskt taget ingenting, men nu är vi nöjda med det starka stöd vi får från olika håll och den stora medlemstillströmningen. Jag tycker att vi har kommit långt på relativt kort tid, men det finns fortfarande mycket kvar att kämpa för, säger den otrötta pensionären Barbro Sjölander som upplever arbetet med NMGC som mycket givande och meningsfullt.

Vi vill se en optimal sjukvård för alla kvinnor med gynekologisk cancer. Vi ser också som vår uppgift att föra ut kunskap och vara ett stöd för kvinnorna och deras anhöriga.

Så formulerar patientorganisationen Gynsam sin vision på sin webbplats. I samband med sitt 20-årsjubileum år 2020

byter föreningen, som har omkring 700 medlemmar i landet, namn till Gyncancerförbundet. De arbetar delvis på samma sätt som NMGC, till exempel med representanter i samtliga RCC, men har en helt annan profil.

– Vi tror väldigt mycket på kraften i fysiska möten, säger ordförande Belinda Haraldsson, som är född 1971, har tre barn, bor i Filipstad och arbetar som inköpare.

2010 fick hon vaginal cancer och den bristfälliga eftervård hon själv upplevde ledde till ett brinnande engagemang för bättre rehabilitering.

På grund av att jag fick vänta för länge på rätt rehabilitering har jag blivit rejält illa tilltygad med svåra bestående och socialt handikappande symtom som tarm- och urininkontinens, sammanväxningar och skador på skelettet, berättar hon.

– Informationen till patienter måste bli bättre och kunskapsnivån inom gyncancervården måste höjas. Jag vet att det idag saknas kontaktsjuksköterskor på många håll trots att de flesta är eniga om att de fyller en så viktig funktion inom cancervården.

FÖRELÄSER FÖR VÅRDEN

Belinda Haraldsson deltar i flera studier (bland annat om strålskadade tarmar) och hennes organisation har varit delaktig i arbetet med att ta fram vårdprogram.

– Jag är ofta ute och föreläser och det brukar vara mycket uppskattat bland personalen att få höra hur vi patienter ser på behandlingarna.

Hon tror på en modell med adjungerade patientföreträdare i styrgrupper.

– Vi patienter måste räta på ryggen, våga höja rösten och lära oss att ta plats men man måste också förstå att alla våra medlemmar inte har den förmågan. Gyncancerpatienter har kanske hittills inte varit en särskilt stark grupp. Denna cancerform är inget man brukar vilja tala högt om, och tyvärr är det väl fortfarande så i samhället att de som skriker högst också får mest resurser.

Alla som på något vis är drabbade av gyncancer, inklusive anhöriga och närstående som till exempel väninnor, är välkomna som medlemmar i Gyncancerförbundet.

– Alla har något att tillföra, även kvinnor som ”bara” har cellförändringar, säger Belinda Haraldsson och tillägger att man satsar mycket på att hitta stödpersoner till medlemmarna.

– Vi tycker också att inte bara ”vita rockar” utan även sexologer, barnmorskor, fysioterapeuter och andra som arbetar med rehabilitering ska vara en självklar del av framtidens gyncancervård.

I likhet med Barbro Sjölander upprörs hon av ojämlikheten i Sverige när det gäller tillgången till fullgod vård.

– Man blir mörkrädd av de stora geografiska skillnaderna. Det ska vara en självklar rättighet att få lika vård var man än bor.

Hon tycker rent allmänt att patientorganisationer är respekterade av professionen.

– Jag tror att de idag är medvetna om att de får mycket tillbaka av den tid de investerar i patientföreningar. Vi står till förfogande med våra kroppar och våra tankar. Vår viktigaste uppgift är att värna kvinnans innersta rum genom att påverka vården.

Samarbetet med NMGC borde utvecklas mer anser hon.

– Vi arbetar med olika metoder. Vi är som sagt övertygade om att man får kraft av personliga möten med andra med samma sjukdomserfarenheter men våra organisationer kompletterar varandra. Vi jobbar för samma sak men på lite olika sätt.

Varje år delar NMGC ut Eldsjälspriset till verksamheter i landet som man anser gör ett bra jobb. 2018 var docent

Henrik Falconer, Patientflödeschef Gynekologisk Cancer på NKS, en av dem som fick ta emot priset.

– Det heter Eldsjälspriset men priset gick till all personal i vår verksamhet, inte en enskild person, betonar Henrik Falconer, som i sitt tacktal sade att utmärkelsen ”var en stor uppmuntran för all personal inom flödet och ett erkännande av alla imponerande insatser för att ta hand om kvinnor med gynekologisk cancer.”

I den nya, och ofta kritiserade, verksamhetsmodellen på NKS arbetar man med tematisk vård, så kallade patientflöden.

– Vi följer patienten hela vägen med ett standardiserat vårdförlopp som grundmall. Modellen funkar hyfsat bra men det är inte lätt att samordna alla resurser och att få alla att verkligen följa modellen. Men Rom byggdes inte på en dag, det tar tid att förändra arbetssätt.

Samarbete med patientföreträdare har varit ett självklart inslag i patientflödesmodellen från start.

– Vi har två representanter i vår ledningsgrupp, en från NMGC och en från Gynsam, säger han och medger att patientorganisationer inte alltid har betraktats som en tillgång för professionen.

– Som patientrepresentant måste man vara medveten om vem eller vad man företräder när man sitter i en ledningsgrupp. Föreningar har olika agendor och det kan vara svårt att se sin roll. Om man har ett styrelseuppdrag måste man bidra aktivt när det gäller alla slags frågor som rör hela verksamheten, inklusive budget- och driftfrågor. Driften överbryggar allt annat och går hand i hand med patientflödet så den som sitter i en ledningsgrupp måste se helheten.

– Vi är mycket angelägna om att få in patienternas upplevelser av vården, hur de har upplevt behandlingar och bemötande. Vi får ganska mycket input idag men behöver hitta verktyg för att mäta detta ordentligt. I det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer mäter man överlevnad men inget om upplevelser av vården. Det behövs nya mätmodeller för att fånga upp de perspektiv som saknas, till exempel nöjdhet och livskvalitet.

Han ser patientföreträdarna som viktiga medspelare när det gäller att ta tillvara patienternas synpunkter. Deras input kan leda till nya forskningsprojekt och även ge ökad ammunition när det gäller att ställa krav på mer resurser.

– Föreningarna arbetar även med oss när det gäller den viktiga frågan om nivåstrukturering, fortsätter Henrik Falconer, som uppskattar pålästa patienter.

– De håller oss på tårna och tvingar oss att förmedla och förklara vad vi gör. Patienter och profession som arbetar tillsammans utgör en stark kraft.

”RIKTIGA BRANDFACKLOR”

Även Christer Borgfeldt på Universitetssjukhuset i Lund har tilldelats NMGC:s Eldsjälspris, bland annat med motiveringen att han är en sann föregångare när det gäller förbättringsarbeten.

– Jag har priset på väggen, säger Christer Borgfeldt, som är professor och överläkare inom obstetrik och gynekologi.

– Den främsta bakgrunden till priset är att vi var en av de första regionerna i landet som implementerade vårdprogrammet för gynekologisk cellprovtagning och självprovtagning för kvinnor som inte tagit cellprov på lång tid.

Professor Christer Borgfeldt i Lund samarbetar med båda patientorganisationerna och tycker att de fungerar som effektiva brandfacklor i vården. (Bild: Skånes universitetssjukhus)

– Vi samarbetar med både Gynsam och NMGC. Båda organisationerna är viktiga när det gäller att driva saker framåt, som till exempel HPV-screening och nivåstrukturering. Där fungerar de som riktiga brandfacklor.

Den största nyttan med att samarbeta med patientorganisationer är att få ta del av deras och anhörigas synpunkter när det gäller omvårdnad och eftervård, tycker han.

– De är ett bra bollplank för oss i professionen. När patienter höjer sina röster lyssnar inte bara vi utan också politiker. Om vi driver samma frågor tillsammans har vi stor möjlighet att påverka. För oss är det självklart att de ska finnas med på olika regionala möten och i arbetet med vårdprogram.

EVELYN PESIKAN

FOTO: **BOSSE JOHANSSON**

TVÅ ORGANISATIONER FÖR GYNCANCER-PATIENTER

I Sverige finns det två patientorganisationer som båda arbetar för en förbättrad, mer jämlik vård – och eftervård – för kvinnor med någon form av gynekologisk cancer.

Nätverket mot Gynekologisk Cancer, som grundades 2007, är yngst men störst med cirka 1 300 medlemmar och en mycket aktiv Facebook-grupp. www.gyncancer.se

Föreningen Gynsam som precis har bytt namn till Gyncancerförbundet grundades år 2000 och har omkring 700 medlemmar. www.gyncancerforbundet.se

Båda organisationerna välkomnar alla som har själva har erfarenhet av gynekologisk cancer samt olika närstående som medlemmar.

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Nyhet!

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

En ny PD-1-hämmare

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

Responsfrekvens (ORR):

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

Tid till respons:

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

Responsduration (DOR):

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

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

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

Referens: 1. LIBTAYO produktresumé.

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

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

SANOFI GENZYME | REGENERON

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

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

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

Nu kan nya beräkningsmodeller

Nyttan av extensiv axillkirurgi för att förhindra återfall har ifrågasatts i takt med ökande användning av adjuvant terapi som bidragit till allt bättre sjukdomskontroll.

ge färre lymfkörteloperationer

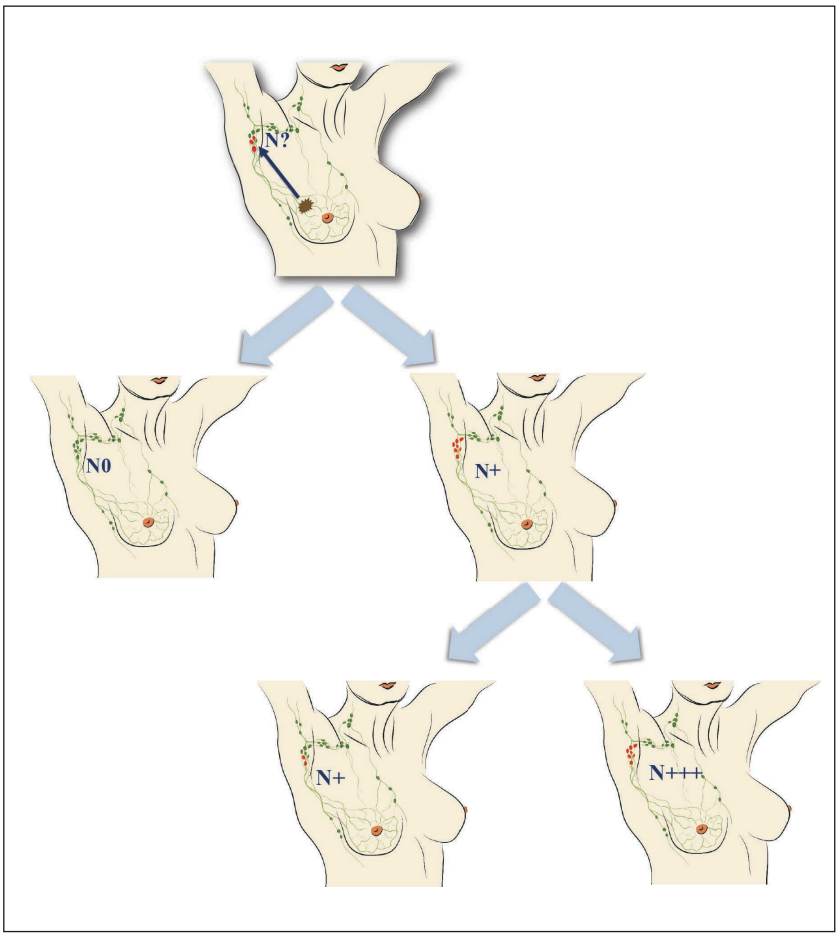
Det är välkänt att kunskap om spridning av bröstcancer till armhålans lymfkörtlar ger viktig information om sjukdomens förlopp, och lymfkörtlarna opereras rutinmässigt ut för undersökning. Hos cirka 70 procent av patienterna finner man friska lymfkörtlar och operationen skulle kunna avvaras om lymfkörtlarna istället kunde bedömas utan kirurgi. Det skriver professor **Lisa Rydén** och hennes medarbetare vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus i en aktuell översikt.

I dag diagnostiseras majoriteten av bröstcancerpatienter i ett tidigt stadium av sjukdomen och allt färre har lymfkörtelmetastaser. Lymfkörtelstatus i armhålan bestäms idag rutinmässigt med portvaktskörtelbiopsi, sentinel lymfkörtelbiopsi (SLNB) och med denna metod har 70–85 procent av patienterna metastasfria lymfkörtlar. För patienter utan lymfkörtelmetastaser saknar det diagnostiska kirurgiska ingreppet med SLNB behandlingsvärde, och operationen skulle kunna avvaras om lymfkörtelstatus kunde bedömas utan kirurgi. Intresset för att använda bilddiagnostisk teknik för diagnostik och kartläggning av axillens lymfkörtlar har tilltagit och ultraljud har inom bröstcancervården länge varit rutin för att bedöma lymfkörtelstatus. Tekniken har god tillförlitlighet och hög precision för prediktion av lymfkörtelstatus vid utbredd metastasering till lymfkörtlarna, men träffsäkerhet för att visualisera mindre metastatiska härdar, eller säkerställa om metastaseringen enbart innefattar ett fåtal lymfkörtlar är fortsatt omdebatterad[1,2]. Bilddiagnostik har följaktligen i nuläget inte kunnat ersätta axillkirurgi för prediktion av lymfkörtelstatus men resultat från pågående randomiserande studier förväntas bidra med viktig kunskap i ämnet[3].

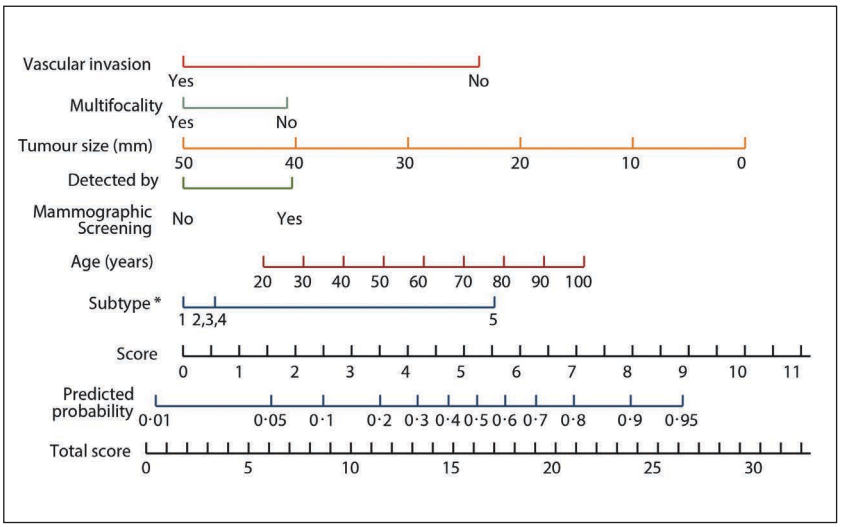
IFRÅGASATT NYTTA

Valet av medicinsk tilläggsbehandling efter bröstcancerkirurgi baseras idag framförallt på tumörens biologiska egenskaper och begränsas inte längre enbart till informationen om antalet metastatiska lymfkörtlar. Nyttan av extensiv axillkirurgi för att förhindra återfall har även ifrågasatts i takt med ökande användning av adjuvant terapi som bidragit till allt bättre sjukdomskontroll. Vidare har resultat från randomiserade studier påvisat att kompletterande axillutrymning (ALND) kan undvaras hos selekterade patienter där metastaseringen till portvaktskörtlar är begränsad[4-6]. Studierna har visat att komplikationer till axillkirurgin minskar hos patienter som endast genomgått SLNB jämfört med de som genomgått kompletterande ALND utan någon ökad risk att dö i bröstcancersjukdomen.

Att tidigt kunna definiera omfattningen av lymfkörtelmetastasering är avgörande för planering av bröstcancerbehandlingen och det kirurgiska ingreppet i armhålan. Kännedom om axillmetastasering vid diagnos föranleder ställningstagande till neoadjuvant terapi och ett övervägande om patienten ska genomgå ALND direkt utan ett kirurgiskt mellansteg via portvaktskörteldiagnostik med SLNB. Lika angeläget är möjligheten att prediktera friska lymfkörtlar för att kunna identifiera de patienter med mycket låg risk för lymf-



Figur 1.
Beräkningsmodellerna syftar till att kunna bedöma risken för lymfkörtelmetastasering och graden av den totala sjukdomsbördan i axillen. Prediktion av friska lymfkörtlar kan identifiera de patienter som potentiellt skulle kunna undvara onödig portvaktskörtelbiopsi. Kännedom om graden av axillmetastasering skulle bättre kunna stratifiera patienter med begränsad sjukdom i lymfkörtlarna till enbart portvaktskörtelbiopsi utan kompletterande axillutrymning och de med utbredd metastasering till axillutrymning direkt eller primär neoadjuvant terapi.



Figur 2.
Grafiskt beräkningsdiagram, nomogram, för bedömning av möjligheten att ha för friska lymfkörtlar vid primär bröstcancer (N0 versus N+).

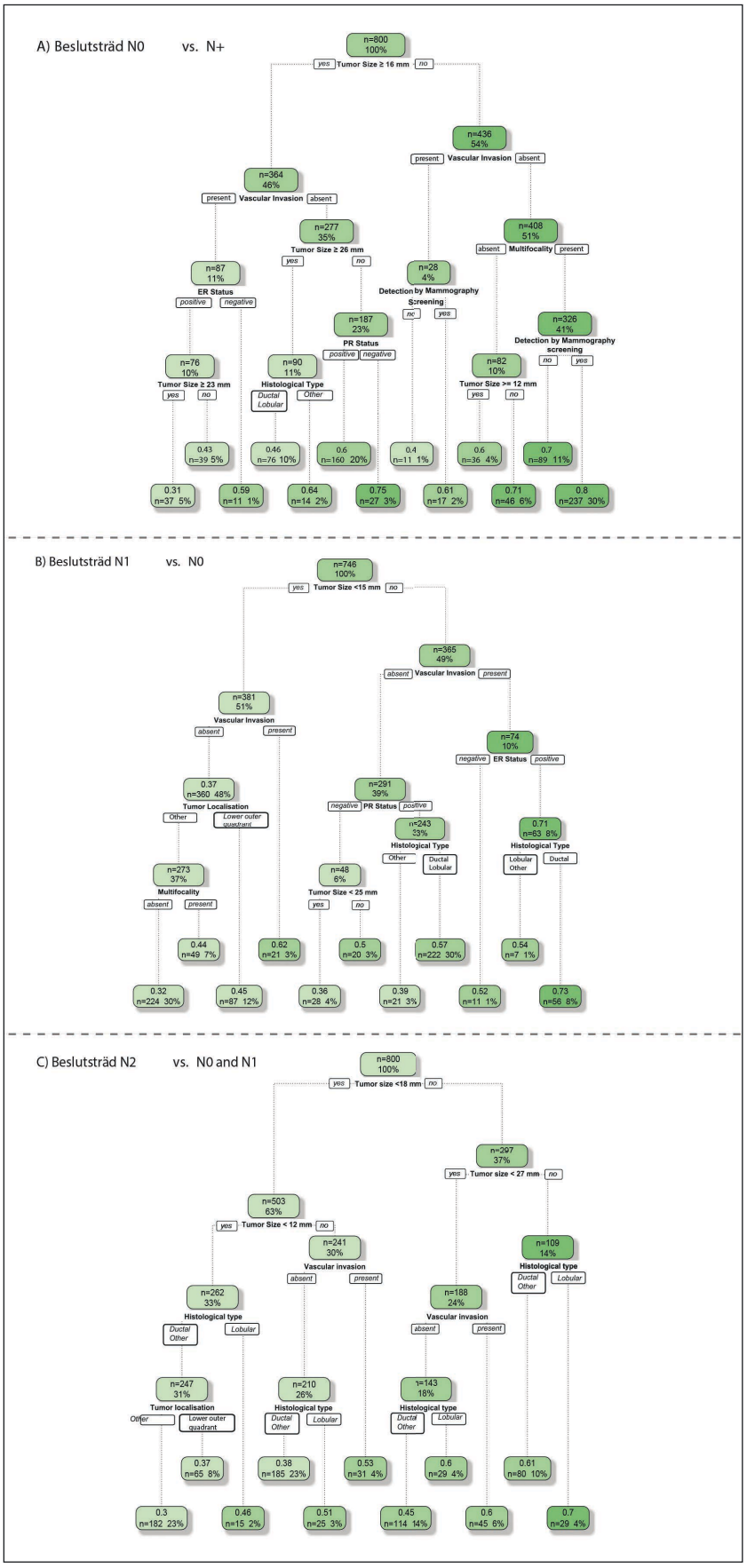
körtelspridning, som potentiellt skulle kunna undvara onödig SLNB (Figur 1).

Tvärprofessionellt samarbete över flera fakulteter vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus har resulterats i tre publicerade studier som presenterar nya beräkningsmodeller för prediktion av lymfkörtelstatus. Resultaten har bekräftat tidigare kunskap om att brösttumörens storlek vid diagnos och förekomst av lymfovaskulär invasion (LVI), är av dominerande betydelse för risken för lymfkörtelmetastasering vid primär bröstcancer. De två första studierna utgår från 1 172 patienter som opererats vid Skånes universitetssjukhus i Lund under 2009–2012 till följd av bröstcancer eller cancermisstänkt bröstförändring. Den första studien utgående från denna kohort publicerades i British Journal of Surgery och presenterade tre grafiska beräkningsdiagram (nomogram)[7] för bedömning av utbredningen av lymfkörtelmetastasering. Faktorer som patientens ålder vid diagnos och om tumören upptäcktes via mammografiscreening uppvisade relevans för denna prediktion. Dessa faktorer påverkade, tillsammans med tumörstorlek, multifokalitet, LVI och molekylär subtyp genom surrogatklassifikation, både risken för lymfkörtelmetastasering och graden av den totala sjukdomsbördan i axillen. Genom poängskalor ger nomogrammen uppskattning om patientens möjlighet att ha friska lymfkörtlar (Figur 2), om risken att ha begränsad lymfkörtelmetastasering (definierat som 1–2 metastatiska lymfkörtlar, i enlighet med ACOSOG Z0011-studien[6]), och om risken för en mer omfattande tumörbörda i axillen där ALND eller neoadjuvant terapi är indicerad. AUC-värden för de tre utfallsmåtten var 0,70–0,81 och bootstrap-metoden användes för att bedöma precisionen genom intern validering.

SVÅRFÖRUTSÄGBARA SAMBAND

En variabels betydelse för lymfkörtelstatus är inte statisk utan påverkas av andra faktorer i svårförutsägbara sambandsmönster. I en uppföljande studie utgående från samma patientkohort har sambanden mellan patient- och tumörfaktorer och graden av lymfkörtel-

metastasering studerats med hjälp av artificiella neurala nätverk (ANN). ANN är datoriserade modeller och kan hantera komplexa beräkningar samt identifiera icke-linjära mönster mellan olika faktorer och ett förutbestämt utfall[8]. Denna studie inkluderade 800 patienter med primär bröstcancer utan kliniska fynd av lymfkörtelmetastaser (klinisk N0). Resultaten som publicerades i BMC Cancer[9] presenterade ANN-baserade beräkningsmodeller för prediktion av lymfkörtelstatus baserade på 15 patient- och tumörfaktorer. Tre modeller färdigställdes; en för att identifiera friska lymfkörtlar, N0 (där SLNB potentiellt kunde avvaras), en för begränsad sjukdom i lymfkörtlarna N1 (där SLNB kunde vara tillräcklig) och en för utbredd lymfkörtelsjuklighet, N2, med indikation för mer omfattande kirurgi i form av ALND eller primär onkologisk behandling genom neoadjuvant terapi (Figur 3). Internvaliderade AUC-värden för att prediktera N0 versus N+ var 0,74 (95% CI = 0,72–0,76), för N1 versus N0, 0,71 (95% CI 0,69–0,72 och för N2 versus N0 and N1, 0,75 (95% CI = 0,73–0,77). ANN-baserade beräkningsmodeller visade i denna studie bättre förmåga att kunna prediktera omfattning av lymfkörtelmetastasering jämfört med mer traditionella statistiska modeller som multivariabel logistisk regression. Förutsatt att man kan acceptera ett felvärde (false negative rate, FNR) för att korrekt förutsäga friska lymfkörtlar på 5–10 procent, skulle 18–27 procent av bröstcancerpatienter utan kliniska symtom på lymfkörtelmetastaser potentiellt kunna undvara SLNB om beräkningsmodellen hade använts i beslutsstöd för axillbehandling.



Figur 3.
Schematisk illustration i form av förenklade beslutsträd för de ANN-baserade beräkningsmodellerna för prediktion av lymfkörtelstatus. A) Prediktion av N0 versus N+, B) Prediktion av N1 versus N0 C) Prediktion av N2 versus N0 och N1.

TUMÖRENS GENETISKA PROFIL

I en tredje studie har genetiska uttryck från drygt 3 023 brösttumörer från patienter som inkluderats i den prospektiva Scan-B-studien[10] analyserats tillsammans med insamlade uppgifter om tumör- och patientrelaterade faktorer avseende sambandet till lymfkörtelmetastasering. Resultaten publicerades i Clinical Cancer Research[11] och bekräftade att tumörens storlek och LVI förblir väsentliga faktorer för att förutsäga sjukdomsspridningen trots kännedom

om tumörens genetiska uttryck. Genetiska profiler kunde inte ersätta betydelsen av tumörstorlek för att bedöma risken för lymfkörtelspridningen. Studien presenterade precisionen för tre olika typer av beräkningsmodeller att förutse friska lymfkörtlar; en som är uppbyggd av enbart tumör- och patientrelaterade faktorer som rutinmässigt insamlats vid bröstcancerdiagnos till nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (INCA), en som är uppbyggd enbart av brösttumörens genetiska profil genom RNA-sekvensering och en som är uppbyggd av kombinationen av den genetiska profilen samt rutininsamlad tumör- och patientrelaterade faktorer. Sju typer av beräkningsmodeller predikterade förekomst av friska lymfkörtlar hos patienter med ER+HER2-, HER2+ och TNBC bröstcancer i en träningskohort och i en separat valideringskohort. Tillägget av genetisk profil till rutininsamlad tumör- och patientrelaterade faktorer uppvisade högsta prediktiva värdet i valideringskohorten som helhet med AUC 0.72 (95% CI = 0,68–0,76). Hos patienter med ER+HER2- bröstcancer, kunde tillägget av information om genetisk profil till rutininsamlad tumör- och patientrelaterade identifiera 6–7 procent fler individer med friska lymfkörtlar än övriga modeller. Den genetiska profilen för lymfkörtelmetastasering kunde, utöver att prediktera körtelmetastasering även prediktera överlevnad. Förutsatt ett felvärde (FNR) för att korrekt förutsäga friska lymfkörtlar på 10 procent, kunde antalet lymfkörteloperationer i denna patientgrupp minskas upp till 30 procent om denna modell användes som beslutsstöd i klinisk rutin. Styrkan i sambandet mellan det genetiska uttrycket och sjukdomsspridningen till lymfkörtlarna varierade mellan olika typer av bröstcancertumörer.

Sammantaget indikerar studierna att patientrelaterade faktorer och tumörens biologiska egenskaper inverkar på metastasering till lymfkörtlarna samt omfattningen av sjukdomsbördan i axillen. Beräkningsmodeller baserade på dessa faktorer kan därför bidra till att förutsäga lymfkörtelstatus, och därmed förbättrade möjligheter till en mer individanpassad behandling av axillen vid primär bröstcancer. I synnerhet kan kartläggningen av lymfkörtelstatus i ett tidigt skede, med stöd av beräkningsmodeller, bidra till att minska antalet kirurgiska ingrepp i axillen som inte medför någon behandlingsnytta för patienter med friska lymfkörtlar. Mer individanpassad kirurgisk behandling kan vara ett steg närmare genom att använda modellerna som del i ett framtida digitalt beslutsstöd. För att säkerställa resultaten för användning i klinisk rutin pågår fortsatta studier i oberoende patientmaterial för att kunna bekräfta modellernas tillförlitlighet och precision.

Forskningen finansieras av:
Familjen Erling Perssons Stiftelse
Bröstcancerfonden
Alf-medel, Lunds universitet
Södra Regionens Regionala Forskningsstöd

REFERENSER

1. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254: 243-251.

2. Dihge L, Grabau DA, Rasmussen RW, Bendahl PO, Ryden L. The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology. *Acta Oncol* 2016; 55: 976-982.

3. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSouND). *Breast* 2012; 21: 678-681.

4. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.

5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303-1310.

6. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918-926.

7. Dihge L, Bendahl PO, Ryden L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1494-1505.

8. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches: results from medical data sets. *Cancer* 2001; 91: 1636-1642.

9. Dihge L, Ohlsson M, Eden P, Bendahl PO, Ryden L. Artificial neural network models to predict nodal status in clinically node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 610.

10. Ryden L, Loman N, Larsson C, Hegardt C, Vallon-Christersson J, Malmberg M, et al. Minimizing inequality in access to precision medicine in breast cancer by real-time population-based molecular analysis in the SCAN-B initiative. *Br J Surg* 2018; 105: e158-e168.

11. Dihge L, Vallon-Christersson J, Hegardt C, Saal LH, Hakkinen J, Larsson C, *et al.* Prediction of lymph node metastasis in breast cancer by gene expression and clinicopathological models: Development and validation within a population based cohort. *Clin Cancer Res* 2019.

LOOKET DIHGE, MED DR, FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET, SPECIALISTLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LOOKET.DIHGE@MED.LU.SE

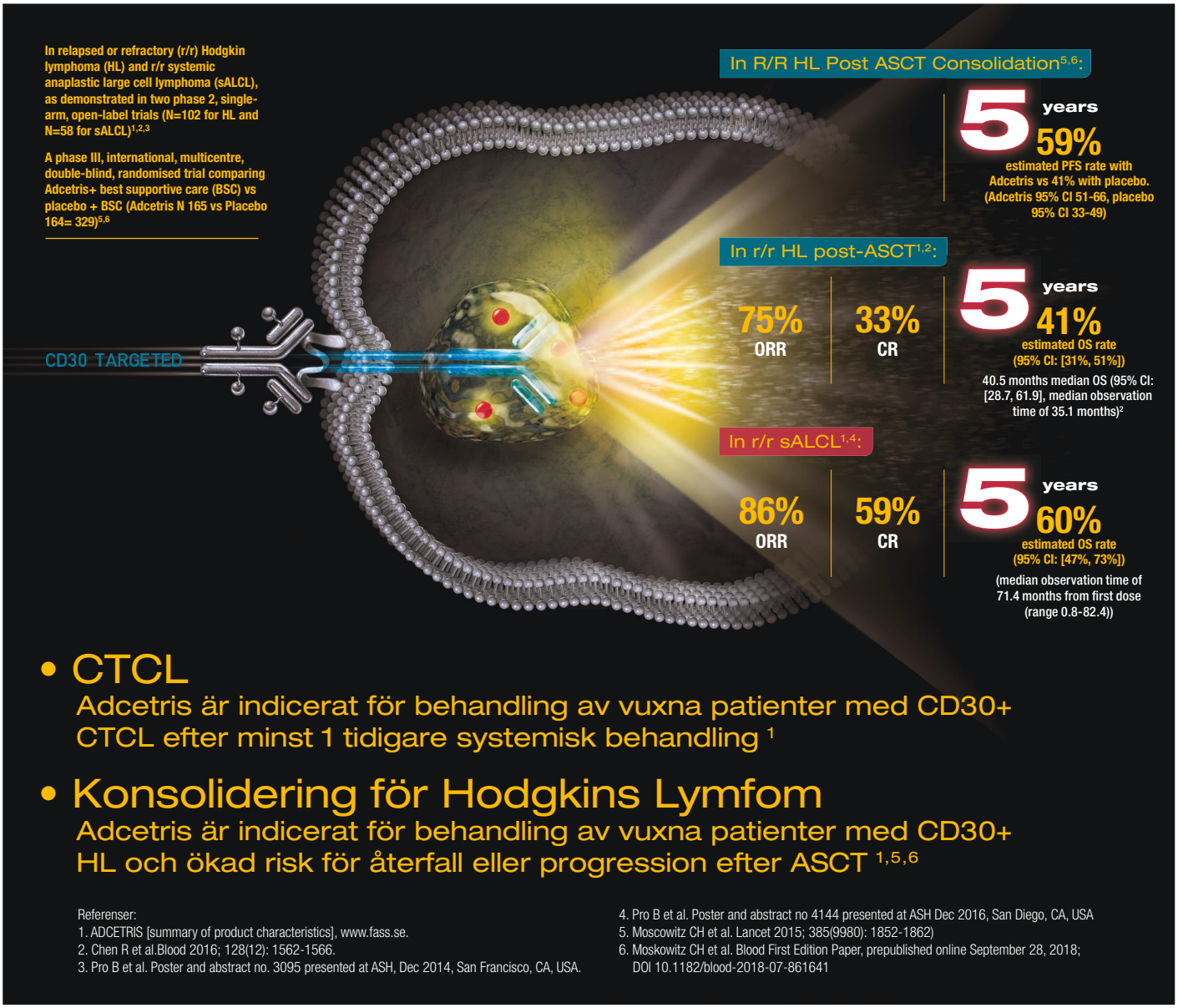
PÄR-OLA BENDAHL, DOCENT, BIOSTATISTIKER VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, PAR-OLA.BENDAHL@MED.LU.SE

MATTIAS OHLSSON, PROFESSOR VID BERÄKNINGSBIOLOGI OCH BIOLOGISK FYSIK, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS@THEP.LU.SE

JOHAN STAAF, DOCENT, FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MEDICON VILLAGE, JOHAN.STAAF@MED.LU.SE

LISA RYDÉN, PROFESSOR I KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LISA.RYDEN@MED.LU.SE

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



- **CTCL**
  Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling [1]

- **Konsolidering för Hodgkins Lymfom**
  Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT [1,5,6]

Referenser:
1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al.Blood 2016; 128(12): 1562-1566.
3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.
4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA
5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862)
6. Moskowitz CH et al. Blood First Edition Paper, prepublished online September 28, 2018; DOI 10.1182/blood-2018-07-861641

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

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

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

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

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

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

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD] administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.
För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikation, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 6 februari 2019

SE/ADC/0619/0016 juni 2019

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

ADCETRIS®
brentuximab vedotin

Risken för cancer hos barn och unga vuxna med medfödda hjärtfel är mer än dubbelt så hög jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel. Samtidigt är den absoluta risken låg. Det visar en ny studie som här sammanfattas av **Christina Karazisi, Mikael Dellborg** och **Zacharias Mandalenakis**, samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. De tre konstaterar att fler studier behövs för att kartlägga orsaker till varför cancerrisken är högre hos dessa patienter.

ÖKAD RISK FÖR CANCER hos barn och unga vuxna med MEDFÖDDA HJÄRTFEL

Nästan 1 av 100 barn föds med ett medfött hjärtfel. De senaste decenniernas framsteg inom barnsjukvården, gällande exempelvis diagnostik, hjärtoperationer och kateterinterventioner, har lett till att mer än 95 procent av barn med medfödda hjärtfel uppnår vuxen ålder[1]. Detta leder till att antalet vuxna med medfödda hjärtfel ökar över tid och dessa individer kan naturligtvis drabbas av förvärvade sjukdomar. Enstaka tidigare studier har antytt en association mellan risk för cancersjukdom och medfödda hjärtfel[2].

I vår nyligen publicerade studie tittade vi på risken att drabbas av cancer hos patienter med medfödda hjärtfel jämfört med matchade kontroller utan medfött hjärtfel[3]. Via Patientregistret identifierades alla patienter med medfödda hjärtfel i Sverige som var födda mellan 1970 och 1993 (n=21 982). Därefter matchades varje patient med medfött hjärtfel med tio kontroller utan medfött hjärtfel hämtade från befolkningsregistret (n=219 816), avseende födelseår, kön och län. Patienterna med medfött hjärtfel och kontrollerna följdes från födseln till förekomst av cancer, död eller till slutet av studien 31 december 2011, med en maximal uppföljningstid på 41 år.

”Risken för cancer var mer än dubbelt så hög för patienter med medfödda hjärtfel jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel.

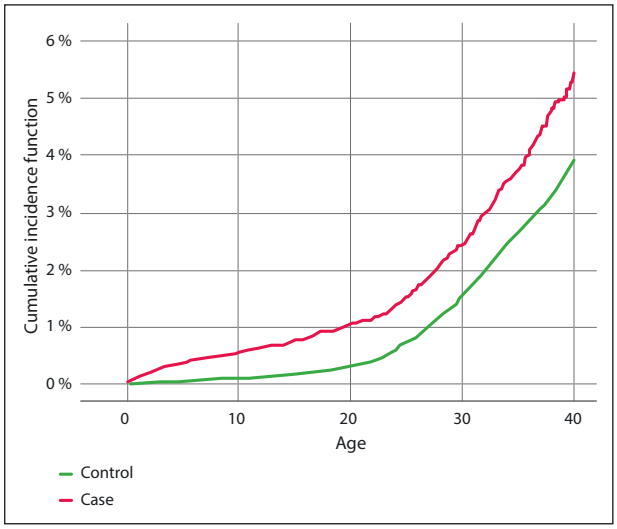
MER ÄN DUBBELT SÅ HÖG RISK

428 patienter med medfött hjärtfel (2 procent) och 2 072 kontroller (0.9 procent) utvecklade cancer under uppföljningstiden. Detta innebär att 1 av 50 patienter med medfött hjärtfel diagnostiserades med cancer före 41 års ålder. Risken för cancer var mer än dubbelt (hazard ratio (HR) 2.24, 95% CI, 2.01-2.48) så hög för patienter med medfödda hjärtfel jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel. Den kumulativa cancerincidensen ökade med stigande ålder, och

Karakteristiker	Patienter med CHD och cancer	Kontroller med cancer	Hazard ratio för cancer (95% CI)	p värde
Alla, n (%)	428 (1.9)	2,072 (0.9)	2.24 (2.01-2.48)	p<0.001
Män, n (%)	215 (1.9)	969 (0.9)	2.41 (2.08-2.79)	p<0.001
Kvinnor, n (%)	213 (2.0)	1,103 (1.0)	2.08 (1.80-2.41)	p<0.001
1970s kohort, n (%)	209 (2.8)	1,150 (1.5)	2.01 (1.73-2.33)	p<0.001
1980s kohort, n (%)	142 (1.6)	686 (0.8)	2.21 (1.84-2.64)	p<0.001
1990s kohort, n (%)	77 (1.4)	236 (0.4)	3.37 (2.60-4.35)	p<0.001

CHD, medfödda hjärtfel; CI, konfidensintervall.

Tabell. Risk för cancer hos patienter med medfödda hjärtfel jämfört med matchade kontroller enligt kön och födelsekohort.



Figur. Kumulativ incidens av cancer i studiepopulation.

För alla typer av cancer var incidensen högre hos patienter med medfödda hjärtfel med högst incidens ratio för lymfom.

ökningen var större hos patienter med medfött hjärtfel jämfört med kontroller, 4.5 procent och 2.5 procent kumulativ cancerincidens vid 41 års ålder i respektive grupp.

Vi fann också att den kumulativa incidensen av cancer ökade exponentiellt i alla födelsekohorterna (födda 1970–1979, 1980–1989, 1990–1993) hos både patienter med medfött hjärtfel och hos kontrollerna. Samtidigt noterade vi att patienter med medfött hjärtfel från den senaste födelsekohorten (födda 1990–1993) hade den högsta relativa risken att utveckla cancer (HR 3.37, 95% CI, 2.60-4.35) jämfört med tidigare födelsekohorter (1970–1979 och 1980–1989). Skillnaden mellan patienter med medfött hjärtfel och kontrollgruppen ökade alltså under senare delen av 1900-talet.

Medfödda hjärtfel spänner över ett brett spektrum, från mycket enkla och okomplicerade fel som i en del fall växer bort till extremt komplexa hjärtfel där upprepade thoraxkirurgiska operationer och/eller kateteringrepp krävs för överlevnad. Vi delade in patienterna med medfött hjärtfel efter komplexitet och fann att den relativa risken för cancer var större för samtliga grupper av medfödda hjärtfel jämfört med kontrollerna, oavsett komplexitet. Den högsta risken fann vi hos patienter med conotruncala defekter (medfödda missbildningar som drabbar de stora artärerna och kammarutflödesvägarna), med HR på 2.29 (95% CI, 1.62-3.25). Dock fann vi även att patienter med relativt enkla medfödda hjärtfel, såsom coarctatio aortae (HR 2.00; 95% CI, 1.27-3.16) eller kammarseptumdefekt, VSD, (HR 2.00, 95% CI, 1.57-2.56) hade en liknande och signifikant ökad risk för att utveckla cancer.

Den högsta incidenskvoten observerades under de första fyra levnadsåren samt i vuxen ålder, speciellt bland patienter med conotruncala defekter och kammarseptumdefekter.

HÖGST RISK FÖR LYMFOM

För alla typer av cancer var incidensen högre hos patienter med medfödda hjärtfel med högst incidens ratio för lymfom (Incidence rate-ratio, IRR 2,93; 95% CI, 2.39-3.57). Gastrointestinala maligniteter hade högst incidenskvot (IRR 3.58; 95% CI, 2.58-4.98) och melanom och andra hudcancrar liksom endokrina tumörer inklusive thyreoidea, den lägsta incidenskvoten.

Många studier av medfödda hjärtfel utgår från uppföljningar av patienter som genomgått hjärtkirurgi i barndomen. Men i vårt nationella, heltäckande material fann vi att mindre än hälften, 36.6 procent av patienterna med medfödda hjärtfel, genomgick åtminstone ett operativt ingrepp (n=8 044). HR för cancer hos patienter med medfödda hjärtfel som genomgick minst en hjärtoperation var 1.95 (95% CI, 1.58-2.33) och för dem som aldrig genomgick en hjärtoperation 2.43 (95% CI, 2.12-2.76) jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel.

Orsakerna bakom den ökade risken för cancer hos patienter med medfött hjärtfel är sannolikt multifaktoriell. Det pågår i nuläget en diskussion kring huruvida det finns

en association mellan risken för malignitet och strålningsbelastningen från olika tekniker för kardiell imaging såsom hjärtkateterisering och isotopundersökningar eller vanliga röntgenundersökningar, beroende av lågdos-joniserande strålning[4]. I vår studie såg vi att även patienter som inte hade genomgått någon hjärtoperation, och därmed sannolikt i mindre grad utsatts för medicinsk strålning, hade högre relativ risk för cancer. Detta skulle kunna tala emot att det finns ett samband mellan cancerrisken och strålningsbelastning för patienter med medfött hjärtfel.

Fysisk aktivitet och intag av hälsosam kost kan minska risken för, samt förebygga uppkomsten, av cancer[5]. Patienter med medfödda hjärtfel har lägre isotonisk muskelfunktion och större intolerans mot fysisk aktivitet[6]. De har också i betydande grad höga blodfetter och övervikt[7] vilket förefaller leda till en högre risk för förvärvad kardiovaskulär sjuklighet[8]. Livsstilsfaktorer skulle alltså kunna vara en del i förklaringen av varför risken för cancer är högre hos dessa patienter. Ett annat samband mellan den ökade risken för cancer hos patienter med medfödda hjärtfel skulle kunna vara genetisk predisposition. Patienter med Downs syndrom, trisomi 21 har exempelvis såväl ökad risk för medfödda hjärtfel som ökad risk för leukemi[9].

Sammanfattningsvis: vår studie visar att risken för cancer hos barn och unga vuxna med medfödda hjärtfel är mer än dubbelt så hög jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel. Samtidigt är den absoluta risken låg. Fler studier behövs för att efterforska orsaker till varför cancerrisken är högre hos dessa patienter.

Forskningsprojektet «Cancer hos barn och vuxna med medfödda hjärtfel i Sverige» stöds av Barncancerfonden och Hjärt-Lungfonden genom ett treårigt anslag.

REFERENSER:

1. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. JAMA Intern Med. 2017;177(2):224-230. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7765

2. Gurvitz M, Ionescu-Ittu R, Guo L, et al. Prevalence of cancer in adults with congenital heart disease compared with the general population. Am J Cardiol. 2016;118(11):1742-1750. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.057

3. Mandalenakis Z, Karazisi C, Skoglund K, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Risk of Cancer Among Children and Young Adults With Congenital Heart Disease Compared With Healthy Controls. JAMA Netw Open. 2019 Jul 3;2(7):e196762. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6762.

4. Cohen S, Liu A, Gurvitz M, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease. Circulation. 2018;137(13):1334-1345. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029138

5. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):30-67. doi:10.3322/caac.20140

6. Kröönström LA, Johansson L, Zetterström AK, Dellborg M, Eriksson P, Cider Å. Muscle function in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol. 2014;170(3):358-363. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.014

7. Fedchenko M, Mandalenakis Z, Dellborg H, Hultsberg-Olsson G, Björk A, Eriksson P, Dellborg M. Cardiovascular risk factors in adults with coarctation of the aorta.Congenit Heart Dis. 2019 Jul;14(4):549-558

8. Fedchenko M, Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Skoglund K, Dellborg M.Ischemic heart disease in children and young adults with congenital heart disease in Sweden.Int J Cardiol. 2017 Dec 1;248:143-148

9. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet 2002;359:1019e1025.

CHRISTINA KARAZISI, SPECIALISTLÄKARE I INTERNMEDICIN, ST-LÄKARE I KARDIOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/MGAÖ, GÖTEBORG, CHRISTINA.KARAZISI@VGREGION.SE

MIKAEL DELLBORG, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE I KARDIOLOGI, SAHLGRENSKA AKADEMIN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/MGAÖ, GÖTEBORG, MIKAEL.DELLBORG@GU.SE

ZACHARIAS MANDALENAKIS, DOCENT, ÖVERLÄKARE I KARDIOLOGI, SAHLGRENSKA AKADEMIN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/MGAÖ, GÖTEBORG, ZACHARIAS.MANDALENAKIS@GU.SE

Hormonbehandling ger olika långt skydd vid spridning

– tumörens egenskaper avgörande

Kvinnor med bröstcancer som är hormonberoende får i dag behandling med östrogendämpande läkemedel. Sådan behandling kan ge ett mycket långvarigt skydd mot spridd cancer, visar en ny studie. Patienter med Luminal A bröstcancersubtyp sågs ha en långsiktig nytta, medan patienter med den mer aggressiva bröstcancersubtypen Luminal B, sågs ha en kortsiktig nytta när risken för spridd sjukdom är som störst. Detta analyserades i en stor randomiserad svensk studie av patienter som fått hormonell behandling (tamoxifen) kontra ingen behandling – med 25 års uppföljning. Studien har letts av docent **Linda Lindström**, Karolinska Institutet, som här beskriver de intressanta resultaten.

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor i Sverige, och en av åtta kvinnor diagnostiseras med bröstcancer under sin livstid. Av dessa kvinnor kommer cirka var fjärde kvinna att insjukna i metastatisk sjukdom och dö[1,2]. Orsaken till bröstcancer är mångfasetterad, men reproduktiva faktorer, hormonell miljö och tillförsel av kvinnligt könshormon är faktorer som påverkar risken för bröstcancer. Det är också känt att en andel patienter med bröstcancer har en nedärvd känslighet som gör att de har högre risk att drabbas av cancer. Av all bröstcancer uppskattas mellan fem och tio procent orsakas av en känd ärftlig genförändring.

Det är en mycket heterogen sjukdom med olika tumörutveckling, spridningsförmåga och tid till eventuell metastatisk sjukdom. En kvinna kan insjukna i spridd bröstcancer allt ifrån månader till decennier efter primärdiagnos. Prognosen för en kvinna med bröstcancer bestäms med hjälp av ett antal tumöregenskaper såsom tumörens storlek, grad och lymfkörtelspridning, samt de kliniskt använda bröstcancermarkörerna som inkluderar östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PR) status, tillväxttakt (via Ki-67), samt om tumören innehåller tillväxtfaktorn HER2. Vidare beskriver de så kallade bröstcancersubtyperna en bröstcancers tumörbiologi och tas fram med hjälp av genuttrycksanalys av tumörmaterial.

> ***Det är känt att bröstcancerpatienter med ER-positiv sjukdom har en kontinuerlig risk för dödlig bröstcancer mer än 20 år efter diagnos, men inte varför, och det finns för närvarande inga kända markörer för att identifiera patienter som har en hög långsiktig risk eller som inte har nytta av sin hormonella behandling.***

ER-POSITIV BC, ENDOKRIN BEHANDLING OCH LUMINAL SUBTYP

Fyra av fem kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer har en ER-positiv bröstcancer. Patienter med ER-positiv bröstcancer har bevisad nytta av endokrin (hormonell) behandling som dämpar mängden östrogen, och som rutin ges i dag tamoxifen. Det är dock känt att endast cirka 50 procent av kvinnor som diagnostiseras med hormonkänslig bröstcancer har nytta av sin hormonella behandling[1,3]. Det är även känt att bröstcancerpatienter med ER-positiv sjukdom har en kontinuerlig risk för dödlig bröstcancer mer än 20 år efter diagnos[1,2], men inte varför, och det finns för närvarande inga kända markörer för att identifiera patienter som har en hög långsiktig risk eller som inte har nytta av sin hormonella behandling.

Majoriteten av ER-positiva bröstcancertumörer tillhör luminal subtyp. Dessa är uppdelade i Luminal A subtyp som har en långsammare tillväxttakt, samt Luminal B subtyp som generellt har en aggressivare tillväxttakt. Vårt syfte i denna studie var därför att undersöka den långsiktiga nyttan av endokrinbehandling (tamoxifen) hos patienter med Luminal A och Luminal B bröstcancersubtyp.

STOCKHOLM TAMOXIFEN (STO)-3 STUDIEN

Studien genomfördes i samarbete med Stockholms bröstcancergrupp samt forskare på UCSF (University of California San Francisco), och inkluderade patienter från Stockholm Tamoxifenstudien (STO-3) från 1976 till 1990, samt en 25-årsuppföljning av dessa patienter. Sammanfattningsvis, inkluderade STO-3-studien postmenopausala bröstcancerpatienter med lymfkörtelnegativa bröstcancertumörer som var mindre än 3 cm, och patienterna blev randomiserade för att få tamoxifenbehandling kontra ingen systemisk adjuvant behandling. Tillgänglig information i studien inkluderade tumöregenskaper såsom tumörstorlek och tumörgrad samt bröstcancermarkörerna (utvärderades 2014 ifrån formalinfixerad och paraffininbäddad tumörvävnad, FFPE). Majoriteten av bröstcancertumörerna hade även information kring genuttryck via så kallad mikroarrayteknik (Agilent arrays, 32.1K prober) vilket användes för att klassificera tumörerna avseende bröstcancersubtyp[4]. I denna studie inkluderades patienter med ER-positiv bröstcancer med information kring tumöregenskaper och bröstcancersubtyp. Sammanlagt hade 462 patienter ER-positiv bröstcancer och luminal subtyp (Luminal A eller B) och inkluderades.

LÅNGSIKTIG ÖVERLEVNAD

Vi har studerat nyttan av tamoxifen och den långsiktiga risken för spridd bröstcancer hos patienter med luminal subtyp. Våra resultat tyder på att både patienter med Luminal A och Luminal B tumörsubtyp har nytta av endokrin behandling (Figur 1), samt att tidsperioden för nyttan av behandlingen skiljer sig beroende på tumöregenskaper. Resultaten från överlevnadsanalyserna (Kaplan-Meier, metastasfri överlevnad) visade att vid 25 års uppföljning hade 87 procent av patienterna med Luminal A tumörsubtyp i tamoxifenbehandlingsarmen inte insjuknat i metastatisk bröstcancersjukdom, jämfört med 70 procent av de obehandlade patienterna, se Figur 1. För patienter med Luminal B subtyp hade 67 procent av patienterna i behandlingsarmen inte spridd sjukdom efter 25 års uppföljning jämfört med 54 procent av de obehandlade patienterna, se Figur 1.

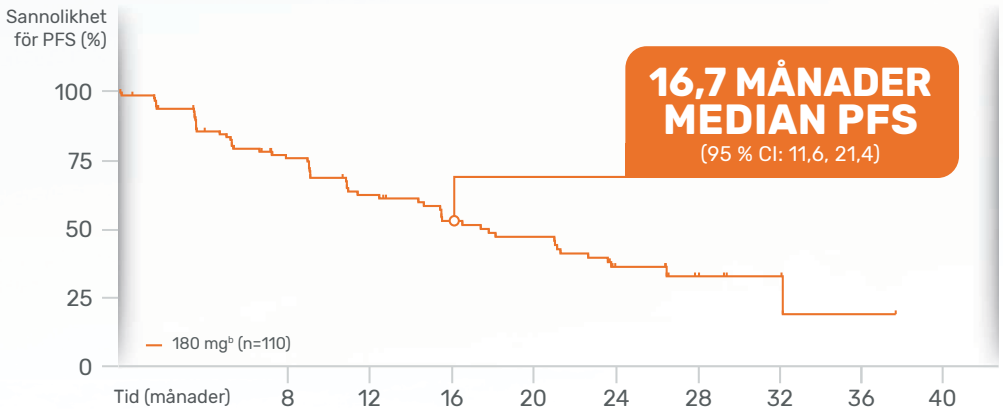
Vidare analyserades även tiden för nytta av endokrinbehandling med hjälp av så kallad tidsberoende multivariabel analys. Sammanfattningsvis, visade analyserna att patienter med Luminal B tumörsubtyp hade en tidig nytta av behandlingen, medan patienter med luminal A subtyp hade en långsiktig nytta av behandlingen. Här kunde vi se att kvinnor med Luminal A-tumör hade nytta av tamoxifenbehandling i mer än 15 år. När det gällde kvinnor med Lu-

INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

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

16,7 MÅNADERS PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD[1,2]



56 % av patienterna svarade på behandlingen[1]

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

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

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

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

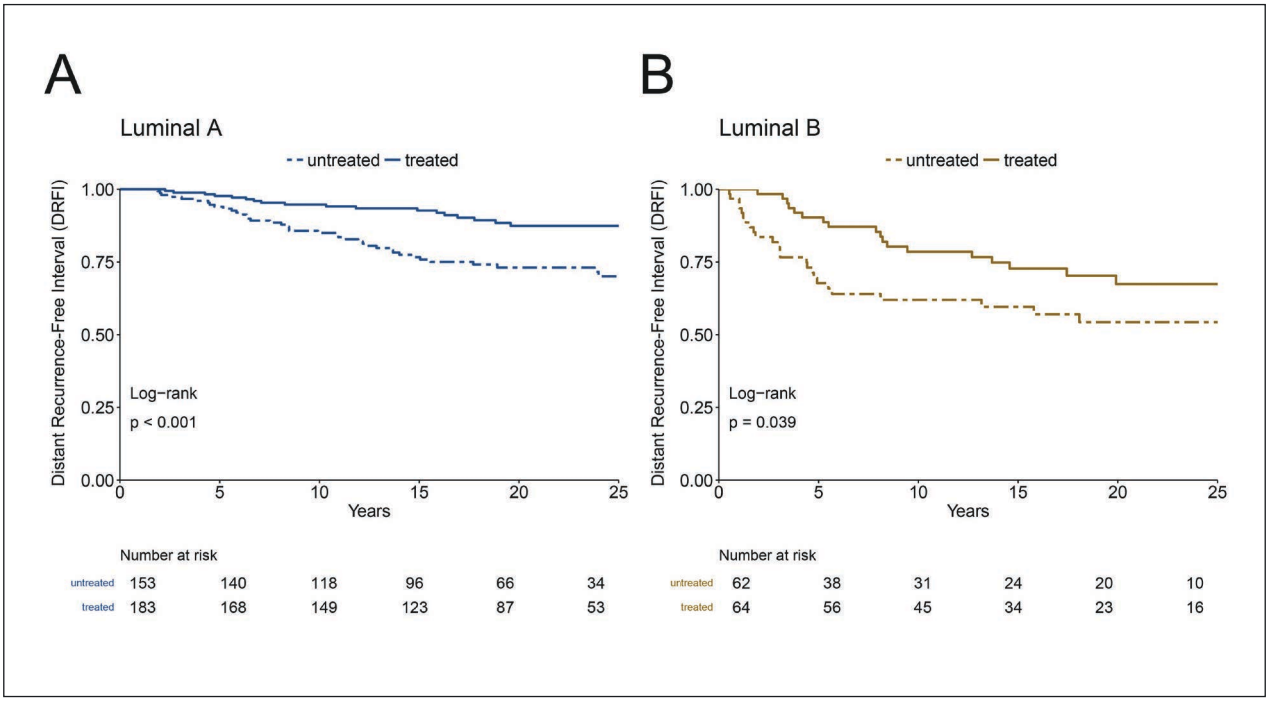
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

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

SE/ALU/1119/0025 NOV -19

Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00.

ALUNBRIG®
BRIGATINIB



Figur 1.

Våra resultat tyder på att både patienter med Luminal A och Luminal B tumörsubtyp har nytta av endokrin behandling, samt att tidsperioden för nyttan av behandlingen skiljer sig beroende på tumöregenskaper.

minal B-tumörer var nyttan mer kortvarig, men gav skydd under de första fem åren vilket är viktigt eftersom risken för återfall är störst då för patienter med denna typ av bröstcancer.

Vår slutsats är att postmenopausala patienter med luminal tumörsubtyp samt ER-positiva/ lymfkörtelnegativa tumörer har nytta av tamoxifen. Nyttan är långsiktig för patienter med Luminal A tumörsubtyp och patienter har en minskad risk för spridd sjukdom upp till 15 år efter primärtumördiagnos. Vidare har även patienter med Luminal B subtyp nytta av tamoxifenbehandling, men nyttan är kortsiktig och upp till fem år efter diagnos.

Som ett nästa steg har vi initierat en studie som syftar till att utvärdera hur nyttan av behandling med tamoxifen ser ut hos patienter med Luminal A och B-subtyp av bröstcancer med större tumörer eller där cancern spritt sig till minst en lymfkörtel, samt hos yngre premenopausala patienter.

Studien har finansierats av Vetenskapsrådet, Cancerföreningen i Stockholm, och Stiftelsen Gösta Miltons Donationsfond.

REFERENSER

Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 2016;34(9):927-935.

Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-1846.

Sheppard VB, Faul LA, Luta G, et al. Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. J Clin Oncol 2014;32(22):2318-27.

Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009;27(8):1160-7.

LINDA LINDSTRÖM, DOCENT OCH GRUPPLEDARE, INSTITUTIONEN FÖR BIOVETENSKAPER OCH NÄRINGSLÄRA, KAROLINSKA INSTITUTET, LINDA.LINDSTROM@KI.SE

IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion
in combination with axitinib

BAVENCIO® (avelumab) in combination with axitinib is a new first-line immunotherapy (IO) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment for adult patients with advanced RCC[1,2]*

In the JAVELIN Renal 101 Trial

5.3 month improvement in mPFS[1,3]

- 13.3 months (95% CI: 11.1, 15.3) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 8.0 months (95% CI: 6.7, 9.8) with sunitinib in the overall population (HR: 0.69; 95% CI: 0.57, 0.83); *P*<0.0001

52.5% ORR rate[1,3]

- 52.5% ORR (95 % CI: 47.7, 57.2) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 27.3% (95% CI: 23.2, 31.6) with sunitinib in the overall population

* The overall study population in the JAVELIN Renal 101 Trial (N=886) included all patients, regardless of PD-L1 expression.[1]
mPFS=median progression-free survival; ORR=objective response rate.

Ref: 1. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Europe B.V. SmPc Update October 2019. **2.** Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1484-1494. **3.** Motzer et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med March 2019; 380:1103-1115.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor (pneumonit), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottskörtelinflammation (pankreatit), hjärtmuskelinflammation (myokardit), hormonsjukdomar (endokrinopatier), sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, och andra organ inklusive myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain–Barrés syndrom. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: oktober 2019**.

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

SE/AVEKI/1019/0004 PP-BAV-SWE-0054, Nov-2019

Merck AB
Box 3033, 169 03 Solna
Tel. 08-562 445 00 www.merck.se

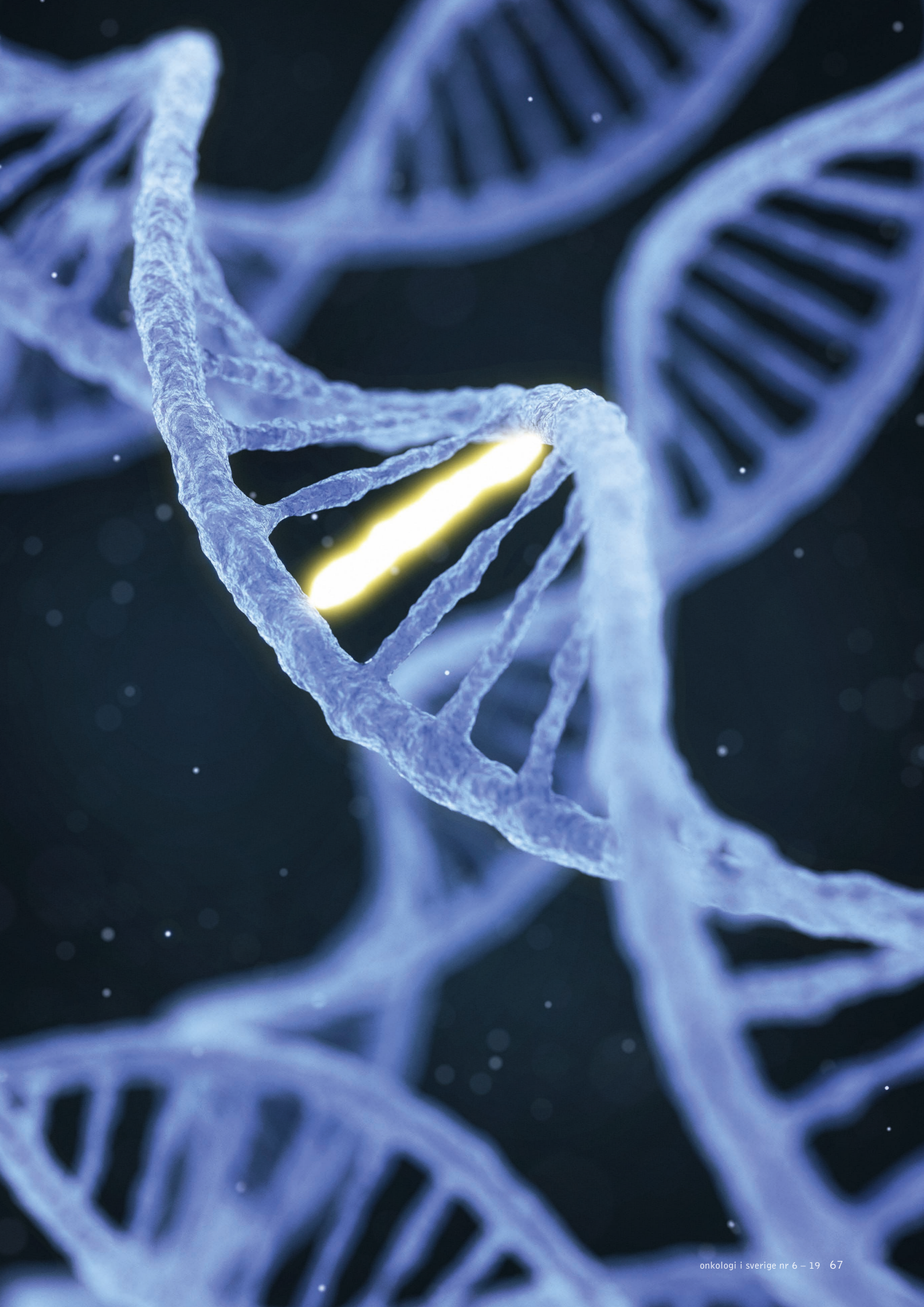
Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

PATIENTSPECIFIK DIAGNOSTIK *hoppfull väg mot bröstcancertyp som är en svår motståndare*

Trippelnegativ bröstcancer är en aggressiv typ av cancer som står för cirka nio procent av alla bröstcancerfall i Sverige. Den är vanligare bland yngre kvinnor, har en hög ärftlighetsfaktor och ger oftare återfall tidigare i sjukdomsförloppet än annan bröstcancer. Med helgenomsekvensering har forskare i detalj kartlagt genetiska förändringar i trippelnegativ bröstcancer. Tekniken med sekvensering kan bidra till att förutsäga prognosen för en patients cancer och erbjuda ledtrådar för att identifiera den mest effektiva behandlingen. Potentialen för helgenomsekvensering som en framtida teknik för analys av bröstcancer är betydande, skriver **Johan Staaf** vid Lunds universitet i en högaktuell översikt av området.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Överlevnaden har förbättrats jämfört med för 20–30 år sedan – mycket tack vare modern diagnostik, kirurgi, strålning och läkemedelsbehandling. Bröstcancersjukdomen är en mycket heterogen cancertyp som kan delas in i flera undergrupper. Patologiskt kan bröstcancer grovt delas in i: 1) så kallad HER2-positiv cancer baserat på ökat genantal (amplifiering) av proto-onkogenen *ERBB2/HER2*, 2) östrogenreceptorpositiv och HER2-negativ bröstcancer baserat på receptor-proteinuttryck av ESR1-genen (ER), samt 3) så kallad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) där tumörerna inte uttrycker proteinreceptorer för östrogen och progesteron, och är negativa för *ERBB2/HER2* genamplifiering. Indelningen är kliniskt relevant eftersom det sedan många år finns målstyrda läkemedel mot HER2 och östrogenreceptorn och dess signalvägar. För TNBC finns i dagsläget inga etablerade målstyrda läkemedel. Vid spridd TNBC finns idag förvisso data som stöder att immunterapi har effekt i en andel av fallen, men i dagens kliniska praxis är patienter med TNBC generellt hänvisade till kemoterapi med eventuellt tillägg av radioterapi. Även om dagens cytostatika har utvecklats betydligt ger de fortsatt besvärande biverkningar, och tyvärr finns det inga etablerade behandlingsprediktiva faktorer i kliniskt bruk för att bedöma vilka patienter som kommer att svara på behandling.

TNBC representerar cirka 9 procent av all bröstcancer som idag diagnostiseras i Sverige vilket motsvarar cirka 900 kvinnor/år. TNBC är vanligare bland unga kvinnor (före menopaus), kvinnor med afrikanskt ursprung, och kvinnor som bär på en ärftlig genetisk förändring i framförallt *BRCA1* men även till viss del *BRCA2*-genen. Patienter med TNBC har en mindre gynnsam prognos jämfört med annan bröstcancer, vilket framför allt visar sig under de första åren efter diagnos då man ser en större risk för spridning, återfall och död, jämfört med andra former av bröstcancer. Även om TNBC representerar en klinisk subgrupp av bröstcan-



cer är den på molekylär nivå mycket heterogen. Det finns därför ett betydande behov av att bättre förstå TNBC, samt att identifiera nya potentiella behandlingar och behandlingsprediktiva verktyg.

För kvinnor med spridd TNBC har i en klinisk studie en god effekt påvisats av immunterapi som tillägg till första linjens kemoterapi för patienter där infiltrerande immunceller i tumören uttrycker PD-L1-proteinet[1]. På liknande sätt är det för behandling med så kallade PARP-hämmare som förhindrar DNA-reparation i patienter med ärftliga eller somatiska mutationer i *BRCA1*- eller *BRCA2*-generna och som visar på en kliniskt relevant effekt i andra till fjärde linjen[2, 3]. Läkemedel med dessa mekanismer förväntas kunna nå svenska patienter inom en snar framtid.

Anledningen till att just PARP-inhibitorer, men även vissa specifika cytostatika som exempelvis platinum-baserade terapier, visat god effekt i patienter med *BRCA1/BRCA2*-mutationer är *BRCA1*- och *BRCA2*-proteinernas centrala roller i DNA-reparation. Båda proteinerna är viktiga komponenter i reparationen av dubbelsträngade DNA-brott via framförallt en mekanism som kallas för homolog rekombination (HR). Förmågan att felfritt reparera DNA är kritisk för våra celler och defekter i denna process ses i många tumörformer. Utan funktionella *BRCA1*- eller *BRCA2*-gener kan inte dubbelsträngade brott i DNA repareras genom HR och istället aktiveras alternativa reparationsvägar i cancercellen där misstag oftare uppstår, vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Behandling med PARP-hämmare av tumörer där HR är inaktiverat resulterar i en blockering av de alternativa reparationsvägarna och denna kombination gör att cancercellen inte kan reparera dubbelsträngsbrott och därigenom dör. En global fas 3-studie där man undersöker det eventuella tilläggsvärdet av PARP-hämmare till gängse neo/adjuvant kemoterapi för patienter med BRCA-associerad bröstcancer pågår och väntas presentera sina första resultat inom det kommande året.

Medfödda eller i cancercellerna förvärvade mutationer i BRCA1 och BRCA2 svarar för 2–4 procent av all bröstcancer, men är betydligt vanligare vid TNBC. Ärftliga mutationer i BRCA1 och BRCA2 medför en betydande livstidsrisk för både bröstcancer och äggstockscancer, med exempelvis 50–80 procents uppskattad livstidsrisk att utveckla bröstcancer för BRCA1-mutationsbärare. Det finns olika typer av BRCA1/BRCA2-mutationer, både i form av punktmutationer (så kallade single nucleotide variants, SNVs), små deletioner/insertioner, eller större rearrangemang (duplikationer, deletioner, etc.). En viktig särskillnad för BRCA1/2-mutationer jämfört med mutationer i exempelvis många onkogener (som till exempel EGFR) är att de genom att orsaka defekt DNA-reparation resulterar i ytterligare förändringar i tumörgenomet. Dessa DNA-förändringar har via helgenomsekvensering (WGS) visat sig vara mer eller mindre slumpmässigt lokaliserade, men av specifik typ beroende på om det är BRCA1- eller BRCA2-genen som inaktiverats, vilket ger möjlighet att identifiera specifika mutationssignaturer[4, 5]. En mutationssignatur definierar alltså en typ av basparsförändringar (exempelvis C>A) i en kontext av baserna omedelbart före och efter det muterade basparet (det vill säga sekvenskontext) men inte nödvändigtvis av var dessa förändringar uppkommer i genomet. Signaturer för genomiska rearrangemang fungerar på samma sätt, fast istället för enskilda punktmutationer studeras större genetiska förändringar i form av exempelvis deletioner, tandemduplikationer och translokationer[5]. WGS-baserade analyser av bröstcancrar med ärftliga BRCA1- och BRCA2-mutationer har lett till att vi nu kan definiera både mutationssignaturer och rearrangemangssignaturer starkt kopplade till inaktivering av dessa gener, på samma sätt som vi kunnat identifiera signaturer kopplade till rökning i lungcancer och UV-ljus i malignt melanom. Konceptuellt kan vi likna det vid att en mutationssignatur skapar en specifik typ av ”ärr” i tumörens DNA. En tumör kan uppvisa kombinationer av olika ärr beroende på vilka mutationsprocesser som är eller har varit aktiva under tumörutvecklingen (sekventiellt eller parallellt). Genom att utnytt-

ja maskin-inlärning kan vi skapa prediktorer baserade på mutationssignaturer och annan data från WGS för att klassificera tumörer avseende om de exempelvis varit utsatta för DNA-reparationsdefekter orsakade av patogena BRCA1- eller BRCA2-mutationer[6]. En viktig aspekt att beakta i användandet av mutations- och rearrangemangssignaturer för klassificering av tumörer och korrelation mot kliniska variabler är att identifieringen av en viss typ av ärr inte nödvändigtvis betyder att en mutationssignatur är aktiv just nu i tumören, utan endast att tumören under någon period i sin utveckling varit utsatt för den specifika mutationsprocessen.

SYDSVENSK FORSKNINGSSATSNING

Fram tills nyligen har helgenomsekvensering av tumörer varit associerat med stora kostnader och arbetsinsatser vilket begränsat antalet analyserade fall. 2016 rapporterades i Nature en studie av 560 WGS-analyserade bröstcancrar via ett EU-finansierat europeiskt konsortium som bland annat fokuserade på förekomsten av specifika *BRCA1/BRCA2*-associerade mutations- och rearrangemangssignaturer[5]. Förutom att påvisa genetiska mönster kopplade till homolog rekombinationsdefekt i patienter med ärftliga mutationer i *BRCA1/BRCA2* observerades även att en betydande andel av analyserade TNBC-patienter utan *BRCA1/BRCA2*-mutationer också uppvisade dessa mönster. Detta kan bero på förändringar i andra gener involverade i homolog rekombination, alternativt andra inaktiveringsmekanismer för *BRCA1/BRCA2*. Om patienter med defekt homolog rekombination men utan BRCA-defekter svarar likartat som patienter med BRCA-defekta tumörer på riktad terapi finns det ett klart ökat utrymme för riktad terapi och potentiellt bättre överlevnad i TNBC.

Hittills rapporterade studier av DNA-reparationsdefekter vid kurativt behandlad TNBC har på grund av begränsningar i patientselektion och uppföljning inte kunnat svara på viktiga kliniska frågor. Till exempel vet man inte hur vanligt det är och vilket potentiellt värde de har för att förutsäga ef-

IMMUNTERAPI VID CANCER

TECENTRIQ®
atezolizumab

TECENTRIQ INDIKATIONER:

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

TECENTRIQ monoterapi som andra linjens behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

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

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC.

Småcellig lungcancer (SCLC)

TECENTRIQ i kombination med karboplatin och etoposid som första linjens behandling vid utbredd småcellig lungcancer (ED-SCLC).

Trippel-negativ bröstcancer (TNBC)

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel som första linjens behandling vid icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 %.

Urotelialt carcinom (UC)

TECENTRIQ monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad UC efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt, och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC32 (Rx, EF).
Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg respektive 840 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2019-09-03 (1200mg) och 2019-08-26 (840mg). För fullständig information, se fass.se

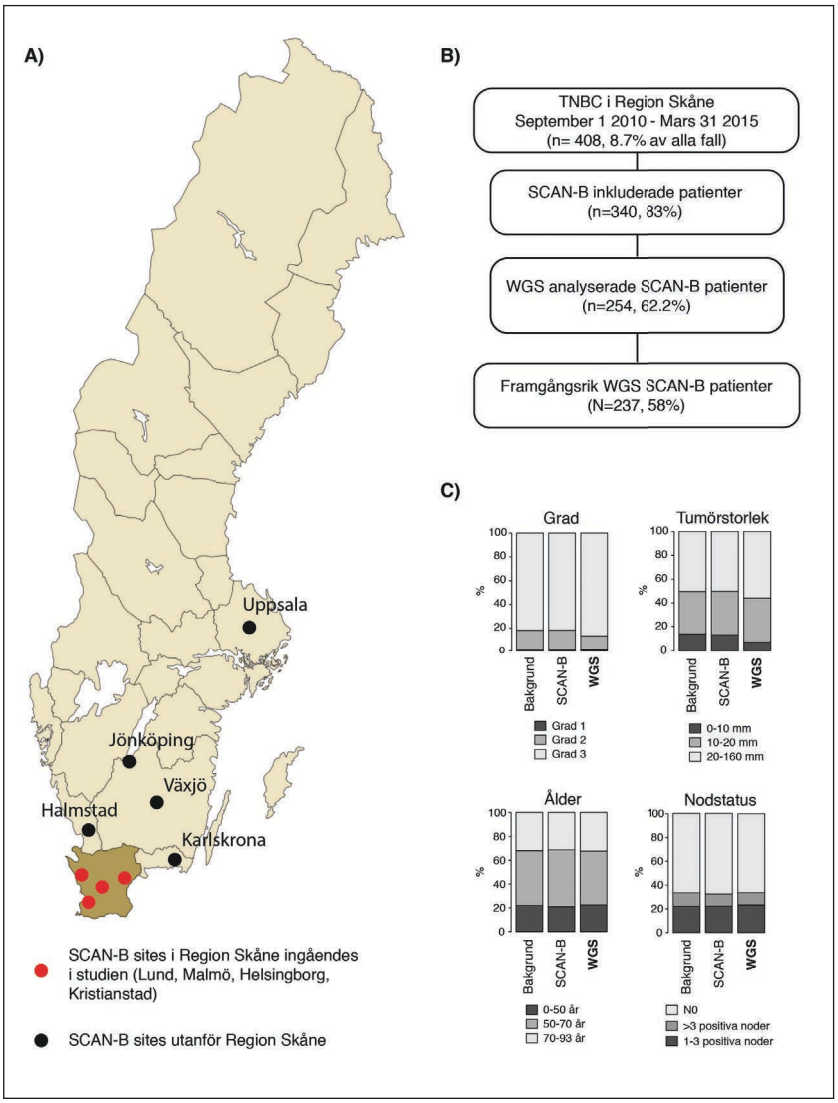
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till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

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

SE/TCN/0919/0010

fekt av adjuvant kemoterapi. För att kunna svara på sådana frågor krävs stora populationsbaserade patientmaterial med högkvalitativt tumörmaterial.

En unik studie som uppfyller dessa krav är *Sweden Cancerome Analysis Network – Breast* (SCAN-B, ClinicalTrials.gov ID:NCT02306096), som är ett multidisciplinärt forskningsprojekt som prospektivt inkluderar nya bröstcancerpatienter och samlar in och studerar tumörprover (www.scan-b.lu.se). Projektet initierades vid Lunds universitet som ett samarbete med den sydsvenska bröstcancergruppen och sedan starten 2010 har mer än 14 000 patienter inkluderats från nio olika sjukhus i den södra sjukvårdsregionen, Jönköping och Uppsala. Studien har ett samlat upptagningsområde som utgör cirka 25 procent av all bröstcancer i Sverige vilket i kombination med en mycket hög inklusionsgrad gör att den representerar en helt unik resurs. En viktig förutsättning för SCAN-B är den goda integreringen i rutinsjukvården för både patientinklusion och provtagning[7]. Det långsiktiga målet med SCAN-B är en förbättrad bröstcancervård genom forskning för att upptäcka nya molekylära biomarkörer för patientspecifik diagnostik och behandling och genom att underlätta införandet av dessa i klinisk användning.



Figur 1. Studieinklusion och populationsrepresentativitet. (A) Karta över nu aktiva SCAN-B sites. För denna studie utnyttjades de fyra sites i Region Skåne (Lund, Malmö, Helsingborg och Kristianstad). (B) Inklusionsdiagram för den aktuella studien. Bakgrundspopulationen av 408 TNBC-patienter motsvarade enligt nationella kvalitetsregistret för bröstcancer 8.7 procent av all bröstcancer under perioden i regionen kopplade till sites. (C) Representativitet för den slutliga WGS-kohorten jämfört med: i) SCAN-B-inkluderade TNBC-patienter och ii) bakgrundspopulation avseende ålder vid diagnos, tumörstorlek, lymfkörtel-status, och histologisk grad.

FÖRSTA OCH STÖRSTA I SITT SLAG

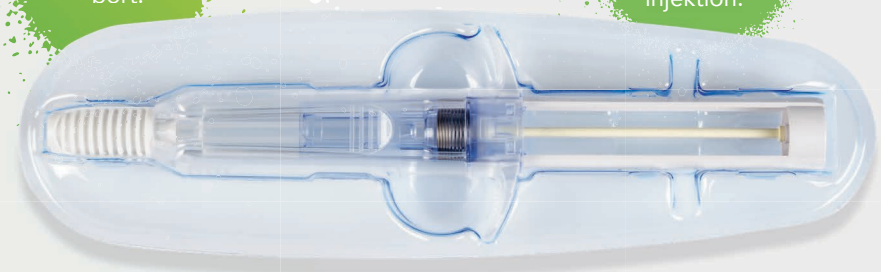
Baserat på SCAN-B-studien startades 2016 ett projekt vid Avdelningen för Onkologi och Patologi vid Lunds universitet i samarbete med forskare på Sanger-institutet och Cambridge University, UK med målsättningen att helgenomsekvensera populationsbaserad operabel TNBC. Patientmaterialet som analyserades valdes ur SCAN-B och inkluderade 254 TNBC-tumörer diagnostiserade i Region Skåne mellan september 2010 och april 2015. Dessa patienter motsvarade 62 procent av alla patienter med TNBC i Region Skåne enligt nationella kvalitetsregistret för bröstcancer och kunde bekräftas vara representativt för bakgrundspopulationen avseende viktiga kliniska variabler (Figur 1). Förutom WGS utfördes även RNA-sekvensering och epigenetisk analys av promoterregioner i *BRCA1* och RAD51C på samtliga fall. RAD51C är liksom *BRCA1* en HRD-associerad gen[8]. Den första studien från samarbetet publicerades i september 2019 i Nature Medicine[9], och är den första och största i sitt slag som i detalj kartlagt tumörgenetiska förändringar i TNBC i ett populationsbaserat kliniskt material.

Av de 254 helgenomsekvenserade fallen passerade 237 (93.3 procent) slutlig kvalitetskontroll. Den huvudsakliga anledningen till att sekvenserade fall inte godkändes var låg tumörcellshalt i forskningsbiopsierna. Men för tumörer som sekvenserades till minst 30 gångers djup (betraktat som ett standarddjup i Illumina baserad WGS) passerade 97 procent slutlig kvalitetskontroll. Denna siffra kan därmed tolkas som en generell uppskattning av WGS framgångsnivå vid provtagning av färsk tumörvävnad enligt SCAN-B-protokollet vilken görs utan någon vävnadsdissektion under mikroskop och i en rutinpatologisk arbetsmiljö (se[7] för detaljer). Figur 2A visar ett exempel på

Automatiskt nålskydd. Täcker nålen efter injektion.

Greppvänlig nålhylsa. Lätt att ta bort.

Stadigt handtag och kolvstöd. Ger stabil injektion.

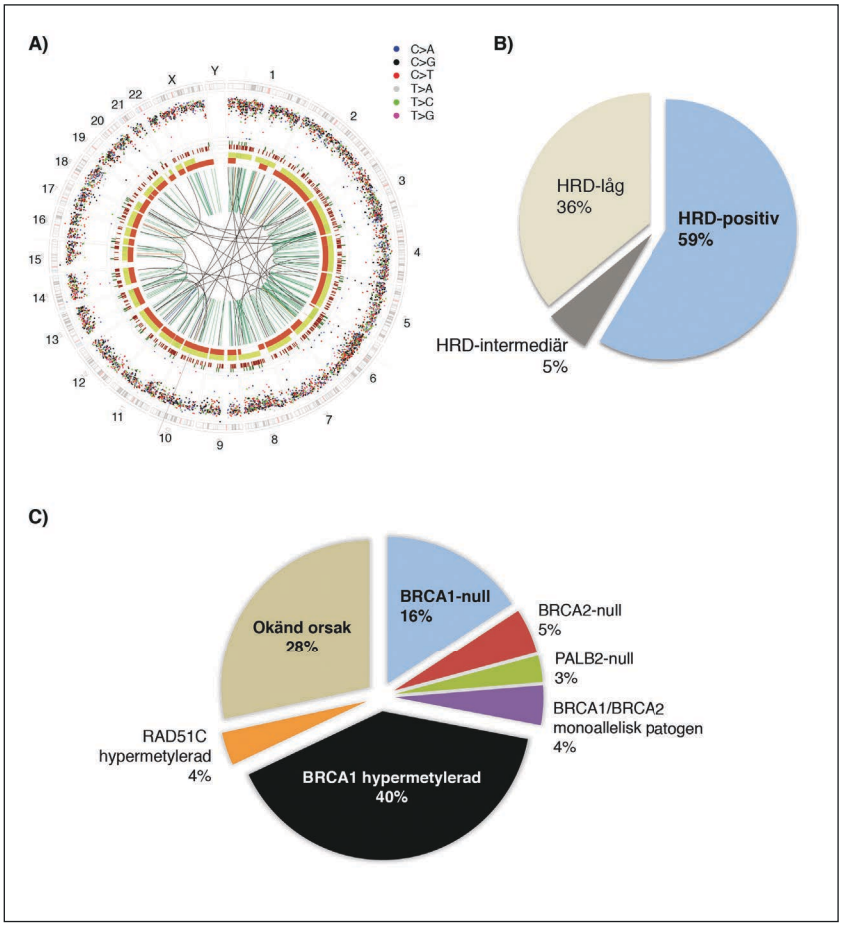


NY SPRUTA!

Somatuline® Autogel® är den enda SSA som är godkänd för självadministrering. Den nya sprutan gör injektionen (djup subkutan) ännu mer stabil och säkerställer full dos varje gång – goda nyheter för patienter som vill ta kontroll över både sjukdomen och sin vardag.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC december 2018). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. SOM-SE-000160-SEP-2019

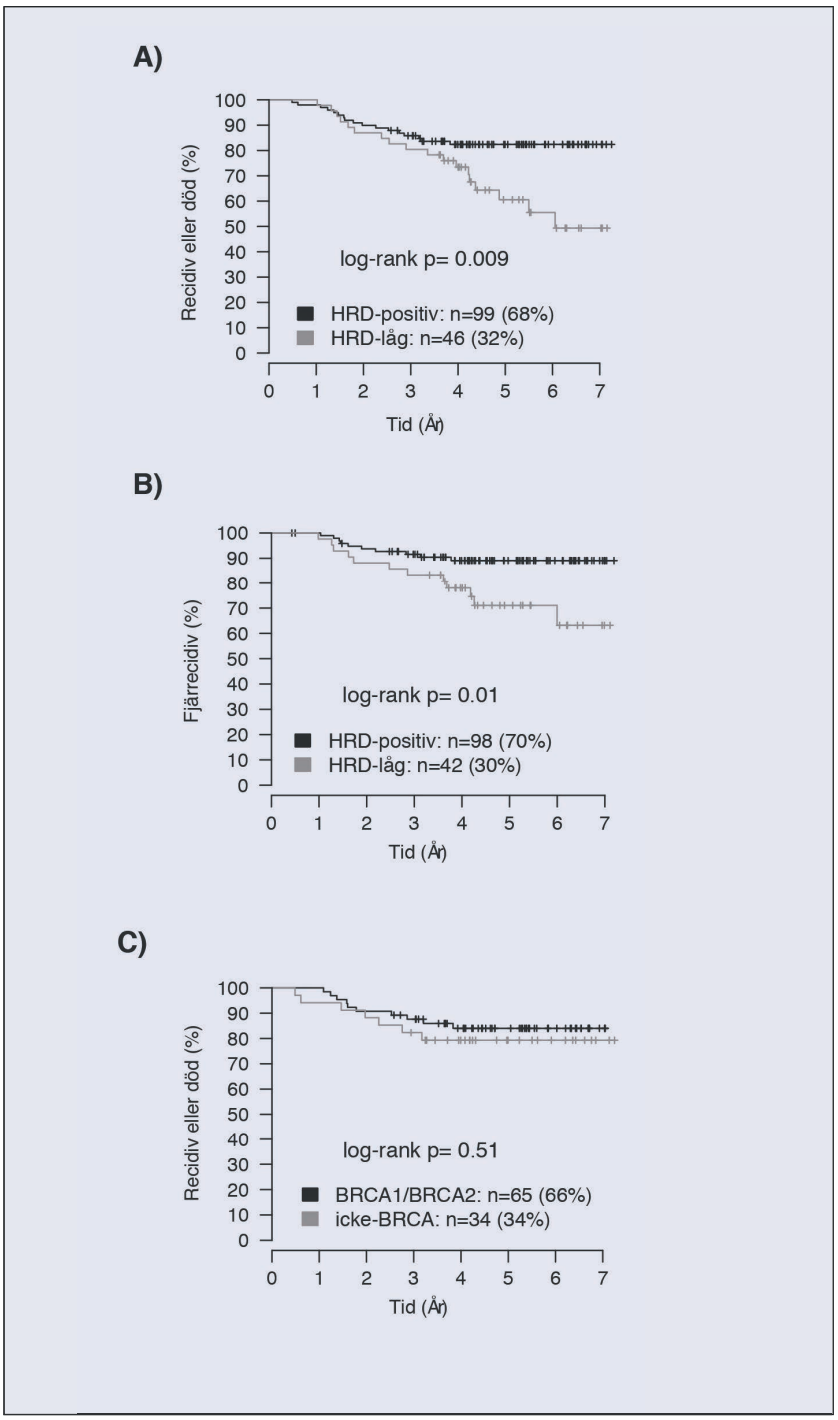
Somatuline® autogel®
lanreotid



Figur 2. HRD-frekvens och orsaker i TNBC. (A) Exempel på WGS-resultat för en patient med en tumör som påvisades ha en ärftlig patogen BRCA1-mutation. WGS-resultatet visas i form av en så kallad circos graf. Denna graf visar utifrån och in: i) karyotypiskt ideogram över kromosomer, ii) baspars substitutioner enligt färgkodning, iii) ring med insertioner (gröna streck), iv) ring med deletioner (röda streck), v) två ringar med större kopietalsförändringar där grönt är kopietalsökning och rött förlust, vi) centrala linjer som visar olika typer av genetiska rearrangemang (grönt: tandem duplikationer, rött: deletioner, blått: inversioner, grått: interkromosomala förändringar). (B) HRD-frekvens i de 237 TNBC-fallen analyserade med WGS och klassificerade enligt[6]. (C) Proportioner av olika epigenetiska och genetiska förändringar i HRD-positiva tumörer. BRCA1-null, BRCA2-null, och PALB2-null innebär att en tumör har exempelvis en patogen mutation och inaktivering av kvarvarande allel via LOH eller sekundär mutation, så kallad bi-allelisk inaktivering. BRCA1/BRCA2-monoallelisk innebär att endast en patogen mutation kunnat påvisas, utan detekterbar inaktivering av den andra allelen. Det senare tros bero på låg halt av tumörceller i de aktuella proven.

en slutlig WGS-profil för en ärftligt *BRCA1*-muterad TNBC-tumör som ingår i studien. Detta fall illustrerar den stora komplexiteten och myriaden av genetiska förändringar som är typisk för HR-defekta TNBC-tumörer: i det illustrerande exemplet 6 046 basparssubstitutioner, 628 olika deletioner och insertioner, och 253 olika större genetiska rearrangemang. På vart och ett av de 237 fallen applicerades en WGS-baserad klassificerare för homolog rekombinationsdefekt (HRD)[6], som utgår från tolkning av den data som illustreras i Figur 2A. Baserat på den genetiska klassificeringen uppskattades förekomsten av HRD i populationsbaserad TNBC till 59 procent (Figur 2B). Detta bör motsvara cirka fem procent (cirka 500 kvinnor) av all bröstcancer per år i Sverige. En motsatt HRD-låg fenotyp identifierades hos 36 procent av patienterna, medan cirka fem procent av patienterna hade en intermediär fenotyp. En HRD-positiv fenotyp var starkt associerad till ung ålder vid diagnos och den molekylära subtyp som kallas ”basal-lik”. Observera dock att även 36 procent av patienterna över 70 års ålder var HRD-positiva. Ett annat viktigt delfynd var att frekvensen av HRD-positiva fall var likartad i tumörer utan proteinuttryck av ER som i tumör med 1–10 procent proteinuttryck av ER vilket motsvarar gränsen för ER-negativitet i Sverige.

Cirka 72 procent av de HRD-positiva fallen kunde förklaras av genetiska eller epigenetiska förändringar i fyra specifika gener; *BRCA1*, *BRCA2*, PALB2, och RAD51C (Figur 2C). Hypermetylering av *BRCA1*-promotern (vilket stänger ner genuttrycket) visade sig vara den främsta orsaken (cirka 40 procent) och nästan dubbelt så vanlig som ärftliga och somatiska mutationer i *BRCA1*-genen tillsammans. Vidare kunde tumörer med inaktivering av HR-generna RAD51C (via promoter hypermetylering) eller PALB2 (mutationer) associeras med en *BRCA2*-liknande genetisk fenotyp baserat på likhet i mönstret av genomiska ärr. Denna koppling är sannolikt orsakad av dessa geners etablerade och täta funktionella interaktion med *BRCA2* i HR reparationskomplexen. De bakomliggande



Figur 3. Överlevnadsanalys avseende HRD-status i TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi. (A) Kaplan-Meier-graf över tid till recidiv (loco-regionalt, fjärrecidiv) eller död (oavsett orsak), motsvarandes invasive disease-free survival för TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi stratifierade enligt HRD status. (B) Kaplan-Meier graf över tid till fjärrecidiv, motsvarandes distant recurrence-free interval för TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi stratifierade enligt HRD-status. (C) Kaplan-Meier-graf över tid till recidiv (loco-regionalt, fjärrecidiv) eller död (oavsett orsak), motsvarandes invasive disease-free survival för HRD-positiva TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi stratifierade enligt BRCA1/BRCA2- (mutation eller promoterhypermetylering) status.

orsakerna för resterande 28 procent av HRD-positiva fall är fortfarande okända, men kan tänkas bero på genetiska och epigenetiska förändringar i andra HR- eller DNA-reparationsgener. I uppföljningsprojekt försöker vi nu identifiera nya mekanismer för HRD i dessa fall genom exempelvis bred epigenetisk och proteogenomisk karakterisering.

SIGNIFIKANT SKILLNAD

Patienter med HRD-positiva tumörer hade en bättre prognos efter sedvanlig antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi +/- taxan jämfört med patienter med tumörer utan HRD-defekt för olika kliniska utfallsmått (Figur 3A-B). Den prognostiska skillnaden för HRD-status var signifikant även efter multivariabel justering för kliniska variabler som ålder, lymfkörtel-status, histologisk grad, och tumörstorlek (hasardkvot 0.31, 95% konfidensintervall 0.13-0.76 för tid till fjärrecidiv). Ett viktigt fynd i studien var att för HRD-positiva fall fanns det ingen prognostisk skillnad mellan patienter med *BRCA1/BRCA2*-förändringar och patienter utan dessa förändringar (Figur 3C) vilket betydligt vidgar den tänkbara kliniska konsekvensen. Det ska noteras att ca 95 procent av patienter som exponerades för kemoterapi fick en behandling som inkluderar cyklofosfamid, som är ett DNA-alkylerande läkemedel liksom karboplatin. Man kan spekulera i om denna effekt kan utökas vid användande av läkemedel som mer specifikt riktas mot HRD. För gruppen med HRD-negativ bröstcancer identifierades en rad andra potentiellt behandlingsbara tumörförändringar, för vilka läkemedel undersöks i internationella kliniska studier eller är under utredning för att bli godkända. Exempel utgörs av typiskt patogena PIK3CA-mutationer (cirka 25 procent av HRD-negativa fall) och att cirka fem procent av HRD-negativa fall befanns ha mismatch repair deficiency (MMRd). MMRd är en annan typ av DNA-reparationsdefekt och viktig bakomliggande orsak till bland annat ärftlig kolorektalcancer. Notabelt är att amerikanska Food and Drug Administration (FDA) nyligen har godkänt bruk av PD-L1 immunoterapi vid spridd cancer med MMRd.

SNABB UTVECKLING

Sammantaget visar vår studie på värdet av bred genomisk karakterisering av operabel TNBC i en populationsbaserad kontext. HRD-status verkar ha ett prognostiskt värde i adjuvant kemote-

rapibehandlade patienter och kan identifiera en grupp av patienter (cirka 36 procent) med sämre prognos där andra behandlingar kan tänkas ha en viktig roll. Utvecklingen av DNA-baserad sekvenseringsteknologi går fort, och idag kan en patients tumörgenom tekniskt analyseras inom 48 timmar. Potentialen för helgenomsekvensering som en framtida teknik för analys av bröstcancer är betydande, med möjlighet att bättre kunna förutse behandlingsrespons och bättre kunna individualisera behandling.

Baserat på denna breda karakterisering kan vi nu gå vidare med att studera interaktionen mellan DNA-reparation och andra viktiga frågeställningar kopplade till kommande nya läkemedel vid TNBC. Ett exempel på detta är hur interaktionen mellan HRD och tumörmikromiljön ser ut, exemplifierat av kroppens immunsvar på tumören. Ett annat naturligt steg är frågan om HRDs frekvens och eventuella prognostiska betydelse i östrogen-positiv bröstcancer. Frekvensen av HRD förväntas vara betydligt lägre i östrogenpositiv cancer, men antalet totala fall kan mycket väl vara högre än för TNBC på grund av det betydligt större antalet patienter.

REFERENSER

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA, Investigators IMT: **Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer**. *N Engl J Med 2018*, **379**:2108-2121.

2. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P: **Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation**. *N Engl J Med* 2017, **377**:523-533.

3. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL: **Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation**. *N Engl J Med* 2018, **379**:753-763.

4. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, Jones D, Hinton J, Marshall J, Stebbings LA, Menzies A, Martin S, Leung K, Chen L, Leroy C, Ramakrishna M, Rance R, Lau KW, Mudie LJ, Varela I, McBride DJ, Bignell GR, Cooke SL, Shlien A, Gamble J, Whitmore I, Maddison M, Tarpey PS, Davies HR, Papaemmanuil E, Stephens PJ, McLaren S, Butler AP, Teague JW, Jonsson G, Garber JE, Silver D, Miron P, Fatima A, Boyault S, Langerod A, Tutt A, Martens JW, Aparicio SA, Borg A, Salomon AV, Thomas G, Borresen-Dale AL, Richardson AL, Neuberger MS, Futreal PA, Campbell PJ, Stratton MR: **Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers**. *Cell* 2012, **149**:979-993.

5. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, Martincorena I, Alexandrov LB, Martin S, Wedge DC, Van Loo P, Ju YS, Smid M, Brinkman AB, Morganella S, Aure MR, Lingjaerde OC, Langerod A, Ringner M, Ahn SM, Boyault S, Brock JE, Broeks A, Butler A, Desmedt C, Dirix L, Dronov S, Fatima A, Foekens JA, Gerstung M, Hooijer GK, Jang SJ, Jones DR, Kim HY, King TA, Krishnamurthy S, Lee HJ, Lee JY, Li Y, McLaren S, Menzies A, Mustonen V, O'Meara S, Pauporte I, Pivot X, Purdie CA, Raine K, Ramakrishnan K, Rodriguez-Gonzalez FG, Romieu G, Sieuwerts AM, Simpson PT, Shepherd R, Stebbings L, Stefansson OA, Teague J, Tommasi S, Treilleux I, Van den Eynden GG, Vermeulen P, Vincent-Salomon A, Yates L, Caldas C, van't Veer L, Tutt A, Knappskog S, Tan BK, Jonkers J, Borg A, Ueno NT, Sotiriou C, Viari A, Futreal PA, Campbell PJ, Span PN, Van Laere S, Lakhani SR, Eyfjord JE, Thompson AM, Birney E, Stunnenberg HG, van de Vijver MJ, Martens JW, Borresen-Dale AL, Richardson AL, Kong G, Thomas G, Stratton MR: **Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences**. *Nature* 2016, **534:**47-54.

6. Davies H, Glodzik D, Morganella S, Yates LR, Staaf J, Zou X, Ramakrishna M, Martin S, Boyault S, Sieuwerts AM, Simpson PT, King TA, Raine K, Eyfjord JE, Kong G, Borg A, Birney E, Stunnenberg HG, van de Vijver MJ, Borresen-Dale AL, Martens JW, Span PN, Lakhani SR, Vincent-Salomon A, Sotiriou C, Tutt A, Thompson AM, Van Laere S, Richardson AL, Viari A, Campbell PJ, Stratton MR, Nik-Zainal S: **HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures**. *Nat Med* 2017, **23**:517-525.

7. Ryden L, Loman N, Larsson C, Hegardt C, Vallon-Christersson J, Malmberg M, Lindman H, Ehinger A, Saal LH, Borg A: **Minimizing inequality in access to precision medicine in breast cancer by real-time population-based molecular analysis in the SCAN-B initiative**. *Br J Surg* 2018, 105:e158-e168.

8. Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G, Rosebrock D, Livitz D, Kubler K, Mouw KW, Kamburov A, Maruvka YE, Leshchiner I, Lander ES, Golub TR, Zick A, Orthwein A, Lawrence MS, Batra RN, Caldas C, Haber DA, Laird PW, Shen H, Ellisen LW, D'Andrea AD, Chanock SJ, Foulkes WD, Getz G: **A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer**. *Nat Genet* 2017, **49**:1476-1486.

9. Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reutersward C, Hakkinen J, Degasperi A, Amarante TD, Saal LH, Hegardt C, Stobart H, Ehinger A, Larsson C, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Kvist A, Ehrencrona H, Davies HR, Borg A, Nik-Zainal S: **Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study.** *Nat Med* 2019, **25**:1526-1533.

JOHAN STAAF, DOCENT, FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MEDICON VILLAGE, JOHAN.STAAF@MED.LU.SE

2 LINJEN

VENCLYXTO®
+ RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO®+ rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 28 juni 2019. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR)-hämmare, samt hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

SE-VNCCLL-190024 v1.0 2019

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

Fortbildningsdagarna bjöd och mycket ny kunskap

Jag tog ett djupt andetag av den lätt kyliga höstluften innan jag klev in genom dörrarna till Varberg Arena där Fortbildningsdagarna i hematologi skulle äga rum. Där var redan cirka 200 personer (som senare skulle bli omkring 300) som stod och pratade förväntansfullt i små grupper.

Innan mötet drog igång fick vi en uppdatering i benign hematologi. **Honar Cherif** från Akademiska sjukhuset pratade om hemoglobinopatier där 7 procent av världens befolkning bär på dessa anlag och sjukdomarna har blivit vanligare i Sverige de senaste åren med tanke på ökad invandring. I USA är kostnaden för en patient med beta-thalassemi cirka 1 miljon kronor per år (framförallt kelering och transfusioner). Vid thalassemi får man en intramedullär hemolys och en ineffektiv erytropoes med ökad proliferation (EPO-orsakad) men minskad utmognad (GDF-/aktivinorsakad). ”Erythroid maturation agent”, EMA, är en ny grupp av läkemedel som hämmar erytropoes-hämmande signaler. Luspatercept är det första preparatet. Det ger minskat transfusionbehov och 20 procent får en ihållande effekt. Man har även startat genterapi via autolog HSC med ex vivo transduktion med βA-T87Q-globin, lentiGlobin. Preparatet är indicerat vid transfusionsberoende beta-thalassemi där man inte finner någon lämplig donator för SCT.

NT-rådet handlägger nu detta ärende som i USA kostar cirka 15 miljoner kronor per patient.

Honar gick sedan över till sicklecellsjukdom som är en hereditär hemoglobinopati där en aminosyra i hemoglobinets globinkedja blir utbytt och ger ett instabilt Hb (HbS) och polymerisering. Detta ger deformerade, månskäreformade och trögflytande erytrocyter med kort överlevnad (hemolys). Hos dessa patienter ser man en endoteldysfunktion och kärlocklusion (mikrotrombotiseringar) och sicklecellsjukdomen betraktas som en kronisk multiorgansystemisk sjukdom. Hemoglobin-O2-affinitetsmodulerare som ökar hemoglobinets O2-affinitet har tyvärr inte visat någon signifikant effekt på antalet sicklingskriser. Glutamin (ej registrerat) har hittills visat lovande resultat och får eventuellt en större plats i framtiden.

ITP där man sett ett stabilt svar på cirka 18 procent, men biverkningar i form av diaréer, hypertoni, illamående och levertoxicitet. ITP ökar risken för hematologiska maligniteter och levercancer men även andra cancerformer.

Sedan belystes TTP som är ett sällsynt autoimmunt tillstånd. Man har då antikroppar mot proteaset ADAMTS13 vilket innebär en utebliven delning av von Willebrandfaktorn. Detta ger mikrotrombotisering, organskador, trombocytkonsumtion, blödning och intravasal hemolys. Tillståndet orsakas framförallt av infektioner, autoimmuna sjukdomar, cancer och graviditet. Behandlingen innebär i första hand plasmautbyte och därefter immunmodulerande behandling med bland annat steroider och rituximab. Det finns nu också en antikropp, caplacizumab, som inhiberar bindningen mellan von Willebrandfaktorn och trombocyterna. Här väntar man på en rekommendation från NT-rådet.

på gedigna genomgångar

FÖRÄNDRAD HANDLÄGGNING AV ITP

Därefter gick han kort igenom ITP där handläggningen de senaste åren har förändrats. Det går en trend i att behandla med rituximab allt tidigare och patienterna genomgår nu splenektomi senare i förloppet vilket det egentligen inte finns evidens för. Akut ITP behandlas med steroider och IVIG, medan splenektomi först genomförs vid kronisk ITP det vill säga efter 12 månader. Vid utebliven effekt kan man använda rituximab eller TPO-R-agonister. Det är idag oklart om man bör avsluta, byta eller upprepa behandlingen med TPO-R-agonister. Man har sett att det finns ett samband mellan S-TPO-koncentration och svar på TPO-R-agonister, men ännu finns det inget trombopoietinprov tillgängligt i Sverige. Fostamatinib är en tyrosinkinashämmare som bidrar till fagocytoshämning och har visat lovande studier vid RA. Nu genomförs även fas I-III-studier vid

UPPDATERAT VÅRDPROGRAM

Efter Honars genomgång berättade **Martin Höglund** från Akademiska sjukhuset om nyheter kring aplastisk anemi. Aplastisk anemi är en sjukdom med förlust av hematopoetiska stamceller där utrymmet i benmärgen ersätts med fettvävnad. Detta ger pancytopeni och en mindre andel övergår i MDS eller akut leukemi. Det finns nu ett uppdaterat vårdprogram om aplastisk anemi. Genetisk utredning är av värde då detta kan differentialdiagnostisera mot hypoplastisk MDS men även kartlägga om AA är delfenomen av ett ärftligt syndrom (exempelvis telomersjukdom, Fanconis anemi). Behandlingsalternativ är allogen benmärgstransplantation, immunsuppression med ATG och ciklosporin, androgener och understödjande behandling. Nu har även eltrombopag (TPO-agonist) börjat etablera sig i terapiarsenalen, men ännu är det oklart i vilket skede som behandlingen ska

Varbergs fästning är ett av Hallands populäraste besöksmål. Fästningen, en tidigare försvarsanläggning och ursprungligen även Varbergs slott, har medeltida anor och binder samman dansk och svensk historia. Foto: NICLAS AHLBERG

övervägas. Här inväntar vi resultat från en randomiserad fas III-studie (RACE).

Martin gick därefter raskt över till hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) som ger en cytokinstorm med hyperinflammation, allmänsymtom och organtoxicitet men även hemofagocytos med pancytopeni. Primär HLH orsakas av specifika mutationer medan sekundär HLH orsakas av annan bakomliggande sjukdom till exempel blodcancer/lymfom, infektion, autoimmuna sjukdomar eller av immunterapi. Man bör inte strikt behandla vuxna med HLH enligt vårdprogram HLH-2004 som är utarbetat för barn med primär HLH utan individualisera behandlingen utifrån bakomliggande sjukdom och svårighetsgrad. HLH-specifik behandling inkluderar steroider, etoposid (lägre dos än hos barn), IVIG samt tillägg av metotrexat IT vid CNS-engagemang, eller tillägg av ciklosporin om det finns en bakomliggande autoimmun sjukdom. Emapalumab som är en monoklonal antikropp mot IFN-gamma har visat lovande resultat i en fas-2-studie vid primär HLH, och det pågår studier men preparatet finns ännu inte tillgängligt i Sverige för vuxna patienter.

Martin fortsatte sedan med en sammanfattande information om paroxysmal nocturnal hemoglobinuri (PNH). PNH är en förvärvad erytrocytmembransjukdom (CD55/CD59 saknas) med kronisk, komplementmedierad intravasal hemolys som ger anemi, fatigue, spasm i glatt muskulatur och atypiska tromboser. Förra året kom det ut nya riktlinjer från PNH-gruppen och det finns nya komplementhämmare som visat bra resultat men till en mycket hög kostnad. För att använda dessa preparat krävs en svår PNH eller PNH hos gravid kvinna. Diskussion måste alltid först föras med PNH-gruppen innan behandling initieras.

Uppdateringen i benign hematologi fortsatte med en välstrukturerad genomgång av bristanemier av **Herman Nilsson-Ehle**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han rekommenderade starkt en regional medicinsk riktlinje från Västra Götalandsregionen för vitamin-B12 och/eller folsyrabrist där huvudbudskapen var att ett normalt S-homocystein utesluter brist på vitamin B12 och folat, samt att man vid konstaterad brist behöver leta efter en bakomliggande orsak. Alla med B12-brist bör genomgå gastroduodenoskopi med biopsi. Han slog ett slag för löslig transferrinreceptor för att finna en absolut järnbrist hos individer med sekundäranemi. Detta prov påverkas inte av inflammation men det stiger vid järnbrist eller vid ökad erytropoes med ökade retikulocyter. Provet måste därför alltid relateras till B-retikulocyter.

ÖVERUTREDNING AV NEUTROPENI

Rolf Billström, Skaraborgs sjukhus, informerade sedan om benign etnisk neutropeni (BEN). En överraskande stor andel (11–50 procent) av afrikaner, människor från Mellanöstern och vissa andra delar av världen har neutropeni 0,5–1,5 x 109 habituellt, medan endast cirka 1 procent av kaucasier har dessa låga neutrofilvärden. Detta betyder att vi ofta överutreder neutropeni. I majoriteten av alla BEN-fall har man funnit SNP (single nucleotide polymorphism) i DARC (duffy antigen receptor for chemokines)-genen, men det är oklart på vilket sätt detta påverkar neutrofilerna. Om patienten har rätt etnicitet, negativ infektionsanamnes, ingen förklaring i läkemedel, ingen påverkan på andra cellslag, samt ej har någon splenomegali eller lymfadenopati bör vi inte utreda dessa patienter. Mycket talar för att patienter med BEN inte bör erhålla dosreduktion vid kemoterapi.

YESCARTA®
(axicabtagene ciloleucel) Dispersion for infusion

YESCARTA

CAR T THERAPY

• At two years follow up median overall survival was not reached (12.8, NE)[1,2*]
• 74% overall response rate (CI 95%, 65, 82)[1*]
• 50.5% overall survival at 24 months (CI 95%: 40.4, 59.7)[1*]
• 98% recovered from CRS and neurological adverese events[1*]

YESCARTA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.[1]

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

Yescarta® (Axikabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10^8 celler infusionsvätska, dispersion. R_x. EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso-och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningssyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Säkerställ att minst 4 doser av tocilizumab finns tillgängliga för varje patient före infusion av YESCARTA. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningssyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reaktivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 06/2019 Baserad på produktresumé: 04/2019.

REFERENCES

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, April 2019.

2. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.

* In the mITT population (N=101).

SE-CTH-2019-11-0001 | Date of preparation: October 2019

GILEAD Gilead Sciences Sweden AB | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800

Rolf nämnde även enzymopatier som ger hemolys där G6PD-brist och pyruvatkinasbrist är de man behöver lägga på minnet.

Efter denna trevliga och breda uppdatering av benign hematologi hälsade **Mikael Olsson** och **Viveca Andersson**, Hallands sjukhus Varberg, oss välkomna till årets fortbildningsdagar. Spänning uppstod när det meddelades att planet från Tyskland var försenat, men endast 30 minuter efter utsatt tid presenterades professor **Georg Maschmeyer**, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Tyskland, inför 300 åskådare.

Han pratade om handläggning av invasiva svampinfektioner hos hematologpatienter där han speciellt poängterade nyttan av att frikostigt ge profylaxbehandling samt att starta behandling tidigt vid misstanke om etablerad infektion. Det är framförallt patienter med AML och ALL som drabbas av mögelsvamp- och jästsvampinfektioner. Genom att ge antimykotisk profylax minskar morbiditeten då risken för invasiv svampinfektion minskar som annars försenar behandlingen av patientens grundåkomma. Man minskar också kostnaderna då profylaxbehandling är mycket billigare än behandlingen av invasiva svampinfektioner. Det presenterades ett flertal genomförda studier på profylaxbehandling med olika preparat vid olika tillstånd. Den sammanlagda rekommendationen är att ge posaconazol som profylax till neutropena patienter (neutropeni mer än 7 dagar), till AML/MDS patienter under induktionsbehandling, till allogentransplanterade patienter och inför allogentransplantation om risken för mögelinfektion är stor. Annars ges fluconazolprofylax pre-allo.

DAGLIG BLODODLING

För behandling av invasiv candidainfektion hos neutropena patienter rekommenderas Echinocandiner eller liposomalt amphotericin, medan man hos icke-neutropena patienter rekommenderar samma preparat men man kan även använda voriconazol eller i vissa fall fluconazol. Man bör blododla dagligen eller varannan dag och ge behandling i minst 2 veckor efter att odlingarna varit negativa. Hos både neutropena och icke-neutropena patienter bör man överväga att avlägsna central infart och alla ska genomgå ögonundersökning; neutropena inom en vecka efter att neutropenin upphört och icke-neutropena inom en vecka från diagnos.

Invasiv aspergillusinfektion bör behandlas med voriconazol eller isavuconazol. Isavuconazol har visat lika bra effekt som voriconazol och mer tolererat med mindre biverkningar från hud, ögon och lever/gallvägar. Alternativt kan liposomalt amphotericin användas. Behandlingen bör pågå minst 6–12 veckor för att därefter övergå till profylax om patienten är fortsatt immunsupprimerad.

Torsdagen startade med en mycket inspirerande föreläsning om systemisk mastocytos av **Johanna Ungerstedt**, Karolinska Universitetssjukhuset. Johanna har förmågan att engagera sin publik med sin positiva och kompetenta personlighet. Hon började med att rekommendera nya nationella riktlinjer som kom i januari 2019. Systemisk mastocytos ger ett flertal olika symtom så som urtikaria pigmentosa, anafylaxi, stegrat S-tryptas, muskuloskelettala smärtor, magsmärtor, diarré, reflux, huvudvärk, depression, koncentrationssvårigheter, osteoporos, ascites, splenomegali, onormala hematologiska parametrar, viktnedgång, fatigue, flush och klåda. Det finns 3 olika typer av mastocytos; kutan (CM), mastcells-sarkom (MCS) och systemisk mastocytos där den sistnämnda delas in i indolent (ISM), smouldering (SSM), aggressiv (ASM), associerad med hematologisk neoplasm (SM-AHN) samt mastcellsleukemi (MCL). För att ställa diagnosen krävs major-kriteriet ”förekomst av två eller fler täta aggregat med mer än 15 mastceller i ett organ som inte är hud, oftast benmärg” tillsammans med minst ett av följande minor-kriterier; persisterande basala tryptasnivåer över 20 ug/l, avvikande mastcellsmorfologi, avvikande ytfenotyp på mastcellerna extrakutant med abberant uttryck av CD2 och/eller CD 25 eller förekomst av KIT (D816V) mutation i något extrakutant organ, oftast benmärg eller blod. Diagnosen ställs också vid minst tre minorkriterier. Minst 90 procent av patienterna har en punktmutation, D816V, i KIT-genen som gör att KIT-receptorn är kontitutivt aktiv oberoende av sin ligand stamcellsfaktor. Trots att denna genotyp finns hos fler än 90 procent av patienterna finns det en stor variation i fenotyp. Indolenta SM får mastcellsaktiveringssymtom men har normal förväntad överlevnad. ASM får benmärgssvikt med 2–4 års medianöverlevnad. ASM förekommer ofta med en annan hematologisk sjukdom som oftast är en myeloid sjukdom, vanligast CMML. De patienter som har en bekräftad hudmastocytos, de som har över 20 ug/l i tryptas, de som har symtom som inger misstanke om mastocytos eller de som reagerat med anafylaxi mot geting och som samtidigt har basaltryptas över 20ug/l ska utredas vidare. Då görs benmärgsprov med aspirat för morfologi och FACS, biopsi med immunhistokemi för CD117, tryptas, CD25 och ev CD2 samt KIT i benmärg. Om S-tryptas är under 20 ug/l och patienten inte har D816V-kitmutation i blod ska man inte utreda vidare. När man fastställt diagnosen systemisk mastocytos bör man diskutera fortsatt utredning och behandlingsplan med något av Center of Excellence, för närvarande i Stockholm eller Uppsala. Behandling inkluderar histamin1-blockad, histamin2-blockad, natriumkromoglikat, leukotrienhämmare, ibland steroider eller anti-IgE-antikropp. Om en annan hematologisk sjukdom finns ska den behandlas. Aggressiv systemisk mastocytos behandlas med kladribin, prednisolon och interferon. Man kan även överväga midastaurin eller allogen stamcellstransplantation. Fas II- och fas III-studier pågår med avapritinib som hämmar KIT och PDGFR-alfa.

BLODSJUKDOM OCH GRAVIDITET

Sedan klev **Jan Samuelsson**, Universitetssjukhuset i Linköping, upp på scenen och fångade allas uppmärksamhet med sin lugna och trygga framtoning då han berättade om graviditet vid kronisk blodsjukdom. Även här finns ett nytt vårdprogram på RCC, ”cancer under graviditet”, som dock inte är specifikt inriktat på hematologiska sjukdomar Det har skett stora framsteg och nuförtiden är det ovanligt med komplikationer hos mödrar med MPN. Oftast föds friska barn men med lägre födelsevikt hos cirka 20 procent. Man

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

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

NYA DATA

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

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

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

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

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

KISQALI® ribociklib NOVARTIS

SE1908719969

bör därför inte avråda sina patienter från graviditet. Graviditet vid MPN ska skötas av specialistmödravård och MPN-intresserad hematolog. 20 procent av ET-patienter och 15 procent av PV-patienter får diagnos i barnafödande ålder. Patienter med MPN har med modern behandling 1,8 procents risk för trombos jämfört med 0,1procent hos övriga kvinnor vid graviditet. Missfall är också numera ovanliga. Vid graviditet hos patienter med MPN måste man beakta effekter av cytoreduktiva medel på fostret, inverkan av graviditeten på kliniskt förlopp av MPN och handläggning av själva graviditeten. Hydroxyurea är kontraindicerat, anagrelid bör undvikas, medan interferon är förstahandsmedel vid behov av cytoreduktion. Teratogena läkemedel ska avslutas 3 månader innan planerad graviditet. Vid KML är alla TKI-preparat kontraindicerade. Om BCR-ABL-värdet stiger över intervallet 0,1–1 procent ska interferon ges. Från UK har rekommenderats att man vid MPN-graviditet bör utföra doppler i vecka 20 och om tillväxten ej är normal ska kvinnan erhålla behandling med LMWH och interferon. Detta har ännu inte blivit standard i Sverige men troligen något vi bör sträva efter. Man ska vara mycket försiktig med järntillskott vid PV, ta prover minst en gång per månad och diskutera amning (kontraindicerad vid all cytoreduktiv behandling). Trombocyterna sjunker under en normal graviditet och även hos kvinnor med ET. Om en kvinna med MPN inte haft någon tidigare trombos, allvarlig blödning, tidigare graviditetskomplikation, har TPK under 1 500 eller vid PV EVF som kan hanteras med venesectio, bedöms detta som en lågriskgraviditet. Dessa kvinnor behandlas med ASA. En kvinna med MPN med tidigare trombos, allvarlig blödning, graviditetskomplikation, diabetes eller hypertoni bedöms som högrisk och bör behandlas med interferon innan planerad graviditet samt ASA och LMWH. LMWH ska avslutas när värkarbetet börjar. LMWH ska sedan ges i 6 veckor postpartum till alla och täta kontroller behövs av mammans blodvärden.

Graviditetsassocierad trombocytopeni är den vanligaste orsaken till trombocytopeni hos gravida och ger en mild trombocytopeni, oftast under andra eller tredje trimestern. Under första trimestern är ITP vanligaste orsaken till trombocytopeni. Vid lägre TPK-värden (under 100) under andra och tredje trimestern är ITP respektive HELLP de vanligaste orsakerna till trombocytopeni. Om TPK är under 20, vid neurologiska symtom, kraftig LD-stegring och mindre uttalad njurpåverkan bör man även tänka på TTP.

Vad gäller ITP kan mödrar överföra antikroppar mot trombocyter till fostret men det finns inget samband mellan moderns och barnets trombocytvärde. Mål-TPK under de första två trimestrarna bör ligga över 30 för att skydda mamman. I sista trimestern bör TPK ligga över 80 inför förlossningen. Förstahandsval som behandling är kortikosteroider och IVIG, andrahandsval är splenektomi och azatioprin.

SKRÄDDARSYDD KLL-BEHANDLING

Nästa ämne var diagnostik och behandling av KLL som på ett trevligt sätt presenterades av **Karin Karlsson**, Skånes Universitetssjukhus, och **Panagiotis Baliakas**, Akademiska sjukhuset. Vid behandling av KLL bör man ta hänsyn till sjukdomens biologi, samsjuklighet och patientönskemål för att skräddarsy behandlingen. Den vanligaste behandlingen i Sverige är BR (bendamustin+rituximab) följt av FCR (flud arabin+cyklofosfamid+rituximab). Användningen av klorambucil har minskat. BR ger en median PFS (progression free survival) på 42 månader, medan FCR ger en median PFS på 55 månader. Ibrutinib+rituximab har visat bättre PFS än FCR hos IGHV-omuterade patienter. Vanliga biverkningar vid ibrutinibbehandling är förmaksflimmer, hypertension, blödningar, ledbesvär/muskelkramper, diaréer och hudutslag, medan FCR ger mer infektioner och hematologiska biverkningar med cytopenier. Venetoclax har visat goda resultat men man måste tänka på tumörlyssyndrom (gradvis upptrappning av läkemedlet under övervakning krävs), neutropeni och gastrointestinala besvär. TLV-godkännande för ibrutinib saknas i primärbehandling (förutom vid förekomst av del 17p/TP53-mutation), och venetoclax är inte godkänt för primärbehandling i Europa. Som relapsbehandling, om klinisk studie inte är aktuell, bör patienten erbjudas ibrutinib. Man kan upprepa BR (med eventuell dosreduktion) om patienten tidigare erhållit BR eller FCR och haft lång responsduration. Vid intolerans mot, eller svikt på, ibrutinib bör venetoklax övervägas (upptrappning rekommenderas under samtidig nedtrappning av ibrutinib). Allo-SCT bör diskuteras för patienter med svikt på ibrutinib och/eller idelalisib, samt för patienter med del 17p/TP53-mutation under behandling med B-cellsreceptorhämmare eller Bcl-2-hämmare. Studier pågår med jämförelser av olika BTKi där man hoppas på att finna ett läkemedel med mindre biverkningar än ibrutinib. Studier pågår också med kombinationsbehandlingar av BTKi/Bcl2-hämmare/ak och man kan förvänta sig en fortsatt förändring av KLL-behandlingen. Man har inte funnit någon tilläggseffekt av rituximab till ibrutinibbehandling.

Panagiotis poängterade att de prognostiska index som idag finns vid diagnos missar det verkliga utfallet för patienten i 40 procent av fallen. Prognostiska biomarkörer så som FISH, TP53-mutation och IGHV-mutationsstatus skall inte tas vid diagnos utan inför behandling. Patienter med isolerad del 13q har bättre prognos än de utan cytogenetiska förändringar, medan de med 17p-deletion har sämst prognos. Det finns idag en KLL-NGS-panel på cirka 200 gener för prognos. Enligt Panagiotis kan den hjälpa till genom att påminna oss om att noga överväga att inkludera patienter med sämre prognos i studier. NGS har diskuterats för TP53-subkloner. Sangerseqvensering är idag positiv vid VAF för TP53-mutationer över 10 procent. Med NGS kan man även finna de med 5–10 procent VAF vilka idag är patienter som får kemoterapi. Vad gäller NOTCH1-mutation har dessa patienter sämre OS och mutationen ökar också risken för sämre svar på anti-CD20-monoklonala antikroppar och venetoclax. Omuterad IGHV ger en högrisksjukdom och större benägenhet för transformation. Panagiotis påpekade dock hur komplex KLL-sjukdomen är genom att belysa att patienter tillhörande subset 2 har samma dåliga prognos oavsett om de är IGHV-muterade eller omuterade.

Efter att årets avhandling presenterats pratade **Åsa Derolf,** Karolinska Universitetssjukhuset, om nya läkemedel vid AML. Hon poängterade att AML är en heterogen sjukdom där intensivbehandlingen (DA) ger bättre resultat om man lägger till målinriktade behandlingar. Midostaurin bör ges som del av induktionsbehandlingen tillsammans med DA 3+5 vid FLT3-ITD (ses hos 25–30 procent av AML) eller FLT3-TKD (ses hos 5–10 procent av AML). Dessa mutationer är inte primärt drivande och man rekommenderar inte någon underhållsbehandling. En randomiserad fas 3-studie av gilteritinib mot midostaurin har precis startats då man tidigare sett lovande resultat av gilteritinib i Admiralstudien som jämförde gilteritinib mot standardbehandling vid refraktär eller recidiverande AML. Fler studier pågår med kombinationer av standardbehandling med azacytidin, venetoclax, glasdegib mm. Mylotarg (immunokonjugat mellan en CD33-antikropp och ett cytostatikum, Calicheamicin, vilket internaliseras vid bindning till cellytan) rekommenderas första behandlingsdagen vid CBF-AML. Detta ökar inte andelen patienter som uppnår komplett remission men minskar risken för återfall vilket ger förlängd OS. Patienter med lågrisk cytogenetik hade mest nytta av detta tillägg medan högrisk cytogenetik inte hade någon nytta. Cirka 10 procent av AML har muterad IDH1 eller IDH2. Det finns två preparat, ivosidenib och enasidenib, som är orala behandlingar och kan inducera komplett remission vid monoterapi. En randomiserad fas 3-studie kommer att jämföra dessa preparat i kombination med induktionsbehandling och konsolideringsbehandling samt underhållsbehandling hos nyupptäckta AML med IDH1- eller IDH2-mutation. Immunterapi är svårare vid AML på grund av heterogent antigenuttryck, så att myeloida precursorer inte kan slås ut på samma sätt som lymfoida då det inte räcker att bara ha antikropp mot ett antigen.

Torsdagseftermiddagen fortsatte med ”meet the expert”-föreläsningar där **Hans Hagberg**, Akademiska sjukhuset, pratade om lymfoproliferativa rariteter, **Diana Karpman,** Skånes Universitetssjukhus i Lund, pratade om trombotisk mikroangiopati och **Eva Hellström Lindberg**, Karolinska Universitetssjukhuset, pratade om KMML/MDS-MPN.

Fredagen inleddes med en föreläsning om plasmacellen av **Ingemar Turesson**, Skånes Universitetssjukhus. Plasmaceller bildas genom aktivering av B-lymfocyter efter reaktion med antigen och är således en del av det adaptiva immunförsvaret. De är specialiserade för kontinuerlig syntes och sekretion av antikroppar. Bildningen och utmognaden av plasmaceller är beroende av en intim samverkan med andra celler såväl i perifera lymfoida organ som benmärg. Det finns kortlivade prolifererande plasmaceller i perifera lymfoida organ men huvuddelen är långlivade plasmaceller i benmärgen med kontinuerlig sekretion av antikroppar under åratal till decennier och kräver inte närvaro av minnes-B-lymfocyter, T-cellshjälp eller antigen. Vid behandling med CD-20-antikropp slås B-lymfocyterna temporärt näs-

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

tan ut men man ser endast en marginell minskning av titern av specifika antikroppar. Den sjuka plasmacellen vid myelom delar många egenskaper med normala plasmaceller. CD-138+ finns framförallt på plasmaceller men inte på andra benmärgsceller. CD319 är robustare än CD138. CD38 finns på många celltyper men med mycket kraftigt uttryck på plasmaceller. Plasmaceller har även högt uttryck för CD27 och BCMA. Dessa ytantigen kan utnyttjas som target för immunologiskt riktad behandling.

INSIKTSFULL GENOMGÅNG

Sedan fortsatte **Ulf-Henrik Mellqvist**, Södra Älvsborgs Sjukhus, föreläsa om plasmacellsdyskrasier där han fokuserade på M-komponent och njurpåverkan, M-komponent och neuropati samt POEMS syndrom. MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) är ett nytt begrepp som innefattar tillstånd där monoclonala immunoglobuliner (som utsöndrats av icke-maligna B-celler, premaligna B-celler eller plasmacellsklon) orsakar njurskada. Bland dessa tillstånd finns MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease) och där ingår light chain deposition disease (LCDD) som är vanligast, heavy chain deposition disease (HCDD) och heavy and light chain deposition disease (LHCDD). Diagnosen MIDD ställs genom njurbiopsi och där ser man ackumulation av abnormalt Ig i basalmembran, glomeruli och tubulärt basalmembran vilket liknar bilden som vid diabetesnefropati. Tillståndet ger främst proteinuri och nefrotiskt syndrom. Detta behandlas med Bortezomib-baserad behandling och ASCT om möjligt. FLC är värdefullt för att monitorera och utvärdera behandlingen. Behandlingen ger förlängd överlevnad men verkar inte hindra progress till dialyskrävande sjukdom. Njurtransplantation kan bli aktuellt för patient i hematologisk CR. Sedan diskuterade han de två möjligheterna vid M-komponent och neuropati, det vill säga om de har ett kausalt samband eller endast samexisterar. M-komponent finns hos 3–5 procent av 75-åringar och incidensen av polyneuropati är över 1 procent, ännu högre för äldre. Av alla patienter med neuropati har 3–5 procent M-komponent och 60 procent av dessa är IgM. Hälften av dem är riktade mot MAG. Denna neuropati är distal, symmetrisk, mest sensorisk och EMG visar demyeliniserat mönster. Vid annan M-komponent än IgM kan neuropatin te sig hur som helst. Man bör alltid utesluta andra orsaker till polyneuropatin och till M-komponenten, beställa EMG och kontrollera MAG-antikroppar. Behandlingen vid förmodat/bevisat kausalt samband består av kortison, IVIG, plasmaferes och rituximab. Rituximab ges framförallt till de med IgM, medan kortison och IVIG ges till de med annan M-komponent. Ulf-Henrik påpekade till sist att man alltid måste överväga diagnosen POEMS vid M-komponent och neuropati+trombocytos, uttalade ödem och/eller papillödem, men även hos patienter som erhållit diagnosen CIDP. I 95 procent av fallen är lambda-kedjor involverade. Vid detta tillstånd ska VEGF följas för att monitorera behandling.

Efter lunch fick vi en föreläsning i transfusionsmedicin av en mycket engagerad och inspirerande **Sofia Frändberg**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Blodkomponentframställningen startar med att helblodspåsen centrifugeras och celler och plasma fördelas i olika skikt. Nuförtiden i Sverige är alla blodkomponenter leukocytreducerade (filtrerade). Detta innebär att febrila transfusionsreaktioner, HLA-immunisering, CMV-infektioner och risk för postoperativa infektioner har minskat. Akuta transfusionsreaktioner kommer inom 24 timmar och delas in i allergiska, hemolytiska (50 procents mortalitet vid inkompatibilitet i ABO-systemet, erytrocytantikroppar), febrila (1-2 grader högre än pretransfusionsnivå; blododla, liten risk för HLA-immunisering, om upprepade reaktioner fundera över HLA-antikroppar), TRALI (liknar ARDS, aktivering av neutrofiler, kan vara HLA-orsakat) och TACO (övertransfusion, kardiogent lungödem). Sena transfusionsreaktioner kommer efter mer än 24 timmar och delas in i fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion, transfusionsorsakad GvHD, järnöverskott, posttransfusionspurpura och trombocytrefraktäritet. På trombocytens yta finns vävnadsantigen (HLA klass 1), blodgrupp (ABO) och trombocytspecifika antigen (HPA). Trombocyter överlever i cirkulationen i 8–10 dagar. Poolade trombocyter innebär trombocyter från 4 givare (testade för ABO och RhD+/-) medan aferes (HLA-typade) ger trombocyter från en givare. Vanliga orsaker till trombocytrefraktäritet är feber, infektion, splenomegali, läkemedel, konsumtion och blödning vilka står för cirka 75 procent av fallen. Immunologiska orsaker till trombocytrefraktäritet (HLA-antikroppar, HPA-AK, auto-AK) står endast för cirka 25 procent av fallen.

Fortbildningsdagarna avslutades med mycket intressanta reflektioner kring cancerrehabilitering med inriktning mot fysisk aktivitet vid blodcancersjukdom av **Gunnar Eckerdal**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han informerade om att det finns ett nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering som senast uppdaterades i februari 2019, men flera regioner har också medicinska riktlinjer för cancerrehabilitering. Det är patientens behov som är avgörande för cancerrehabilitering. Patienter med hematologisk malignitet ska fortlöpande uppmanas att vara fysiskt aktiva för att minska risken för ohälsa inom alla kategorier, minska fatigue, minska osteoporos, prehabiliteras och minska risken för medicinska komplikationer. Syftet med smärtbehandling är att ge optimala förutsättningar för fysisk aktivitet som i sin tur bidrar till att den onkologiska behandlingen kan optimeras.

Lars Nilsson, Skånes Universitetssjukhus Lund, verkar ha besökt de flesta platser i Lund dit han hälsade oss välkomna till fortbildningsdagarna nästa år med ett charmigt bildspel av Lunds alla sevärdheter. Nu måste all ny kunskap från årets fortbildningsdagar sjunka in, men sedan ser vi definitivt fram emot att åka söderut nästa år.

ANNA-MARIA BERGBRANT WIK, SPECIALIST I INTERNMEDICIN OCH ST-LÄKARE I HEMATOLOGI, HALLANDS SJUKHUS VARBERG,
ANNA-MARIA.BERGBRANT-WIK@REGIONHALLAND.SE

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Onkologi i Sverige som bläddrerbar PDF

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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

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

Scientific meeting

Nordic Hematology Debate

Advances in treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Waldenström Macroglobulinemia, Multiple Myeloma, Marginalzone Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma

5–6 March, 2020, Clarion Hotel Sign, Stockholm, Sweden

This 1.5-day meeting will cover advances in the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Multiple Myeloma, Waldenström Macroglobulinemia, Marginalzone Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma.

The meeting will consist of state-of-the-art lectures on the latest therapeutic options. After each lecture there will be therapeutic area specific interactive workshops to discuss current treatment practices, complex educational patient cases and recent clinical study results. There will also be a plenary session on infectious complications in haemato-oncology patients with special focus on patients treated with novel therapies.

The meeting is targeted towards physicians, both specialists and those during education in hematology and oncology with interest in above areas.

Register online, no later than 27 January 2020
http://www.cvent.com/d/h6qtjq

Number of participants is limited to 40 and are handled on a first come first served basis.

After this meeting you will be updated on the current treatment practices of today and also, be aware of the latest scientific and clinical advances in each area.

For more information and questions, please visit the registration site or contact
Marlene Mozart at Janssen, **mmozart@its.jnj.com**. For logistical issues contact Karin Johansson at Janssen, **kjohanss@its.jnj.com.**

Janssen will cover the meeting costs and meals in accordance to the agenda. Travel and accommodation is booked and paid by the physician.

The content of the meeting is defined solely by the Scientific Committee without any influence of Janssen. We hope that you will find the program interesting and valuable for your daily clinical practice.

Welcome!

Kind regards,

Scientific Committee:
Ass. Prof. Ingrid Glimelius
Prof. Eva Kimby
Ass. Prof. Ulf-Henrik Mellqvist

Faculty:
Prof. Christian Buske
Prof. Per Ljungman
Dr. Fredrik Schjesvold
Prof. Catherine Thieblemont
Prof. Clemens Wendtner
Prof. Alessandra Larocca
Prof. Steven Le Gouill

Agenda

Thursday 5th March

10.00–10.30	**Registration and coffee**
10.30–10.40	**Welcome** **– E Kimby**
10.40–11.40	**Plenary session: Focus on Chronic Lymphocytic Leukemia** **– C-M Wendtner**
11.40–12.30	**Workshop:** Practical management of patients with CLL **– C-M Wendtner & E Kimby**
12.30–13.30	**Lunch**
13.30–14.30	**Plenary session: Focus on Myeloma Frontline** **– F Schjesvold**
14.30–15.15	**Workshop:** Myeloma Frontline **– F Schjesvold & T Plesner**
15.15–15.30	**Coffee**
15.30–16.30	**Plenary session: Focus on Myeloma Fragile Patients** **– A Larocca**
16.30–17.15	**Workshop:** Myeloma Fragile Patients **– A Larocca & T Plesner**
17.15–17.30	**Leg stretch**
17.30–18.30	**Plenary session: Infectious complications in Hematology-Oncology patients with focus on patients treated with novel treatments** **– P Ljungman**
18.30–19.00	**"Highlights of the day" and mingle** **– E Kimby**
19.00	**Dinner**

Friday 6th March

08.15–08.30	**Welcome to Day 2** **– E Kimby**
08.30–09.30	**Plenary session: Morbus Waldenström** **– C Buske**
09.30–10.15	**Workshop:** Morbus Waldenström **– C Buske & E Kimby**
10.15–10.35	**Coffee break**
10.35–11.35	**Plenary session: Marginalzone Lymphoma** **– C Thieblemont**
11.35–12.15	**Workshop:** Marginalzone Lymphoma **– C Thieblemont & I Glimelius**
12.15–13.15	**Lunch**
13.15–14.15	**Plenary session: Focus on Mantle Cell Lymphoma – S Le Gouill**
14.15–15.00	**Workshop:** Mantle Cell Lymphoma **– S Le Gouill & I Glimelius**
15.00	**Close summary and adjourn** **– E Kimby**

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

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

EM-21694 JC-190377-1

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

Sammansättning*

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

***Indikationer**

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

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom.

Dosering och administreringssätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet*

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

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

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

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

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

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

Fertilitet*

*Graviditet och amning**: rekommenderas ej

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

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

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

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

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

Överdosering*

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

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

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

Senast godkända SPC: September 2019 *Övrig information.* R$_x$, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser

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

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

SERVIER TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

M-PRO-19-LON-040-PF-Sep

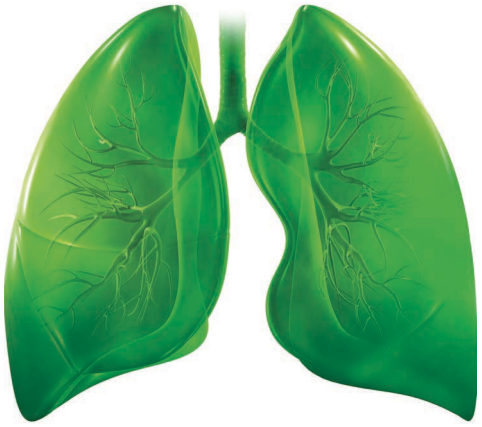
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD
FÖR PATIENTER MED LUNGCANCER[1]

KEYTRUDA rekommenderas av NT-rådet[2]

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



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

Referenser: 1. KEYTRUDA SPC 08/2019. 2. NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-29

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

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 08/2019

Indikationer - lungcancer: • KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. • KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

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

Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab • Vid användning av pembrolizumab i kombination med kemoterapi för patienter med NSCLC är de observerade biverknings-frekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna

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

För fullständig information se www.fass.se

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

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

MSD ONKOLOGI