Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

”Behandla tidigt vid metastaserad prostatacancer”

MEGALiT
– storsatsning för framtiden

Nya farmakologiska
MÖJLIGHETER MOT CANCER

FETMAKIRURGI
minskar risk för malignt melanom

Efter drevet flyttade han till Texas – för gott

nr 2-20

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR EN STYRKA

Indikation:[1]

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

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

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

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

- Två stora pivotala kliniska studier[1-10]
- Supporterande Real World Data från >225 000 patienter[11, 12]

ENKELHET ÄR EN STYRKA

- 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 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 sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. 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 2019-11**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

Pfizer Oncology

PP-IBR-SWE-0317, Feb 2020

redaktörens rader

Toppforskaren som fick nog

På omslaget av den här utgåvan möter du professor Jan-Åke Gustafsson, välkänd, driftig och entusiasmerande forskningsledare vid Karolinska Institutet, och under lång tid en av de dem som fått de allra största forskningsanslagen i Sverige. Numera syns han dock sällan här hemma. Sedan drygt tio år bor och forskar han i Houston i USA. Stor framgång och många vetenskapliga utmärkelser har inte bara gett Jan-Åke Gustafsson världsomspännande uppskattning, utan också fiender. Ett extremt mediedrev under åren 2005–2006 låg bakom beslutet att flytta till Texas för gott. I intervjun på sidan 36 vill han inte prata så mycket om den jobbiga tiden, hellre om drivkraften att handleda doktorander och att bygga upp ett fungerande lagarbete.

På sidorna 28–35 hittar du en gedigen genomgång av den förvandling som behandlingen av metastaserad prostatacancer genomgått under de senaste fyra åren. Det är Camilla Thellenberg Karlsson, överläkare vid Norrlands universitetssjukhus, som reder ut vad som hänt inom området och vad utvecklingen betyder får både patienterna och vården.

En ny studie visar att fetmakirurgi minskar risken för malignt melanom. På sidan 50 redogör Magdalena Taube, forskare inom molekylär och klinisk medicin vid Sahlgrenska Akademin i Göteborg, för kopplingen mellan fetma och elakartad hudcancer.

Vad händer när läkaren själv blir cancerpatient? Den intressanta frågan besvaras, i alla fall delvis, på sidan 22 genom självbiografiska skildringar och vetenskapliga studier. Författare är Jonatan Wistrand, läkare och forskare i Lund, som nyligen disputerat i ämnet.

Intresserad av senaste nytt om strålbehandling? Bläddra till sidan 56. För nya möjligheter inom farmakologisk cancerbehandling – se sidan 70.

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 lärorik och värdefull 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

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

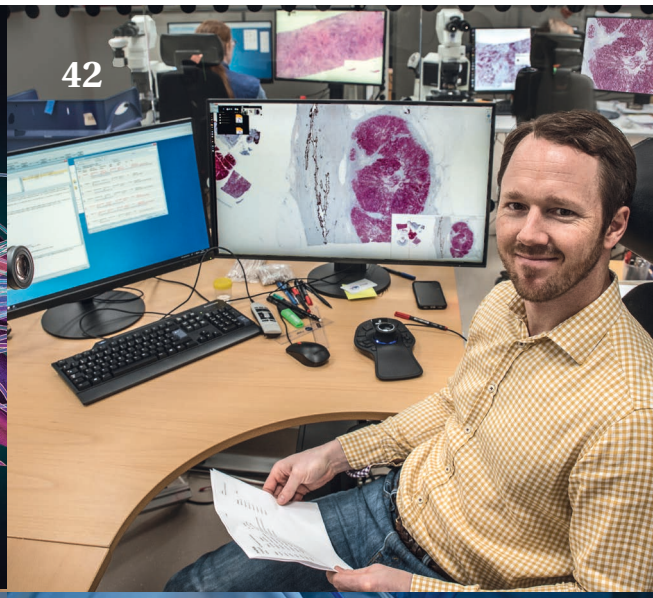
LONSURF® licensieras till Servier av Taiho, utvecklas i globalt samarbete och marknadsförs i respektive länder.

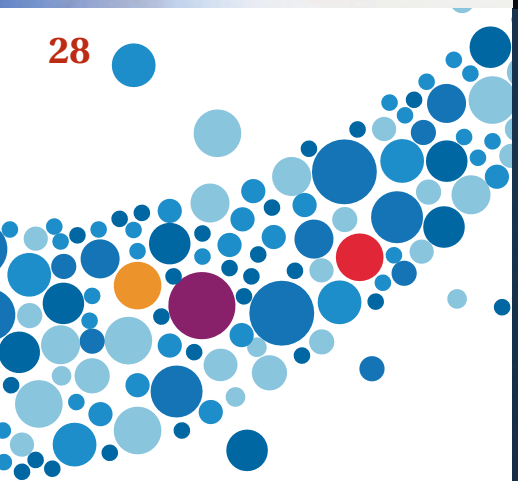
SERVIER TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

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

innehåll





Nytt hopp väcks
Farmakologiskt angrepp möjligt 70
Gunnar Schulte

Strålbehandling
MR-Linac i drift på Akademiska 56
Zahra Taheri-Kadkhoda

Medulloblastom
Viktig upptäckt om tumörers ursprung 14
Fredrik Swartling

Elakartad hudcancer
Fetmakirurgi minskar risk 50
Magdalena Taube

Trippelnegativ BC
PD-L1-testning vid checkpointhämning 42
Anders Nystrand, Bosse Johansson

Svårförenliga roller
När läkaren själv blir cancerpatient 22
Jonatan Wistrand

Forskarporträtt
Därför drog han till USA för gott 36
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Prostatacancer
Så ska metastaserad sjukdom behandlas 28
Camilla Thellenberg Karlsson

Forskningsfronten
MEGALiT – studie för jämlik framtid 56
Hannah Karlsson

RCC i samverkan
”Höj ambitionen i palliativ vård!” 66
Christiane Ricken

Reflektion
Utan hopp – inget liv 62
Åke Andrén Sandberg

Utbildning
Tumörimmunologi 86
HER2 SoTA 87
Micromiljöns påverkan på den maligna fenotypen 88
Lymfatiska maligniteter 89
Molekylär onkologi i klinisk vardag 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

KYMRIAH® (tisagenlekleucel) is indicated for: the treatment of paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell **acute lymphoblastic leukaemia** (ALL) and the treatment of adult patients with **relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma** (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy, that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.[1]

KYMRIAH® (tisagenlekleucel) Dispersion for IV infusion

For information on available KYMRIAH® treatment centers, please contact Novartis Sverige AB +46 8 732 32 00.

Images does not depict actual KYMRIAH® patient.

Abbreviations: *ALL: Acute lymphoblastic leukemia

References: 1. KYMRIAH® Summary of Product Characteristics. Updated August 2018. **2.** Schuster SJ et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380(1): 45–56. **3.** Schuster SJ et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2017; 377(26): 2545–2554. **4.** Schuster SJ et al. Sustained Disease Control for Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of JULIET, a Global, Pivotal, Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. Blood 2018; 132: 1684.

Kymriah® (tisagenlekleucel) Rx, EF, ATC-kod: L01X.

Indikation: Kymriah är avsett för behandling av pediatriska och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) som är refraktär, recidiverande efter transplantation eller vid andra eller senare recidiv. Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i FASS.se. Även kontraindikationer för den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas. **Dosering:** Kymriah måste administreras på en kvalificerad klinik. Behandlingen ska initieras under ledning av och övervakas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och som utbildats i att administrera och hantera patienter som behandlats med Kymriah. Minst fyra doser tocilizumab, för användning i händelse av cytokinfrisättningssyndrom, samt akututrustning måste finnas tillgängligt innan infusionen. För konditionering före behandling (lymfocytreducerande kemoterapi), premedicinering, övervakning samt särskilda populationer se FASS.se. Kymriah är endast avsett för autolog intravenös användning. Tillverkning och frisläppning av Kymriah tar vanligen cirka 3-4 veckor. **Varningar och försiktighet:** Skäl för att skjuta upp behandlingen kan vara kraftig progress av sjukdomen, infektions eller GVHD eller biverkan från kemoterapibehandlingar, Cytokinfrisättningssyndrom, inkluderande fatala eller livshotande händelser, har observerats frekvent efter infusion av Kymriah. I nästan samtliga fall utvecklades cytokinfrisättningssyndrom mellan 1 och 10 dagar (i median 3 dagar) efter infusionen av Kymriah. För riskfaktorer samt behandling av cytokinfrisättningssyndrom se FASS.se. Övriga biverkningar som förekommer är Neurologiska biverkningar, Infektioner och febril neutropeni, Långvarig cytopeni, Sekundära maligniteter, Hypogammaglobulinemi, Tumörlyssyndrom (TLS). För fullständig information se produktresumé. **Förpackning:** Kymriah förvaras och transporteras vid under -120°C. Kymriah är Infusionsvätska, dispersion (färglös till ljust gul). Produkten skall inte tinas förrän den ska användas. Datum för senaste översyn av produktresumén 2018-08-23. För fullständig information se www.fass.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

Novartis Sverige AB
Box 1218, 164 28 Kista Tlf: +46 8 732 32 00,
Fax: +46 8 732 32 01 www.novartis.se
©2020 Novartis, 9/2020

NOVARTIS

SE2002273573

Nya stora forskningssatsningar: AI och bioelektronisk medicin

Två nya forskningsprogram med inriktning mot AI och bioelektronisk medicin, för tillämpning på bröstcancer respektive inflammatorisk sjukdom, har antagits till MedTechLabs. Forskningen startade i januari 2020.

I juni 2019 öppnade MedTechLabs ansökningarna till ett andra forskningsområde inom detta centrum. Den nytillträdda centrumföreståndaren Peta Sjölander säger att båda programmen lever väl upp till MedTechLabs inriktning:

– Forskningen ska kunna åstadkomma genombrott på sina respektive områden och ge resultat som kan komma hälso- och sjukvården till nytta redan inom fem år. Programmen bygger därför på forskning som redan kommit långt.

Det ena programmet använder AI och maskininlärning för att radikalt öka träffsäkerheten inom bilddiagnostik av bröstcancer. Docenten och läkaren **Johan Hartman**, forskare vid KI, och Kevin Smith, universitetslektor på KTH och forskare vid SciLifeLab, kommer att leda detta program, vilket också involverar andra forskare från KI och KTH. Programmet kommer att använda avkodade data från samtliga patienter som diagnostiserats med bröstcancer genom mammografi i Stockholmsregionen mellan åren 2005 och 2019.

– Detta viktiga forskningsprogram är möjligt enbart genom Sveriges unika tillgång till omfattande och kvalitetssäkrade patientdata, säger Peta Sjölander.

Det andra programmet är inriktat på att kunna övervaka och stimulera den stora livsviktiga vagusnerven med korta elektriska pulsar, så kallad bioelektronisk medicin, i syfte att på ett riktat sätt behandla inflammatoriska sjukdomstillstånd. Programmet drivs av docent **Peder Olofsson**, forskare vid KI och Henrik Hult, professor på KTH, tillsammans med ytterligare medarbetare. Programmet kommer också att anställa doktorander och forskare i början av sin karriär.

MedTechLabs är ett tvärvetenskapligt centrum för patientnära forskning som ska bidra till utveckling av medicinteknik med betydelse för sjukvårdens stora utmaningar. Detta centrum drivs av KTH, Karolinska Institutet och Region Stockholm.

Källa: MedTechLabs

Milstolpe – totalt över tre miljarder kronor utdelade

Varje år delar Barncancerfonden ut medel till forskning. I och med den senaste utdelningen nåddes en ny milstolpe: totalt har organisationen nu delat ut tre miljarder kronor sedan starten på 80-talet.

– Jag är otroligt glad över detta. Tack vare forskning har barncancervården gjort enorma framsteg och idag överlever i snitt 85 procent av de barn i Sverige som drabbas. Men det räcker inte – vi vill göra ännu mer för att driva på utvecklingen och möta de utmaningar som gör att vi kan komma närmare den dag då inga barn behöver dö i cancer. Det är tack vare alla våra fantastiska givare som vi kan fortsätta ge forskare det långsiktiga stöd som krävs för att fler barn ska kunna räddas, säger Thorbjörn Larsson, generalsekreterare på Barncancerfonden.

Ann Nordgren, professor och överläkare på Karolinska Universitetssjukhuset vid avdelningen för klinisk genetik, får 15 miljoner kronor. Det är en av Barncancerfondens största utdelningar till ett enskilt forskningsprojekt någonsin.

Tillsammans med ett stort forskarteam ska Ann Nordgren kartlägga medfödda genetiska orsaker vid barncancer. För tio år sedan trodde man att nästan all barncancer uppstod slumpartat. I dag tror man att åtminstone 10 procent av alla barn som drabbats av cancer har medfödda genetiska förändringar som bidragande orsak till deras sjukdom.

– Och jag misstänker att det är många fler än så. I det här projektet kommer vi att kunna påbörja en otroligt viktig kartläggning av detta, säger Ann Nordgren.

Projektet ska leda till att läkarna får bättre metoder för att diagnostisera medfödda orsaker och kunna införa mer precis diagnostik, uppföljning och individanpassad behandling. Det ska i sin tur leda till ökad överlevnad, färre biverkningar och sena komplikationer. Redan om tre år ska nya rutiner vara införda i vården.

Källa: Barncancerfonden

Verzenios®
abemaciklib

Den enda CDK4 & 6-hämmaren med kontinuerlig dosering[1,2]

VERZENIOS GER EN SIGNIFIKANT* FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

i kombination med fulvestrant vid behandling av patienter med HR+, HER2- lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare mottagit endokrin behandling jämfört med placebo plus fulvestrant[1,3]

*Verzenios i kombination med fulvestrant visade en förlängd överlevnad med 9,4 månader med en medianöverlevnad om 46,7 månader jämfört med 37,3 månader för placebo plus fulvestrant (HR=0.757; 95% konfidensintervall, 0,606-0,945; P=.01)

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Verzenios (abemaciklib)** L01XE50, 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 försitighet:** Venös tromboembolism och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumonit och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. **Datum för översyn av produktresumén:** 2020-01-17 **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

1. Verzenios (abemacklib) Produktresumé, www.fass.se **2.** Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast CAncer: Current Controversies and Future Dierections. Curr Oncol Rep. 2019; 21:25:1-9. **3.** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer that Progressed on Endocrine Therapy–MONARCH 2. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0065 02/2020
Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.
© 2020 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

Allt fler utreds med SVF – men för lång väntetid

Införandet av standardiserade vårdförlopp (SVF) har resulterat i att allt fler patienter med cancer nu utreds på ett enhetligt och kvalitetssäkrat sätt i hela landet. Regeringens mål för andelen SVF-utredda patienter har därmed kunnat nås, men väntetiderna har inte förändrats under mätperioden. Det visar en ny rapport med data från 2017–2019 som Regionala cancercentrum i samverkan publicerar.

– Utredningen av patienter med misstänkt cancer har blivit mer likvärdig över landet. Det är mycket glädjande, säger Hans Hägglund, nationell cancersamordnare på Sveriges Kommuner och Regioner. Däremot är väntetiderna till start av behandling fortfarande långt ifrån de mål som har satts upp för 2020, så där måste vi vara uthålliga och fortsätta jobba aktivt.

Regeringens mål är att minst 70 procent av de som insjuknar i cancer inom aktuella diagnoser ska utredas via ett standardiserat vårdförlopp och att minst 80 procent av dessa patienter ska gå igenom respektive vårdförlopp inom de ledtider som anges i SVF.

Mellan år 2017 och 2019 har väntetiderna i cancervården på nationell nivå varit i stort sett oförändrade. Att väntetiderna är längre än de optimala tider som anges i SVF har flera förklaringar. Många regioner kämpar med till exempel brist på vårdplatser, operationstider och personal. Det gör att väntetiderna inom specialiserad vård generellt har ökat i Sverige. Väntetiderna i cancervården har dock inte försämrats på samma sätt utan ligger snarare kvar på samma nivå under den aktuella perioden.

– Satsningen på SVF cancer har motverkat samma negativa utveckling som i vården i stort. Och vi ser exempel på att det går att vända trenden, att det finns verksamheter som har lyckas med ledtiderna, bland annat genom att arbeta med daglig styrning och regelbundna avstämningar på ledningsnivå, säger Hans Hägglund.

Källa: RCC i Samverkan

Överlevnaden fem år efter diagnos högst i Jönköping

Allt fler invånare i Jönköpings län överlever femårsgränsen för sin cancersjukdom. Andelen är dessutom den högsta i landet. Samtidigt har Region Jönköpings län bland de lägsta kostnaderna för hälso- och sjukvård. Det framgår bland annat av Socialstyrelsens årliga rapport ”Öppna jämförelser 2020 – Sex frågor om vården” som publicerades den 20 februari.

Den hälso- och sjukvård som bedrivs av Region Jönköpings län får på många mätområden mycket goda värden, med några få punkter under riksgenomsnittet. Det visar sig när Socialstyrelsen presenterar resultatet för 51 parametrar för att visa hur regionernas hälso- och sjukvård utvecklas, över tid och i jämförelse med varandra.

– Den här rapporten visar att Region Jönköpings län bedriver hälso- och sjukvård med mycket hög kvalitet, vilket förstås är betydelsefullt för länets invånare. Dessutom sker det till en kostnad som är bland de lägsta i landet, vilket är mycket glädjande. Bland Socialstyrelsens indikatorer finns det också områden där vi behöver förbättra oss, något som vi arbetar med kontinuerligt, säger Rachel De Basso (S), ordförande i nämnden för folkhälsa och sjukvård.

Socialstyrelsens rapport innehåller mätvärden av såväl medicinska resultat från olika kvalitetsregister, väntetider som patientenkäter och beräkning av kostnader.

Källa: Region Jönköpings län

Strålning mot cancer kan orsaka skador och cancer

Kvinnor som får strålbehandling i höga doser mot bröstcancer löper ökad risk att drabbas av skador på hjärtats kranskärl samt lungcancer. Det visar en ny avhandling vid Umeå universitet. Avhandlingen pekar på att det är viktigt att strålningen genomförs med så välriktad stråldos som möjligt.

– Man ska inte av vara rädd för strålbehandling i sig. För många patienter är den en viktig del av behandlingen för att förebygga återfall. Men patienter och sjukvård bör vara medvetna om riskerna och vidta de åtgärder som går för att minimera dem, säger Anna-Karin Wennstig, doktorand vid Umeå universitet och överläkare i onkologi.

I sin avhandling har Anna-Karin Wennstig analyserat data för kvinnor som fått strålbehandling mellan 1992 och 2012. Sammanlagt har 68 000 kvinnor med bröstcancer ingått i underlaget, som jämförts med 340 000 åldersmatchade kvinnor utan bröstcancer.

I en av avhandlingens studier kunde man se att risken för förträngning i vänster kranskärls nedåtstigande gren, den del som är mest utsatt vid strålning av vänster bröst, var fem gånger så stor vid stråldoser över 20 Gray, jämfört med doser under 1 Gray. I en annan studie bedömdes risken för ischemisk hjärtsjukdom, det vill säga sjukdom i kranskärl. Det gick att se att kvinnor som fått strålbehandling för cancer i vänster bröst hade 18 procents högre förekomst av kranskärlssjukdom jämfört med kvinnor som fått strålbehandling för cancer i höger bröst.

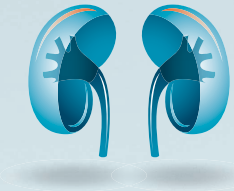
– Det är fullt genomförbart att rita in kranskärlen när man planerar strålbehandling för att kunna beräkna den stråldos som kranskärlen får vid behandlingen. Allmänt gäller att försöka hålla stråldosen så låg som möjligt utanför bröstet för att skona övrig vävnad men samtidigt få en effektiv behandling av cancersjukdomen, säger Anna-Karin Wennstig.

En tredje studie visar att kvinnor som fått strålbehandling för bröstcancer löpte en mer än fördubblad risk att få lungcancer. De kvinnor med bröstcancer som fick lungcancer efter strålbehandlingen hade dock en signifikant bättre överlevnad om de hade haft en tidigare bröstcancer jämfört med om de inte haft en tidigare. Det beror troligen på att lungcancern hos dessa kvinnor hittades i ett tidigare skede innan den gett symtom, i samband med uppföljning av den förra bröstcancern.

Källa: Umeå universitet

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/ DÅLIG PROGNOS



Signifikant fler objektiva responser jämfört med sunitinib[1]*
– 11% kompletta responser jämfört med 1%

Signifikant förlängd överlevnad jämfört med sunitinib[1]**
– oavsett PD-L1-uttryck

OPDIVO i kombination med YERVOY ger varaktiga responser***
– Median responsduration ej ännu uppnådd
– 59% av patienterna hade en pågående respons

*** 42% resp. 29%, p<0,0001; ** Riskkvot 0,66 (95% CI: 0,54 – 0,80); p<0,0001; *** Vid 30 månaders uppföljning.**

1 Tannir *et al.* Abstrakt 547, ASCO GU 2019.

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: 20 Jan 2020. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se.

▼ 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: 23 jan 2020. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb
immunonkologi.se MAJ 2019 1506SE1902863

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Vanligt läkemedel säkert efter kirurgi för cancer i ändtarmen

Det går att anpassa kirurgin vid cancer i ändtarmen efter varje patients förutsättningar, och ett vanligt receptfritt läkemedel kan användas mot smärta efter ingreppet utan ökad risk för komplikationer. Det visas i en ny avhandling vid Umeå universitet.

Varje år insjuknar cirka 2 000 personer i Sverige i ändtarmscancer, varav merparten genomgår bukkirurgi i botande syfte. Efter den vanligaste operationsmetoden drabbas var tionde patient av en fruktad komplikation – så kallat anastomosläckage. Det innebär att tarminnehåll läcker ut i bukhålan, vilket i värsta fall kan leda till döden. Misstanke har funnits att smärtbehandling med antiinflammatoriska läkemedel såsom ibuprofen som finns i bland annat Ipren ökar risken för sådant läckage. Många kliniker har därför istället övergått till att ge morfin för att dämpa smärtan efter operationen, vilket medför risk för biverkningar såsom förstoppning och beroende.

I studien fann forskarna att anastomosläckage inträffade hos 11 procent av de som fått denna typ av antiinflammatoriska smärtläkemedel, jämfört med 14 procent av de som inte fått dem. Det gick därmed inte att se något stöd för att denna typ av enkla läkemedel skulle öka risken.

– Det här är goda nyheter, eftersom det skulle innebära att man inte behöver vara rädd för att ge vanliga receptfria smärtmediciner efter operation och kan därmed förhoppningsvis undvika andra behandlingsalternativ med risk för värre biverkningar, säger Daniel Kverneng Hultberg.

I avhandlingen undersöks även betydelsen av en omdebatterad aspekt vid den kirurgiska behandlingen. Vid varje operation avgör kirurgen om det blodkärl som försörjer tarmen ska delas antingen högt upp på kärlträdet nära den stora kroppspulsådern, aortan, eller något längre ned. En teoretisk fördel med att dela kärlet högt upp är att det skulle kunna avlägsna spridda cancerceller som annars lämnas orörda, och därmed minska risken för canceråterfall. Men eftersom delningen sker i närheten av viktiga nervfibrer skulle det kunna leda till besvär såsom ofrivilligt läckage av avföring och urin – något som blir allt viktigare eftersom fler överlever sin cancer.

I sin avhandling visar Daniel Kverneng Hultberg att risken för återfall eller död i sin cancer inte påverkades av hur högt upp på kärlträdet delningen skedde. Inte heller risken för funktionella bortfall var påtagligt förändrad efter hög delning jämfört med låg.

Källa: Umeå universitet

Fler kan upptäckas inom primärvården

Primärvården är eftersatt och personalen får inte rätt förutsättningar att identifiera patienter där cancer kan misstänkas. Det konstaterar Cancerfonden i en ny rapport som handlar om hur primärvården kan bli bättre på att upptäcka fler cancerfall tidigare.

– Fler kan botas eller leva längre med god livskvalitet om vården blir snabbare på att upptäcka cancer hos patienter, men för lite fokus på allmänläkarnas kompetensutveckling och arbetsmiljö har lett till problem när primärvården möter patienter med cancer, säger Ulrika Årehed Kågström, generalsekreterare på Cancerfonden.

Den digitala utvecklingen inom primärvården är på efterkälken. Det finns ett behov av en fungerande digital infrastruktur som kan ge primärvårdens personal lättillgänglig och relevant information om patienter.

I rapporten pekar Cancerfonden ut ett antal områden för en primärvård med bättre möjligheter att upptäcka cancer tidigare.

- Regionerna måste säkra regelbundna utbildningsinsatser för att öka primärvårdspersonalens kompentens inom tidig upptäckt av cancer.
- Stödet för utveckling och införande av digital infrastruktur, såsom kvalitetsregister och digital vårdinformation måste förstärkas.
- Säkrad forskningstid och karriär- och lönestrukturer som lockar till forskning i primärvården måste inrättas för att öka kunskapen kring cancerdiagnostisering inom primärvården.
- En starkare nationell styrning. Systemet med 21 självstyrande regioner står i vägen för att effektivt utveckla cancervård i takt med att ny teknik utvecklas.

Källa: Cancerfonden

Sällsynta cancerkloner upptäckta i AML

Akut myeloisk leukemi (AML), är en av de vanligaste formerna av leukemi hos vuxna. Nu har en forskargrupp vid Lunds universitet lyckats hitta cancerkloner med mutationer så sällsynta att de inte kan upptäckas vid diagnostillfället. Studien som undersöker hur cancerklonerna utvecklas och konkurrerar med varandra, publiceras nu i Nature Communications.

AML är en aggressiv blodcancerform som orsakas av att omogna blodkroppar delar sig okontrollerat. I Sverige insjuknar runt 350 personer årligen och risken att drabbas ökar med stigande ålder. Sjukdomen är indelad i en mängd subtyper, där cancermutationerna visar vilken form av leukemi det handlar om och därmed även hur prognosen ser ut.

Forskargruppen i Lund har studerat tumörceller från patienter med AML och lyckats expandera sällsynta cellkloner med unika uppsättningar mutationer. Dessa kloner har inte tidigare kunnat upptäckas med traditionella metoder.

– Patienterna har alltså fler olika kloner med skilda uppsättningar av cancermutationer än vad man tidigare trott. Dessa kan växa till och orsaka återfall i sjukdomen, förklarar Carl Sandén, förstaförfattare till studien.

Studien som är mycket omfattande har pågått i fem år och bygger på en kombination av flera avancerade teknologier. Fynden är viktiga för att förstå komplexiteten i AML och tillföra viktig kunskap om biologin bakom sjukdomsutvecklingen. Detta ökar förståelsen för vad som orsakar återfall och underlättar i förlängningen framtagningen av nya behandlingsstrategier – antingen bredare eller mer riktade mot specifika mutationer.

Källa: Lunds universitet

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

KEYTRUDA rekommenderas
av NT-rådet[1]

» KEYTRUDA i kombination med kemoterapi
REKOMMENDERAS **OAVSETT PD-L1-UTTRYCK**[1]

Referenser: 1. 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 11/2019

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 endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. 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 kombinationsbehandling 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. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

*Median OS vid icke-skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi med pemetrexed: ej uppnådd vs 11,3 månader; P<0,00001. Median OS vid skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med karboplatin och nab-/plaklitaxel 15,9 månader vs 11.3 månader; p=0,0008

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00049 01/2020

MSD ONKOLOGI

Studie visar hur **elakartade hos spädbarn uppstår** och

I en ny studie i *Cell Stem Cell* visar vi hur cancergenen MYCN kan orsaka hjärntumörer från embryonala humana stamceller från hjärnan eller från hjärnspecifika inducerade pluripotenta stam (iPS)-celler (Cancer et al. 2019). Det skriver docent **Fredrik Swartling** vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet i en översikt av området. Han understryker att upptäckten är viktig för att vi ska förstå hur den vanligaste elakartade barnhjärntumören av typen medulloblastom uppstår i spädbarn. Samtidigt fann forskarna att tumörerna svarar på behandlingar riktade mot signalvägen mTOR som idag används för att hämma epilepsi hos små barn som fått sjukdomen tuberös skleros.

hjärntumörer kan behandlas

De senaste tio åren har medulloblastom från över tusen patienter kartlagts molekylärt via metyleringsanalys, helgenomssekvensering eller via RNA-sekvensering av hela tumören eller på singelcellsnivå. Subgrupperna av de medulloblastom som karakteriserats har fått namnen WNT, SHH, Grupp 3 och Grupp 4 och de kännetecknas av mutationer eller förändringar av specifika utvecklingsbiologiska gener som är inblandade i dessa subgrupper (Figur 1).

Medulloblastom är ett typexempel på en tumörform där den molekylära informationen nu erbjuder så mycket mer

”Medulloblastom är ett typexempel på en tumörform där den molekylära informationen nu erbjuder så mycket mer än vad den histopatologiska analysen tidigare kunnat göra.

Medulloblastom (antal fall)	WNT (10%)	SHH (30%)	Gr.3 (25%)	Gr.4 (35%)
Ålder				
Kön (♂:♀)	1:1	1:1	2:1	3:1
Prognos	Mycket god	Intermediär (Dålig vid *MYCN* amp. & p53 mut.)	Dålig	Intermediär
Anatomi	Ofta i hjärnstammen	I lillhjärnan	I mitten av bakre hjärnan	I mitten av bakre hjärnan
Metastaserande	5-10%	15-20%	40-45%	35-40%
Återfallsmönster	Sällan återfall	Lokalt återfall	Metastatiskt återfall	Metastatiskt återfall
Genetiska förändringar	*CTNNB1, DDX3X, SMARCA4, APC,* p53 mutation Monosomi 6	*PTCH1, SMO TERT, SUFU, GLI2 MYCN* amp. p53 mutation	*MYC* amp. *GFI1/1B, KBTBD4, OTX2, SMARCA4,* Isokromosom 17q	*MYCN* amp. *KDM6A, CDK6, PRDM6, SNCAIP,* Isokromosom 17q

Figur 1. Indelningen i molekylära subgrupper för den vanligaste elakartade barnhjärntumören, medulloblastom och karaktäristiska förändringar hos dessa patienter. Informationen i bilden är hämtad från och representerar över tusen undersökta patienter inklusive spädbarn (0-3 år), barn (3-17 år) och vuxna (>17år) modifierad från (Juraschka and Taylor 2019) och (Hovestadt et al. 2020). I mitten av bakre hjärnan hänvisar anatomisk till regionen fjärde ventrikeln nära lillhjärnan.

än vad den histopatologiska analysen tidigare kunnat göra. Desmoplastisk histologi (cirka 20–25 procent av patienterna) korrelerar exempelvis ofta med en SHH-beroende tumör men det saknar prognostiskt värde i avsaknad av genetisk information om att suppressorgenen p53 är muterad (inaktiverad) eller om att onkgenen MYCN är amplifierad (överproducerad). Klassisk histologi (cirka 50–60 procent av fallen) kan ha mycket dålig prognos (30–40 procent överlevnad) om cancergenen MYC är amplifierad men väldigt god prognos om istället CTNNB1-genen (95 procent överlevnad) är muterad.

MER KOMPLEXT UPPBYGGDA

WNT- och SHH-medulloblastom heter så för att det är just signaleringsvägarna WNT (Wingless protein) och SHH (Sonic Hedgehog) som är uppreglerade eller förändrade i dessa grupper. Grupp 3 och Grupp 4 är däremot mer komplext uppbyggda i sin profil och deras indelning bygger inte på någon enstaka signaleringsväg. MYCN-proteinet som behövs för normal hjärnutveckling är ofta amplifierat eller överproducerat i SHH-gruppen som spädbarn ofta kategoriseras in i (Hovestadt et al. 2020).

Medulloblastom kan botas i cirka 75 procent av fallen med operation, cytostatikabehandling samt strålning. De som överlever sin sjukdom drabbas ofta av komplikationer och biverkningar framför allt till följd av strålbehandlingen såsom neurologiska besvär och tillväxtstörningar. Med ökad riskgrupp erbjuds mer intensiv strålbehandling, ofta via avancerad foton- eller protonstrålning, vilket idag fortfarande är de mest effektiva sätten för att bota dessa tumörer. Det är cirka 12–15 barn och ett fåtal spädbarn varje år i Sverige som drabbas av medulloblastom. Vi har visat att de yngsta barnen som har SHH-tumörer med höga nivåer av MYCN och mTOR samt spridd, metastaserande cancer har väldigt dålig prognos. Vår förhoppning är att precisionsmediciner som specifikt hämmar mTOR-vägen fungerar på små barn med medulloblastom som inte svarar på standardbehandling.

STRÅLNING INGET ALTERNATIV

Det finns idag många läkemedel som kan blockera proteinet SMO som är ett viktigt protein för utvecklingen av vår hjärna. När SMO aktiveras och driver på SHH-vägen delar omogna celler i lillhjärnan på sig under fosterutveckling och spädbarnsålder men vid tvåårsåldern stängs normalt denna väg av eftersom fler celler då inte längre behövs. I utvecklingen av barnhjärntumörer har dessvärre något gått fel och SHH-vägen är fortfarande aktivt påslagen.

SMO-hämning ser ut att vara en lovande behandling av tumörer hos vuxna som aktiverat SHH-vägen via SMO-aktivering, men hos barn visar sig de flesta hämmarna ha väldigt allvarliga biverkningar där normal benutveckling störs och tillväxtplattorna växer ihop (Robinson et al. 2017). Det har lett fram till att dessa hämmare helt enkelt blivit mer eller mindre förbjudna att användas vid behandling för barn med hjärntumörer och att nya alternativ till riktad behandling med färre biverkningar nu behöver hittas.

Strålning är effektivt och utgör en viktig hörnsten i standardbehandling av medulloblastom vilket leder till att mer än 70 procent av drabbade barn botas av sin tumör i kombination med olika typer av cytostatika efter att tumören avlägsnats med kirurgi. Strålning av den utvecklade hjärnan och ryggmärgen hos unga barn leder samtidigt till allvarliga neurologiska och hormonella biverkningar. Strålbehandlingen på onkologklinikerna förfinas hela tiden och till exempel har avancerad protonstrålning nyligen visat sig reducera vissa biverkningar jämfört med fotonstrålning som oftast används i strålbehandling, med bättre resultat för ex-

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)[1,2*]
• Complete response was achieved in 54% of patients[1,2*]
• 98% recovered from CRS and most from neurological adverse 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. Rx. 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: 01/2020 Baserad på produktresumé:01/2020.

REFERENCES

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, January 2020.

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-2020-01-0004 | Date of preparation: February 2020

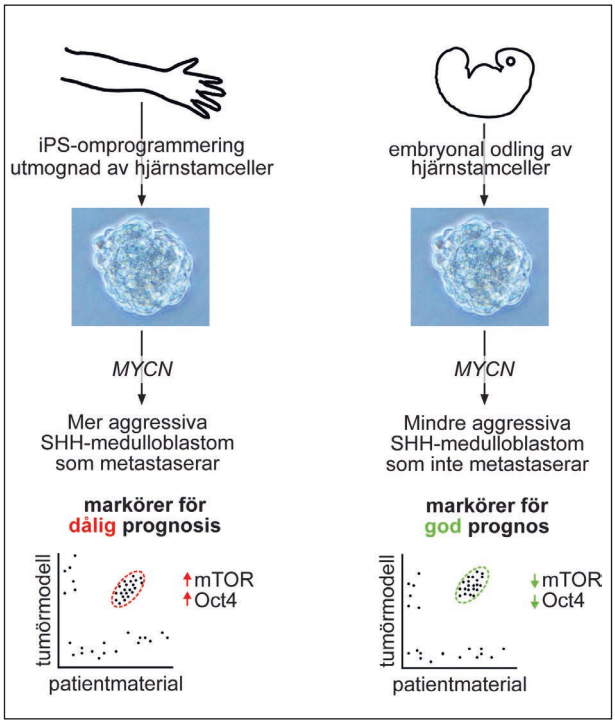
GILEAD Gilead Sciences Sweden AB | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800

Kite A GILEAD Company

empelvis IQ hos behandlade barn vilket är lovande (Kahalley et al. 2019b). Dock visar sig även sådan protonstrålning sänka kognitiv förmåga och IQ på behandlade barn jämfört med om de inte får någon strålning alls (Kahalley et al. 2019a). Samtidigt kan de minsta barnen inte strålas utan att de får allvarliga biverkningar varför man undviker att stråla barn som är under fyra år. Ju yngre barn desto känsligare är de. SHH-medulloblastom uppstår ofta hos barn under fyra år och en högriskgrupp involverar MYCN-amplifierade tumörer som även har mutationer i den skyddande p53-genen (Hovestadt et al. 2020) (Figur 1).

STUDIEN I KORTHET

Vi har i två liknande studier visat att humana celler som omprogrammerats till pluripotenta stamceller och sedan mognar ut till lillhjärnsstamceller kan användas som ursprungsceller för att härma utveckling av medulloblastom (Cancer et al. 2019; Huang et al. 2019). Hudceller kan tas från patienter med Gorlins syndrom, en ärftlig sjukdom som leder till en aktiverad SHH-väg oftast via mutation i genen PTCH1. Dessa hudceller kan sedan omprogrammeras och kan efter utmognad till hjärnceller dela sig och omvandlas till SHH-tumörer efter att de transplanterats in i hjärnan på möss. Samtidigt kan vi föra in andra viktiga cancergener såsom MYCN vilket driver fram än mer aggressiva SHH-tumörer.



Figur 2. Schematisk figur över studien (Cancer et al. 2019) där MYCN överproduceras i två olika typer av humana stamceller. I detalj jämfördes hudceller som omprogrammerats med iPS-metoder till hjärnstamceller med stamceller donerade direkt från embryonal hjärna. Cellerna odlades på samma sätt. Efter överuttryck av cancergenen MYCN, som ofta är förändrad och amplifierad i medulloblastom, förändrades cellerna efter tid och gav upphov till elakartade hjärntumörer som liknar de SHH-medulloblastom som främst drabbar spädbarn. De iPS-programmerade cellerna gav däremot upphov till mycket mer allvarliga tumörer vilket visade sig bero på faktorn Oct4 som aktiverade och drev på mTOR-vägen i cancercellen. Eftersom mTOR-vägen kan hämmas med precisionsmediciner kunde tumörcellerna effektivt behandlas.

I den ena studien som leddes från vår forskargrupp (Cancer et al. 2019) var vi specifikt intresserade av om den omprogrammering som görs när iPS-celler skapas (ofta via dedifferentiering av normala hudceller från försökspersoner) i sig bidrar till att en tumör lättare kan uppstå jämfört om man använder celler direkt från den vävnad (i detta fall den omogna hjärnan). I så fall skulle omprogrammering i sig vara en mekanism som normala celler använder för att bli tumörceller och orsaka cancer. Vi odlade därför celler som iPS-programmerats och mognat ut till lillhjärnceller parallellt med hjärnceller som isolerats direkt från den omogna lillhjärnan hos donerade embryon som vi fick från samarbetsparters i England. Vi misstänkte att dessa båda celler utgör ursprungsceller till barnhjärntumörer och förde på samma sätt in cancergenen MYCN i dessa olika populationer av celler. Vi använde lentivirus för att överproducera MYCN i lika stor mängd i de olika celltyperna (Figur 2). Det visade sig att de celler som kom från iPS-programmerade celler mycket snabbare (efter ett antal veckor) omvandlades till tumörceller medan de embryonala cellerna som donerats hade svårare att bli tumörer (även om de till slut efter flera månader ombildades till tumörer).

Kan alltså den metod för omprogrammering av celler som Shinya Yamanaka fick Nobelpriset för år 2012 bidra till att cellerna blir mer benägna att omvandlas till tumörer när de utsätts för cancerstimulerande signaler? Shinya använde endast fyra olika faktorer för att omprogrammera mogna hudceller till att bli stamceller. Vi använde nu avancerad genetisk expressionsanalys (RNA-sekvensering) och epigenetisk metyleringsanalys för att förstå skillnader hos tumörerna och vi studerade i detalj de faktorer som Yamanakas lab identifierat. Vår studie visade att endast en av faktorerna, Oct4, visade sig vara viktig och gjorde att tumörcellerna blev mer aggressiva och ledde till dålig prognos när Oct4 aktiverades genom att den förlorade sin metylering (Figur 2). I samma nummer av tidskriften Cell Stem Cell där vi publicerade vårt arbete bekräftade samtidigt andra stamcellsforskare att just Oct4 är den av ”Yamanaka-faktorerna” som bidrar till att iPS-cellerna inte riktigt håller den kvalitet som de ska, och istället gör att de driver iväg och riskerar att bli förändrade (Velychko et al. 2019).

FÖRHOPPNING FÖR FRAMTIDEN

Vad har detta för betydelse för de barn som drabbas av medulloblastom? Vår genetiska analys där vi studerade uttrycksnivåerna av alla gener visade att Oct4 tillsammans med MYCN driver på en väg som heter mTOR. Denna väg är ofta aktiv i SHH-drivna tumörer och kan hämmas av ett flertal läkemedel på marknaden. Vi studerade tre av dessa läkemedel och visade att de alla hämmar fosforyleringen av proteinet 4E-BP1 vilket är en effekt av och markerar en aktiv mTOR-väg. Vi studerade fosforylering av 4E-BP1 i våra modeller men även i biopsier från patienter med SHH-drivna medulloblastom. Fosforyleringen var kraftigt upp-

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER[1–3*]

NYA DATA
(SEKUNDÄRT EFFEKTMÅTT)

- Överlevnaden i patientgruppen som lottades till att få kombinationsbehandlingen var vid 42 månader 70,2 % jämfört med 46,0 % för gruppen som fick enbart hormonhämmande behandling.[1,3**]
- Utökade analyser av studien visade också att kombinationsbehandling med ribociklib och aromatashämmare minskade risken att dö med 30,0 % jämfört med enbart aromatashämmare.[1,3***]

*** För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**
HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.
**** (median-OS ej uppnått vs. 40,9 månader [95 % CI: 37,8-NE]; HR=0,712 [0,535-0,948]; p=0,00973).**
***** (median-OS ej uppnått vs. 40,7 månader [37,4-NE]; HR=0,699 [0,501-0,976]).**

Referenser: 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. **3.** Kisqali produktresumé, daterad 2019-09-19.

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. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 19 september 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

SE1912783631

reglerad i de mest allvarliga tumörformerna i patienterna vilket stämde överens med våra modeller där Oct4 var överproducerad. Vi visade att om vi genetiskt överproducerade Oct4 i våra modeller blev de till vår förvåning lika allvarliga som de celler som får p53-mutation tillsammans med MYCN amplifiering/överproduktion vilket utgör en patientgrupp med mycket dålig prognos (Figur 1).

Vi såg slutligen att de läkemedel som riktas mot mTOR kan användas för att behandla SHH-tumörer. Dessa läkemedel, som även används för att hämma epilepsi som drabbar de patienter som fått den ärftliga sjukdomen tuberös skleros, hämmade effektivt metastasering av tumörerna. Flera av de läkemedel vi testade är nu i kliniska prövningar. Vad som framför allt är lovande är att mTOR-hämmarna kan användas på väldigt unga patienter, barn under fyra år, utan allvarliga biverkningar. Om det i framtiden går att använda mTOR-hämmare på spädbarn med hjärntumörer som inte klarar av strålning vore det förstås fantastiskt.

REFERENSER

Cancer M, Hutter S, Holmberg KO, Rosen G, Sundstrom A, Tailor J, Bergstrom T, Garancher A, Essand M, Wechsler-Reya RJ et al. 2019. Humanized Stem Cell Models of Pediatric Medulloblastoma Reveal an Oct4/mTOR Axis that Promotes Malignancy. Cell Stem Cell 25: 855-870 e811.

Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, Robinson GW, Pfister SM, Northcott PA. 2020. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients. Nat Rev Cancer 20: 42-56.

Huang M, Tailor J, Zhen Q, Gillmor AH, Miller ML, Weishaupt H, Chen J, Zheng T, Nash EK, McHenry LK et al. 2019. Engineering Genetic Predisposition in Human Neuroepithelial Stem Cells Recapitulates Medulloblastoma Tumorigenesis. Cell Stem Cell 25: 433-446 e437.

Juraschka K, Taylor MD. 2019. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. J Neurosurg Pediatr 24: 353-363.

Kahalley LS, Douglas Ris M, Mahajan A, Fatih Okcu M, Chintagumpala M, Paulino AC, Whitehead WE, Minard CG, Stancel HH, Orobio J et al. 2019a. Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric brain tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only. Neuro Oncol 21: 809-818.

Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, Ramaswamy V, Paulino AC, Hodgson D, Mahajan A et al. 2019b. Superior Intellectual Outcomes After Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma. J Clin Oncol: JCO1901706.

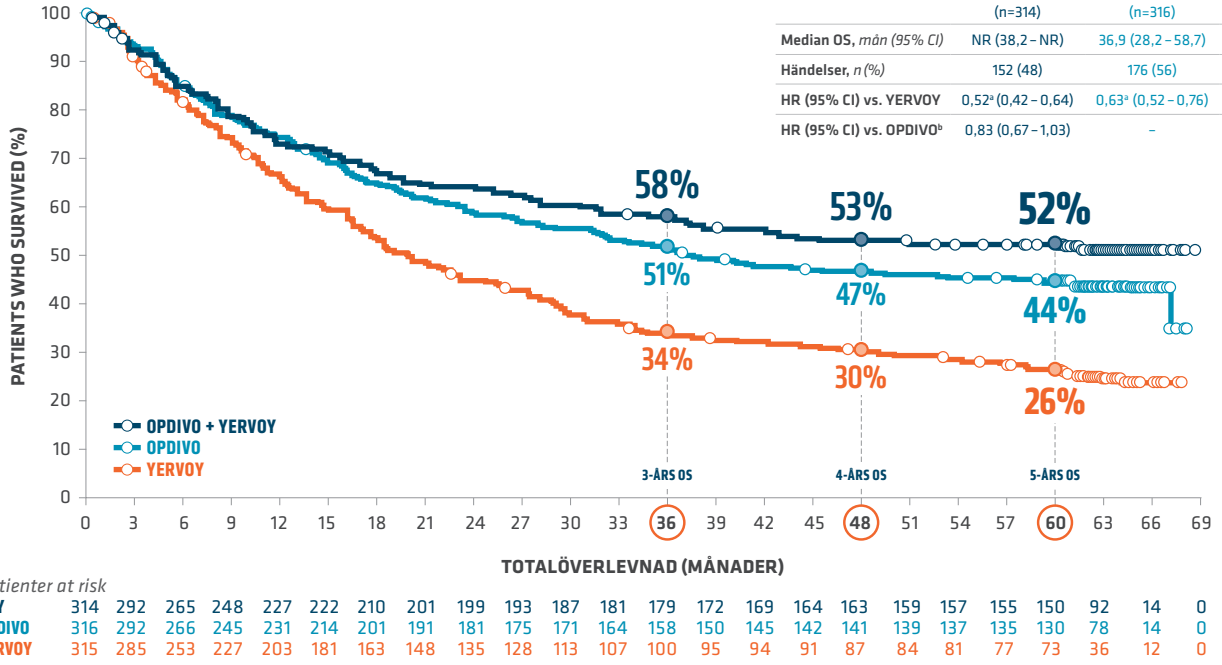
Robinson GW, Kaste SC, Chemaitilly W, Bowers DC, Laughton S, Smith A, Gottardo NG, Partap S, Bendel A, Wright KD et al. 2017. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor. Oncotarget 8: 69295-69302.

Velychko S, Adachi K, Kim KP, Hou Y, MacCarthy CM, Wu G, Scholer HR. 2019. Excluding Oct4 from Yamanaka Cocktail Unleashes the Developmental Potential of iPSCs. Cell Stem Cell 25: 737-753 e734.

FREDRIK SWARTLING, DOCENT OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, FREDRIK.SWARTLING@IGP.UU.SE

5-ÅRS DATA

DRYGT HÄLFTEN AV PATIENTERNA SOM FÅTT KOMBINATIONSBEHANDLING VID AVANCERAT MELANOM LEVER EFTER 5 ÅR[1]



	O+Y (n=314)	OPDIVO (n=316)	YERVOY (n=315)
Median OS, *mån (95% CI)*	NR (38,2 – NR)	36,9 (28,2 – 58,7)	19,9 (16,8 – 24,6)
Händelser, *n (%)*	152 (48)	176 (56)	230 (73)
HR (95% CI) vs. YERVOY	0,52[a] (0,42 – 0,64)	0,63[a] (0,52 – 0,76)	–
HR (95% CI) vs. OPDIVO[b]	0,83 (0,67 – 1,03)	–	–

Patienter at risk

O+Y	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	157	155	150	92	14	0
OPDIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	135	130	78	14	0
YERVOY	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	73	36	12	0

OPDIVO (nivolumab) i kombination med YERVOY (ipilimumab) är därmed den enda behandling vid avancerat melanom för vilken totalöverlevnaden i median är >60 månader[1]

NR = Not Reached. Database lock July 2, 2019; minimum follow-up of 60 months for all patients.

a) P < 0,001.
b) Descriptive analysis.

1 Larkin J, ChiarionSileni V, Gonzalez R, *et al.* Five year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med; Advance online publication 28 September 2019. DOI: 10.1056/NEJMa1910836.

▼ 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: 20 jan 2020. 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 förbehandling 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: 20 Jan 2020. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb
immunonkologi.se FEB 2020 1506SE2000716

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

LÄKAREN SOM PATIENT

– *självbiografiska skildringar och vetenskapliga studier*

Tidigt en vårmorgon 1975 tar sig en ung läkare igenom ännu ett arbetspass på barnakuten vid ett sjukhus i södra USA. Under några månaders tid har han vaknat på nätterna av en diffus smärta i bröstkorgen. De senaste veckorna har en envis hosta tillstött och det är anledningen till att han den här morgonen, mellan två patienter, beställer en lungröntgen åt sig själv.

När han tar emot röntgenplåten och lyfter den mot ljusskåpet förstår han genast att något är fel. I höger lunga finns en klump, stor som en grapefrukt. *”A fluffy white density that extended into all lobes of the right lung. It was the size of a grapefruit but on the x-ray looked like a hazy cauliflower.”* Trots att läkaren förstår att det måste vara en tumör blir han varken rädd eller chockad. Han blir istället fascinerad, nästan upprymd över detta ovanliga fynd. ”The physician in me responded first. This was an unusual finding, a fascinating X-ray, I said to myself.”

Lungtumören visar sig vara ett seminom från en metastaserad testikelcancer. Den morgonen blir för den unge läkaren starten på en lång resa genom sjukvården. En resa kantad av livshotande operationer, tuffa cellgiftsbehandlingar och djup depressivitet. Men också en resa mellan två identiteter – från den trygga och invanda rollen som läkare och in i en ny okänd värld som patient.

Väl ute på andra sidan – frisk mot alla odds – skriver barnläkaren en bok om sin sjukdomsupplevelse. *Vital signs – A young doctors struggle with cancer* av Fitzhugh Mullan kommer ut i bokhandeln 1982 och är en av de första självbiografiska sjukdomsskildringar av en läkare som får ett verkligt genomslag.

LÄKAREN SOM PATIENT I DEN VETENSKAPLIGA LITTERATUREN

Man kan tycka att det borde vara mer begripligt för en läkare att bli sjuk än för någon som saknar läkarens yrkeserfarenhet. Samtidigt beskriver vetenskapliga studier en tillvaro där läkare möter betydande svårigheter vid egen ohälsa. Läkare som blir sjuka tycks inte bara dra sig för att söka vård. När de väl närmar sig sjukvården för egen räkning sker det ofta vid sidan av de pm och riktlinjer som tagits fram för att trygga ett patientsäkert omhändertagande.

”Läkare som blir sjuka tycks inte bara dra sig för att söka vård. När de väl närmar sig sjukvården för egen räkning sker det ofta vid sidan av de pm och riktlinjer som tagits fram för att trygga ett patientsäkert omhändertagande.

närmar sig sjukvården för egen räkning sker det ofta vid sidan av de pm och riktlinjer som tagits fram för att trygga ett patientsäkert omhändertagande. För sjuka läkare öppnar sig ett flertal informella vägar in i vården. Det kan handla om egenförskrivning av mediciner, korridorkonsultationer med kollegor eller egenremisser för olika undersökningar.[1,2]

I en översiktsartikel om egenförskrivning bland läkare låg snittprevalensen på 61 procent med en spridning upp till 99 procent beroende på hur frågan var ställd och vilka mediciner som avsågs.[3] Läkarnas självmedicinering tycks i första hand gälla kortare kurer mot mindre allvarliga tillstånd. Men egenförskrivning av läkemedel förekommer även vid psykisk ohälsa och det är välbelagt att läkare konsumerar större mängder ångestdämpande medicin och sömntabletter än befolkningen i stort.[4] Att självmedicinering kan medföra risker belyser en norsk enkätstudie från 2002. Här uppgav tretton procent av de deltagande läkarna att de någon gång ångrat sitt beslut att inte från början konsultera en annan läkare. En tredjedel av dessa uppgav att egenterapin resulterat i fördröjd eller försämrad diagnostik, bland annat av tarmvred, magsår, kärlkramp och depression.[5]

Läkares sjukskrivningsmönster skiljer sig också från genomsnittet, med relativt sett fler längre sjukskrivningar och färre kortare. I den vetenskapliga litteraturen anges en högre förekomst av så kallad sjuknärvaro bland läkare än inom flertalet andra yrkesgrupper, liksom en tendens att gå till jobbet med symtom som läkarna samtidigt skulle ha sjukskrivit sina egna patienter för.[6]

Det finns ett flertal möjliga förklaringar till att läkare söker vård längs andra vägar än de som gäller för den gängse patienten. Det kan handla om en upplevd ändamålsenlighet, där den egna yrkesexpertisen och rätten till egenförskrivning gör att man på ett snabbt och smidigt sätt upplever att man löser en medicinsk situation. Men det finns också andra mer psykologiskt sammansatta skäl. En brittisk översiktsartikel från 2008 listar ett antal av de förhöjda trösklar in i sjukvården som läkare beskriver i enkät- och intervjustudier. Här nämns bland annat en känsla av bristande sekretesskydd när man befinner sig inom sjukvården som patient, liksom en ovana vid hur man förväntas agera i patientrollen. Här nämns också en ovilja bland läkare att besvära sina kollegor med något som man förväntas hantera själv, liksom en känsla av pinsamhet – embarrassment – om de symtom man söker för skulle avfärdas som bagatellartade.[7]

Frågan hur läkare väljer att agera vid egen sjukdom är också nära knuten till frågan om officiella riktlinjer för vård av sig själv eller sina närstående. Det är ett välstuderat faktum att den kliniska bedömningen blir svårare om den behandlande läkaren också har en personlig relation med sin patient.[8] Redan när American Medical Association år 1845 antog sin första etiska kod fanns en passage som avrådde läkare från att sköta sin egen och sina närståendes hälsa:

A physician afflicted with disease is usually an incompetent judge of his own case; and the natural anxiety, the solicitude which he experiences at the sickness of a wife, a child, or anyone who by ties of consanguinity is rendered peculiarly dear to him, tend to obscure his judgment, and produce timidity and irresolution in his practice.[9]

Också idag avråder medicinska riktlinjer i många länder läkare från att behandla sig själva och sina familjemedlemmar och på en del håll i världen är det inte tillåtet med egenförskrivning av vissa läkemedel.

LÄKARPATOGRAFIER – INGÅNG TILL EN FÖRDJUPAD FÖRSTÅELSE

En möjlighet till fördjupad kunskap om hur läkare agerar och reflekterar i samband med egen sjukdom utgörs av de självbiografiska skildringar som Fitzugh Mullans bok *Vital signs – A young doctors struggle with cancer* (1982) är ett exempel på. Sedan några decennier tillbaka är biografiska skildringar om sjukdom och sjukvård en snabbt växande företeelse i Sverige och utomlands. *Patografier*, som bokgenren kommit att kallas, är ofta skrivna av personer med yrkesbakgrund som journalister eller författare, det vill säga personer som kommer i kontakt med vården först i samband med egen sjukdom. Men det finns också ett flertal bokskildringar som mer specifikt belyser läkarens erfarenhet av egen sjukdom. Ett återkommande tema i dessa *läkarpatografier* är hur de drabbade läkarna hanterar den dubbla identiteten som läkare och patient i samband med insjuknande, vårdsökande och behandling.

Cancer och psykisk ohälsa är de två sjukdomsgrupper som oftast gestaltas i den patografiska litteraturen.[10] Det gäller också bland läkarpatografierna där antalet beskrivningar av särskilt stressrelaterad ohälsa växer stadigt. För svensk räkning kan särskilt nämnas psykiatern och onkologen Pia Dellsons *Väggen. En utbränd psykiaters noteringar* (2015) samt *Ett slut en början. En psykiaters funderingar kring sitt utmattningssyndrom* (2017) av psykiatern Niklas Nygren. Bland läkarpatografierna om cancersjukdom har några blivit mer uppmärksammade, till exempel *One hundred days. My unexpected journey from doctor to patient* (2000) av hudläkaren David Biro, *A taste of my own medicine. When the doctor is the patient* (1988) av reumatologen Edward Rosenbaum och för svensk räkning *Cancerland tur & retur. Livet som läkare och patient* (2016) av gynekologen Karin Wahlberg. En på senare år kritikerrosad cancerskildring är den amerikanske neurokirurgen Paul Kalanithis *When breath becomes air* (2016), som på nära håll beskriver sjukdomsförloppet från de första symtomen av lungcancer till författarens egen död vid trettiosju års ålder.

En av de första svenskar som skildrade upplevelsen av att som läkare träda in i patientrollen var David Ingvar (1924-2000), läkare och professor i klinisk neurofysiologi vid Lunds universitet. I sin bok *Rapport från hjärnan* (1971) fogade han allra sist ett kapitel med titeln *Läkaren som patient. Sinnesintryck från ett modernt sjukhus*. Här beskrev Ingvar upplevelsen av att själv vårdas inneliggande på ett icke namngivet sjukhus för en icke specificerad åkomma. Kapitlet är framförallt deskriptivt. Ingvar redogör i detalj för maten, de kala väggarna och sängarnas obekväma plastöverdrag. Men här finns också intressanta slutsatser om hur hans yrkesbakgrund som läkare in-

JEVTANA®
(cabazitaxel)

CARD: A SUPERIORITY STUDY[1]

JEVTANA® (cabazitaxel) förbättrade signifikant rPFS och OS jämfört med abirateron eller enzalutamid:

- **46 %** relativ riskreduktion för radiografisk progress
- **36 %** relativ riskreduktion för död

Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS):
median rPFS 8,0 mån. vs 3,7 mån.
(HR=0,54, 95 % CI: 0,40–0,73; P<0,001)[1]

Overall survival (OS):
median OS 13,6 mån. vs 11,0 mån.
(HR=0,64, 95 % CI: 0,46–0,89; P=0,008)[1]

CARD studie: JEVTANA® jämfört med androgenreceptorriktad behandling (ARTA) – abirateron eller enzalutamid hos patienter med mCRPC* som tidigare fått behandling med docetaxel och som hade sjukdomsprogress inom 12 mån under behandling med alternativ ARTA.[1]

Allvarliga biverkningar, grad ≥3, uppstod i samma utsträckning för behandlingsgrupperna, men antalet biverkningar som ledde till död var fler i jämförande ARTA-armen.

n (%)	CBZ (N=126)	ARTA (N=124)
Samtliga biverkningar	124 (98,4)	117 (94,4)
Samtliga biverkningar, grad ≥3	71 (56,3)	65 (52,4)
Samtliga allvarliga biverkningar	49 (38,9)	48 (38,7)
Samtliga biverkningar som ledde till permanent utsättning av behandling	25 (19,8)	11 (8,9)
Samtliga biverkningar som ledde till död (inom 30 dagar sedan sista behandlingsadministrering)	7 (5,6)	14 (11,3)

CBZ=cabazitaxel, ARTA=abirateron eller enzalutamid

Jevtana® (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** Jevtana® i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Jevtana® är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** Jevtana® 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: Juli 2019.

Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com

Referens:

1. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer [published online ahead of print September 30,2019]. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1911206

* mCRPC= metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

SANOFI GENZYME

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

SASE.CAB.19.12.0393_DEC2019

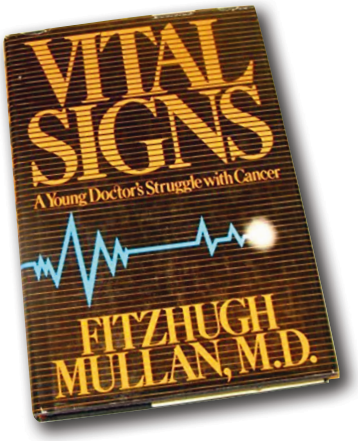
verkar på patientupplevelsen och den vård som erbjuds:

Den speciella psykologiska situation som föreligger mellan två läkare, varav en sjuk, kan skapa välbekanta problem. Det händer att man inte följer de riktlinjer för utredning och behandling som anges i läroböcker och föreläsningar – just därför att patienten är läkare. […] Resultatet blir rapsodiska terapeutiska anvisningar och brist på uppföljning. När kallade ni en kollega till en kontroll sist?[11]

DISKUSSION OCH KONKLUSION

En sjuk läkare ställs inför utmaningen att manövrera och försöka härbärgera två olika föreställningsvärldar, med skilda och delvis svårförenliga rollförväntningar och beteenderepertoarer. Å ena sidan de yrkesmässigt invanda, de som bottnar i synen på sjukdomen som en medicinsk entitet. Å andra sidan de personligt upplevda, de som snarare handlar om att agera i enlighet med ett patientideal. Som den här artikeln belyst finns det flera möjliga vägar till ökad förståelse av den sjukdomsdrabbade läkarens upplevda dilemma. Enkät- och intervjubaserade studier är den mest etablerade, men också det patografiska vittnesmålet kan ge värdefull och fördjupad inblick i de sjukdomsdrabbade läkarnas överväganden. Barnläkaren Fitzhugh Mullans bok *Vital signs. A young doctor's struggle with cancer* (1982) är ett illustrativt exempel på hur den patografiska skildringen med nyanserande kraft förmår fånga den identitetsmässiga komplexitet som många sjukdomsdrabbade läkare upplever. Mullans bok visar också på hur den genomgångna sjukdomen kan ge ökad klarhet i hur de dubbla rollerna – läkare och patient – låter sig hanteras. Genom skrivandet bringar Mullan ordning i en sjukdomserfarenhet som han, trots sin yrkesbakgrund som läkare, saknar mentala verktyg för att kunna hantera. En av de slutsatser som framträder tydligast i boken är att även om man som patient och läkare upplever ett och samma sjukdomsskeende på diametralt skilda sätt behöver det inte nödvändigtvis betyda att någon av upplevelserna är vare sig mer rätt eller fel. För som Mullan själv summerar det i sitt patografiska vittnesmål:

"I had lived in both worlds – the world of the doctor and the world of the patient – and I was coming to understand better the varying perceptions of the same events. There was no simple right or wrong in the potentially contrary interpretations of doctors and patients about hospital medicine. Both were rooted in realities – different realities."[12]



Vital signs. A Young Doctor's Struggle with Cancer (1982) – Fitzhugh Mullan

REFERENSER:

Rosvold Elin (2002), Physicians in illness and health. An epidemiological study on health- and illness behaviour among 19th and 20th century Norwegian physicians, Oslo: University of Oslo 2002. s. 22.

Kay Margaret, Mitchell G., Clavarino A., Doust J. (2008), "Doctors as patients. A systematic review of doctors' health access and the barriers they experience" Br J Gen Pract vol.58, s.501-508.

Montgomery A.J., Bradley C., Rochfort A., Panagopoulou E. (2011) "A review of self-medication in physicians and medical students" Occup Med vol.61, s.490-497.

Krall Edward (2008), "Doctors who doctor self, Family and Colleagues" WMJ vol.107, s.279-284.

Rosvold Elin, Bjertness E. (2002), "Illness behavior among Norwegian Physicians" Scand J Public Health vol.30, s.125-132.

Rosvold Elin, Bjertness E. (2001), "Physicians who do not take sick leave: hazardous heroes?" Scand J Public Health vol.29, s.71-75.

Kay Margaret, Mitchell G., Clavarino A., Doust J. (2008), "Doctors as patients. A systematic review of doctors' health access and the barriers they experience" Br J Gen Pract vol.58, s.501-508.

Giroldi Esther et.al. (2018), "Family physicians managing medical requests from family and friends" Ann Fam Med vol.16, s.45-51.

Krall Edward (2008), "Doctors who doctor self, Family and Colleagues" WMJ vol.107, s.279-284, s.280.

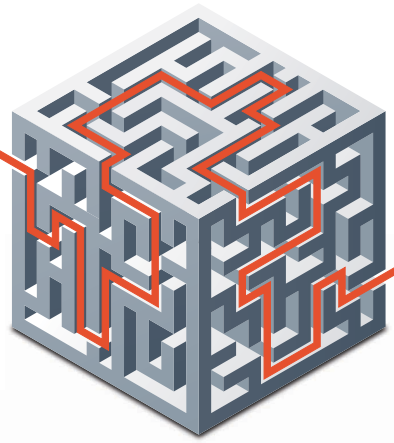
Häggblom Karl, Mattson P.O. (2007), "Patografin - den sjukes egen journal" Läkartidningen vol.104, s.3548-3551.

Ingvar David (1971), Rapport från hjärnan. Om medvetande, minne, sömn och drömmar, Stockholm: Bonnier, s.118.

Mullan Fitzhugh (1983), Vital Signs. A Young Doctor's Struggle with Cancer, New York: Farrar Straus Giroux. s.161.

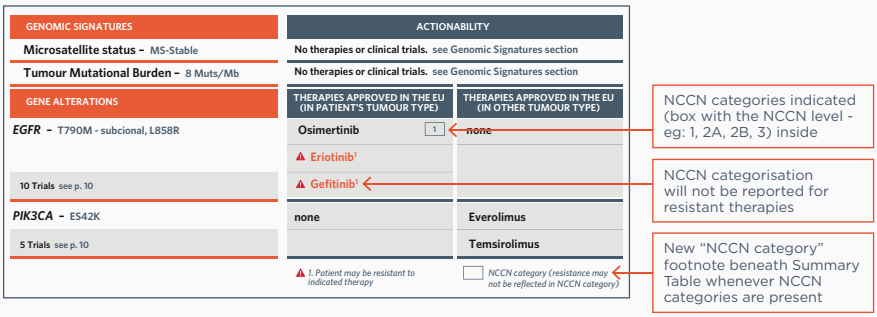
JONATAN WISTRAND, LÄKARE OCH FORSKARE VID ENHETEN FÖR MEDICINENS HISTORIA, LUNDS UNIVERSITET, JONATAN.WISTRAND@MED.LU.SE

FOUNDATION MEDICINE®



Tjänst för genetisk diagnostik av cancertumörer

Vårt beslutsstöd uppdateras kontinuerligt. Nu har vi också med NCCN-kategorierna som redovisar evidensgrad för de läkemedel som kan bli aktuella.



Kommer du till Onkologidagarna i Växjö 16-19 mars?

Besök oss i vår monter så berättar vi mer!

NT-rådet har publicerat sin rekommendation till regionerna gällande **FoundationOne®CDx.***

Läs mer på www.foundationmedicine.se

M-SE-00000065

*NT-rådets yttrande till regionerna 2019-10-07

Roche

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

Nya angreppssätt vid metastaserad prostatacancer – ”behandla tidigt”

De senaste fyra åren har behandlingen vid metastaserad prostatacancer genomgått en stor förvandling, där man kort skulle kunna sammanfatta det med ”mer är bättre”. Nu är det ju inte alltid så enkelt och följande text är ett försök att reda ut vad som hänt inom området och vad det betyder för våra patienter och för vården.

Vid ASCO 2015 presenterades den första studien, CHAARTED[1] som kunde visa att mer intensiv behandling i form av tillägg av docetaxel i form av sex 3-veckorskurer (75mg/m^2) till kastrationsbehandling vid diagnos av metastaserad prostatacancer gav en påtagligt förlängd överlevnad. Med onkologiska mått mätt en otrolig vinst på 13,6 månaders förlängd total överlevnad. De flesta patienterna i studien hade inte fått någon annan primär behandling, endast en dryg fjärdedel hade genomgått prostatektomi eller strålbehandling innan de diagnostiserades med metastaser. I denna studie hade man prespecificerat att analysera grupper med låg respektive hög tumörbörda, där hög definierades som alla med visceral metastsering eller med fyra eller flera skelettmetastaser varav minst en utanför kotpelaren eller bäckenet. För gruppen med hög tumörbörda var överlevnadsvinsten ännu mer uttalad, det skilde 17 månader mellan behandlingsgrupperna medan medianöverlevnad vid tiden för analys inte var uppnådd för gruppen med låg tumörbörda. Vid en senare uppföljning av studien kunde man inte påvisa någon statistiskt säkerställd överlevnad för dem med låg tumörbörda[2] .

STAMPEDE-studien har presenterat flera av sina armar och för Docetaxel (arm C)[3] som tillägg till kastration har likande överlevnadsvinst påvisats, 10 månader i hela gruppen, inkluderande män utan metastaser eller med endast körtelmetastaser och cirka 15 månaders vinst för dem med metastaserad sjukdom. Gruppen utan metastaser var lite för liten för att medge säkra data men de föreföll inte ha någon överlevnadsvinst. I den här studien ingick endast några få procent av män med tidigare kurativt syftande lokal behandling.

För både CHAARTED och STAMPEDE gäller att sekundära effektmått som tid till skelettrelaterade händelser, tid till nästa behandling mm var bättre i kombinationsarmen. Biverkningar av docetaxel var de väntade, dock i något högre utsträckning jämfört med tidigare studier. Mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av toxicitet. Den patientrapporterade livskvaliteten i kombinationsarmen var något lägre under den period när cytostatikan gavs men återgick sedan vid ett år till samma nivå som för kontrollarmen.

En tidigare mindre studie, GETUG-15, hade inte kunnat påvisa någon överlevnadsvinst men när det gjordes en metaanalys av de här studierna[4] tillsammans med totalt nära 3 000 randomiserade män kunde vi se att tillägget av docetaxel förbättrade överlevnaden och i absoluta tal var det en nio-procentig vinst vid fyra års uppföljning.

Även förstärkt hormonell behandling har prövats för patientgruppen med metastaser vid diagnos. Hittills är abiraterone godkänt på indikationen genom två studier med liknande upplägg. Den första är Latitude[5] som adderat abiraterone och prednisolon till standard kastrationsbehandling.

Behandlingen gavs kontinuerligt till progress. Inga patienter med tidigare primärbehandling togs med i studien och de skulle också ha minst två av tre högrisk-kriterier. Som riskkriterier räknades mer än tre skelettmetastaser, visceral metastasering och Gleason ≥8. Vid den första interrimsanalysen som visade på tydlig fördel för kombinationen tilläts patienterna att gå över och få kombinationsbehandlingen och vid den finala analysen kunde man visa på 16,8 månaders överlevnadsvinst. Även STAMPEDE-studien har redovisat en behandlingsarm med abiraterone + prednisolon[6]

utöver kastration. Resultaten är mycket lika de som presenterades från LATITUDE. Vid tre år finns en total överlevnadsskillnad på sju procent mellan armarna. Vid subgruppsanalyser kan man inte visa att det finns någon skillnad, alla har vinst av tilläggsbehandlingen oberoende av ålder, utbredning av metastasering mm.

OLIKA VERKNINGSMEKANISMER

I medeltal stod patienter med metastatisk sjukdom på tilläggsbehandlingen i 24–33,2 månader, (LATITUDE respektive STAMPEDE). De biverkningar som rapporteras från de två studierna skiljer sig inte från tidigare studier med abiraterone, vanligt var hypertoni, hypokalemi och påverkan på transaminaser. Värt att notera är att i båda studierna använde man sig av en lägre dos prednisolon, 5 mg dagligen, jämfört med det som tidigare varit standard i kombination med Abiraterone, 10 mg.

Då det nu finns två godkända läkemedel med tydlig överlevnadsvinst men med två olika verkningsmekanismer och administreringssätt uppkommer frågan, vilket ska man välja? De hasardkvoter som presenterats för de olika studierna visar på en större effekt för abirateron men det kan vara vanskligt att bara ta hänsyn till det då patienterna som inkluderats i studierna kommer från delvis lite olika tidsperioder och inte har haft tillgång till salvageterapier i samma omfattning beroende på när andra läkemedel godkänts. Det enda direkt jämförande data som finns kan ge lite ledning. Det handlar om ett mindre antal patienter (566 personer) från STAMPEDE-studien där patienter under en tidsperiod kunde randomiseras till antingen armen med docetaxel eller abiraterone[7]. Vid denna direkta jämförelse kunde man se att endpoints som mest påverkades av PSA-progress utföll till fördel för abiraterone medan cancerspecifik överlevnad och totalöverlevnad inte visade någon skillnad. Omfattningen av grad 3–5 biverkningar var densamma för båda behandlingarna men typen av biverkningar följde respektive läkemedels förväntade profil.

I de här studierna har medelåldern varit relativt låg, 64–67, och de män som inkluderats har varit relativt friska såsom det ofta är i studier. Detta bör man ha med sig när man värderar män för denna behandling. Det nationella vårdprogrammet för prostatacancer rekommenderar att patienter med metastaser vid diagnos ska värderas för kemoterapi i första hand och om de inte bedöms tåla den behandlingen i andra hand för abiraterone. Skillnaden i rekommendation föreligger inte utifrån överlevnadsdata, som är tämligen jämförbara utan beror på den ekonomiska bedömningen som TLV gjort. Kostnadsskillnaden för sex kurer med docetaxel jämfört med två till nästan tre år med abiraterone är ännu för stor.

FLER HORMONELLA PREPARAT

Två ytterligare nya hormonella preparat har prövats vid hormonkänslig nydiagnostiserad prostatacancer, apalutamid och enzalutamid. Apalutamid i TITAN-studien och enzalutamid i två studier, kallade ARCHES och ENZAMET.

TITAN-studien[8] randomiserade drygt 1 000 patienter mellan enbart kastrationsbehandling och med tillägg av apalutamid till kastration. 11 procent av männen hade fått tidigare behandling med docetaxel och det var tillåtet att inkludera män med tidigare kurativ behandling. Vid den första interrimsanalysen för överlevnad vid 22,7 månaders medianuppföljning var skillnaden både i radiologisk progressionsfri överlevnad och total överlevnad till fördel för apalutamid och studien avblindades. Patienterna i kontrollarmen tilläts gå över till aktiv behandling. Inte i någon av armarna var medianöverlevnad uppnådd men skillnaden i total överlevnad vid 24 månader är 8,9 procent. Biverkningar var de som tidigare rapporterats för apalutamid och livskvaliteten var inte signifikant skild mellan grupperna.

I ARCHES[9] randomiserades män 1:1 mellan armarna och det primära utfallsmåttet var radiografisk progress, analyserat med central granskning. Den första analysen gjordes vid en medianuppföljning på 14,4 månader och kunde då visa ett hasardmått på 0,39 för radiografisk progress i kombinationsarmen. I alla prespecificerade subgrupper var effekten på samma nivå. Särskilt att notera att hög eller låg tumörbörda eller tidigare användande av docetaxel, vilket cirka 18 procent hade fått, inte gjorde någon skillnad. I median stod patienterna på behandling med enzalutamid i 12,8 månader. Uppföljningen var alltför kort för att kunna besvara det sekundära måttet total överlevnad.

LÄNGRE MEDIANUPPFÖLJNINGSTID

ENZAMET[10] skiljer sig lite från de övriga studierna genom att patienterna utöver kastration fick antingen enzalutamid i experimentarmen eller en standard icke-steroid antiandrogen i kontrollarmen. Andelen patienter med planerad docetaxel-behandling var också hög, för hela studiepopulationen 45 procent och för gruppen med hög tumörbörda 61 procent. Den här studien har en längre medianuppföljningstid, 34 månader. Den längre tiden gör att totalöverlevnad kan analyseras och vid tre år finns en skillnad på 8 procent mellan grupperna, 80 procent lever i enzalutamid-armen jämfört med 72 procent i standardarmen, hasardkvoten var 0,67. Subgruppsanalyser för överlevnad har ännu lite för få händelser för att säkert kunna visa på skillnader. Intressant är dock att det inte verkar finnas någon säker överlevnadsvinst för patienterna som fick docetaxel. De hade också generellt mer biverkningar i form av bland annat neuropatier jämfört med de i gruppen som fick docetaxel och standard antiandrogen.

LOKAL STRÅLBEHANDLING

Att lägga till strålbehandling till hormonell behandling för lokalt avancerad sjukdom är sedan SPCG-7-studien presenterades, standardbehandling. Retrospektiva genomgångar har kunnat visa att det kan finnas en vinst att behandla primärtumören även vid metastaserad sjukdom. Den nederländska studien HORRAD[11] randomiserade 432 patienter till antingen enbart kastration eller kastration och lokal strålbehandling. Patienterna hade skelettmetastasering, de var utredda med endast skelettscintigrafi och hade ett PSA över 20. De fick strålbehandling med en av två fraktioneringar, 70Gy/35 fraktioner eller 57,76Gy/19 fraktioner. Studien kunde inte visa någon skillnad i total överlevnad för

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)

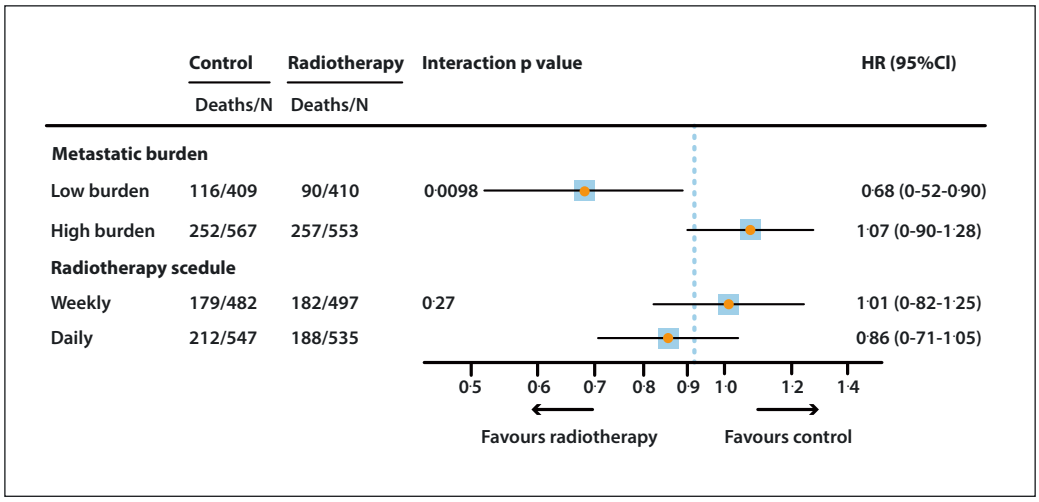
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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.

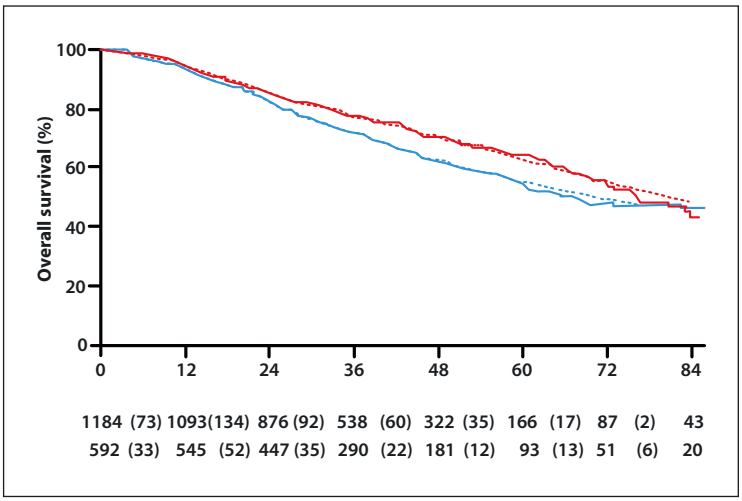
SE-VNCCLL-190024 v1.0 2019

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter



Parker et al. STAMPEDE-studien med tillägg av strålbehandling till standardterapi. Prespecificerade subgruppsanalyser.



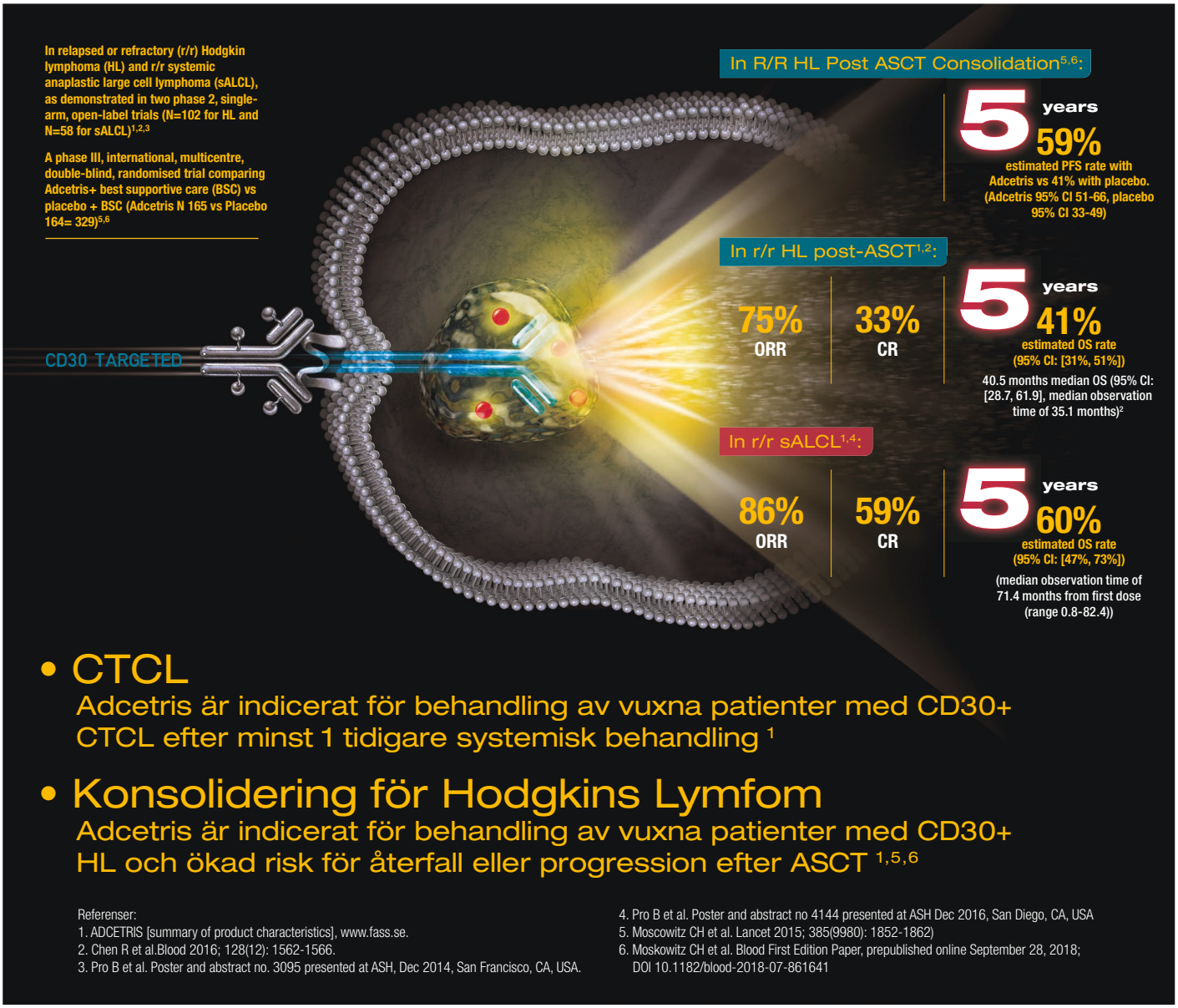
James et al. Overall survival i STAMPEDE för jämförelsen standardbehandling mot tillägg av docetaxel.

hela gruppen, 45 månader hos de som fått strålbehandling mot 43 månader i kontrollgruppen. Vid analys av subgrupper kunde man dock se en trend för gruppen med mindre än fem metastaser, till längre överlevnad.

STAMPEDE har i arm H värderat tillägg av lokal strålbehandling . Den har då givits antingen som 55 Gy/19 fraktioner eller 36Gy/6fraktioner (1g/vecka). Prövarna var tvungna att före randomisering välja vilken fraktionering de skulle ge patienterna om de blev allokerade till strålbehandlingsgruppen. 18 procent av patienterna som inkluderades hade fått docetaxel. De hade prespecificerat grupper med låg respektive hög metastasvolym, definitionen de använde var samma som i CHAARTED-studien. Här var patienterna utredda med både skelettscintigrafi och CT. För hela studiepopulationen kunde man inte påvisa någon vinst med lokal strålbehandling men för gruppen med låg metastasbörda fanns en absolut vinst vid tre år på åtta procent. Man kunde inte visa någon statistiskt säker skillnad mellan de olika fraktioneringarna. Det var en låg förekomst av både akuta (fem procent) och sena (fyra procent) grad 3–4 biverkningar. Då var ändå cirka 90 procent av patienterna i studien lokalt avancerade med T3-T4-stadium vilket indikerar ett mer omfattande lokalt strålfält. Utifrån detta föreslås i senaste version av vårt nationella vårdprogram att lokal strålbehandling ska övervägas för patienter med begränsad metastasering som inte har någon kontraindikation mot strålbehandling.

Ytterligare studier är på gång som värderar kombinationsbehandling och tillägg av behandling mot primärtumören. PEACE-1 är en fyrarmad studie som först randomiserar mellan kastration med docetaxel mot kastration, docetaxel och abiraterone och sedan värderar tillägg av strålbehandling mot prostatan. Att notera är att den stråldos som ges i PEACE-1 är närmast att betrakta som en kurativ dos, 74Gy/35 fraktioner. I ARASENS-studien får patienterna kastrationsbehandling och docetaxel och antingen darolutamid eller placebo. STAMPEDE-studien har ytterligare tre armar under prövning, standardterapi i kombination med antingen abiraterone + enzalutamid, metformin eller transdermalt östrogen.

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)

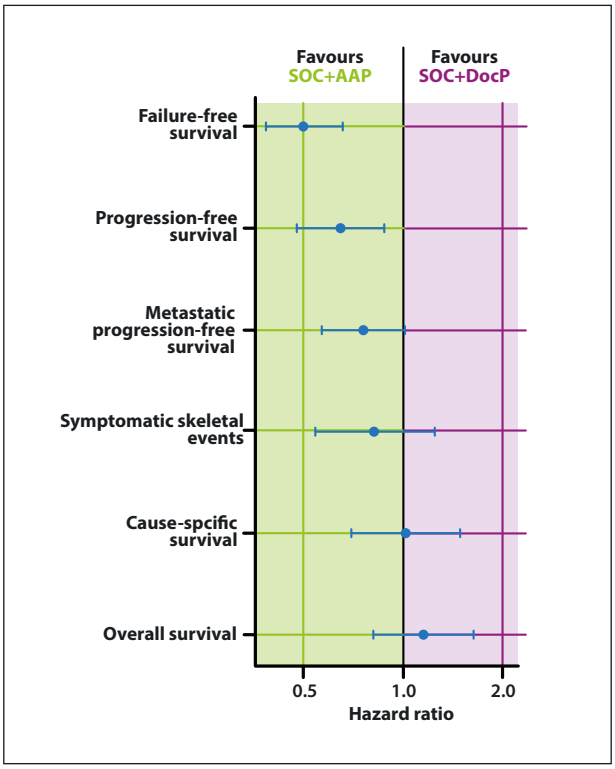
Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

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

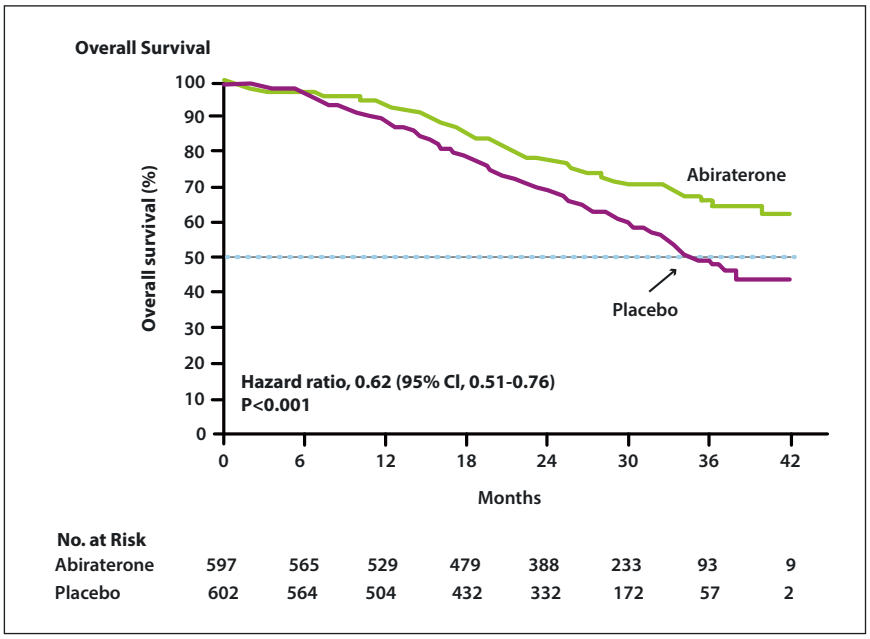


Sydes et al. STAMPEDE, jämförelse mellan de patienter som direkt randomiserades mellan docetaxel och abiraterone som tillägg till kastration.

nell behandling. Mer studieresultat får inväntas. Inväntas gör också studier som värderar kirurgisk intervention mot primärtumören vid metastaserad sjukdom. Tyvärr stängdes den tyska största pågående studien efter att data från STAMPEDE publicerats så ett säkert svar kan nog dröja.

För att ytterligare komplicera bilden har alla de ovan nämnda studierna använt konventionell radiologi, datortomografi och skelettscint för att värdera metastasbördan. Nyare imaging som PSMA-PET-CT har möjligheten att hitta fler metastaser och skulle därmed flytta patienter som vi idag skulle klassificera som lågvolym till högvolym, så kallad stage migration. Det gör att de data vi känner idag kanske inte riktigt gäller för patienter som är utredda med PET. Det kan också öppna nya möjligheter för metastasinriktad terapi, till exempel stereotaktisk strålbehandling mot enstaka skelettmetastaser eller kirurgi av lymfkörtelmetastaser. Ett område som är föremål för flera kliniska studier, men det är inte denna artikels område.

Sammanfattningsvis har mycket positivt hänt för den här patientgruppen som påverkat överlevnaden för våra patienter. Det ställer också högre krav på oss i vården att se till att samarbetet mellan urologi och onkologi fungerar bra då patienterna har tydligt behov av båda professionerna.



Fizazi et al. LATITUDE-studien. Överlevnadsvinsten med tillägget av abiraterone.

INVÄNTAR STUDIERESULTAT

TLV har inte en färdig hälsoekonomisk värdering för apalutamid och enzalutamid som tillägg till kastration i skrivande stund och därför kan de inte rekommenderas. Med lite längre uppföljning och mer solida överlevnadsdata är det mycket sannolikt att de hamnar på jämförbar rekommendation. Utifrån de data som finns kan vi inte rekommendera kombinationen docetaxel tillsammans med någon hormo-

REFERENSER

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

2. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018;36(11):1080-7.

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

4. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 2016;17(2):243-56.

5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-60.

6. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-51.

7. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol. 2018;29(5):1235-48.

8. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381(1):13-24.

9. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-86.

10. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381(2):121-31.

11. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. 2019;75(3):410-8.

12. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162):2353-66.

CAMILLA THELLENBERG KARLSSON, ÖVERLÄKARE VID NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, CAMILLA.THELLENBERG@UMU.SE

Instruktionsfilmer
inom **ONKOLOGI**

– för dig och dina patienter

Även som APP

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

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

En utpräglad och åtminstone förr lite otålig tävlingsmänniska som under sin långa och framgångsrika forskarkarriär inte bara har fått otaliga anslag och utmärkelser utan även många fiender. Det extrema mediedrev med starka inslag av personförföljelse som professor Jan-Åke Gustafsson, en av världens främsta hormonforskare, utsattes för 2006 fick honom att lämna Sverige och flytta till Texas. För gott.

Trots att denne nyblivne Jubileumsdoktor (KI:s doktorspromotion i november 2019) har bott och arbetat i Houston, USA, länge nu är hans genuina stockholmska intakt och han har inte släppt taget helt om sitt kära Novum i Flemingsberg – en idag blomstrande, livaktig och internationell forskningspark som han var ytterst delaktig i att bygga upp för några decennier sedan. Mer om detta senare.

Innan vi träffas i hans arbetsrum på hypermoderna Neo som det heter idag noterar vi att det finns en föreläsningssal som är döpt efter honom. En staty hade inte känts fel heller, för utan Jan-Åke Gustafssons outtröttliga engagemang hade denna del runt dåvarande Huddinge sjukhus, nu Karolinska Universitetssjukhuset, kanske fortfarande bara varit ett livlöst, öststatsinspirerat betongkluster. Idag kryllar det av studenter från hela världen som bland annat pluggar på Södertörns högskola, här ligger KTH:s skola för Teknik och Hälsa; Röda Korsets högskola samt en rad olika KS- och KI-verksamheter, caféerna är många och trendiga och det ligger en rad företag utspridda i området.

Det hela har med andra ord blivit precis så som professor Gustafsson en gång tänkte sig, men det vore fel att påstå att vägen hit varit helt spikrak för denne världsberömde, vittbereste forskare som byggt upp en rad internationella forskningssamarbeten, och som till sist kanske blev lite för stor för Sverige.

Att säga att 76-årige Jan-Åke Gustafsson, född i centrala Stockholm, uppvuxen i Vällingby och Täby, har haft lite bråttom i livet är ett understatement.

VILL SE SNABBA RESULTAT

– Ja, jag måste nog tillstå att en av mina sämsta egenskaper är bristande tålamod. Jag har alltid velat se resultat så snabbt som möjligt, men med åren har jag lärt mig att bli mer tålmodig.

Som ung student var det verkligen snabba resultat som gällde. Han disputerade redan 1968, endast 25 år gammal, men hade otippat nog från början tänkt sig att bli präst.

– Ja, som barn var jag mycket intresserad av religiösa saker. Konfirmationsprästen imponerade på mig och jag gillade att hålla egna predikningar hemma. Men att läsa latin tyckte jag var rik-

Jan-Åke Gustafsson 15 år efter mediedrevet:

”Mest nöjd med att ha handlett 150 doktorander till disputation”

Numera kommer professor Jan-Åke Gustafsson bara hem till Sverige några gånger per år. Sedan tio år har han sin huvudsakliga bas i Houston, Texas.

Jan-Åke Gustafsson har gjort det mesta i livet i rekordfart, bland annat disputerade han redan som 25-åring.

tigt trist så när det blev dags för realexamen hade jag bestämt mig för att satsa på att bli läkare, säger han och berättar att pappa var kriminalkommissarie på narkotikaroteln i Stockholm.

Det kan tyckas som om äpplet har fallit ganska långt från trädet här, men att lösa brott och att forska har onekligen sina likheter. Båda handlar ju om problemlösning, att hitta förklaringar.

Med stora A i alla ämnen, förutom musik, teckning och gymnastik, kunde Jan-Åke välja vad han ville läsa på KI, där han började 1962.

– Jag gjorde militärtjänstgöringen som läkare men insåg tidigt, efter att ha flörtat lite med medicin, att jag inte ville arbeta kliniskt. Jag tyckte kemi var mer intressant och började forska om steroider och tarmflora parallellt med studierna på KI.

– Trots att jag aldrig har arbetat kliniskt har jag alltid haft patientperspektivet som ledstjärna i min forskning. Att veta att det man gör är nyttigt för patienterna är det som ger stimulans i forskningsarbetet.

UPPSKATTAD FORSKNINGSLEDARE

– En annan viktig drivkraft för mig har varit – och är fortfarande – att arbeta med doktorander, att involvera och inspirera dem. Jag har haft omkring 150 doktorander hittills och ungefär lika många gästforskare. Att bygga upp ett fungerande lagarbete, att se till att

forskningen går bra, är väldigt givande och jag tror att jag anses vara en stimulerande gruppledare, säger han lite anspråkslöst.

De som känner honom vet att han alltid varit en mycket populär och erkänt entusiasmerande forskningsledare med stor talang för att få omfattande anslag.

Han blev klar medicine doktor 1971, fick en vikarierande professur 1976 och blev professor i medicinsk näringslära 1979.

– Det var få som sökte den tjänsten och med lite ansträngning gick det ju att koppla min forskning till nutrition.

Några år senare stiftade han sin första bekantskap med de södra delarna av Stockholmsregionen. En erfarenhet som tog fram en entusiastisk nybyggaranda hos honom.

– Vi var lite trångbodda på Kemicum och flyttade därför till Huddinge sjukhus 1981. Här fanns det inte ens en pendeltågsstation på den tiden men det fanns gott om lokaler och här började vi i samarbete med landstinget, det lokala näringslivet och tre forskningsstiftelser som jag var VD för, att bygga upp ett centrum för bioteknik – Novum Forskningspark.

Under många år kämpade han hårt för att södra Stockholm skulle bli en självklar etableringsregion, att alla stora satsningar inom den medicinska forskningen inte bara skulle hamna på den norra sidan. Han hade långt gående planer på att bygga Novum Bio City, en betydligt större forskningspark, med plats för både akademi och företagande. Riktigt så blev det inte, konflikterna mellan bland annat KI Nord och KI Syd och hans hårt kritiserade maktposition i forskningsstiftelserna skapade grus i maskineriet.

KONTROVERSIELLT PÅ 80-TALET

Det som är en självklarhet idag, att koppla ihop forskning och näringsliv, var alldeles nytt och kontroversiellt på 80-talet men Jan-Åke Gustafsson, som hade sett kopplingen mellan akademi och läkemedelsindustrin i USA, såg tidigt potentialen i sådana samarbeten och startade bland annat forskningsföretaget Karo Bio på Novum 1987. Han blev länge kritiserad och misstänkliggjord för sin hållning. Att vara före sin tid är aldrig lätt.

”Trots att jag aldrig har arbetat kliniskt har jag alltid haft patientperspektivet som ledstjärna i min forskning. Att veta att det man gör är nyttigt för patienterna är det som ger stimulans i forskningsarbetet.

Fram till mitten av 2005 ägnade han sig främst åt att forska inom nukleära receptorer, framförallt om den sensationella upptäckt hans forskargrupp gjorde redan 1996.

– Vi såg att det fanns en helt ny östrogenreceptor, ER Beta. Tidigare hade man trott att det bara fanns en receptor i cellernas kärna för östrogen, ER Alfa. Idag vet vi att samspelet mellan dessa två receptorer, som fungerar lite som yin och yang, kan ha stor betydelse för olika sjukdomsprocesser i kroppen, förklarar han.

– Att vi kunde påvisa att denna receptor binder till DNA är något av det mest spännande som har hänt i mitt forskarliv. Det var ett stort genombrott. Sedan dess har vi hittat många fler nukleära receptorer men ER Beta var den första upptäckten.

– Ja, det var ett spännande, banbrytande toxikologiskt forskningsprojekt som har spridit kunskap och gjort nytta.

Hans forskargrupper har också varit mycket aktiva när det gäller en annan nukleär receptor, den så kallade Lever X-receptorn som finns i immunsystemet och bland annat reglerar kolesterolomsättningen i kroppen.

– Idag arbetar vi med LXR Beta där vi undersöker denna receptors funktion i hjärnan och vi kämpar också med att övertyga urologer om att ER Beta kan ha en viktig roll vid prostatacancer. Men det har gått lite trögt att få ut denna kunskap i klinisk praxis, säger Jan-Åke, som har grundat Center of Nuclear Receptors and Cell Signaling vid University of Houston, där han innehar Robert A Welchs professur i biologi och biokemi. Utöver en mängd andra

– När det gäller ER Beta, ibland kallad den ”goda” östrogenreceptorn, har man kunnat se att behandling med ER Beta-agonister tycks kunna ha ett samband med minskad cancerutveckling, tillägger han.

Under några år i början av 2000-talet var Jan-Åke Gustafsson koordinator för en stor internationell studie om hormonstörande ämnen i miljön – det uppmärksammade EU-projektet CASCADE vars resultat bland annat ledde till förbud mot vissa plaster, till exempel Bisfenol A, i nappflaskor.

hedersutmärkelser är han sedan länge medlem i den amerikanska vetenskapsakademin.

JAGADES AV JOURNALISTER

När han flyttade till USA 2009 fick han med sig tio trogna medarbetare.

– Jag trivs bra, det är en mycket trevlig atmosfär och det är betydligt lättare att få anslag än i Sverige.

Under åren 2005 och 2006 var han personligen föremål för närmare 30 artiklar i Dagens Nyheter där han beskylldes för allt från korruption, otillåten representation, slöseri med skattemedel till allmänt fifflande och maktmissbruk. Hela kampanjen, som ledde till en förundersökning hos Åklagarmyndigheten, hade starka inslag av personförföljelse och journalisterna drog sig inte för att dra in hans privatliv i artiklarna. En smutskastning som än idag är ganska unik i svensk press.

– Jag vill inte prata så mycket om denna jobbiga tid nu, men trots att jag blev juridiskt friad på alla punkter – jag har alltså bevisligen inte gjort mig skyldig till någon brottslighet överhuvudtaget – har jag aldrig fått upprättelse eller en ursäkt från Dagens Nyheter. Och jag fick tyvärr inte något vidare starkt stöd från mina kollegor heller.

– Mitt förtroende för KI var helt kört i botten då jag inte längre fick vara prefekt på grund av dessa påstådda, helt felaktiga anklagelser.

– Allt detta bidrog förstås till mitt beslut att flytta till USA, tillägger han lågmält.

Idag jobbar Jan-Åke Gustafsson inte riktigt lika mycket längre och han har dragit ned på resandet. Som den pensionär han ju faktiskt är, åtminstone på pappret, händer det att han ibland roar sig med att titta på gäss och andra fåglar i parkerna i Houston.

Några gånger per år besöker han Sverige där hans son är bosatt och han leder en liten forskargrupp på Neo.

I höstas blev han utnämnd till Jubileumsdoktor på KI. Betyder det att allt gammalt groll nu är glömt?

– Nja, det är fortfarande lite smolk i glädjebägaren men det mesta har ju bleknat numera.

När vi skiljs åt utanför Neo, mitt ute i det dynamiska folklivet, medger han att han är rätt så nöjd med hur detta område har utvecklats på bara tre decennier.

– Jo, på det hela taget har jag nog anledning att känna mig nöjd med det jag har åstadkommit i livet. Jag har gjort bra ifrån mig inom forskningen och är framförallt glad över att ha handlett så många fram till disputation.

EVELYN PESIKAN
FOTO: BOSSE JOHANSSON

Han har gjort mer än de flesta för att göra Flemingsberg till ett ytterst dynamiskt område och har nu fått en föreläsningssal uppkallad efter sig.

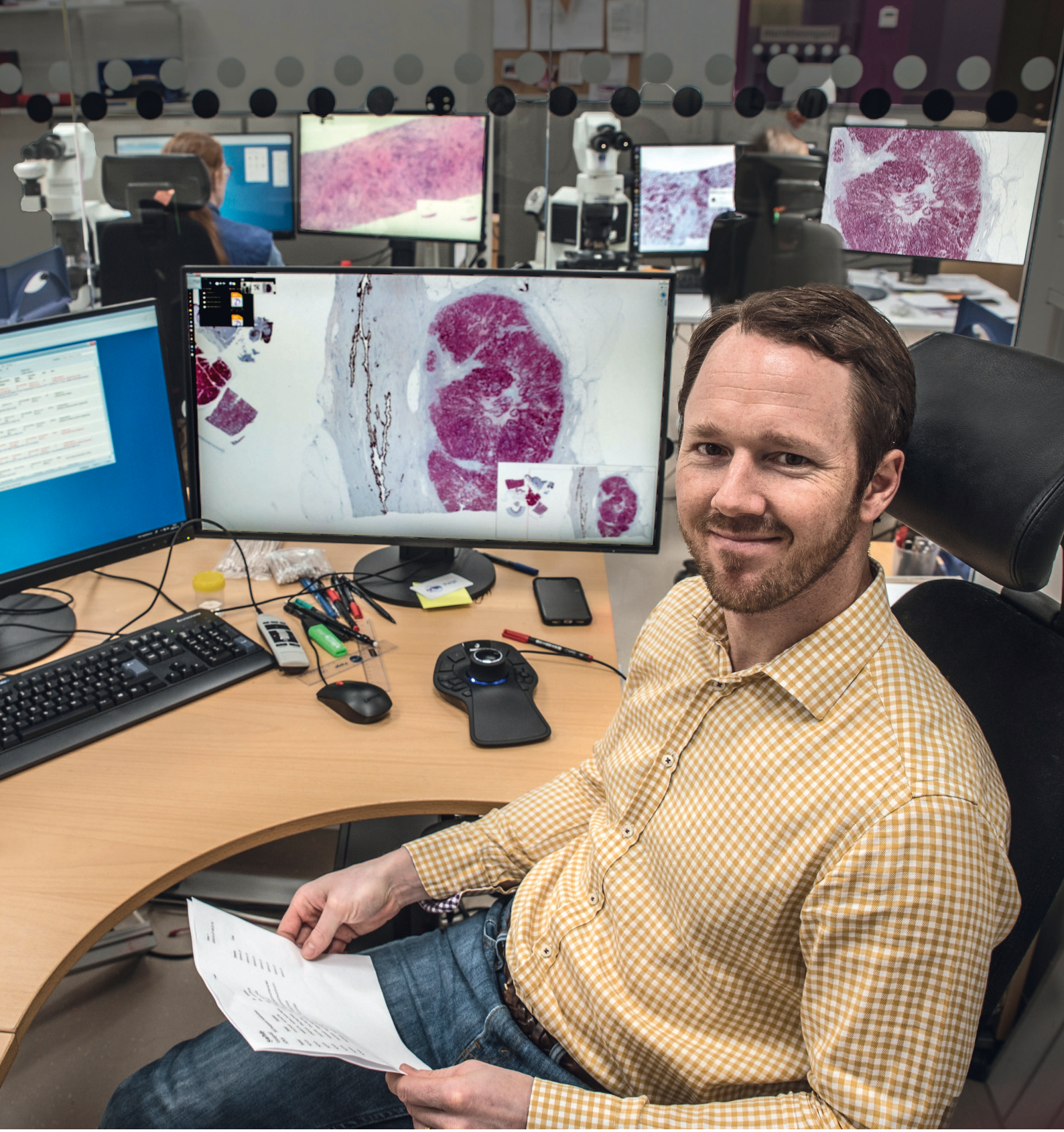
Numera kan även metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) behandlas med en form av immunterapi som hämmar samspelet mellan receptorn för programmerad celldöd 1, PD1, och liganden PD-L1. Men det är bara de kvinnor med TNBC vars tumörer har ett överuttryck av PD-L1 som har nytta av denna terapi, och därför utförs så kallad PD-L1-testning före behandlingsstart.

– Det har visat sig att olika tester för mätning av PD-L1-uttrycket vid trippelnegativ bröstcancer ger varierande resultat, och därför är det viktigt att det mest tillförlitliga och hittills enda godkända testet används, anser Johan Hartman, docent i patologi vid Karolinska Institutet och Sara Margolin, onkolog och överläkare vid Bröstcentrum, båda verksamma vid Södersjukhuset i Stockholm.

Den form av immunterapi som kallas checkpointhämning, och som år 2018 belönades med Nobelpriset i medicin, används numera som behandling mot flera olika cancerformer, exempelvis malignt melanom, lungcancer, Hodgkins lymfom och cancer i urinvägarna. Principiell verkningsmekanism för dessa läkemedel är att de hjälper immunförsvaret att ”lätta på bromsen” så att cancercellerna får svårare att klara sig ifrån den immunologiska attacken.

PD1-hämmare och PD-L1-hämmare är två typer av checkpointhämmare som har visat sig effektiva även mot

Trippelnegativ bröstcancer: **Bristande överensstämmelse** checkpointhämning



”För närvarande är VENTANA SP142 det PD-L1-test som bäst sållar fram de patienter med avancerad trippelnegativ bröstcancer som kan ha nytta av behandling med atezolizumab som tillägg till paklitaxel”, säger Johan Hartman.

mellan olika **PD-L1-tester** inför

"Det är mycket glädjande att vi nu har fått ett läkemedel som visat sig ha goda effekter hos patienter med PD-L1-positiv metastaserad trippelnegativ bröstcancer", säger Sara Margolin.

trippelnegativ bröstcancer, TNBC, som är den aggressivaste och mest svårbehandlade formen av bröstcancer. Läkemedlen hämmar interaktionen mellan receptorn PD1 och liganden PD-L1, vilket bland annat ökar T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion så att T-cellerna mer effektivt kan angripa tumörcellerna.

Nyligen presenterades resultaten från den randomiserade fas III-studien KEYNOTE-522[1], som visade att tillägg med PD1-hämmaren pembrolizumab till sedvanlig neoadjuvant och adjuvant behandling ledde till förbättrad patologisk komplett respons (pCR) för kvinnor med tidigare obehandlad, icke metastaserad, TNBC. Efter en medianuppföljningstid på 15,5 månader hade 64,8 procent av de kvinnor som fått tillägg med pembrolizumab uppnått pCR, jämfört med 51,2 procent av de som istället hade fått placebo. Det fanns dock inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de kvinnor som var PD-L1-positiva (det vill säga hade överuttryck av liganden PD-L1) och de som var PD-L1-negativa.

FÖRSTA GODKÄNDA IMMUNTERAPIN

År 2018 publicerades den randomiserade fas III-studien IMpassion130[2], där man för första gången visade att immunterapi har positiva effekter mot lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer. Sammanlagt ran-

domiserades 902 kvinnor med tidigare obehandlad metastaserad TNBC till att få antingen PD-L1-hämmaren atezolizumab (som är en monoklonal antikropp) plus nab-paklitaxel eller placebo plus nab-paklitaxel (nab står för nanoparticle albumin-bound, en speciell beredningsform av paklitaxel som bland annat minskar behovet av kortisonbehandling under cytostatikaterapin).

I denna studie sågs inga statistiskt säkerställda förbättringar med atezolizumab för de kvinnor som var PD-L1-negativa, men däremot för de som var PD-L1-positiva. Bland de sistnämnda blev den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) 7,5 månader för de som fick atezolizumab plus nab-paklitaxel jämfört med 5,0 månader för de som fick placebo plus nab-paklitexel. Motsvarande siffror för total överlevnad (median-OS) var 25 månader respektive 15,5 månader.

Fördelarna med atezolizumab för kvinnorna med PD-L1-positiva tumörer visade sig i en senare uppföljning[3] även kvarstå på längre sikt. Tvåårsöverlevnaden för de som fått atezolizumab plus nab-paklitaxel var då 51 procent, jämfört med 37 procent för de som fått placebo plus nab-paklitaxel. De positiva resultaten ledde till att USA:s läkemedelsmyndighet och europeiska EMA år 2019 godkände denna behandlingskombination mot TNBC.

Enligt FASS-texten är atezolizumab ”i kombination med nab-paklitaxel indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom”. NT-rådet bedömer dock i sitt yttrande att effekterna av nab-paklitaxel och vanligt paklitaxel är likvärdiga, och eftersom det förstnämnda är dyrare rekommenderar man regionerna att istället använda kombinationen atezolizumab och paklitaxel. Man räknar med att mellan 100 och 200 kvinnor i Sverige varje år kan bli aktuella för terapin.

> ***De kvinnor som drabbas av trippelnegativ bröstcancer har länge varit en eftersatt grupp där det hittills har saknats effektiva riktade läkemedel.***

– De kvinnor som drabbas av trippelnegativ bröstcancer har länge varit en eftersatt grupp där det hittills har saknats effektiva riktade läkemedel, kommenterar Sara Margolin, överläkare vid Bröstcentrum, Södersjukhuset i Stockholm. Det är därför mycket glädjande och efterlängtat att vi nu har fått en immunterapeutisk behandling som visat sig ha goda effekter hos patienter med PD-L1-positiv avancerad TNBC. Det är dock viktigt att vi använder läkemedlet till de kvinnor som förväntas ha god effekt av det och att vi undviker såväl över- som underbehandling.

VARIERANDE RESULTAT

Vid PD-L1-testning mäts alltså nivåerna av programmed death ligand 1, det vill säga den molekyl som binder till receptorn för programmerad celldöd 1, PD1.

– PD-L1:s normala funktion är bland annat att motverka cytotoxiska T-cells-reaktioner och därmed förhindra autoimmuna reaktioner som exempelvis kan resultera i kroniskt inflammatoriska sjukdomar, säger Johan Hartman, patolog vid Södersjukhuset och docent vid institutionen för

onkologi-patologi, Karolinska Institutet. Vid cancersjukdomar uttrycks PD-L1 både på tumörcellerna och på tumörinfiltrerande immunceller, och genom att trycka ner T-cellsaktiviteten hjälper PD-L1 cancercellerna att smita undan immunförsvaret.

– De olika PD-L1-tester som finns mäter PD-L1-uttrycket antingen i tumörcellerna eller i immuncellerna, eller i både tumör- och immuncellerna, fortsätter Johan Hartman. I fas III-studien IMpassion130, som låg till grund för godkännandet av kombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel mot avancerad trippelnegativ bröstcancer, utvärderades PD-L1-uttrycket med metoden VENTANA PD-L1 SP142 IHC assay. Denna teknik, som mäter PD-L1-uttrycket i tumörinfiltrerande immunceller, har validerats kliniskt och godkänts av FDA för att identifiera de patienter som kan ha nytta av behandlingskombinationen.

Det har visat sig att olika kommersiella tester för att mäta PD-L1-uttrycket vid trippelnegativ bröstcancer ger varierande resultat. I en uppföljningsstudie[4] av IMpassion130 jämfördes överensstämmelsen mellan VENTANA SP142 och två andra PD-L1 IHC-assays, Daco 22C3 och VENTANA SP263, som är godkända för mätning av PD-L1-uttrycket vid andra indikationer än trippelnegativ bröstcancer. I studien analyserades prover från 614 kvinnor, cirka två tredjedelar av de som ingick i IMpassion130.

Med VENTANA SP142, den assay som användes i IMpassion130-studien, detekterades 46 procent av dessa kvinnor som PD-L1-positiva (PD-L1-uttryck ≥ 1 procent). Men med VENTANA SP263 blev 75 procent och med Daco 22C3 hela 81 procent PD-L1-positiva. Överensstämmelsen mellan VENTANA SP142 och VENTANA SP263 blev 69 procent och mellan VENTANA SP142 och Daco 22C3 bara 64 procent.

I samarbetsprojektet Blueprint försöker olika läkemedelsbolag tillsammans med akademiska forskare utveckla standardprocedurer för att harmonisera PD-L1-testningen", säger Johan Hartman.

> ***De varierande mätresultaten och den bristande överensstämmelsen mellan de olika testerna kan också få konsekvenser för progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).***

KONSEKVENSER FÖR ÖVERLEVNADSSIFFROR

De varierande mätresultaten och den bristande överensstämmelsen mellan de olika testerna kan också få konsekvenser för progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). För de kvinnor som fått tillägg med atezolizumab (istället för placebo) och som hade klassats som PD-L1-positiva med VENTANA SP142 blev den absoluta förlängningen av PFS 4,2 månader, jämfört med 2,1 månader för de som testats positivt med Daco 22C3 och 2,2 månader för de som enligt VENTANA SP263 var PD-L1-positiva. Motsvarande siffror för OS var 9,4 månader, jämfört med 2,4 månader och 3,3 månader. Enligt Johan Hartman är det dock viktigt att poängtera att dessa analyser har utförts retrospektivt och därför bör anses hypotesgrundande.

Uppföljningsstudien till IMpassion130 tydde alltså på att tillägget med atezolizumab gav störst överlevnadsfördelar för de kvinnor som var PD-L1-positiva enligt testet VENTANA SP142, som jämfört med de två andra testerna detekterade betydligt färre tumörer som PD-L1-positiva. Som förväntat sågs inga fördelar gällande PFS och OS för de kvinnor som fick tillägg med atezolizumab och som testades som PD-L1-negativa.

– För närvarande är VENTANA SP142 det PD-L1-test som har högst specificitet och som bäst sållar fram de patienter med avancerad trippelnegativ bröstcancer som kan ha nytta av behandling med atezolizumab som tillägg till paklitaxel, kommenterar Johan Hartman. På vissa ställen i Sverige används dock fortfarande andra PD-L1-tester vid trippelnegativ bröstcancer. Om man använder tester som gör att en del tumörer testas som ”falskt PD-L1-positiva” kan det leda till överbehandling och till att terapikombinationen får sämre effekt än förväntat.

”Eftersom det bara är de kvinnor med metasterande TNBC vars tumörer har överuttryck av PD-L1 som har nytta av tillägg med azetolizmab är det viktigt att vi undviker såväl över- som underbehandling”, säger Sara Margolin.

> ***Den här nya lovande terapikombinationen bör ges till de kvinnor som har en tydlig chans att förbättras av den. Vi vill förstås inte utsätta våra patienter för en onödig behandling, och det är ju inte heller kostnadseffektivt.***

Sara Margolin instämmer:

– Det är rimligt att man använder det test som användes i fas III-studien IMpassion130 och som också visat sig bäst korrelera med nyttan av tillägg med atezolizumab. Den här nya lovande terapikombinationen bör ges till de kvinnor som har en tydlig chans att förbättras av den. Vi vill förstås inte utsätta våra patienter för en onödig behandling, och det är ju inte heller kostnadseffektivt.

Johan Hartman betonar att det pågår flera fas II-studier där man testar nya immunterapeutiska läkemedel mot trippelnegativ bröstcancer, såväl liknande PD1- och PD-L1-hämmare som substanser som påverkar andra signalvägar.

– Det kommer säkert också att utvecklas flera PD-L1-tester; redan finns exempelvis flera assays som är godkända för testning vid lungcancer. Det pågår också ett samarbetsprojekt mellan olika läkemedelsföretag och akademiska forskare, Blueprint, där man försöker finna standardprocedurer för att harmonisera PD-L1-testningen. Man hoppas till exempel så småningom kunna utveckla en enda assay som kan ersätta flera av de antikroppar som används i nuvarande tester, säger Johan Hartman.

REFERENSER:

1. Schmid P, Cortés J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo(pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer. ESMO Congress 2019, abstract LBA8

2. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018; 379(22): 2108-2121

3. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): 1003

4. Rugo HS, Loi S, Adams S et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Post-hoc analyses of Impassion130. ESMO Congress 2019, abstract LBA20

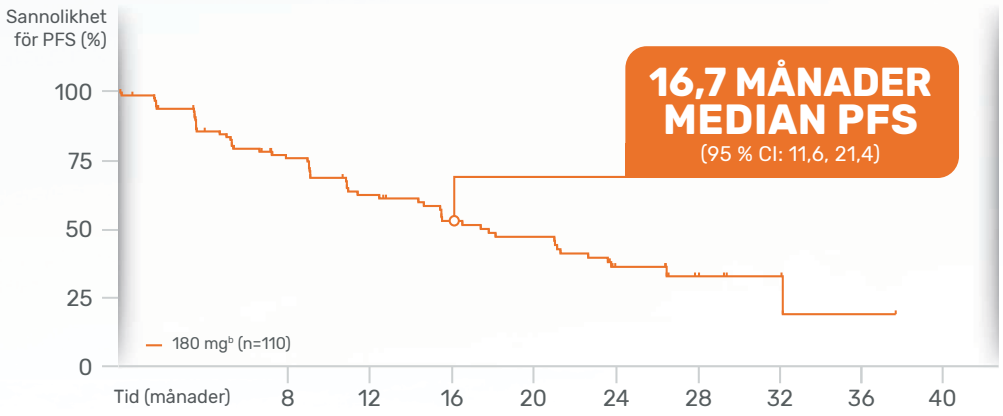
TEXT: **ANDERS NYSTRAND**,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: **BOSSE JOHANSSON**

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

Fetmakirurgi är förknippat med tydligt minskad risk för hudcancer, visar en studie publicerad i JAMA Dermatology. Resultaten beskrivs som en viktig pusselbit som stärker kopplingen mellan viktnedgång och elakartad hudcancer. Det här ger ytterligare evidens för att det finns en koppling mellan fetma och elakartad hudcancer, och att man borde betrakta fetma som en riskfaktor för de här cancerformerna, skriver **Magdalena Taube**, forskare inom molekylär och klinisk medicin vid Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet.

Hudcancer är den cancersjukdom som ökar mest i Sverige enligt Cancerfondsrapporten 2018. Det gäller såväl malignt melanom som skivepitelcancer, de två vanligaste maligna hudcancertyperna. Globalt ser man samma negativa utveckling gällande hudcancer, framförallt i Nordamerika, Europa och Australasien.[1] Trots att 5-årsöverlevnaden idag förbättrats, delvis på grund av införandet av immunterapi, finns det fortfarande ett behov av ökad förståelse för bakomliggande mekanismer och riskfaktorer.

Fetma ökar risken att drabbas av någon eller några av de vanligaste cancerformerna, såsom bröstcancer, levercancer, njurcancer, bukspottkörtelcancer och magsäckscancer.[2,3] Resultat från olika studier tyder på att fetma kan utgöra en riskfaktor för såväl skivepitelcancer som melanom.[4,5] Man har bland annat visat att hög konsumtion av fett kan öka skivepitelcancerrisken, särskilt hos personer med tidigare diagnostiserad hudcancer.[6] Det finns även genetiska kopplingar mellan fetma och hudpigmentering och ett välstuderat exempel utgörs av ärftlig brist på Proopiomelanokortin (POMC) vilket leder till svår fetma och det är vanligt att dessa individer även har rött hår och ljus hy.[7] Möss som genetiskt modifierats för att

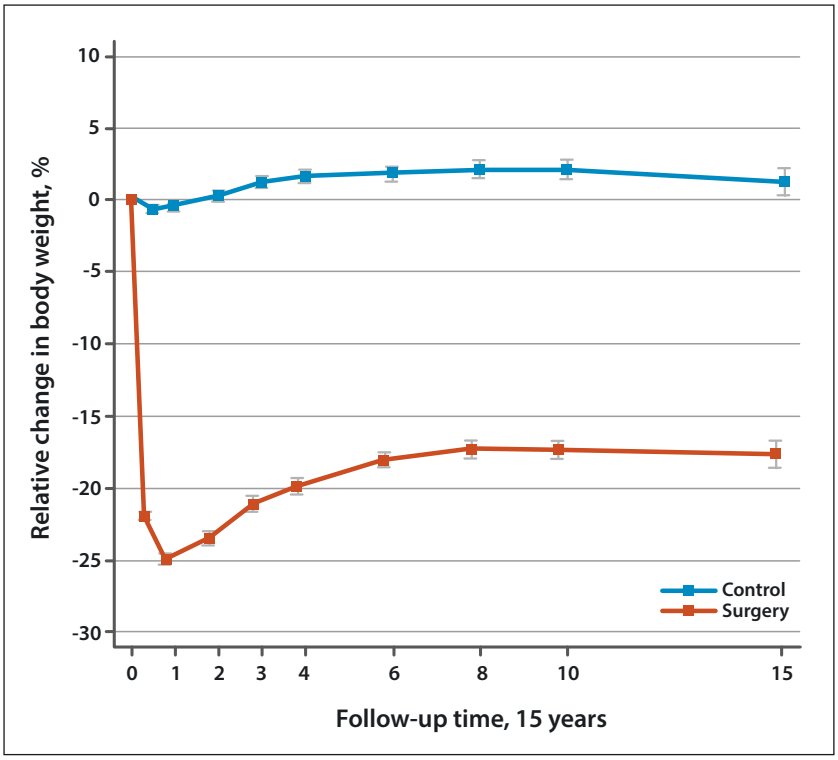
Risk för **malignt melanom** minskar efter **fetmakirurgi**

bli överviktiga, och möss med dietinducerad fetma uppvisar större melanomtumörer och fler av melanommetastaser jämfört med möss med normal kroppsvikt.[8] Fettceller i underhuden utsöndrar hormoner, cytokiner, kemokiner, fria fettsyror och andra lipider och dessa faktorer har föreslagits som mekanismer vilka kan påverka hudtumörtillväxt.[5] Trots att en del studier visar på ett samband mellan fetma och hudcancer så är detta samband fortfarande oklart.[4]

MINSKAR CANCERRISKEN

Bariatrisk kirurgi är den metod som resulterar i den mest omfattande och långsiktiga viktminskningen hos patienter med fetma och leder även till minskad risk för allvarlig sjukdom och dödlighet.[8-10] Bariatrisk kirurgi har även visat sig minska cancerrisken hos patienter med fetma.[11] I en tidigare studie som genomfördes 2009 i Swedish Obese Subjects (SOS) rapporterades att den totala cancerincidensen minskade efter bariatrisk kirurgi.[12] Vid denna tidpunkt var antalet cancerfall för lågt för att kunna göra analyser på specifika cancerformer och det var därmed omöjligt att dra några slutsatser om exempelvis hudcancerrisk. Med en uppföljningstid på 18,1 (median) år i SOS-studien har vi nu ett tillräckligt antal hudcancerfall, och syftet med studien var att undersöka sambandet mellan bariatrisk kirurgi och malign hudcancer inklusive melanom.

SOS-studien är en pågående, prospektiv, matchad interventionsstudie som startades 1987 av professor Lars Sjöström. Studiens huvudsakliga syfte var att studera dödlighet, men även att studera effekterna av viktoperationer på hjärt-kärlsjukdom, diabetes, gallsjukdom, livskvalitet och kostnadseffektivitet.[13] Studien omfattar 4 047 patienter varav 2 007 genomgått en överviktsoperation och 2 040 patienter i en kontrollgrupp som fått konventionell fetmabehandling på vårdcentraler. Grupperna matchades för 18 variabler inklusive kön, ålder, antropometriska mätningar, kardiovaskulära riskfaktorer, psykosociala variabler och personlighetsdrag. Patienter i såväl kirurgi- som kontrollgrupp genomgick en grundläggande undersökning ungefär fyra veckor före interventionsstart. Under hela uppföljningstiden har varje patient genomgått 10 kliniska undersökningar och fyllt i frågeformulär. Centraliserade biokemiska undersökningar har genomförts vid matchningstillfället, den grundläggande undersökningen, och efter 2, 10, 15 och 20 år. Studien leds och koordineras från SOS-sekretariatet, Institutionen för medicin, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet av professor Lena Carlsson Ekander. Alla patienter som är kvar i studien har genomgått 15-årsundersökning och 20-årsundersökningar planeras vara slutförda 2021. Uppföljningsundersökningarna har genomförts på 25 kirurgkliniker och 480 vårdcentraler i Sverige. Uppföljning av patienterna sker även via ett antal svenska register. Detta är världens mest omfattande studie vad gäller långtidseffekter av viktoperation jämfört med konventionell fetmabehandling.



Figur 1. Genomsnittlig procentuell viktförändring under 15 år i kontrollgruppen och kirurgigruppen.

MEDELÅLDERN STRAX UNDER 50

Vid studiestart var medelåldern 47.9 år och BMI var 40.1 i kirurggruppen och 42.4 i kontrollgruppen. Av de 2 007 patienterna i kirurggruppen genomgick 13.2 procent gastric bypass, 18.7 procent gastric banding och 68.1 procent vertical banded gastroplasty. I kirurggruppen var den genomsnittliga viktminskningen 2 år efter kirurgi 28.7 kg. Efter 10 och 15 år var viktminskningen 21.1 kg respektive 21.6 kg i denna grupp (Figur 1, viktkurvor). Viktminskningen i kontrollgruppen var försumbar under hela tidsperioden. Registerdata om cancerincidens, dödsfall och utvandring inhämtades från Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, och Patientregistret hos Socialstyrelsen och befolkningsregistret hos Statistiska centralbyrån.

Under uppföljningsperioden var det 23 individer i kirurgigruppen som utvecklade elakartad hudcancer, det vill säga skivepitelcancer eller malignt melanom. I kontrollgruppen observerades 45 hudcancerfall. I en poolad analys med dessa maligna hudcancerhändelser analyserades incidensgrad, samt riskreduktion med kirurgi i de två grupperna. Incidensgraden för malign hudcancer per 1 000 personår var 1,2 i kontrollgruppen och 0,7 i kirurgigruppen. Risken för hudcancer, justerat för kön, ålder, BMI, rökning och alkoholintag minskade med 41 procent efter operation. Denna riskreduktion var inte as-

socierad med BMI, kroppsvikt, insulinnivåer, blodglukosnivåer, diabetes, systoliskt eller diastoliskt blodtryck, serum triglycerider. Baserat på 29 maligna melanomhändelser i kontrollgruppen och 12 i kirurgigruppen var incidensgraden per 1 000 personår 0,8 och 0,3 i kontroll- respektive kirurgigruppen. När melanomfallen analyserades såg vi en 57-procentig riskminskning för malignt melanom i kirurgigruppen. Numbers needed to treat (NNT) för att förhindra en melanomhändelse under 20 år med bariatrisk kirurgi var 106. Hos patienter med melanom var antalet dödsfall med melanom som dödsorsak 7 respektive 2 i kontroll- och kirurgigruppen.

VIKTMINSKNING HJÄLPER

Studien visar att bariatrisk kirurgi är associerat med minskad förekomst av malign hudcancer (SCC och melanom kombinerat) och melanom hos individer med fetma. Bariatrisk kirurgi bör dock inte ses som en folkhälsointervention som är specifik för hudcancer. Istället ger dessa fynd ytterligare stöd för en koppling mellan fetma och malign hudcancer och för tolkningen att viktminskning minskar incidensen av hudcancer. En viktig observation är att BMI inte kunde förutsäga den förebyggande effekten av bariatrisk kirurgi på hudcancerincidens. Det är möjligt att den minskade risken för hudcancer efter operationen snarare är associerad med efterföljande förändringar i metaboliska eller endokrina processer hos patienten. Man vet sedan tidigare att bariatrisk kirurgi leder till en minskning av cirkulerande cancerassocierade biomarkörer relaterade till inflammation, cellproliferation och angiogenes. Ett exempel är hormonet leptin, vilket utsöndras av fettväv och bland annat påverkar aptit, och som visat sig vara förknippat med lymfkörtelmetastas hos melanompatienter.[14] En annan observation är att melanomceller, men

> **Man vet sedan tidigare att bariatrisk kirurgi leder till en minskning av cirkulerande cancerassocierade biomarkörer relaterade till inflammation, cellproliferation och angiogenes.**

inte melanocyter, uttrycker leptinreceptorn.[15] Fetma leder även till ett tillstånd av kronisk systemisk inflammation vilket kan utgöra en gynnsam miljö för tumörtillväxt.[16] Man har även observerat att α-melanocytstimulerande hormon (α-MSH) – som är involverat i energihomeostas och hudpigmentering – minskar uttrycket av vidhäftningsmolekyler på melanomceller vilka normalt stimulerar immuncellinteraktioner. Därmed minskar immunsystemets förmåga att upptäcka tumörceller.[17] Andra faktorer som kan påverka förekomsten av melanom är förändringar i livsstil, som ökad fysisk aktivitet , eller förändringar i diet efter operationen. Fetma och stillasittande livsstil är sammanlänkade tillstånd och långvarigt stillasittande har förknippats med ökad cancerincidens och dödlighet.[18] Bariatrisk kirurgi förändrar gastrointestinal anatomi och leder till neurologiska och fysiologiska förändringar som påverkar hypotalamisk signalering, tarmarnas hormoner, gallsyror och mikrobiomet. Dessa förändringar leder till förändrat ätbeteende och förändrade matpreferenser, och patienter har visat sig föredra en kost med reducerat kaloriinnehåll efter gastrisk bypassoperation.[19]

Den globala fetmaepidemin kommer att ge upphov till en ökning av många allvarliga sjukdomar, inklusive cancer. Resultaten från vår studie, association mellan reducerad risk för hudcancer, inklusive melanom, och bariatrisk kirurgi hos patienter med fetma är spännande och kan leda till en bättre förståelse av melanom och riskfaktorer som kan förebyggas.

REFERENSER:

1. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. British Journal of Dermatology. 2017;177(1):134-140.

2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—Viewpoint of the IARC working group. New England journal of medicine. 2016;375(8):794-798.

3. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. The Lancet. 2008;371(9612):569-578.

4. Clement E, Lazar I, Muller C, Nieto L. Obesity and melanoma: Could fat be fueling malignancy? Pigment Cell & Melanoma Research. 2017.

5. Karimi K, Lindgren TH, Koch CA, Brodell RT. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(3):389-403.

6. Ibiebele TI, van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Williams GM, Green AC. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1401-1408.

7. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocrine reviews. 2006;27(7):710-718.

8. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. New England journal of medicine. 2007;357(8):753-761.

9. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. New England journal of medicine. 2012;367(8):695-704.

10. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. New England journal of medicine. 2007;357(8):741-752.

11. Tee MC, Cao Y, Warnock GL, Hu FB, Chavarro JE. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. Surgical endoscopy. 2013;27(12):4449-4456.

12. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. The Lancet Oncology. 2009;10(7):653-662.

13. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial–a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. Journal of internal medicine. 2013;273(3):219-234.

14. Oba J, Wei W, Gershenwald JE, et al. Elevated serum leptin levels are associated with an increased risk of sentinel lymph node metastasis in cutaneous melanoma. Medicine. 2016;95(11).

15. Ellerhorst JA, Diwan AH, Dang SM, et al. Promotion of melanoma growth by the metabolic hormone leptin. Oncology reports. 2010;23(4):901.

16. Lund AW, Medler TR, Leachman SA, Coussens LM. Lymphatic vessels, inflammation, and immunity in skin cancer. Cancer discovery. 2016;6(1):22-35.

17. Eves PC, MacNeil S, Haycock JW. α-Melanocyte stimulating hormone, inflammation and human melanoma. Peptides. 2006;27(2):444-452.

18. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162(2):123-132.

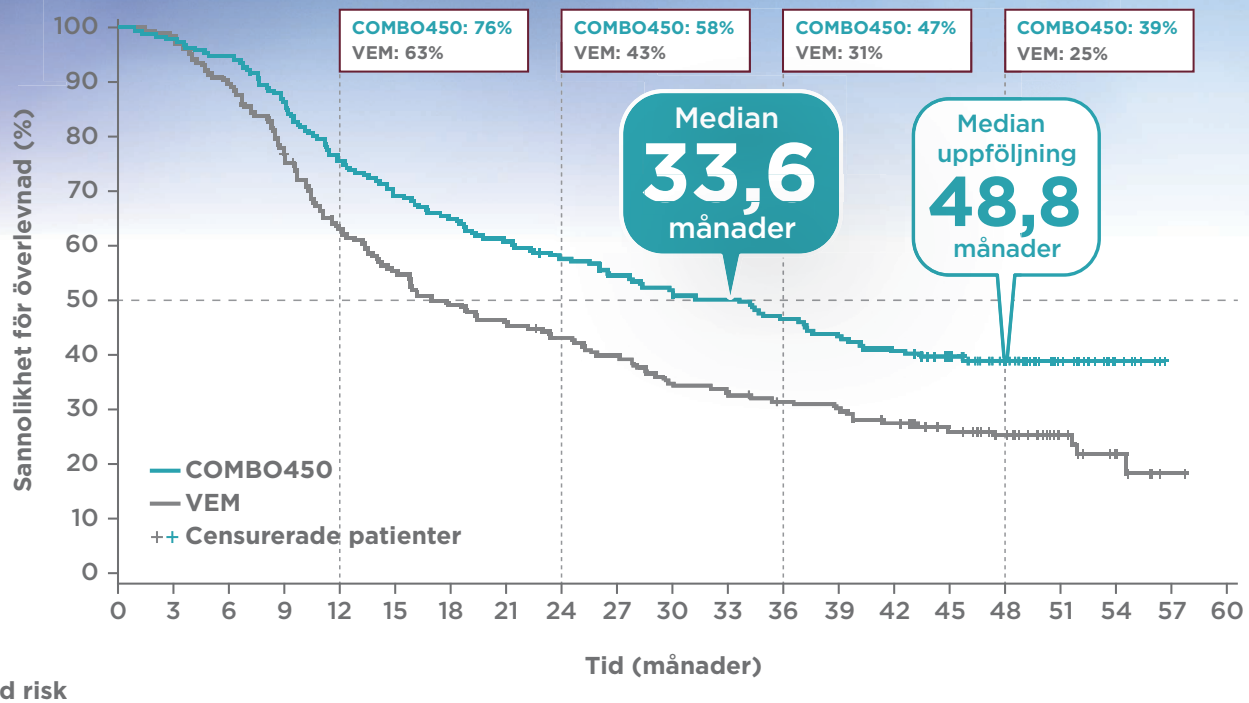
19. Al-Najim W, Docherty NG, le Roux CW. Food Intake and Eating Behavior After Bariatric Surgery. Physiol Rev. 2018;98(3):1113-1141.

MAGDALENA TAUBE, PHD, WALLENBERGLABORATORIET, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, MAGDALENA.TAUBE@WLAB.GU.SE

Ingår i läkemedels-förmånerna

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation.

Uppdaterade överlevnadsdata visar:[2]



Patienter med 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=enkorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival (totalöverlevnad).

- **För båda behandlingsarmarna var median uppföljning av OS 48,8 månader (mo).[2] Median OS var 33,6 månader för COMBO450 (95% CI, 24,4–39,2) och 16,9 månader (95% CI, 14,0–24,5) för VEM[1]**
- **COMBO450 minskade risken för död med 39% (HR=0,61 [95% CI, 0,48–0,79]) i jämförelse med VEM[2]**
- **Den uppdaterade analysen visar att fler patienter som fick COMBO450 levde efter 1, 2, 3 och 4 år.[2]**

Referenser: 1. Produktresumé; **2.** Liszkay et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9512)

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

Pierre Fabre Pharma Norden AB

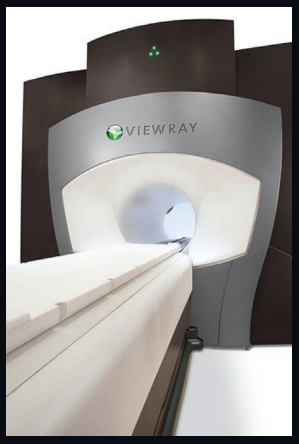
BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/10/19/0004

Akademiska är först i Sverige med att erbjuda **strålbehandling** med

MR-Linac

Akademiska sjukhuset är först i Sverige med MR-Linac för avancerad strålbehandling. MR-Linac är ett strålbehandlingssystem som kombinerar strålning via en linjäraccelerator med bilddiagnostik. Systemet möjliggör effektivare, mer individanpassad strålbehandling. Den avancerade utrustningen är placerad i den nya vård- och behandlingsbyggnaden.



Figur 1: MR-Linac från Elekta AB (Unity) nedan samt View-Ray till höger.

Årligen drabbas drygt 60 000 svenskar av olika typer av cancer och ungefär hälften av dem får strålbehandling någon gång, antingen som enda behandling eller i kombination med andra behandlingsformer. Strålbehandling ges både i botande och pallierande syfte och oftast används extern strålbehandling med fotoner från en strålapparat som kallas för linjäraccelerator (Linac). Stråldosen kan delas upp i en till flera *fraktioner*, det senare för att ge frisk vävnad möjlighet att återhämta sig. Genom att stråla från många riktningar kan dosen koncentreras till tumörområdet och oönskad dos till frisk vävnad spädas ut över en större volym. Men då frisk vävnad i strålgången på väg till och bakom tumörområdet ändå strålas, liksom friska celler i tumörområdet, kan biverkningar uppstå som beror på given dos, bestrålad volym och den friska vävnadens strålkänslighet. För att inte riskera underdosering av tumören läggs en marginal runt den för att kompensera för osäkerheter i tumöravgränsning, tumörrörelse samt patientpositionering vid varje strålbehandling. Dosbelastningen på omgivande organ eller normala celler inom tumören kan begränsa den ordinerade tumördosen och därmed öka risken för att ej slå ut tumörcellerna.

MR-LINAC OCH DESS BETYDELSE:

MR-Linac är den nyaste tekniska innovationen inom strålbehandling då en Linac har en integrerad magnetkamera (MR) som kan ta bilder i direkt anslutning till behandlingen. Globalt finns numera två leverantörer (Elekta AB och

ViewRay, Fig 1) med FDA/CE-märkta MR-Linac-apparater för kliniskt bruk och fler är på gång. Dessa två märken skiljer något i sin funktionalitet. MR-Linac från Elekta kallas för ”Unity” och är den apparat på marknaden som har en integrerad 1.5 Tesla MR-kamera med full diagnostisk kapacitet för intag av anatomiska, funktionella och motion management-sekvenser i realtid. MR-Linac från ViewRay har MR-kamera med svagare magnetstyrka, det vill säga 0.35 Tesla för bildtagning men däremot ”Gating”-funktion vilket är en fördel för behandling av rörliga tumörer. ”Gating”-funktion för Unity är under utveckling.

FOKUSERAD STRÅLBEHANDLING

Själva bestrålningstekniken med MR-Linac skiljer sig inte från de etablerade och beprövade strålbehandlingsmetoder som används idag, men MR-Linac möjliggör ökad precision och noggrannhet i avgränsning av tumörvävnad och frisk vävnad med hjälp av MR-bilder som tas av behandlingsområdet före, under och efter varje fraktion. Detta är ett viktigt underlag för daglig adaptering av strålplaner baserade på patientens inre anatomi just vid behandlingen, (Fig 2). MR-bilder ger högre upplösning av tumören relativt omgivningen än andra diagnostiska modaliteter som CT eller ultraljud vilket ger förutsättningar för en mer fokuserad strålbehandling. De MR-bilder som tas vid varje strålfraktion är vanligtvis T1 eller T2 3D-sekvenser och används för att kartlägga aktuella lägen på både tumör och frisk vävnad. Det är en viktig information då tumöromården kan ändra sitt läge under varje behandling (vid tumörer i prostata, livmoder/cervix, lever eller lunga) och/eller ändra sin form (vid huvud/hals, lung, gynekologiska, GI- och CNS-tumörer) under hela behandlingsserien.

Oavsett Unity eller ViewRay levereras själva strålbehandlingen intensitet-modulerad med statiska fält, det vill säga IMRT-teknik vilket tar längre tid än rotationsbehandlingar, så kallade VMAT-teknik.

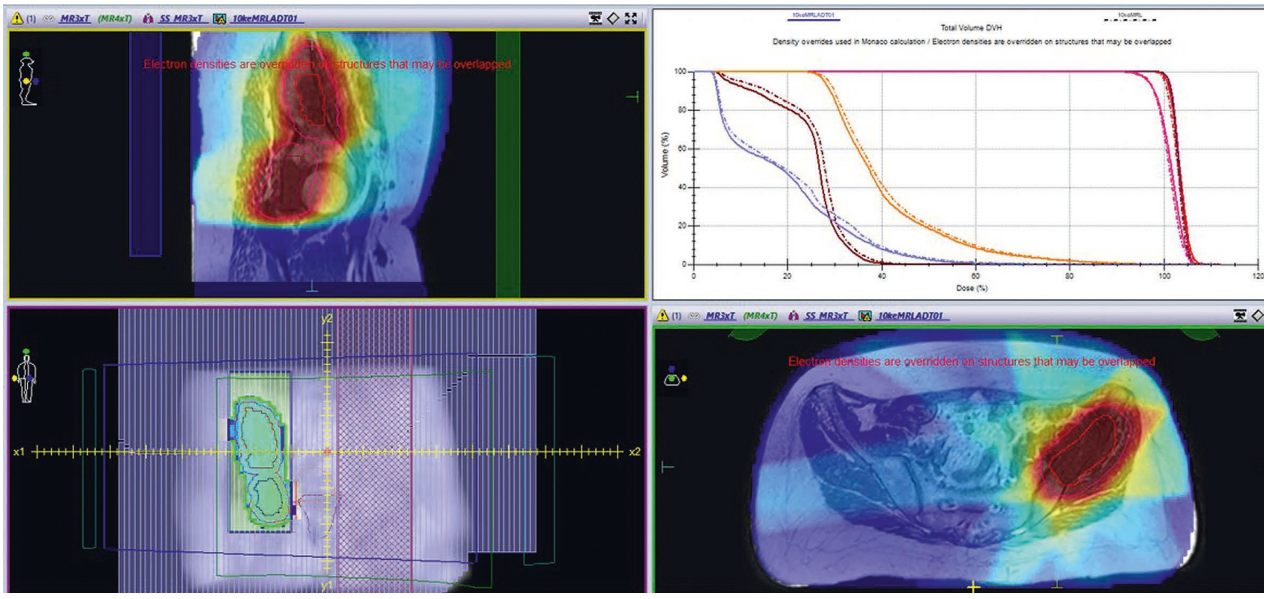
Tillgång till MR on-board samt möjlighet till online adaptering av strålplaner medför flera potentiella fördelar för behandlingens utfall. Några av dessa fördelar är:

1. Användning av motion management MR-sekvenser under behandlingen kan möjliggöra upptäckt av oförutsedda tumörrörelser utanför planerade strålmarginaler och därmed möjlighet till online-adaptering av strålplaner så att man inte missar tumörtäckning under strålbehandling. Tillgång till ”Gatad”-behandling på MR-Linac med patientens medverkan minskar ovanstående avvikelse ytterligare.

2. MR-styrd individuell anpassning av strålmarginaler för rörliga tumörer med intilliggande organ som deformeras vid och under varje strålfraktion, kan minska strålbelastningen på friska organ och därmed strålbiverkningar. Samma koncept kan användas för att utarbeta iso-effektiva strålplaner då högdosvolymer minskas successivt i takt med reducering av tumörmassan under behandlingen.

3. MR-styrd strålbehandling kan befrämja doseskalering mot hela eller delar av ett tumörområde med bibehållen (till och med mindre) dos till intilliggande frisk vävnad via isotoxiska strålplaner med potential för bättre tumörkontroll.

4. Med en diagnostisk MR-kamera on-board får man vidare möjlighet att studera vävnadens mikrostruktur (med diffusionsviktad sekvens) och genomblödning (olika perfusionstekniker) som potentiellt möjliggör tidigt upptäckt



Figur 2: Bilden visar on-board T1 3D MR-sekvenser tagna via MR-Linac av pelvis hos första behandlade patienten på Akademiska sjukhuset. Efter lokalisering av tumörområden i vänster bäckenskelett online har man utarbetat dagens IMRT-plan, något som kan utvärderas både visuellt och via dose-volym-histogrammen (DVH) för tumörområden samt friska organ. Aktuell DVH-data för diverse strukturer (hela linjer) kan också jämföras med DVH-data från referens-strålplan (streckade linjer).

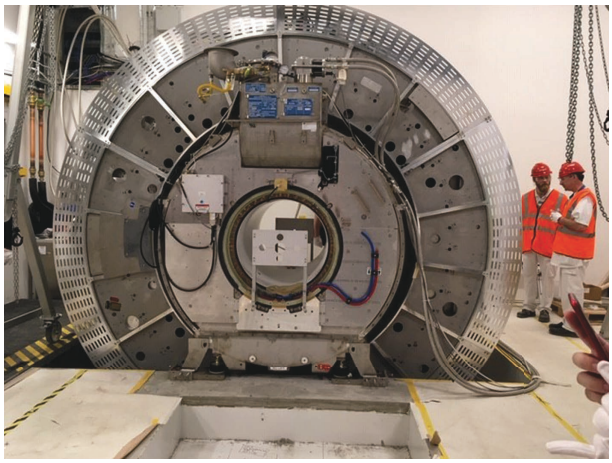
av behandlingseffekt samt skadlig påverkan på omgivande vävnad, med möjlighet att modifiera behandlingen i ett tidigt skede. Genom integration av funktionella bilder i behandlingsprocessen ges också förutsättningar för att utreda effekten av kombinationsbehandling med bland annat cytostatika och om stråldosen bör fokuseras mot särskilt maligna delområden av tumören, så kallad ”dose painting”.

5. Möjlighet till daglig adaptering av strålplaner samt insamling av dessa data från en hel strålbehandlingsserie ger en mer realistisk bild av den deponerade stråldosen i tumör och friska organ med mer robust data gällande korrelation av dos-effekt i bestrålade volymer.

6. MR-Linac är sista länken i framtidens smarta strålbehandling då man implementerar ett MR-only-arbetsflöde utan behov av CT-baserad dosplanering eller verifikationsbilder då kroppen exponeras för ytterligare joniserande strålar utöver behandlingen.

UAS FÖRST I SVERIGE

Strålbehandlingsavdelningen på Akademiska sjukhuset blev först i Sverige med att installera och driftsätta MR-Linac för behandling av cancerpatienter (fig 3). Apparaten som är tillgänglig på Akademiska är av typ ”Unity”. Redan i mars 2013 och efter konsultering av lokal expertis från strålbehandlingsavdelningen och avdelningen för radiofysik bestämde styrelsen för Framtidens Akademiska Sjukhuset, FAS, att investera i modern strålbehandlingsteknik. I mars 2014 blev projektet MR-Linac ett av framtidens strålprojekt. Man bestämde att den nya strålbehandlingsavdelningen ska utformas med två extra bunkrar med särskilda specifikationer för installering av MR-Linac med avsikt att komma igång med klinisk drift med en apparat efter flytten till nya lokaler. Installationsfasen av MR-Linac skedde mellan hösten 2017 och årsskiftet 2018–2019.



Figur 3. MR-Linac är ett strålbehandlingssystem som kombinerar strålning via en linjäraccelerator med bilddiagnostik. Systemet möjliggör effektivare och mer individanpassad strålbehandling.

Implementering av MR-Linac har krävt involvering av en dedikerad projektgrupp med projektledare med erfarenhet av att leda komplexa och multidisciplinära projekt. I januari 2018 blev Akademiska MR-Linac-projektgruppen sammansatt av lokala strålonkologer, radiologer, sjuksköterskor med kompetens för strålbehandling och MR-diagnostik, strålbehandlingsspecifika koordinatorer, fysiker och ingenjörer. Projektgruppen hade bland annat till uppgift att tillsammans och i samarbete med leverantören se över vidare installation av hård- och mjukvaror, kompetensförsörjning och personalutbildning, något som inneburit ett nära och utvecklande samarbete mellan olika professioner.
Implementering av MR-Linac har också öppnat möjligheter för fler internationella samarbeten, både genom ”Unity” consortium men också med andra centra med tillgång till MR-Linac eller intresse för implementering av MR inom strålbehandling.

Vid vilka tumörsjukdomar har man då mest nytta av den nya tekniken?

Tumörer som är svårvisualiserade med andra diagnostiska metoder än MR kan vara kandidater för MR-Linac-strålbehandling. Det inkluderar tumörer inom buk/bäcken då både tumör och intilliggande organ har tendens att ändra form eller läge både före och under behandlingen. Även tumörer som har tendens till tydlig respons under behandling som i huvud och hals eller CNS är kandidat för MR-Linac behandling.

Insamlade data visar att hittills har omkring 700 patienter behandlats med ”Unity”. De flesta fallen har gällt prostata- och rektalcancer samt oligometastasbehandling vilket är en strategisk approach utöver att man vill utforska den kliniska nyttan av behandlingen (Fig 4). Många centra väljer att initialt implementera MR-Linac i ett urval av cancerdiagnoser som kräver enklare strålplaner för att garantera optimal behandling med patientsäkerhet, medan man utvärderar och optimerar de nya bild- och dosplans-adapteringsmöjligheterna. Implementering av MR-Linac för diagnoser med mera komplexa strålplaner pågår.

FOKUS PÅ BÄCKENTUMÖRER

På Akademiska sjukhuset har vi etablerat en standard att implementera tekniken sajt-baserad. För varje sajt ska MR-Linac erbjudas först för ett visst antal palliativa fall med enklare och snabbare arbetsflöden varefter tekniken implementeras för mer kurativa fall med mer komplexa strålplaner och tidskrävande behandlingsprocesser. Hittills har vi fokuserat MR-Linac för behandling av bäckentumörer. Vi har behandlat tre patienter med skelettmetastaser inklusive rebestrålning och nya kurativa protokoll för behandling av tumörer i prostata samt rektum är under utveckling. Våra preliminära data tyder på god patient-compliance och ett smidigt arbetsflöde hittills.

UTMANINGAR VID BEHANDLING

Arbetsflödet med MR-Linac med integrering av två avancerade tekniker ställer högre krav på dedikerad utbildning för samtliga personalgrupper. Varje behandling med MR-Linac kan ta från 16 och upp till 60 minuter vilket kan vara

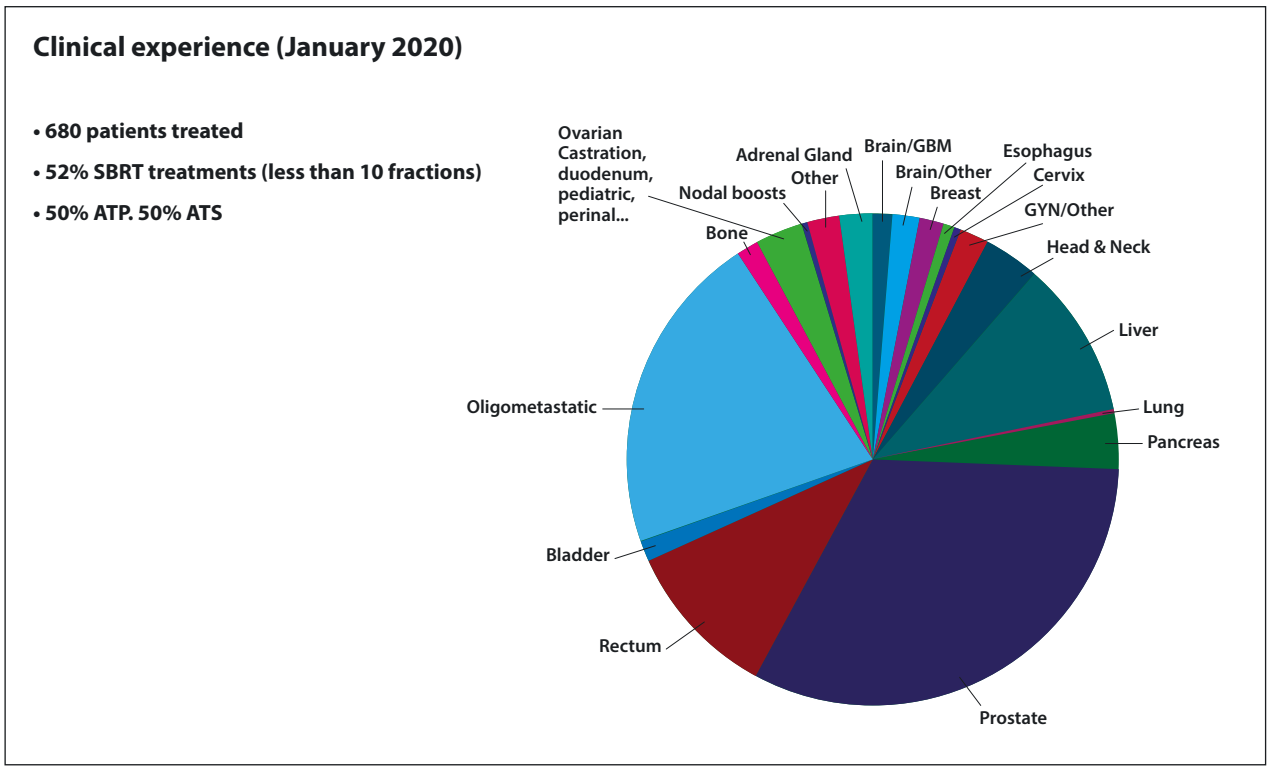


Fig 4. Bilden visar antal behandlade patienter globalt med MR-Linac Unity. Vid Unity kan man välja två online-dos-adapteringsmetoder, det vill säga adapt-to-position (ATP) vs adapt-to-shape (ATS). Den senare är den ultimata online-stråladaptering som tar hänsyn till den aktuella inre anatomin för definierade volymer tumör och frisk vävnad. Data från Elekta AB baserad på månatliga rapporter från strålbehandlingscentra med tillgång till Unity.

en utmaning för patientens komfort när hon eller han ligger på britsen. Varje strålfraktion sker genom ett bestämt arbetsflöde då en närmast simultan medverkan av åtminstone fyra personer, en strålsköterska, en dosplanerare, en fysiker samt en strålläkare är nödvändig. Detta är en utmaning gällande personaltillgänglighet, framförallt för tumörer som har ett flertal fraktioner som standardbehandling. Även om nya arbetssätt för maximering av tidseffektivitet är under utveckling verkar det som att MR-Linac tills vidare lämpar sig för tumörer med hypofraktionerade behandlingsregimer som standard.

REFERENSER

1. First 500 Fractions Delivered with a Magnetic Resonance-guided Radiotherapy System: Initial Experience. Cureus. 2019 Dec 24;11(12), Sahin B, Zoto Mustafayev T, Gungor G, and et al.

2. Fast contour propagation for MR-guided prostate radiotherapy using convolutional neural networks. Med Phys. 2019 Dec 26. Eppenhof KAJ, Maspero M, Savenije MHF and et al.

3. First clinical experiences with a high field 1.5 T MR linac. Acta Oncol. 2019 Oct;58(10); Bertelsen AS, Schytte T, Møller PK and et al.

4. Feasibility of stereotactic radiotherapy using a 1.5 T MR-linac: Multi-fraction treatment of pelvic lymph node oligometastases. Radiother Oncol. 2019 May;134:50-54. Werensteijn-Honingh AM et al.

5. Feasibility and accuracy of quantitative imaging on a 1.5 T MR-linear accelerator. Radiother Oncol. 2019 Apr;133:156-162.Kooreman ES et al.

6. MRI commissioning of 1.5T MR-linac systems - a multi-institutional study. Radiother Oncol. 2019 Mar;132:114-120. Tijssen RHN et al.

7. Role of on-table plan adaptation in MR-guided ablative radiation therapy for central lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 27. Finazzi T et al.

8. Simultaneous motion monitoring and truth-in-delivery analysis imaging framework for MR-guided radiotherapy. Phys Med Biol. 2018 Nov 26;63(23). Mickevicius NJ et al.

9. Prospective in silico study of the feasibility and dosimetric advantages of MRI-guided dose adaptation for human papillomavirus positive oropharyngeal cancer patients compared with standard IMRT. Clin Transl Radiat Oncol. 2018 Jun; 11: 11–18. Abdallah S.R. Mohamed, Houda Bahig, Michalis Aristophanous and et al. s and MD Anderson MRLinac Development Working Group.

ZAHRA TAHERI-KADKHODA, MD, PHD, CHEF FÖR STRÅLBEHANDLINGSENHETEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, ZAHRA.TAHERI.KADKHODA@AKADEMISKA.SE

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

UTAN **HOPP** KAN VI

– vad betyder det vid pankreascancer?

Att leva utan hopp är att upphöra att leva, skrev Fyodor Dostoyevsky (1821–1881). Denna tanke kan de flesta erfarna läkare bekräfta eller kan i vart fall berätta om hur fort det gått utför sedan en patient inte längre sett någon mening med att leva vidare. Den semantiska förklaringen till ordet hopp är enligt Wikipedia ”en kombination av längtan efter något och en förväntan om att en gång få mottaga det”. Enligt katolsk tro är hoppet nedlagt i människors hjärtan av Gud, varför hoppet ingår i de så kallade gudomliga dygderna. Som cancerläkare upplever man emellertid inte alltid hoppet som så gudomligt, men man lär sig att hoppet inte kan definieras av en person eftersom det ändrar sig beroende på i vilken situation man är.

Låt oss beskriva olika hopp hos en genomsnittlig patient med exokrin pankreascancer där sjukdomen visar sig vara i ett inte botbart stadium.

VID DIAGNOSSTÄLLANDET

När en patient får diagnosen pankreascancer är det sällan helt oväntat – han eller hon har nästan alltid genom sina symtom förstått att det kunde röra sig om en malign sjukdom. Trots det blir de flesta så tagna av det definitiva beskedet att de sällan ställer några frågor genast efter det att de blivit informerade. Därför är det klokt att vid det första informationstillfället ge en begränsad mängd information – i patientens huvud ekar ”cancer, cancer, cancer” och hörselförmågan för annat minskar drastiskt. Av detta skäl bör man redan vid första tillfället tala om när man kommer tillbaka för att diskutera vad som ska göras framöver.

Vid detta nästa tillfälle är patienten på ett annat sätt mentalt förberedd och är då inriktad på när canceroperationen ska göras. Hon eller han hade i detta stadium ett hopp om att cancern skulle kunna opereras bort. Inte sällan får läkaren också frågan om man är säker på att det rör sig om en elakartad tumör. När väl dessa frågeställningar retts ut är det vanligt att patienten vill åka hem så snart som möjligt, men med en tidsangivelse för när läkarna ska påbörja behandlingen med strålning, cellgift eller något annat. All tidsfördröjning är oförståelig för den sjuke. Patientens övertygelse om att behandlingen kommer att vara verksam är oftast i detta stadium så stor att den inte bör kallas för hopp; behandling av cancer måste sättas igång. Kanske kan man kalla det ett hopp, men då endast i förhållande till att behandlingen ska bota cancern.

Om man förklarat att bukspottkörtelcancer inte idag går att bota med strålning och cytostatika ser de flesta patienter ändå fram mot ett eller flera år av liv framför sig.

De anhörigas hopp vid diagnosställandet ser vanligen lite annorlunda ut. En vanlig första fråga är om läkaren verkligen är säker på diagnosen. Kan det föreligga ett misstag? Kan man säkert på en biopsi eller cytologi säga att det rör sig om cancer? Om den anhörige då fått klart för sig att de involverade läkarna vet vad de talar om uppkommer ofta frågan om var behandlingen ska ske: finns det bättre behandling på andra platser i Sverige? Bör patienten åka utomlands för att få största möjliga chans till bot? Även i de fall patienten är i mycket dåligt allmäntillstånd ser de anhöriga inte sällan möjligheten till bot som reell – hoppet lever.

UNDER ONKOLOGISK BEHANDLING

Potentiellt verksam onkologisk terapi vid exokrin pankreascancer är slitsam för patienten – både psykiskt och fysiskt. Hoppet för patienten under denna tid är då helt koncentrerad till två aspekter: att klara av behandlingen rent praktiskt och att den ska ge effekt. Det dagliga strävandet med illamående och viktnedgång kontra ätandet, smärta kontra analgetika men samtidig närvaro mentalt, vilja att få vara ifred kontra anhörigas och vänner önskan om att komma och stödja upptar all tid.

De anhöriga i generationen under patientens har sällan initialt några tvivel om att patienten ska klara av cytostatikabehandlingen eftersom de litar på att medicinsk behandling kan ta bort alla de biverkningar som kan komma att uppkomma. Samtidigt frågar de mer eller mindre försiktigt om man inte ska pröva alternativa eller komplementära behandlingar som de hört om eller läst om skulle vara av värde.

Fortfarande är hoppet om att just denna patient ska få exceptionellt stor nytta av den onkologiska behandlingen levande; även sedan de förstått att detta är mycket sällsynt. Det finns ett reellt hopp!

INTE **LEVA**

De anhöriga – särskilt barnen till den sjuke – slits under denna tid inte bara mellan hopp och förtvivlan om prognosen, utan har också oftast praktiska problem: de måste sköta sitt arbete, sitt hem och barn, andra sociala åtaganden samtidigt som deras moral och kärlek säger att de ska vara hos den sjuke hela tiden. De anhöriga kan i denna situation behöva mycket stöd och förståelse.

NÄR BEHANDLINGEN AVSLUTAS

När brytpunkten är nådd är det oftast inte ett så stort nederlag för patienten som utomstående föreställer sig. I synnerhet om läkare och patient har ett stort förtroende för varandra är brytpunktssamtalet oftast bara en formalitet för att fastställa det då båda vet. I detta läge – då patienten inser att bot inte längre är en möjlighet – är ofta hoppet kanaliserat till en viss tidpunkt: banbarnets födelse? Att få komma till sommarstugan till våren? Att få åka till platsen för uppväxten, eller något liknande. Så länge patienten är uppegående vill hon eller han ofta träffa barn och barnbarn, men övriga släktingar och vänner vill man ofta inte träffa förrän man återhämtat sig lite mer. Förvånansvärt många vill inte träffa andra på grund av sitt utseende: ”Jag känner ju knappast igen mig själv längre.” Även i detta skede kan det finnas ett hopp om att man ska få en period av bättre mående när cytostatikaterapin avslutats.

De anhöriga när samma hopp, men vill dessutom göra ”allt” för att patienten ska bli bättre. Eftersom viktnedgången är markant trugas ofta patienten med näring i alla tänkbara former, med hoppet att det ska ge mer krafter – samtidigt som det kan driva patienten till förtvivlans brant: ”Jag kan och vill inte äta.” I motsvarande välmening vill de ofta att läkaren ska ge näringsdropp, vilket är rimligt ur deras synvinkel eftersom alla människor sedan födseln behövt näring för att må bra. Att näringsdropp inte leder till förbättring är det oftast mycket svårt att övertyga de anhöriga om (patienten förstår det däremot nästan alltid av sig själv). På samma sätt vill de anhöriga ofta ha mera farmaka av alla sorter: analgetika, lugnande, antiemetika, sömnmedel, med mera. För att patienten ska få ro från sina anhöriga kan det till och med vara indicerat att ibland ge ”anhörigdropp” eller ”anhörigmedicin.” De anhöriga förstår i detta stadium nästan alltid att livet för patienten håller på att ta slut, men de förstår sällan tidsperspektivet. Också de har ett hopp om ett längre – och mer symtomfritt – liv än vad som kan förväntas.

I SLUTSTADIET

Om vården varit god och om förtroendet mellan patient och vårdare varit stort är den sista delen av livet sällan ett problem för patienten. Vid pankreascancer är oftast avmagringen och trötthetten de dominerande symtomen och de flesta patienter somnar verkligen ifrån livet. Det är sällan patienterna i detta stadium uttalar någon önskan eller kan förmedla något de hoppas på – de är för trötta.

Även de anhöriga är i detta stadium utmattade, men när livet till slut verkligen tagit slut är det ändå ofta en sorts överraskning – ”jag trodde inte att det skulle hända just nu…” Om det varit ett vanligt insomnande kan det för de anhöriga trots allt vara en lättnad om att ett lidande tagit slut.

I det allra sista stadiet finns det sällan några stora förhoppningar utan denna del styrs mer av praktiska, vardagliga problem. Ibland hör man ”Jag hoppas att det går fort nu”, men det är nog sällan sagt efter en djupare tankemöda utan är mer ett uttryck för att man inte längre har något hopp. Och utan hopp kan man inte leva.

ÅKE ANDRÉN SANDBERG

ILLUSTRATION: HEDDA GUMPERT

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

Dags att höja ambitionsnivån **för den palliativ vården!**

Tillgången till kunskap och nationella kunskapsstöd inom den palliativa vården har tydligt förbättrats under de tio åren med nationella cancerstrategin. Tyvärr har det inte resulterat i att patienternas behov av palliativ vård och omvårdad tillgodoses i tillräcklig utsträckning. Det menar Christiane Ricken, specialist i gynekologi, obstetrik och palliativ medicin och överläkare i de palliativa teamen i Karlstad, Säffle och Kristinehamn.

Christiane Ricken är även läkarchef vid onkologikliniken på Centralsjukhuset i Karlstad och processledare för palliativ vård i RCC Uppsala-Örebro. Hon anser att utvecklingen inom den palliativa vården gått och går alldeles för långsamt och att det nu är dags att öka tempot ordentligt.

År 2009 lämnade den av regeringen tillsatta utredningen med namn "En nationell cancerstrategi" betänkandet som ligger till grund för de senaste tio årens cancerstrategi till statsrådet och chefen för Socialdepartementet[1]. I betänkandet konstateras att "den palliativa vården har förbättrats under det senaste decenniet, men fortfarande finns brister och skillnader i såväl tillgänglighet som kvalitet och likvärdig vård kan inte erbjudas över landet", att "det har skett en utveckling av kunskap och kompetens, men i otillräcklig omfattning" samt att "i enlighet med riksdagens riktlinjer för prioriteringar bör den palliativa vården ges hög prioritet inom sjukvården. Trots detta är resursbehoven uppenbart eftersatta. Med tanke på det dåliga utgångsläget i kombination med de framtida resursmässiga utmaningarna finns det en allvarlig risk för att den palliativa vården även framgent kommer att vara underförsörjd i förhållande till behoven och till den höga prioritet som området borde ha".

> **"Med tanke på att den palliativa vården fortfarande ligger efter och behovet växer, eftersom allt fler människor lever med obotlig sjukdom och dessutom allt längre, är det dock inte försvarbart att fortsätta utvecklingen i samma tempo utan farten måste öka rejält.**

Vid ett nytt betänkande inför en cancerstrategi som täcker det *kommande* decenniet skulle man tyvärr inte behöva ändra mycket i ovanstående text. Både när det gäller den allmänna palliativa vården, det vill säga den som förväntas kunna tillhandahållas av personal med grundläggande kunskap inom palliativ vård, och den specialiserade palliativa vården som ska komma till insats när patientens symtom eller livssituation kräver just specialistkun-

skap i form av tillfällig konsultation eller permanent kontakt med ett helt team.

VÄXANDE BEHOV

Visserligen har förbättringar skett[2]. Med tanke på att den palliativa vården fortfarande ligger efter och behovet växer, eftersom allt fler människor lever med obotlig sjukdom och dessutom allt längre, är det dock inte försvarbart att fortsätta utvecklingen i samma tempo utan farten måste öka rejält.

Förutsättningarna är goda. Det finns nämligen en distinkt skillnad mellan läget för tio år sedan och i dag: Ingen kan påstå att det saknas kunskap, verktyg eller riktlinjer för att kunna tillhandahålla en palliativ vård med god kvalitet inom alla vårdformer.

Utöver det sedan tidigare bestående Nationella Rådet för Palliativ Vård och nationella kvalitetsregistret för palliativ vård i livets slutskede, Svenska Palliativregistret, har det tillkommit:

- en publikation av nationellt överenskomna begrepp och termer för palliativ vård i Socialstyrelsens termbank som dessutom förtydligades i senare skede
- Regionala Cancercentras (RCC) vårdprocessgrupper för palliativ vård, sammansatta av företrädare från vårdprofessionen och patientföreningar samt
- nätverk gruppernas processledare emellan
- ett nationellt vårdprogram för palliativ vård i livets slutskede som sedan dess hålls uppdaterat genom revisioner
- Socialstyrelsens nationella kunskapsstöd för palliativ vård i livets slutskede
- Socialstyrelsens nationella utvärdering av den palliativa vården i livets slutskede som visar på förbättringsbehov inom landsting, regioner, kommuner och ledde till framtagande av:
- nationella målnivåer för kvalitetsindikatorer gällande den palliativa vården i livets slutskede
- ett nationellt vårdprogram för palliativ vård av barn, som i skrivande stund kommit tillbaka från sin första remissrunda

Det är således tydligt och på nationell nivå fastslaget vad som är rätt och riktigt att göra.

Även praktiska hjälpmedel för verksamheterna har utvecklats i form av:

- avgiftsfria, högkvalitativa webbutbildningar för vårdpersonal av alla yrkeskategorier, baserade på Socialstyrelsens kunskapsstöd och nationella riktlinjer för palliativ vård i livets slutskede
- lättillgängligt och avgiftsfritt utbildnings-, informations-, och arbetsmaterial som ställs till förfogande av landets ledande centra för palliativ vård, Palliativregistret och RCC och inkluderar:
- instrument för kartläggning av patientens palliativa vårdbehov och för symtomskattning som är anpassade till svenska förhållanden och möjliggör integrering av patientens egenrapporterade mått
- en nationell vårdplan för palliativ vård, framtagen av Palliativt Utvecklingscentrum i Lund.

Kunskapsspridningen har också tagit fart genom formaliserade utbildningar inom palliativ vård för personal i vården så som

- diplomering och specialistutbildning i palliativ vård för sjuksköterskor
- specialistutbildning i palliativ vård för undersköterskor
- obligatorisk, grundläggande utbildning inom palliativ vård i livets slutskede för ST-läkare
- erkännande av palliativ medicin som tilläggsspecialitet, det vill säga möjlighet för läkare som redan innehar annan specialistkompetens att även bli specialister inom palliativ medicin utöver sedan tidigare bestående möjlighet att bli diplomerad inom palliativ medicin

samt övriga utbildnings- och informationsinsatser som

- en nationell konferens i palliativ vård som arrangeras av Nationella Rådet för Palliativ Vård tillsammans med lokala organisationer vartannat år
- sjukvårdsregionala föreläsnings- och diskussionstillfällen som arrangeras av vårdprocessgrupper i palliativ vård tillhörande respektive Regionalt Cancercentrum (RCC)
- en rad lokala och regionala aktiviteter som här inte kan nämnas enskilt.

Under de senaste tio åren har fokus legat på utvecklingen av den palliativa vården i livets slutskede, men under samma tidsperiod har forskningen kunnat visa att patientens kontakt med den palliativa vården redan i ett tidigare skede, oavsett samtidig pågående sjukdomsbromsande behandling eller inte, både höjer livskvaliteten och kan ha en livsförlängande effekt[3]. Det fortsatta arbetet med utvecklingen av den palliativa vården måste alltså beakta hela förloppet, från tidpunkten då obotlig sjukdom diagnostiseras till döden, och för närstående även efter dödsfallet genom att erbjuda efterlevandesamtal.

SLÅ FAST MINIMIKRAV

Kunskap och redskap finns alltså men vad krävs för att gå från teori till praktik och slutligen nå målet att kunna erbjuda palliativ vård med god kvalitet till alla som behöver och till den grad de behöver? Att på nationell nivå slå fast vissa minimikrav som måste uppfyllas av samtliga vårdgivare som ansvarar för patienter med obotlig cancersjukdom, skulle öka takten kan tänkas. Utmaningarna i vården är stora och många krav ligger på vårdgivarna redan, men just därför är det viktigt att i vissa punkter ändra från ”bör” till ”skall”, när det gäller tillhandahållandet av palliativ vård och att ge en tidpunkt vid vilken implementeringen av nya rutiner måste ha skett. Annars är

”Patienter som är välinformerade om vad en god palliativ vård innebär och att den kan göra stor nytta redan i ett tidigt skede, kommer att vilja ha tillgång till den.

risken stor att den palliativa vården fortsätter att konkurreras ut och prioriteras bort bland övriga krav och utmaningar. Statligt ekonomiskt stöd, åtminstone under implementeringsfasen, skulle troligen underlätta för verksamheterna. Minimikrav gällande den palliativa vården av vuxna skulle kunna vara:

- Kartläggning av patientens palliativa vårdbehov med ändamålsenliga instrument redan vid diagnos av obotlig sjukdom samt upprepning vid allmän försämring eller tillkomst av symtom
- Användning av Nationell Vårdplan för Palliativ vård del 2 d eller likvärdig vårdplan vid vård av döende patienter
- Registrering av samtliga dödsfall i Svenska Palliativregistret
- Rapportering av identifierade bristområden i ändamålsenligt system*

*Med kartläggningen av palliativa vårdbehov följer en identifiering av bristområden gällande den palliativa vården inom respektive sjukvårdsregion. Detta fungerar förstås enbart om det konsekvent rapporteras, gärna i verksamhetens redan befintliga system för avvikelserapportering, varje gång ett behov identifierats men inte kan tillgodoses.

PATIENTFÖRENINGAR KAN STÄLLA KRAV

När det gäller att öka utvecklingstakten är det viktigt att inte glömma att patientföreningar också har en betydande makt att påverka genom att informera och uppdatera sina medlemmar om den palliativa vården och sedan ställa krav på beslutsfattare och verksamheter. Patienter som är välinformerade om vad en god palliativ vård innebär och att den kan göra stor nytta redan i ett tidigt skede, kommer att vilja ha tillgång till den.

I år förväntas både det helt nya vårdprogrammet för palliativ vård av barn samt den reviderade versionen av vårdprogrammet för palliativ vård av vuxna vara tillgängliga. Ett utmärkt läge för omtag och en ny strategi som vågar ställa krav och bär hela vägen från vårdprogram till patienten och dess närstående.

REFERENSER:

1. https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/2009/02/sou-200911/

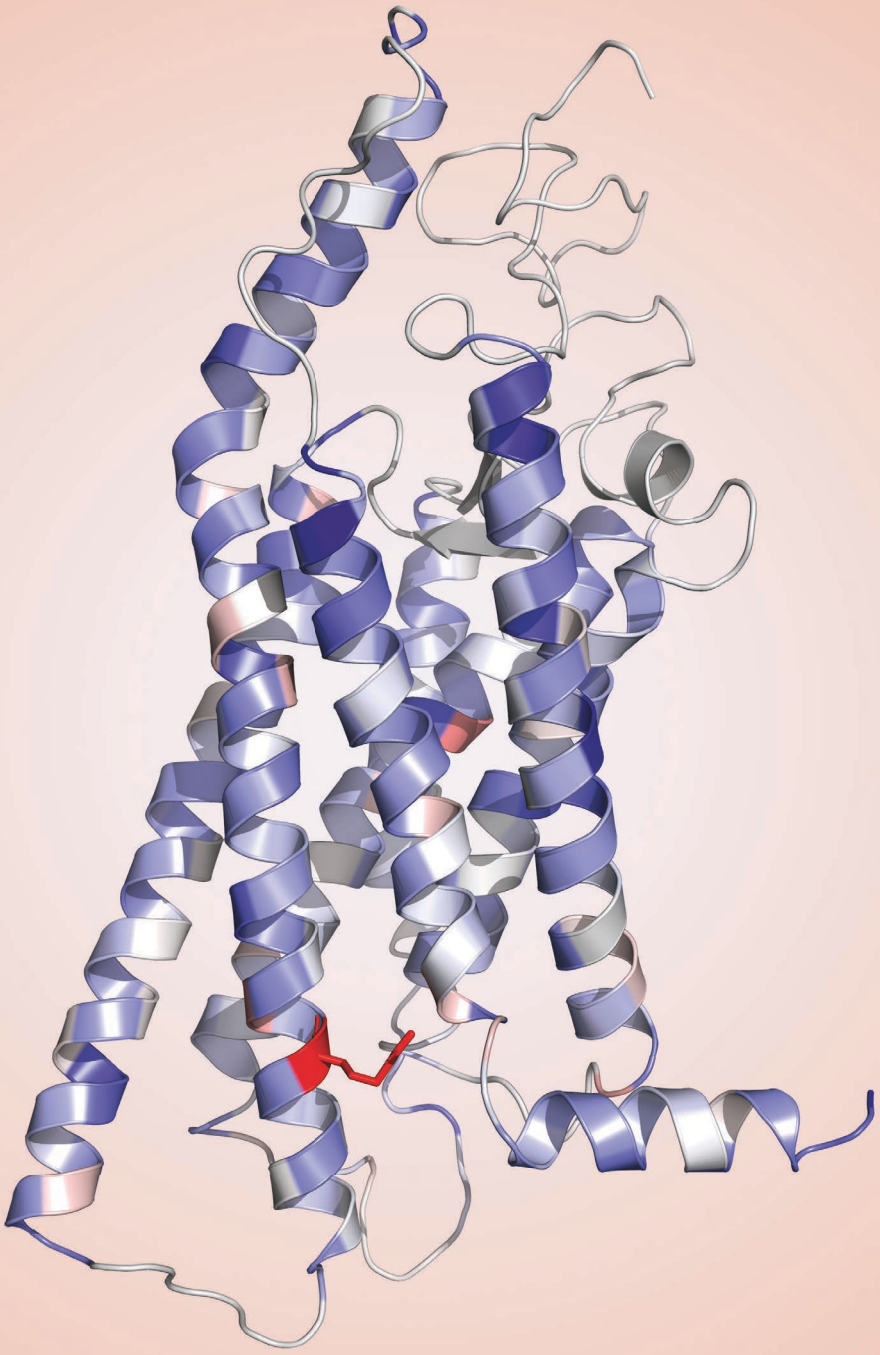
2. http://media.palliativregistret.se/2019/09/Årsrapport-2018-.pdf

3. https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.70.1474

CHRISTIANE RICKEN, PROCESSLEDARE FÖR PALLIATIV VÅRD I RCC UPPSALA-ÖREBRO, CHRISTIANE.RICKEN@REGIONVARMLAND.SE

Farmakologisk

– så kan nya möjligheter öppnas



cancerbehandling

Ny forskning visar nu på molekylär nivå hur receptorer av gruppen Frizzled (FZD) aktiveras och fungerar som G-proteinkopplade receptorer. En mer grundläggande förståelse av aktiveringsmekanismerna ger bättre insikt hur WNT-proteiner binder och aktiverar FZDs.

Dessutom visar upptäckten på de första småmolekylära substanserna som direkt påverkar FZDs och därmed att det faktiskt är möjligt att angripa denna receptorfamilj farmakologiskt. Då många olika tumörformer karakteriseras av en ökad WNT-signalering skulle terapier som angriper FZDs tjäna som ett komplement till dagens cancerbehandling, skriver docent **Gunnar Schulte**, forskargruppsledare vid Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet.

Cellulär signalering via en uppsjö av olika signalvägar måste vara i balans för att bibehålla homeostas i en frisk vävnad. Överaktivering av signalvägar till exempel genom mutation av onkogener stör balansen och kan därmed leda till ökad celldelning och tumörinitiering. Onkogenen KRAS är ett klassiskt exempel där mutationer leder till ett konstitutivt aktivt signaleringsprotein som ökar cellernas förmåga att dela på sig dramatiskt. För lite drygt trettio år sedan upptäcktes ett protoonkogen som orsakar bröstcancer och som kallades int1 och som sedan på grund av sin homologi till genen wingless i *Drosophila melanogaster* döptes till WNT1. WNT1 är ett av 19 signalproteiner som utgör WNT-familjen i människan och som utsöndras av många av kroppens celler för att koordinera både fosterutvecklingen och vävnadshomeostas (Clevers and Nusse, 2012). WNT-proteinerna tjänar som extracellulär ligand till en rad transmembranreceptorer såsom Frizzled 1-10 (FZD1-10) och LDL receptor-related protein 5/6 (LRP5/6). WNT-bindning till receptorerna initierar det som kallas för WNT/β-cateninsignalering, där β-catenin modulerar gentranskription med bland annat ökande proliferation som följd. Många komponenter av denna signalväg har länkats till cancerogen signalering i olika tumörformer (Nusse and Clevers, 2017). Mutationer i proteinet adenomatous polyposis coli (APC), som har knutits till koloncancer i ung ålder och är muterad i ca 85 procent av alla koloncancer-patienter, ligger i topp. Funktionell APC är en central inhibitor av WNT/β-catenin signalering och mutationerna påverkar denna inhiberande effekt, ett fynd som återigen understryker att överaktiv WNT-signalering leder till cancer. Ökad WNT-signalering har påvisats i många olika cancerformer, bland annat i olika epitelkarcinom, den största gruppen av humana tumörer. Den stora betydelsen av WNT-signaler för tumörutvecklingen för med sig ett stort intresse att angripa denna signalväg farmakologiskt (Blagodatski et al., 2014; Koval and Katanaev, 2012; Shaw et al., 2019).

FZDS SOM G-PROTEINKOPPLADE RECEPTORER

WNT-proteiner binder och aktiverar FZDs, en receptorfamilj som står i fokus i min forskargrupp. FZDs liknar strukturellt och funktionellt klassiska G-proteinkopplade receptorer (GPCR) såsom adrenalin-, histamin- eller dopaminreceptorer, även om funktionen av FZDs som GPCR har varit omstritt (Malbon, 2011). Trots att det varit känt att FZDs är WNT-receptorer i mer än 20 år är mekanismerna bakom WNT-inducerad FZD-aktivering tämligen oklara. Efter de senaste årens forskning och nyligen publicerade resultat framkommer det nu att FZD-aktiveringen i WNT/ -cateninsignalvägen skiljer sig fundamentalt från den heterotrimera G-proteinkopplade aktiviteten av dessa receptorer (Bowin et al., 2019)Karolinska Institutet, Biomedicum (6D). De senaste tio åren har jag forskat för att förstå om och hur FZDs aktiverar heterotrimera G-proteiner, med andra ord på vilket sätt FZDs förmår aktivera likande in-

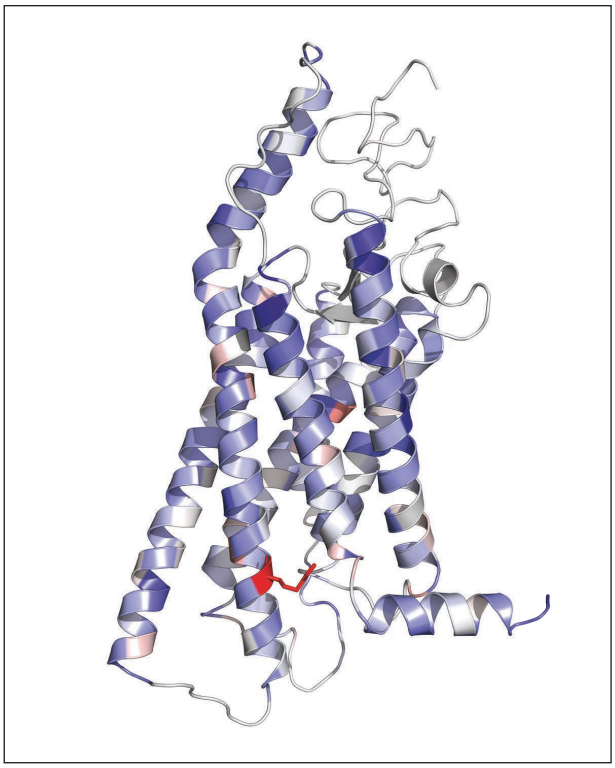
tracellulära förändringar som adrenalin- histamin- eller angiotensinreceptorer. Tanken bakom är och var inte bara av ren akademisk natur, för att förstår hur FZDs fungerar, men drevs framförallt av idén att kunna påverka FZDs på samma sätt som man idag använder betablockerare, antihistaminer eller angiotensinreceptorblockerare. GPCRer har under lång tid utnyttjats framgångsrikt som målmolekyler för effektiva terapier – varför skulle man inte kunna åstadkomma samma framgång genom att angripa FZDs? I nuläget finns inga små molekyler som agerar på FZDs som agonister eller antagonister. Däremot har de senaste forskningsrönen, som baseras på direkt mätning av FZD-aktivering genom att synliggöra konformationsändringar i receptormolekylen eller interaktioner med heterotrimera G-proteiner eller genom mätning av G protein-beroende signalvägar, ökat de tekniska förutsättningarna för att leta efter molekyler som påverkar FZDs. Cancerbehandling med molekyler som antingen tävlar med WNTs om FZD-bindningen som neutrala antagonister eller som samtidigt minskar FZD-aktivitet, så kallade inversa agonister, skulle erbjuda ett bra komplement till dagens cancerbehandling i en viss subgrupp av tumörer. Tumörer som karaktäriseras av höga WNT-nivåer, jämfört med tumörer som drivs av mutationer i nedströmskomponenter som APC, skulle vara lämpliga mål för behandlingen.

AKTIVERANDE FZD-MUTATIONER I CANCER

En nära släktning till FZDs är Smoothened (SMO), en transmembranreceptor som förmedlar hedgehog-signaler och som har beskrivits som tumördrivande onkogen, till exempel för basalcellskarcinom. Varken SMO eller $FZD_{1\text{-}10}$ visar en särskilt hög frekvens av mutationer i olika tumörer jämfört med onkogenerna p53 eller KRAS. En analys av The Cancer Genome Atlas (TCGA), en databas som tillhandahåller sekvensinformation och mutationsanalys av tusentals olika cancerfall, visar dock att hela receptorfamiljen, det vill säga $FZD_{1\text{-}10}$ och SMO, har en mutations-”hot spot” på en basisk aminosyra i nedersta delen av transmembranhelix 6 (Figur 1). Noggrann analys av denna region i receptormolekylen identifierade en så kallad molekylär switch, det vill säga en region som är essentiell för receptoraktiveringen (Wright et al., 2019). En intakt switch håller receptorn – i frånvaron av WNT – i ett inaktivt tillstånd. Däremot underlättar en mutation i denna region basal och WNT-inducerad aktivering av receptorn, det vill säga mutationen ökar receptorernas konstitutiva aktivitet. Dessutom är den ovannämnda mutationen i SMO, som är en tumördrivande mutation, lokaliserad i just denna molekylära switch. Som en proof-of-principle för hypotesen tjänar fyndet att läkemedelsbehandling av muterad och överaktiv SMO med cyclopamin, en antagonist/invers agonist, minskar tumörtillväxt genom att minska receptorns konstitutiva aktivitet (Taipale et al., 2000). Även om vi i nuläget inte vet om mutationer i FZD’s molekylära switch driver tumörinitiering och -tillväxt, föreslår vi här att användning av FZD-selektiva inversa agonister och antagonister kommer kunna användas för framtida cancerterapier (Kozielewicz et al., 2019; Schulte and Wright, 2018).

FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV CANCER GENOM MINSKNING AV FZD-AKTIVITET

Rent praktiskt uppstår det däremot ett problem vad det gäller att farmakologisk angripa FZDs – det finns nämligen inga små molekylära substanser beskrivna som påverkar FZDs, varken som agonist, antagonist eller inversa agonister. Men även här banar vår forskargrupp vägen genom upptäckten av små molekyler som binder och aktiverar FZDs som partiella agonister (Kozielewicz et al., 2020). Även om agonister inte är särskilt önskvärda för cancerbehandlingen då en ökad aktivering av FZDs bör undvikas, öppnas nu dörren för ett mer systematiskt sökande efter substanser som binder FZDs och verkar som antagonister eller inversa agonister. Genom ett struktur- och mekanismbaserat tillvägagångssätt är det nu möjligt att driva läkemedelsutvecklingen av substanser som skulle kunna – inom en snar framtid – visa sin potential som komplement till existerande cancerbehandlingar. Det är fortfarande en lång väg kvar men de senaste forskningsrönen har äntligen berett vägen för att angripa en helt ny cancerrelevant verkningsmekanism, nämligen aktiveringen av de tio FZD subtyperna ($FZD_{1\text{-}10}$). Dessutom är dessa tio FZD subtyper tillräckligt olika för att det verkar vara möjligt att utveckla subtyp-selektiva substanser. I kombination med en ”personalized medicine”-approach där tumörerna karaktäriseras med hänsyn till deras WNT och FZD-uttryck (och muta-



Figur 1. Receptormodellen visar den relativa variationen inom alla Klass F receptorer (FZD1-10, SMO) med hänsyn till mutationer i cancerpatienter (röd) och naturlig variation i normalpopulationen (blå). Ju mer intensiv färgen är desto större antal mutationer representeras. Den röda aminosyran i nedersta delen av helix 6 visar på en mutations-”hotspot” i denna receptorfamilj med relevans för receptoraktivering och cancerutveckling (se även Wright and Kozielewicz et al 2019).

NU ÄVEN INDICERAT FÖR BEHANDLING AV AVANCERAD TRIPPEL-NEGATIV BRÖSTCANCER (TNBC)

TECENTRIQ®
atezolizumab

TECENTRIQ INDIKATIONER

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 %.

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.

Urotelialt carcinom (UC)

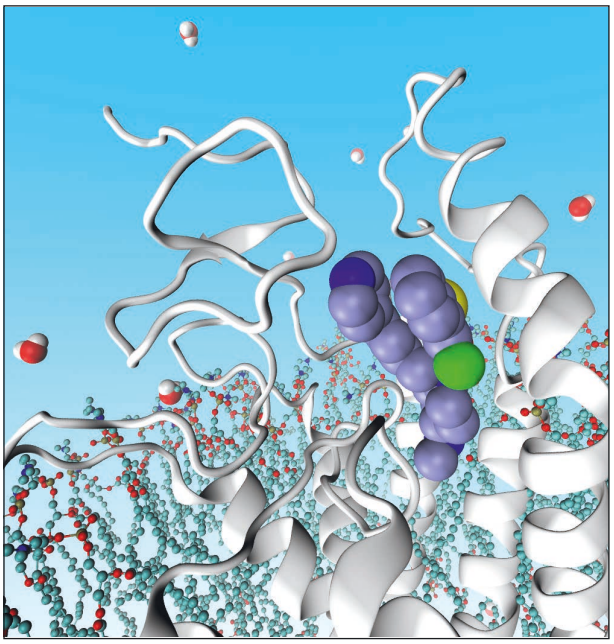
TECENTRIQ monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad UC efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt, och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

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/0919/0006(1)



Bilden visar en datorsimulering där en ligand (lila) binder till en Frizzled-receptor (FZD6; vitt band) som är inbäddad i plasmamembranet.

tionerna) skulle subtyp-selektiva FZD-antagonister eller inversa agonister kunna sättas in beroende på vilka FZDs som är relevanta mål i den enskilda patienten. Tidigare fynd understryker att vissa FZDs associeras med olika tumörer där till exempel FZD_5 är centralt för utvecklingen av bukspottskörtelcancer (Steinhart et al., 2017), FZD_7 och FZD_6 är relevanta för gastrointestinala tumörer (Corda and Sala, 2017; Flanagan et al., 2017), FZD_{10} för synovialkarcinom (Nagayama et al., 2005) och FZD_7 styr cellproliferation i trippelnegativ bröstcancer (Yang et al., 2011). Då WNT/FZD signalering är ytterst viktigt för att upprätthålla kroppens stamcellsnicher, till exempel i tarmepitelet, minskar en subtypsselektivitet och skräddarsydd användning av FZD-inaktiverande substanser risken för oönskade bieffekter.

Förhoppningen är nu att en translationell koordination kan driva på både utveckling och validering av FZD-antagonister och inversa agonister i patient- och tumörrelevanta cell- och djurmodeller. Vår forskargrupp kommer att verka för att dessa prekliniska fynd kan närma sig kliniken så att denna kunskap kommer patienterna till gagn snarast möjligast.

Fotnot: Forskningen i Gunnar Schultes forskningslaboratorium stöds av Karolinska Institutet, Vetenskapsrådet, Cancerfonden, Novo nordiskfonden, Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare, Emil och Wera Cornells Stiftelse, Marie Curie ITN WntsApp (http://www.wntsapp.eu) och Science for Life Laboratory samt SNIC (Swedish National Infrastructure for Computing).

REFERENSER

Blagodatski A, Poteryaev D and Katanaev VL (2014) Targeting the Wnt pathways for therapies. Molecular and cellular therapies 2: 28.

Bowin CF, Inoue A and Schulte G (2019) WNT-3A-induced beta-catenin signaling does not require signaling through heterotrimeric G proteins. J Biol Chem 294(31): 11677-11684.

Clevers H and Nusse R (2012) Wnt/beta-catenin signaling and disease. Cell 149(6): 1192-1205.

Corda G and Sala A (2017) Non-canonical WNT/PCP signalling in cancer: Fzd6 takes centre stage. Oncogenesis 6(7): e364.

Flanagan DJ, Vincan E and Phesse TJ (2017) Winding back Wnt signalling: potential therapeutic targets for treating gastric cancers. Br J Pharmacol.

Koval A and Katanaev VL (2012) Platforms for high-throughput screening of Wnt/Frizzled antagonists. Drug Discov Today 17(23-24): 1316-1322.

Kozielewicz P, Turku A, Bowin CF, Petersen J, Valnohova J, Canizal MCA, Ono Y, Inoue A, Hoffmann C and Schulte G (2020) Structural insight into small molecule action on Frizzleds. Nature communications 11(1): 414.

Kozielewicz P, Turku A and Schulte G (2019) Molecular Pharmacology of Class F Receptor Activation. Mol Pharmacol.

Malbon CC (2011) Wnt signalling: the case of the 'missing' G-protein (vol 433, pg e3, 2011). Biochemical Journal 434(3): 575-575.

Nagayama S, Fukukawa C, Katagiri T, Okamoto T, Aoyama T, Oyaizu N, Imamura M, Toguchida J and Nakamura Y (2005) Therapeutic potential of antibodies against FZD 10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas. Oncogene 24(41): 6201-6212.

Nusse R and Clevers H (2017) Wnt/beta-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. Cell 169(6): 985-999.

Schulte G and Wright SC (2018) Frizzleds as GPCRs - More Conventional Than We Thought! Trends Pharmacol Sci 39(9): 828-842.

Shaw HV, Koval A and Katanaev VL (2019) A high-throughput assay pipeline for specific targeting of frizzled GPCRs in cancer. Methods Cell Biol 149: 57-75.

Steinhart Z, Pavlovic Z, Chandrashekhar M, Hart T, Wang X, Zhang X, Robitaille M, Brown KR, Jaksani S, Overmeer R, Boj SF, Adams J, Pan J, Clevers H, Sidhu S, Moffat J and Angers S (2017) Genome-wide CRISPR screens reveal a Wnt-FZD5 signaling circuit as a druggable vulnerability of RNF43-mutant pancreatic tumors. Nat Med 23(1): 60-68.

Taipale J, Chen JK, Cooper MK, Wang BL, Mann RK, Milenkovic L, Scott MP and Beachy PA (2000) Effects of oncogenic mutations in Smoothened and Patched can be reversed by cyclopamine. Nature 406(6799): 1005-1009.

Wright SC, Kozielewicz P, Kowalski-Jahn M, Petersen J, Bowin CF, Slodkowicz G, Marti-Solano M, Rodriguez D, Hot B, Okashah N, Strakova K, Valnohova J, Babu MM, Lambert NA, Carlsson J and Schulte G (2019) A conserved molecular switch in Class F receptors regulates receptor activation and pathway selection. Nature communications 10(1): 667.

Yang L, Wu X, Wang Y, Zhang K, Wu J, Yuan YC, Deng X, Chen L, Kim CC, Lau S, Somlo G and Yen Y (2011) FZD7 has a critical role in cell proliferation in triple negative breast cancer. Oncogene 30(43): 4437-4446.

GUNNAR SCHULTE, KAROLINSKA INSTITUTET, INSTITUTIONEN FÖR FYSIOLOGI & FARMAKOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, GUNNAR.SCHULTE@KI.SE

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

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

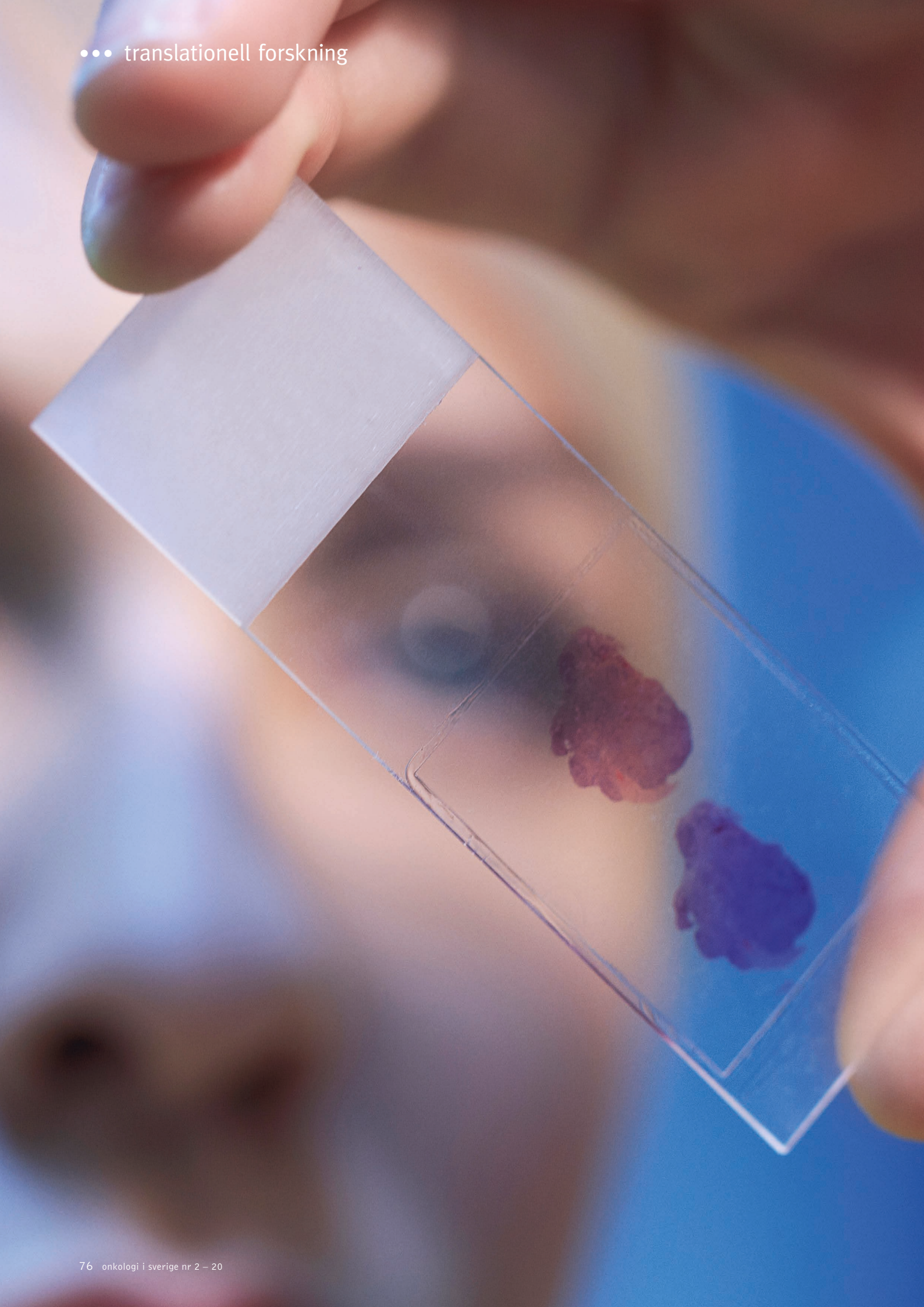
Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

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



MEGALiT

– möjliggör skräddarsydd behandling mot cancer genom ett modernt studieupplägg

En multicenter fas II-kombinerad paraply- och korgstudie med omfattande insamling av biomaterial för translationell forskning. Behandling sker med godkända läkemedel och planen är att tillämpa avancerade diagnostiska plattformar som beslutsstöd i dagligt kliniskt arbete. Samtidigt som man systematiskt samlar in vävnadsmaterial som kan ligga till grund för framtida forskning.

Detta är storsatsningen MEGALiT som här utförligt och högintressant beskrivs av **Hannah Karlsson**, projektledare för MEGALiT vid Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Minst var tredje person kommer under sin livstid att få ett cancerbesked.[1] Vi ser tydligt att vården idag ställs inför situationer där patienter med avancerad cancer har progredierat på standardbehandling, och man har uttömt alla tillgängliga behandlingsalternativ. Som läkare kan det upplevas frustrerande att inte kunna erbjuda läkemedel som är godkända för andra typer av cancerformer än den som patienten de möter har. Det finns stöd för behandling med godkända läkemedel utanför indikation, vilket kan motiveras om det sker systematiskt och inom ramen för forskning då resultaten kan samlas in på ett kontrollerat sätt och komma fler till gagn. Vi behöver därför inom en studie använda genetisk analys som grund för behandlingsbeslut, utöka prospektiv insamling av biomaterial och bereda tillgång till läke-

medel så att vi kan erbjuda jämlika förutsättningar över hela landet. För att kunna genomföra detta krävs en modell och infrastruktur som idag inte är utvecklad och tillgänglig i Sverige.

Att behandla enligt principen för precisionsmedicin innebär att individanpassa och skräddarsy behandlingen för individen baserat på (idag främst) de genetiska egenskaperna hos en cancer (”genetiskt betingad sjukdom”). Precisionsmedicin innebär de facto ett paradigmskifte inom cancervården. Cancer grupperas och behandlas traditionellt efter ”organklass” och nationella behandlingsrekommendationer beskrivs i vårdprogrammen utifrån organspecifik tumörtyp. Konceptet precisionsmedicin utgår ifrån att varje patient är unik med sin sjukdom och därmed utreds/diagnostiseras därefter. Genetiska markörer bidrar till att förutsäga vilken behandling som kan fungera för en specifik patient, att en målstyrd behandling kan ges till rätt patient i rätt tid.

Det är här initiativet MEGALiT kommer in i syfte att bidra till att skapa jämlik cancervård över hela landet, samt skapa ytterligare behandlingsmöjligheter för svårt sjuka cancerpatienter.

”Studien startar i mindre skala under början av 2020 som ett ”proof of concept” med utrymme och möjlighet att optimera studieupplägget, för att sedan expandera till fler kliniker med sikte på nationell etablering i samarbete med GMS och lokala kliniska forskningsenheter.

VAD ÄR MEGALiT?

När man hör ordet MEGALiT tänker nog många på enorma stenbumlingar och Stonehenge. För ett projekt som är så komplext och omfattande som detta kan det faktiskt vara en lämplig bild/föreställning att ha i bakhuvudet.

Precisionsmedicin-projektet MEGALiT (A MolEcularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial) initierades under 2017 utifrån två parallella initiativ från Uppsala och Lund där initiativtagarna till de båda projekten möttes i samband med ett vetenskapligt möte i USA. De fann att de hade en gemensam målbild kring den kliniska studie de ville starta och såg värdet i att slå sig samman för att jobba på bred front och undvika parallella utvecklingsspår. Arbete med att ta fram ett studieprotokoll och bygga upp en projektstruktur initierades. MEGALiT-studien presenterades även i sin dåvarande form i september 2017 för Genomic Medicine Sweden (GMS) som vid tidpunkten nyligen expanderat till ett nationellt initiativ inom precisionsmedicin med fokus på diagnostik.

Målsättningen för MEGALiT var, och är även idag, att behandla patienter systematiskt och inom forskning med avseende på behandlingseffekt och toxicitet, i samarbete med industrin. Ett 20-tal läkemedelsbolag bjöds tidigt in till potentiellt samarbete inom studien, med stort intresse som följd. Ur denna skara har sedan ett fåtal bolag klivit fram som engagerade partners. Under 2018 anslöt även Sahlgrenska Universitetssjukhuset som samarbetspartner och ytterligare en klinik där patienter kommer att behandlas inom ramen för studien. Under studiens planeringsarbete har även en dialog kontinuerligt hållits med DRUP-teamet i Nederländerna som med sin precisionsmedicinstudie, The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial), koordinerad från Netherlands Cancer Institute (NKI) i Amsterdam, är en av våra förebilder inom precisionsmedicin i Europa och en samarbetspartner som har stöttat MEGALiT från start samt utgör en framtida partner avseende utvärdering av studiedata.

MEGALiT har vuxit över tid och är idag en klinisk studie, ett samarbete mellan sjukvården, akademien och industrin, en möjlighet till lärande avseende implementering av precisionsmedicin i multicentermiljö och en gruppinsats av MEGALiTs studiegrupp. I samband med studiens utformande och utveckling dyker flertalet frågeställningar och behov upp, många kända sedan tidigare – genom studien får vi en möjlighet att adressera dem. Vi har därför inlett ett brett utvecklingsarbete tillsammans med våra samarbetspartners avseende exempelvis effektiv datainsamling och provhantering, utvecklande av processer och effektiva arbetsflöden, verktyg och riktlinjer för precisionsmedicinska studier, vilka under gång kommer att utvärderas och tillämpas i den kliniska studien MEGALiT.

DEN KLINISKA STUDIEN MEGALiT

MEGALiT är en multicenter fas II-kombinerad paraply- och korgstudie med omfattande insamling av biomaterial för translationell forskning. Planen är att tillämpa avancerade diagnostiska plattformar som beslutsstöd i dagligt kliniskt arbete samtidigt som man systematiskt samlar in vävnadsmaterial som kan ligga till grund för framtida forskning. Då gentester av en cancer i ökande omfattning kan förutsäga behandlingssvar, och med dagens läkemedelsutveckling där många cancerläkemedels egenskaper/effekt riktas mot specifika genetiska avvikelser som hittas i flera olika tumörformer är precisionsmedicin en rimlig väg att gå.

Studien startar i mindre skala under början av 2020 som ett ”proof of concept” med utrymme och möjlighet att optimera studieupplägget, för att sedan expandera till fler kliniker med sikte på nationell etablering i samarbete med GMS och lokala kliniska forskningsenheter.

Till en början kommer patienter med lokalt avancerad eller metastaserad solid tumör att behandlas (sarkom undantaget). I denna första del planeras drygt 150 patienter inkluderas i studien för att finna de 32 patienter som rent statistiskt förväntas ha de genetiska förändringar som kommer att behandlas inom studien. Patienterna kommer att få lämna vävnadsmaterial från sin tumör som sedan analyseras med breda

”Patienterna kommer att få lämna vävnadsmaterial från sin tumör som sedan analyseras med breda sekvenseringspaneler för att hitta behandlingsbara genetiska förändringar i tumörcellerna.

sekvenseringspaneler för att hitta behandlingsbara genetiska förändringar i tumörcellerna. Ett visst antal förändringar (mutationer) har i studien matchats mot specifika läkemedel för behandling inom studien. Har patienten inte någon av dessa förändringar så kommer hon eller han att få den behandling som annars finns tillgänglig baserat på patientens sjukdom. Vi använder vävnadsprov från patientens specifika tumör och väljer det läkemedel som är målstyrt mot just de genetiska förändringar som finns i patientens tumörceller. Vilken behandling som patienten får diskuteras i en molecular tumor board som är ett multidisciplinärt möte med bred kompetens där onkologer, patologer och molekylärgenetiker deltar. I en planerad andra del av studien kommer även patienter med sarkom eller hematologisk malignitet att behandlas. Då mer evidens finns kommer man förhoppningsvis att kunna behandla tidigare än som sista linjens behandling

TRANSLATIONELLA STUDIER

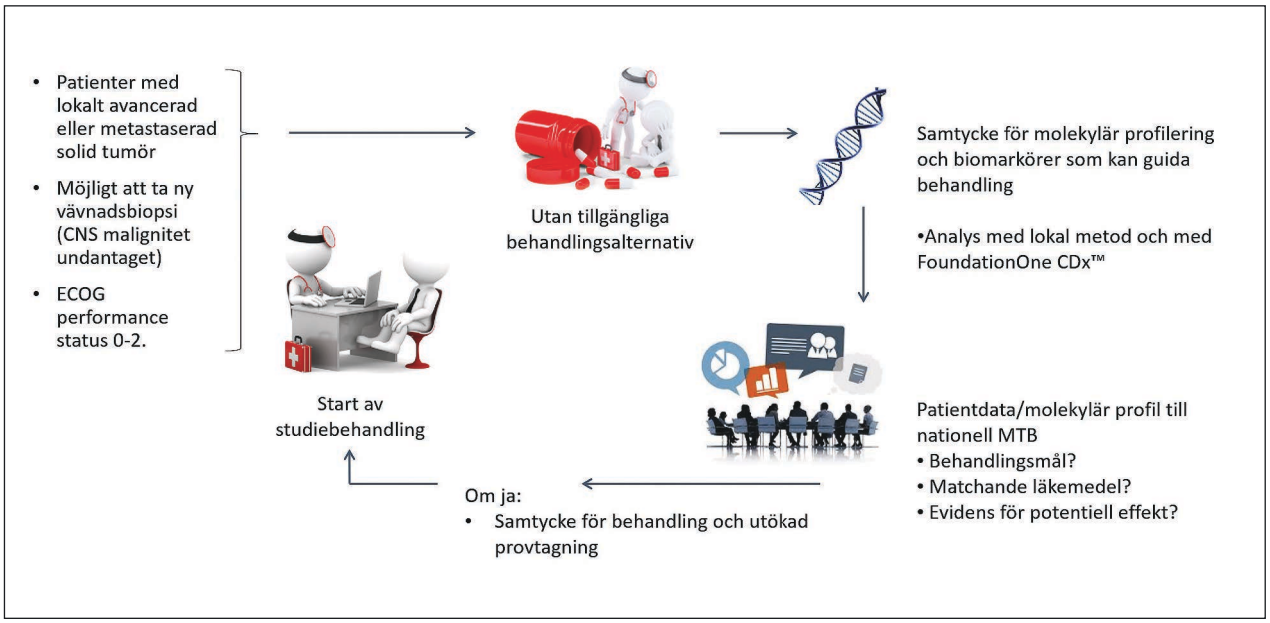
Inom studien kommer ett omfattande biologiskt material att samlas in för att möjliggöra translationell forskning. Det rör sig främst om blod och tumörvävnad, men på sikt även andra kroppsvätskor. Forskningshypoteser inom projektet fokuserar bland annat på tumörens utveckling och evolution, metastasering, behandlingsrespons och -resistens. Vi vill även utreda om vi kan detektera diagnostiska och prediktiva biomarkörer specifika för tumörceller eller tumörmiljön, i andra biomaterial än tumörvävnad – i syfte att finna mindre invasiva metoder än vävnadsbiopsier för att utvärdera patienten. Samtliga patienter som inkluderas i MEGALiT-studien kommer att tillfrågas om att lämna prover för translationella forskningsstudier däribland vävnadsbiopsier som kommer att tas både vid studiestart och vid sjukdomsprogression. Blodprover kommer att samlas in kontinuerligt under hela studieförloppet för att kunna följa individuella förändringar i varje patient. Dessa blodprover kommer att analyseras i syfte att undersöka bland annat förekomst av och förändringar i nivåer av fritt cirkulerande DNA och RNA, cirkulerande tumörceller (CTCs), exosomer, proteiner och metaboliter samt undersöka patientens immuncellsrepertoar. Det finns även planer på att inkludera fler provtyper och analyser på sikt (exempelvis saliv, urin, feces) för att bland annat undersöka patienternas mikrobiom.

PRECISIONSMEDICIN – EN BIT KVAR

Individanpassad- eller precisionsmedicin är en växande disciplin i dagens (cancer)vård, men inom precisionsmedicin har vi i Sverige en bit kvar att gå. Internationellt sett finns ett växande antal initiativ inom precisionsmedicin, men de är färre i Sverige och det finns inget med en bred klinisk förankring. Här sneglar vi bland annat på vårt grannland Danmark som redan implementerat en stor del av konceptet i klinisk rutin. DRUP-teamet i Nederländerna är en förebild och föregångare inom EU och har etablerat en studie som till dags dato har screenat över 1 200 patienter och behandlat 424 inom 144 olika korgar.[2] Genom samarbeten med läkemedelsindustrin har de tillgång till 114 läkemedel som kan användas inom studien. Vi vill kunna erbjuda den här typen av studie även i Sverige. Här finns fler exempel utanför Europa, såsom the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR™) Study som sommaren 2018 rapporterade att fler än 1000 deltagare registrerats i studien varav fler än 800 behandlats med terapi som selekterats inom studien.[3]

UTMANINGAR OCH SAMARBETEN

MEGALiT-projektet delfinansieras i dagsläget av industriaktörer – Roche och Novartis och externa anslagsgivare såsom Sjöbergstiftelsen, BioCare och Lions vilket möjliggör tillgång till läkemedel, beslutsstöd/diagnostik, provhantering och resurser för logistik. Diskussioner är även pågående med ytterligare parter såsom IQVIA, BMS och GSK. Projektet har genomgående arbetat hårt för att säkra finansiering då det forskningsmässigt är svårt att konkurrera med andra, på internationell nivå mer innovativa projekt. Projektet ses även av många som ett infrastruktur-vårdutvecklingsprojekt och hamnar därmed i gränslandet mellan olika finansieringsmöjligheter trots ett stort intresse och stöd från flera aktörer inom sjukvården och industrin.



MEGALiT utvecklas i samsyn med Genomics Medicine Sweden (GMS) i syfte att utveckla en tillämpad ”end to end”- modell i svensk cancervård. Vi ser att GMS arbete med ”precisionsdiagnostik” och MEGALiTs ”precisionsbehandling” tillsammans kan uppnå helheten – ”precisionsmedicin”. Därför är GMS en naturlig samarbetspartner.

I vårt utvecklingsarbete kring studien samlades vi under våren 2019 för att kartlägga utmaningar och lösningar kring digitalisering av precisionsmedicin och hur man kan underlätta behandling regionalt. I en workshop, faciliterad av IBM, deltog representanter i MEGALiT-projektet från Region Uppsala, Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Roche, Astra Zeneca, Novartis och PCG Solutions.

I en pressrelease efter workshopen beskrev Peter Asplund, study director för MEGALiT, utmaningar inom MEGALiT: ”Bristen på nationell samordning och samspel mellan vårdens många IT-system är en utmaning. Bland annat skiljer sig journalsystemen åt mellan regionerna. För att införa precisionsmedicin nationellt, med fokus på kvalitet, jämlikhet och genomförbarhet, krävs såväl kortsiktiga som långsiktiga manuella och digitala lösningar. Samordning nationellt kräver nya sätt att bygga, analysera och dela stora medicinska datamängder. Samtidigt behövs nya sätt att skydda deltagarnas integritet och att deras data behandlas konfidentiellt. Utvecklingen leder till nya partnerskap och nya möjligheter för patienter att bidra till kunskap och ny forskning.”[4]

Under workshopen växte en vision fram som målade upp en helhetssyn av upplägget för en precisionsmedicinstudie inom cancer. Fokus låg på patienten och dennes resa genom studien och hur vi i vården kan göra den så smidig och trygg som möjligt med smidiga arbetsflöden och digitala lösningar. Visionen lever kvar som en långsiktig målsättning och drivkraft då vi startar i liten skala för att optimera studieupplägget utefter våra lärdomar under studiens gång.

När vi nu står inför en stundande studiestart är Uppsala och Göteborg startklara. Lund som har varit med i diskussionen sedan start avvaktar nu trots att man ser värdefulla mål och frågeställningar i projektet. Ställningstagandet grundar sig på projektets ekonomiska konsekvenser för deras verksamheter.

Målsättningen är nu att projektet ska expandera nationellt och i första hand omfatta samtliga universitetssjukhus. För att kunna utöka studien med ytterligare läkemedel är dialogen med flera företag och samarbetspartners central. Både för den pågående studien och nästa del.

REFERENSER:

1. Socialstyrelsens cancerregister, Cancerfonden i samarbete med Folkhälsomyndigheten

2. van der Velden, D. L., et al. (2019). “The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs.” Nature 574(7776): 127-131.

3. Mangat, P. K., et al. (2018). “Rationale and Design of the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study.” JCO Precis Oncol 2018.

4. https://www.akademiska.se/om-oss/press-och-kommunikation/pressrum/#/pressreleases/satsning-paa-precisionsmedicin-ska-oeka-tillgaangen-till-laekemedelsbehandling-foer-svaart-cancersjuka-2870374

HANNAH KARLSSON, PROJEKTLEDARE VID KFUE, KLINISKA FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSENHETEN, BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANNAH.KARLSSON@AKADEMISKA.SE

TILL VERKSAMHETSCHEF MED KOPIA TILL LÄKARE OCH SJUKSKÖTERSKOR

INBJUDAN TILL BMS I-O WEBBFÖRELÄSNING

Onkologisk immunterapi i klinisk praxis – hur identifiera och hantera immunrelaterade leverbiverkningar?

NU KAN DU ANMÄLA DIG till denna webbföreläsning om hantering av immunrelaterade leverbiverkningar.

Under detta webinar kommer gastroenterologerna Erik Hertervig och Emma Nilsson belysa varför patienter kan få leverbiverkningar av onkologisk immunterapi och hur dessa kan hanteras.

Erik Hertervig är specialist i gastroenterologi och invärtesmedicin. Han har ett starkt intresse för kronisk inflammatorisk tarmsjukdom, särskilt diagnostik, behandling och cancerprevention. Emma Nilsson är biträdande överläkare vid sektionen för gastroenterologi och hepatologi vid Skånes Universitetssjukhus. Hon har ett starkt intresse för hepatologi och disputerade 2019 på levercirros.

HOPPAS VI SES PÅ NÄTET!

Med vänlig hälsning,

Alla vi på Bristol-Myers Squibb
som arbetar med onkologisk immunterapi

ANMÄL DIG HÄR!
immunonkologi.se/kunskapsbank/webinars

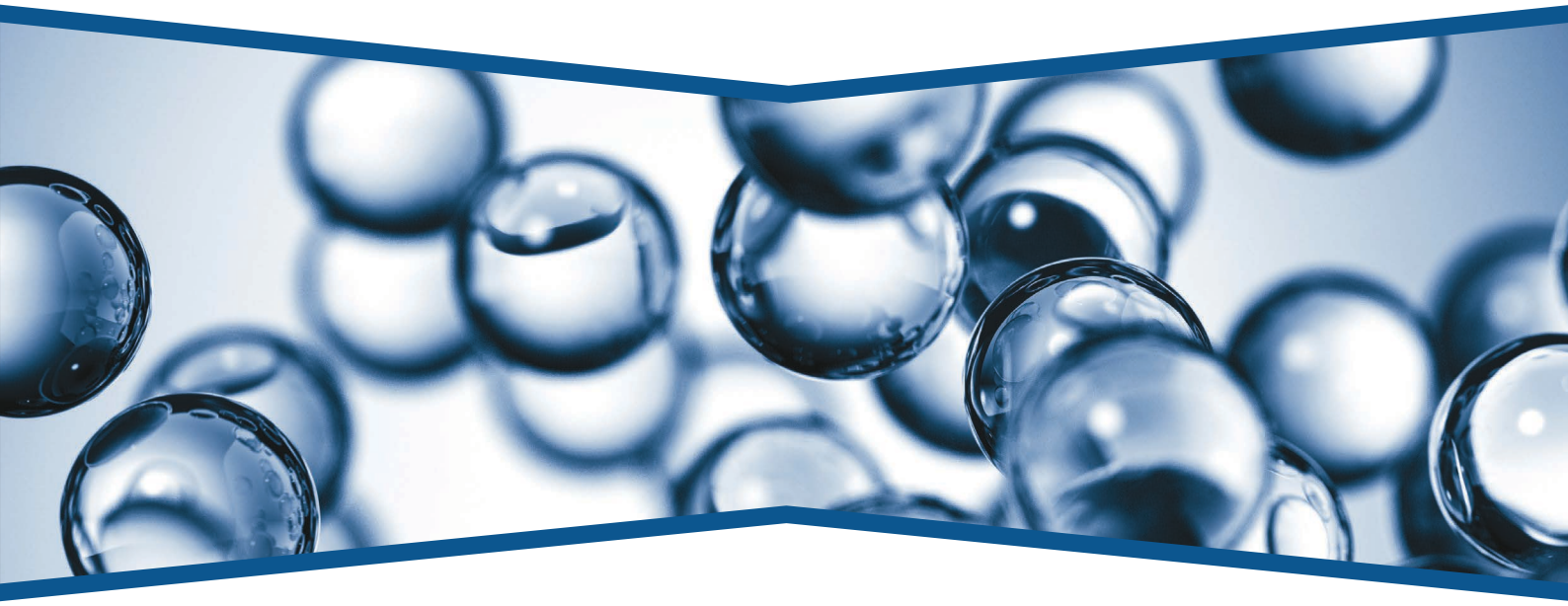
TISDAG 12 MAJ 12.00 – 12.45 (SV)
Hantering av immunrelaterade leverbiverkningar vid onkologisk immunterapi – hur ska vi tänka?

FÖRELÄSARE
Erik Hertervig, docent, överläkare, specialist i gastroenterologi och invärtesmedicin, Skånes Universitetssjukhus i Lund

FÖRELÄSARE
Emma Nilsson, biträdande överläkare vid sektionen för gastroenterologi och hepatologi vid Skånes Universitetssjukhus

MODERATOR
TBD

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI



TERAPIINRIKTAD UTBILDNING
21 – 22 OKTOBER 2020

7A Centralen, Vasagatan 7, 3 trappor, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

Immunologi
Tumörimmunologi
Cancervacciner
Antikroppsterapi
Adoptiv cellterapi
CAR-T-celler
Immunterapi i kliniken
Gruppdiskussioner

Sista anmälningsdag: 2 oktober 2020

FÖRELÄSARE

Lisa Westerberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

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

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

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

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

Tanja Lövgren, *forskare vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala Universitet*

FRÅGOR

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

ANMÄLAN

Anmälan sker till Ulrika Brunell-Abrahamsson via epost till
ulrika.brunellabrahamsson@bms.com

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

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se JAN 2020 ONCSE1908968

Ronden

– en interaktiv utbildning med fokus på verklighetsbaserade patientfall

Är du ST-läkare under utbildning eller specialistläkare och vill fördjupa dig i dagens behandlingar vid olika onkologiska indikationer?

I så fall kanske en Ronden-utbildning är något för dig. Ronden är en interaktiv utbildning med fokus på verklighetsbaserade patientfall som är framtagen av Roche i samarbete med specialister inom olika sjukdomsområden. Ronden har utvecklats för att möta de behov som finns inom sjukvården idag och är uppbyggd så att den enkelt kan anpassas efter behov.

Hur går en Ronden-utbildning till?

Under en Ronden-utbildning förmedlas och diskuteras diagnostiska metoder, behandlingsval och handläggningsstrategier av patienter. I patientfallen ingår diskussionsfrågor som du och dina kollegor arbetar med i mindre grupper under handledning av erfarna specialister.

Målet med utbildningen är att ge dig ökade färdigheter i att handlägga patienter på ett adekvat sätt samt möjlighet att utbyta erfarenheter med andra kollegor.

Alla Ronden-utbildningar är LIPUS-certifierade

BC-Ronden (bröstcancer) • **GI-Ronden** (gastrointestinal cancer)
GYN-Ronden (gynekologisk cancer) • **LC-Ronden** (lungcancer) • **Lymfomronden**

Vill du veta mer om våra Ronden-utbildningar eller är intresserad av att boka en Ronden-utbildning på din klinik eller i din region, kontakta Hong Tran, 072 978 4520, hong.tran.ht1@roche.com

Det går även att hitta mer information på rocheonline.se/utbildningar

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

SE/NONP/1219/0025

LIPUS GRANSKAD OCH GODKÄND KURS

Lipus har granskat och godkänt denna kurs. Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se (Lipus nr: 20190070, 20190060, 20190168, 20190161, 20190160)

SLUSG stiftelsen delar ut resestipendium till WCLC i Singapore 9-12 augusti 2020

Svenska Lungcancerstudiegruppens insamlingsstiftelse delar ut ett stipendium motsvarande kostnad för resa och logi för deltagande i det internationella lungcancermötet i Singapore 9-12 augusti 2020.

Läkare med inriktning mot lungcancer, gärna under specialistutbildning eller nybliven specialist, prioriteras. Stipendiater utses av SLUSG stiftelsens styrelse.

Ansökan med motivering på högst en A4 sida plus CV och meritlista skall senast 20 april sändas via mail till gunnar.wagenius@sll.se.

Stipendiaterna skall efter kongressen inkomma med en skriftlig rapport avsedd för publicering på SLUSG:s hemsida.

Karolinska Hematology Seminar XVIII

Såstaholm September 3-4, 2020

In 2020, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the eighteenth time.
The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.
The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.
Welcome!

PROGRAM

Thursday September 3

10.00-10.20	Coffee
10.20-10.30	Welcome *Magnus Björkholm, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

State-of-the-art lectures on CAR T cells, allogeneic stem cell transplantation and chronic lymphocytic leukemia

10.30-12.00	CAR T cells: an update *Claire Roddie, Department of Haematology UCL Cancer Institute, London, United Kingdom*
12.00-13.00	Lunch
13.00-14.30	Allogeneic stem cell transplantation: an update *Anna Sureda, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Spain*
14.30-14.40	Leg-stretch
14.40-16.10	Chronic lymphocytic leukemia: an update *Michael Hallek, Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Germany*
16.10-16.30	Coffee

Special topic

16.30-18.00	It takes one to make one - how to motivate your patients - using your own predicament *Claes Hultling, Spinalis Foundation and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*
19.30	Dinner

Friday September 4

State-of-the-art lectures on infections in the immunocompromised host, immune checkpoint blockade and diffuse large B cell lymphoma

08.30-09.50	Infections in the immunocompromised host: an update *Catherine Cordonnier, Service d'Hématologie clinique et de Thérapie cellulaire, CHU Henri Mondor, Créteil, France*
09.50-10.00	Leg-stretch
10.00-11.20	Immune checkpoint blockade: an update *Karl Peggs, Department of Haematology UCL Cancer Institute, London, United Kingdom*
11.20-11.40	Coffee
11.40-13.00	Diffuse large B cell lymphoma: an update *Andrew Davies, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton*
13.00	End of seminar and lunch

The seminar takes place (with accommodation included) at Såstaholm in Täby.
Mandatory participation fee is 2,500 SEK (excluding VAT).
The cost will be billed from Academic Conferences.
In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (2,100 SEK) and meals.
Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

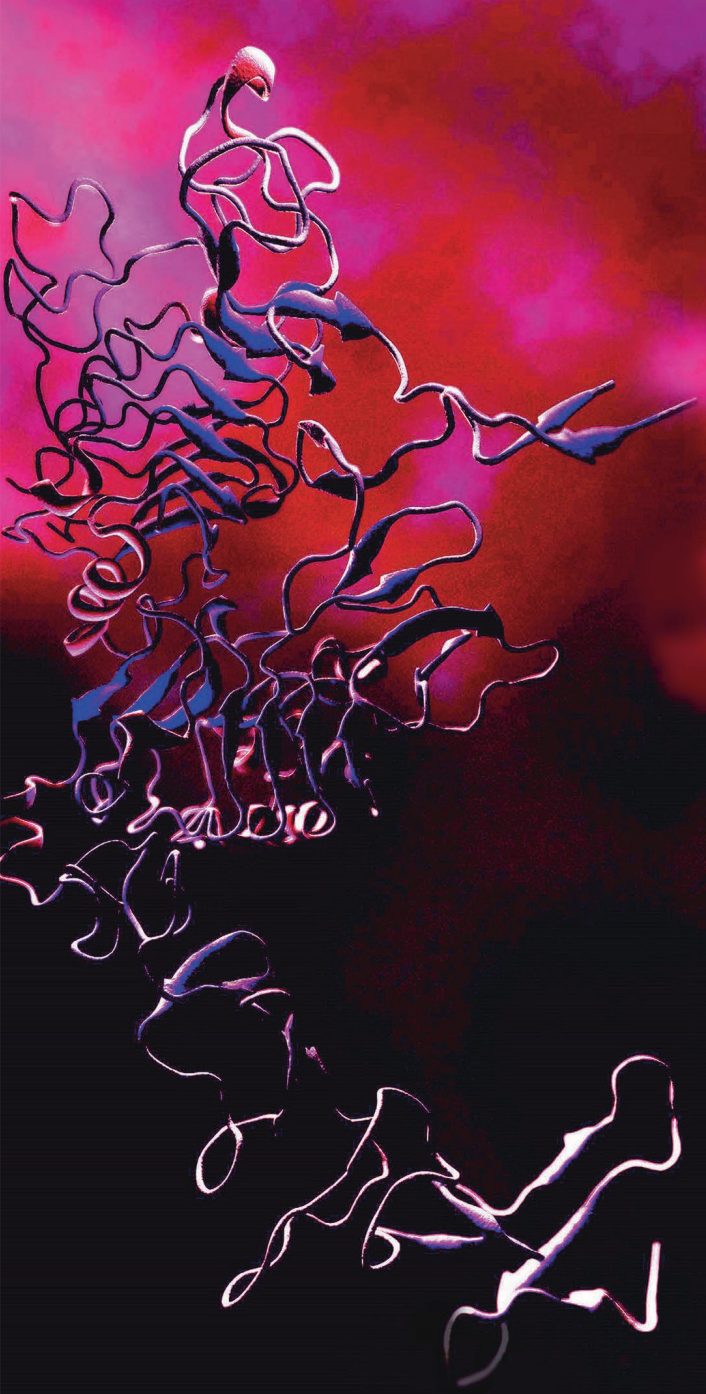
You register on http://reg.akademikonferens.se/hematology2020
by August 3 at the latest.
Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.
Welcome!

Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna
magnus.bjorkholm@sll.se

Karolinska Institutet

Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20190171)

The seminar is supported by
Celgene | A Bristol-Myers Squibb Company
Roche



HER2 - STATE OF THE ART

JUBILEE SYMPOSIUM

AT WORLD TRADE CENTER STOCKHOLM
JUNE 12, 2020

WELCOME

As chairmen of the coming Jubilee Symposium HER2 SOTA, it is our pleasure to invite you to join us on June 12, 2020, at World Trade Center, Stockholm.
Address: Kungsbron 1
Sincerely,

Professor Jonas Bergh
Stockholm

Professor Mårten Fernö
Lund

PROGRAM

09.00	Registration and coffee
10.00	Welcome and Introduction *Professor Jonas Bergh and Professor Mårten Fernö*
10.10	HER2 the true story *Professor Daniel F. Hayes*
10.55	Cardiac safety *Ass. Professor Elham Hedayati*
11.30	Molecular diagnostics from IHC to genome profile (focus on biology) *Professor Åke Borg*
12.05	Clinical diagnosis of HER2 positive disease (focus on clinical application) *Ass. Professor Johan Hartman*
12.40	Lunch
13.40	Shorter duration, longer duration, double blockade, antibody drug conjugate, which treatment to which patient? *Professor Sandra Swain*
14.25	PREDIX data in context *Ass. Professor Thomas Hatschek*
15.00	Coffee
15.30	Regional and country based uptake of important drug innovation with focus on HER directed drugs *Ass. Professor Nils Wilking*
16.05	Personal reflections on 20 years development of anti-HER 2 therapies *Professor Per Eystein Lønning*
16.25	Discussion and closure *MD PhD Ana Bosch Campos and Ass. Professor Theodoros Foukakis*

Registration

For registration, use the link
https://reg.akademikonferens.se/her2020
no later than May 20.

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

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

This symposium is supported by:

Roche

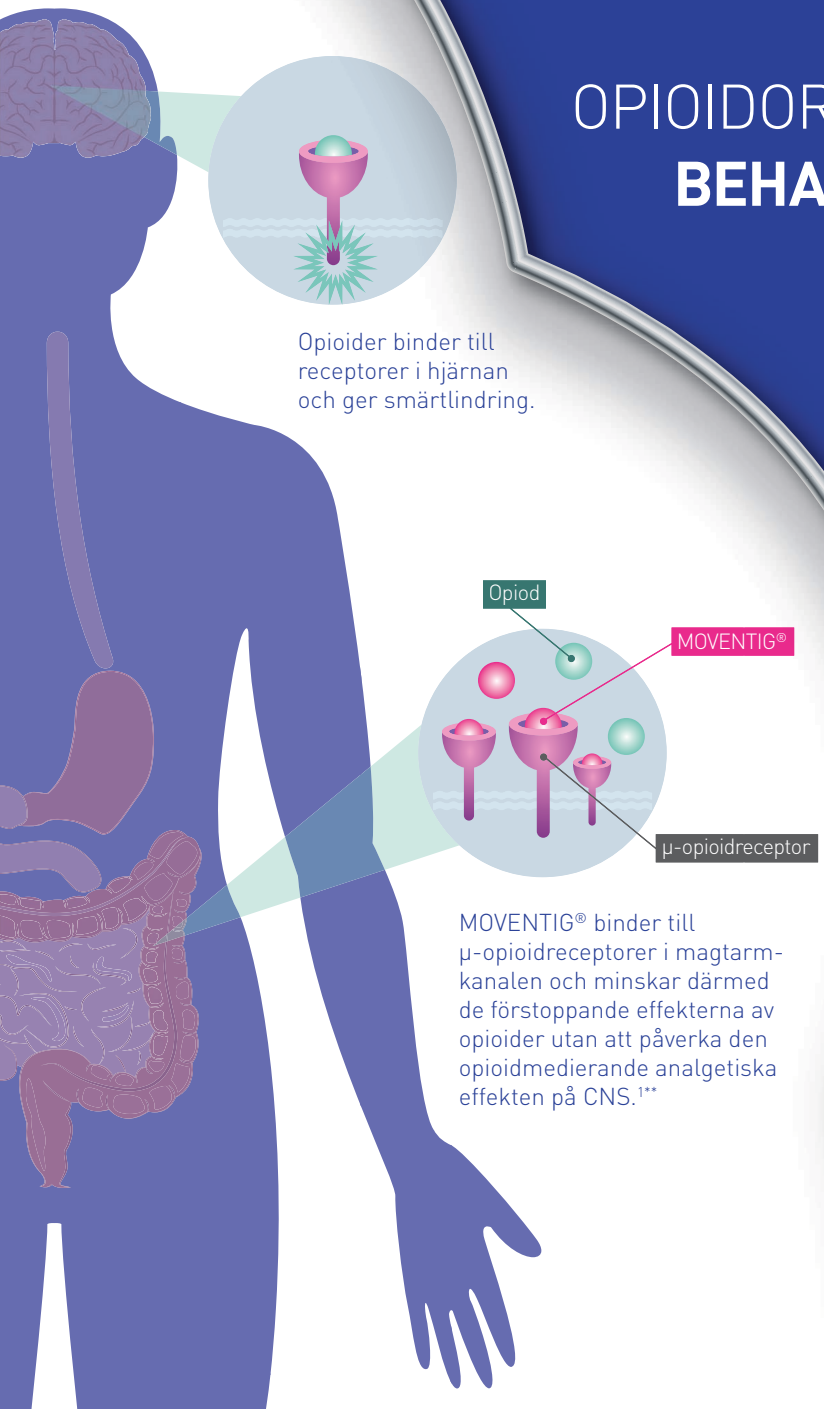
Roche AB, Box 47327, 100 74 Stockholm. Telefon 08-726 12 00. www.roche.se

moventig®
naloxegol

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING?
BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

MOVENTIG® (naloxegol)

- Perifert verkande μ–receptor antagonist[1]
- En tablett dagligen under opioidbehandling[1]
- Används med opioider oavsett dos[1*]



En tablett dagligen

REFERENS:

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

***Minst 30 morfinekvivalenter (meu) opioider per dag.**
****Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.**

KYOWA KIRIN

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

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.

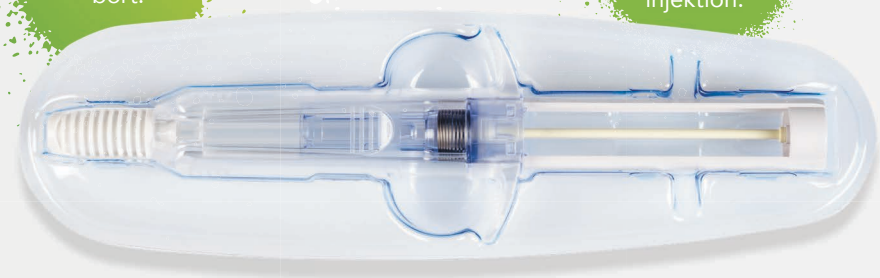
För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC 09/2019.

KKI/SE/MOV/0006 10/2019

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

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