Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Stamcellers inre nås med
NANOTEKNIK

PC: Ny kunskap om
METASTASERING

Pankreascancer:
Nya strategier för tidigare upptäckt

Enda kliniken som erbjuder
PROTON-strålning

Följ med till The Christie

nr 6-20

Pfizer Onkologi

Breakthroughs that change patients' lives

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR EN STYRKA

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

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

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, filmdragerad tablett, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. Ibrance ska 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 2020-06**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

PP-IBR-SWE-0403, Nov-2020

redaktörens rader

Från protonstrålning till stamcellernas inre

I årets sista utgåva har vi besökt Skandionkliniken, Nordens första – och fortfarande Sveriges enda – protonstrålningsklinik. Tekniken är dyrare, men precisionen är större och biverkningarna färre. Ändå är den här typen av behandling inte lika vanlig i Sverige som traditionell fotonstrålning.

Vi möter bland andra den nya verksamhetschefen Hillevi Rylander som länge frågat sig varför så få unga onkologer är intresserade av att satsa på strålbehandling. ”Kunskapen om värdet med protonstrålning finns på klinikerna, men den måste omsättas i klinisk praxis. Vi vet att det finns patienter som vi kan hjälpa så vi måste bli mer aktiva när det gäller att informera om protonstrålning”, säger hon i reportaget på sidorna 84–95.

Självklart fortsätter vi med den nya vinjetten – Onkologi i Sverige uppmärksammar. Den här gången möter vi systrarna Lina och Sara Åström som avverkat hela Kungsleden – 40 mil från Abisko till Hemavan – för att uppmärksamma och stötta forskningen om pankreascancer. Som anhöriga kände de sig hjälplösa och ville göra något konkret. Läs om det imponerande resultatet på sidan 16!

På sidorna 78–82 beskriver Maréne Landström, professor vid Umeå universitet, hur en ökad förståelse på molekylär nivå av vilka mekanismer som prostatacancerceller använder sig av för att bli rörliga och sprida sig, på sikt kan ge nya möjligheter till behandling av aggressiv prostatacancer.

Och så något helt annat. På sidorna 52–60 får vi följa med till The Christie i Manchester, Europas största cancercenter med 60 000 patienter per år och omkring 500 pågående kliniska studier. Det är Maria Ekholm som i text och bild berättar från en lärorik post-doc som också blev ett spännande äventyr för hela familjen.

Forskarna Ludwig Schmiderer, Jonas Larsson och Martin Hjort vid Lunds universitet har utvecklat en lovande nanoteknikbaserad metod för att leverera biomolekyler till mänskliga blodstamceller. Metodens förmåga att bibehålla cellernas funktion utan någon negativ påverkan har stor potential inom både grundforskning och kliniska tillämpningar. Läs mer om nya vägar till stamcellernas inre på sidorna 30–36.

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 inspirerande 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 5 200 exemplar

2 LINJEN

VENCLYXTO®(venetoklax) + 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 obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat 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 8 april 2020. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

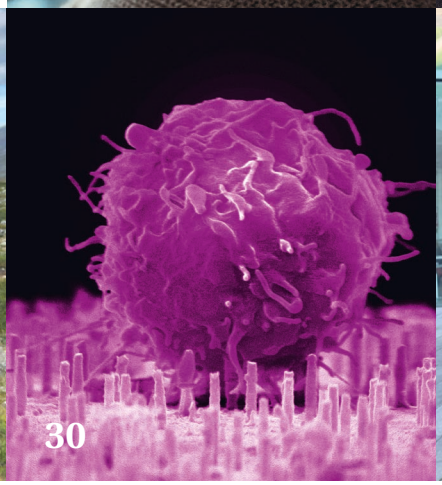
SE-VNCCLL-190024v3.0 2020

abbvie

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

innehåll



Forskningsfronten

Stamcellers inre kan nås med nanoteknik 30
Ludwig Schmiderer m fl

Hematologi

Fortbildnings-zoom med covid-19-fokus 18
Tove Wästerlid

OiS uppmärksammar

Gick Kungsleden för forskningen 16
Evelyn Pesikan

Klinikreportage

Protonstrålning – en unik metod 84
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

RCC i samverkan

Regimbiblioteket nu en guldgruva 46
Magdalena Taylor, Bo Alm

Pankreascancer

Nya strategier för tidigare upptäckt 24
Linda Bojmar, Per Sandström

Genetiska analyser

Vården vinner på snabbare process 38
Linda Arvidsson, Anna Collin

Prostatacancer

Ny kunskap om metastasering 78
Maréne Landström

Hematologi

Fylligt referat från årligt seminarium 62
Anders Nystrand

Post-doc utomlands

Rapport från The Christie 52
Maria Ekholm

Utbildning

Lymfatiska maligniteter 96

The Role of CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer 97

Har du missat höstens webinarer? 98

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

nerlynx® ▼
(neratinib)

NERLYNX® (neratinib) INGÅR I HÖGKOSTNADSSKYDDET

NERLYNX är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.

NERLYNX är nästa behandlingssteg för att ytterligare reducera risken för recidiv*[1–4]

* Recidiv definieras som en invasiv sjukdomshändelse eller död.

1. Nerlynx (neratinib 40 mg filmdragerad tablett). Produktresumé senast uppdaterad 11/02/2020; 2. Chan A, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:367–77; 3. Martin M, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688–1700; 4. Gnant M et al. SABCS 2018: poster #P2-13-01.

Nerlynx® (neratinib), L01XE45, Filmdragerad tablett 40 mg, RX,F Indikation: Nerlynx är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig administrering med följande läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4/P-gp-isoformen av cytokrom P450: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesört, rifampicin. Samtidig administrering med måttliga CYP3A4/P-gp-hämmare: flukonazol, diltiazem, verapamil, erytromycin. Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Varningar och försiktighet För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående diarré, äldre, patienter med signifikant kroniskt magtarmbesvär, nedsatt njurfunktion, vänsterkammarfunktion, protonpumpshämmare, H2-receptorantagonister och antacida, graviditet, hud och subkutan vävnad, samtidig behandling med hämmare av CYP3A4 och P-gp se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackning och priser, samt mer information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén: 11 februari 2020

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Pierre Fabre Pharma Norden AB, Karlavägen 108 ; Plan 9, 115 26 Stockholm, Sverige, Tel: 08–625 33 50

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

SE/NER/06/20/0001

FOTO: BOSSE JOHANSSON

FIN UTMÄRKELSE TILL KERSTIN SANDELIN

Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2020 tilldelas docent Kerstin Sandelin, överläkare och bröstcancerkirurg vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Hon har under flera decennier engagerat sig för en modern bröstcancervård med delaktiga patienter, möjligheter till omedelbar bröstrekonstruktion och ett utvecklat och empatiskt omhändertagande.

Nu uppmärksammas hon av Bröstcancerförbundet för sitt outtröttliga arbete, sina breda forskningsområden och sin stora yrkesskicklighet.

– Jag är överraskad och mycket hedrad, säger Kerstin Sandelin.

Kerstin Sandelin får Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2020 för ”sitt skickliga kliniska arbete och sin hängivna forskning för bröstcancerpatienternas bästa – nationellt och internationellt – och sin lyhörda förmåga att alltid lyssna och ingjuta hopp”. I motiveringen betonas också hennes skicklighet som kliniskt verksam läkare och bröstkirurg.

Redan tidigt i sin karriär startade Kerstin Sandelin ett samarbete med plastikkirurger för att utveckla omedelbara bröstrekonstruktioner, ett område som var kontroversiellt för bara några decennier sedan.

– Vi drog igång flera studier för att driva utvecklingen framåt. På så sätt kunde vi visa att det var säkert att samtidigt skapa en ny bröstform och att patienterna var väldigt nöjda.

Ett annat utvecklingsområde som ligger henne varmt om hjärtat är kommunikation, och hon har undervisat såväl andra kirurger som sjuksköterskor och studenter. Det har handlat om att vara professionellt empatiskt och att som läkare ”hålla långsiktigt” när man ofta behöver ge svåra besked och ständigt vistas i en känslomässigt krävande miljö.

Under en period arbetade Kerstin Sandelin som bröstkirurg i Australien där hon även höll kurser i kommunikationsteknik. Hon har också arbetat i Danmark och varit med om att grunda en internationell förening för bröstcancerkirurger i syfte att undervisa och sprida kunskap om bröstcancer i områden med begränsade ekonomiska resurser.

Under lång tid var Kerstin Sandelin registerhållare och ansvarig för Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer som ger unik information, både aktuell och historisk, om bröstcancerprocessen för svenska patienter. Numera har hon rollen som senior rådgivare. Under 2020 har en nationell satsning startat för att utvärdera patienternas symtom av bröstcancerbehandlingen över tid, ett initiativ som även stöds av Bröstcancerförbundet.

Källa: Bröstcancerförbundet

Barnpatient först i Västsverige att bli behandlad med nytt cancerläkemedel

Nu har Västsveriges första behandling av det cellbaserade läkemedlet CAR-T genomförts på en patient med svårbehandlad leukemi. Behandlingen som genomfördes vid Barncancercentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset har i internationella studier visat mycket lovande resultat med bättre överlevnad.

– Det känns helt fantastiskt att få ytterligare ett verktyg i verktygslådan som vi nu kan erbjuda patienter med svårbehandlad leukemi där all annan behandling inte haft någon verkan, säger Karin Mellgren, verksamhetschef för Barncancercentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

CAR-T är ett cellbaserat läkemedel och ges till barn med blodcancer där andra behandlingar inte haft önskad effekt. Behandlingen har i internationella studier visat mycket lovande resultat med bättre överlevnad och kan även ges till vuxna diagnostiserade med lymfom.

Först ut i Västsverige att få den nya CAR-T-behandlingen är en 12-årig pojke med svårbehandlad leukemi. Sammanlagt har därmed fem barn i landet behandlats med CAR-T, fyra vid Karolinska Universitetssjukhuset och ett vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

– Det är en liten grupp patienter som har den här formen av svårbehandlad blodcancer och som behöver behandlingen. Där har vi sett mycket lovande resultat med bättre överlevnad i de studier som är gjorda internationellt. Vi är ett av två sjukhus i landet som är kvalificerade att utföra behandlingen på barn med leukemi, säger Karin Mellgren, verksamhetschef för Barncancercentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Behandlingen går ut på att man tar ut vita blodkroppar (T-celler) från en patient och omvandlar dem till läkemedel på laboratorium genom att beväpna T-cellerna med en receptor så att de kan angripa cancerceller hos patienter med olika former av blodcancer.

Källa: Sahlgrenska Sjukhuset

VÅRA LUNGOR

Det handlar om överlevnad –
tillsammas kan vi rädda liv.

Varje år får cirka 4000 svenskar beskedet att de har lungcancer.[1] Prognosen för överlevnad har förbättrats de senaste tio åren men trots det är lungcancer fortfarande den cancerform som flest dör av.[2] 5-årsöverlevnaden på 17 procent för män och 24 procent för kvinnor är långt ifrån tillfredsställande.[3] Tillsammans kan vi genom forskning och utveckling förändra situationen.

– Tillsammans kan vi rädda liv.

AstraZeneca

www.astrazenecaconnect.se

Referens 1-3: Cancer i siffror 2018, Socialstyrelsen och Cancerfonden.

SE-6753-06-20-ONC

Snabbare provsvar med digitala vävnadsanalyser

Nu kan skånska patienter med misstänkt prostatacancer få snabbare svar. Detta sedan Region Skåne gått över till att analysera prover digitalt i stället för att använda mikroskop.

Patologerna, läkare specialiserade på diagnostik av sjukdomar, analyserar numera vävnadsprover digitalt i stället för med mikroskop. Det har medfört att analysen nu bara tar två dagar i genomsnitt. Att jämföra med de fyra dagar det tidigare tog med mikroskop.

– Tack vare digitaliseringen har vi lyckats ge snabbare svar till patienter. I hela Skåne har patologerna övergett de gamla mikroskopen med glas för att granska vävnadsprover. Nu har vi ett helt digitalt arbetssätt, säger Kevin Sandeman, patolog och enhetschef vid Klinisk patologi och genetik i Malmö.

Den digitala patologin går ut på att vävnadsproverna från tumörer skannas in och blir en digital bild. Alla patientprover finns i datorn och kan analyseras oavsett var i Skåne patologerna arbetar.

– För en patient med exempelvis misstänkt prostatacancer ger det ökade möjligheter att få bättre behandling. Nu kan vi patologer tillsammans se på proverna från hela Skåne och stämma av vid svåra fall och göra bedömningar av proverna. Detta bidrar till en jämn och hög kvalitet vid analyserna.

Resultatet av en eventuell canceroperation blir synligt på dataskärmen både för patienten och läkaren. Läkaren förbereder operationen med hjälp av undersökning, provsvar och eventuella röntgenbilder från prostatan.

Efter operationen kan kirurgen bedöma operationsresultaten och eventuellt jämföra med egna kliniska fynd och röntgenbilder.

Källa: Region Skåne

Första patienten opererad i Akademiskas MR-hybrid

Individualiserad strålterapi och avancerad teknik för kombinerad operation och bildvisning är signum för den nya vård- och behandlingsbyggnaden på Akademiska sjukhuset. För ett år sedan var sjukhuset först i Sverige med MR-Linac. I förra veckan opererades den första patienten i den nya operationssalen med takhängd, rörlig MR-kamera, en så kallad MR-hybrid. Tekniken möjliggör mer precisa resultat vid operationer av bland annat hjärntumörer.

– Det känns oerhört skönt att vi nu kan börja operera patienter med denna toppmoderna teknik. MR-hybriden gör det möjligt att göra undersökningar under pågående operation genom att ta högupplösta bilder. Härmed minskar risken för att operationer måste göras om, säger Eric Wahlberg, sjukhusdirektör på Akademiska sjukhuset.

Våren 2019 levererades den sju ton tunga magneten till den takhängda MR-kameran. Tanken var att den skulle tas i drift redan i våras, men detta blev uppskjutet på grund av coronapandemin.

En MR-hybrid är en kombination av MR-kamera och operationssal och kallas också intraoperativ MR-operationssal (MR-OP). När kameran ska användas så flyttas MR-kameran in i operationssalen, via en räls i taket. Detta gör undersökningen mycket säker för patienten då man inte behöver flytta på operationsbordet som patienten ligger på. Tekniken kommer framförallt att användas vid operationer av hjärntumörer på barn, komplicerade hjärntumörer på vuxna, epilepsikirurgi och behandling av Parkinsons sjukdom.

Akademiska sjukhusets MR-hybrid är den andra i Norden. I Europa finns liknande utrustning endast på ett fåtal platser.

Källa: Akademiska sjukhuset

Vitrakvi ingår i förmånen för patienter under 18 år

Det tumöragnostiska precisionsläkemedlet Vitrakvi ingår nu i högkostnadsskyddet för patienter som påbörjar behandling före 18 års ålder.

Precisionsläkemedlet Vitrakvi (larotrectinib) har beviljats subvention av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, för patienter som påbörjar behandling före 18 års ålder, med solida tumörer som bär på en sällsynt NTRK-genfusion med lokalt avancerad, eller metastaserad tumör, där en kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ. Det är det första läkemedlet i Sverige med tumöragnostisk subvention.

Ingrid Øra, överläkare och docent, är prövare i Sverige för Bayers Scout-studie som ligger till grund för godkännandet av Vitrakvi (larotrectinib) för barn med cancer. För cancer med NTRK-fusion, en molekylär defekt, visar studien att responsen med läkemedlet är snabb och varaktig oavsett var i kroppen tumören sitter.

Källa: Bayer

Umeåforskare i europeiskt projekt för AI mot cancer

Umeå universitet är ett av 20 forskningsinstitut i Europa och USA som deltar i ett projekt som ska bygga en säker och storskalig plattform för artificiell intelligens, AI, och precisionsmedicin inom onkologi.

Eucanimage ingår i EU:s Horizon 2000 och har fått finansiering från EU-kommissionen med tio miljoner euro. Umeås medverkan leds av prorektor Katrine Riklund, professor vid Institutionen för strålningsvetenskaper.

Projektet syftar till att skapa AI-lösningar för patient-specifika ”fingeravtryck” inom onkologi.

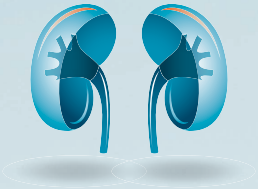
Databasen kommer att byggas av data från över 25 000 personer i Europa som ger möjlighet att undersöka kliniska frågeställningar på ett sätt som inte gjorts hittills. Tillgång till såväl medicinska bilddata som molekylära och kliniska data som dessutom kommer att knytas till den europeiska genom-fenotyp-databasen kommer att göra det möjligt att exempelvis uppskatta molekylära subtyper av brösttumörer och att följa detektion av små levermetastaser och metastaser av kolorektalcancer.

Konsortiet bygger delvis på redan etablerade initiativ såsom Euro-Bioimaging, euCanSHare och EUCAN-Connect. Samarbetet inkluderar även canceravbildnings-databasen TCIA i USA. Ett nära samarbete mellan radiomics, AI och legala aspekter lägger grunden för att skapa ett säkert beslutsstödssystem för framtida onkologi.

Källa: Umeå universitet

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/DÅLIG PROGNOS



Signifikant fler objektiva responser jämfört med sunitinib[1,a]
– 10% kompletta responser jämfört med 1%[1,b]

Signifikant förlängd överlevnad jämfört med sunitinib[1]
– Totalöverlevnad (median) var 47,0 jämfört med 26,6 månader[1,c]

OPDIVO i kombination med YERVOY ger varaktiga responser[1,d]
– 84% av patienterna med komplett respons hade en pågående respons[1]

a) 42,1% vs. 26,3%, p<0,0001
b) p<0,0001
c) Riskkvot 0,66 (95% CI: 0,55–0,80), p<0,0001
d) Vid 42 månaders uppdatering var median responsduration ej ännu uppnådd för Opdivo i kombination med Yervoy . För sunitinib var median responsduration 19,7 månader (16,4–26,4). Riskkvot 0,46 (95% CI: 0,31–0,68), p<0,0001.

1 Motzer RJ, *et al.* J Immunother Cancer 2020;8:e000891. doi: 10.1136/jitc-2020-000891.

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)
- metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi
- 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 och skivepitelial huvud- och halscancer efter tidigare behandling med kemoterapi:* 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: 5 nov 2020. Bristol Myers Squibb, 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. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. 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.
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.
- metastaserande icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.

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. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **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: 5 nov 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

NOVEMBER 2020 1506SE2010276

Unik databas ger ny kunskap om tjock- och ändtarmscancer

En databas med närmare 1 000 biomarkörer för diagnos av tjock- och ändtarmscancer, läkemedelsbehandling och sjukdomsprognos. Det är resultaten av en ny avhandling i biomedicin av Xueli Zhang vid Örebro universitet.

Databasen är den första i sitt slag med samlad information om biomarkörer kopplade till tjocktarmscancer och ändtarmscancer, även kallat kolorektalcancer. Med hjälp av biomarkörerna kan man bland annat tidigt avgöra vilka som kommer att insjukna och hur de drabbade kommer att svara på läkemedelsbehandlingen – något som leder till en bättre prognos för patienten.

– Min förhoppning är att databasen ska komma till stor nytta för forskningen om kolorektalcancer, säger doktoranden Xueli Zhang.

Just nu finns det totalt 870 biomarkörer samlade i databasen och de är indelade i tre kategorier: diagnos, behandling och prognos. Xueli Zhang har inkluderat biomarkörer med koppling till tjock- och ändtarmscancer från mer än 1 000 vetenskapliga artiklar.

– Vårt mål är att fortsätta uppdatera databasen med nya biomarkörer och det är också viktigt att vi utökar och utvecklar databasens funktioner, säger han.

I en delstudie har Xueli Zhang också använt maskininlärning för att med hjälp av databasens biomarkörer förutspå nya biomarkörer för tjocktarmscancer och ändtarmscancer. Det resulterade i tolv nya biomarkörer som potentiellt kan användas för att diagnostisera sjukdomen. Några av dessa har sedan testats i vävnadsprover.

Källa: Örebro universitet

Över sju miljoner till patientnära forskningsprojekt om bröstcancer

Varje år delar Bröstcancerförbundets forskningskommitté ut forskningsanslag till patientnära bröstcancerforskning i Sverige. I år ökade anslaget från föregående år och uppgick till 7 135 200 kronor. Extra fokus låg på den kliniska relevansen, det vill säga projekt som kommer bröstcancerdrabbade till del inom en överskådlig tid.

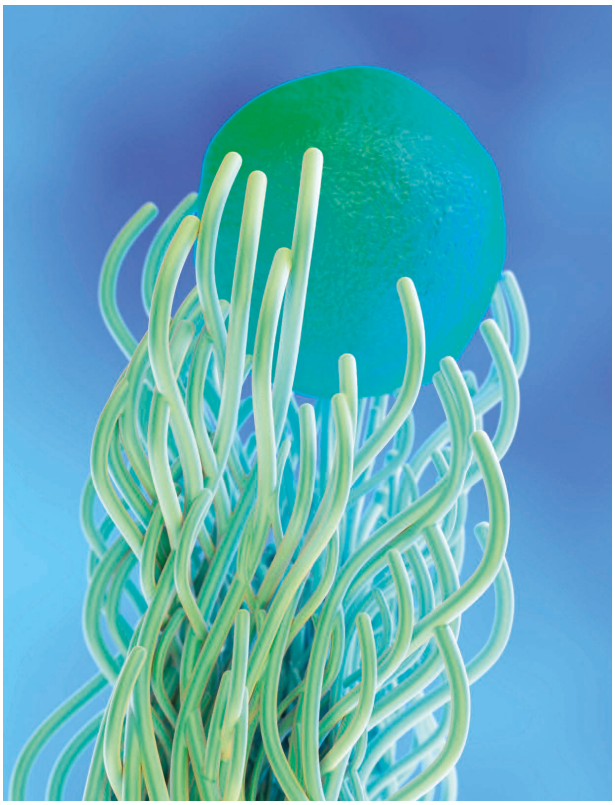
Bröstcancerförbundets forskningskommitté består av professorer och docenter från hela landet. Kommittén gör en individuell bedömning av alla inkomna forskningsprojekt, som sedan vägs samman i en gemensam bedömning. Bedömningen utgår från följande grunder: klinisk relevans, originalitet, genomförbarhet och kompetens. Rekommendationen från kommittén läggs fram till Bröstcancerförbundets styrelse som formellt beslutar om anslagen.

– Det känns väldigt fint att få dela ut forskningsanslag och det gläder mig att vi kunnat öka anslagen de senaste åren. Det är genom forskning vi förbättrar prognosen och livssituationen för de som fått en bröstcancerdiagnos, säger Susanne Dieroff Hay, ordförande för Bröstcancerförbundet.

I år delar Bröstcancerförbundet ut 7 135 200 kronor till 18 olika forskningsprojekt runt om i Sverige. Tre av forskningsprojekten innebär satsningar på utveckling av nya och förbättrade screeningmetoder för tidig upptäckt av bröstcancer. Vidare har pengar tilldelats studier inom digitalt patientstöd för ökad följsamhet till behandling samt inom rehabilitering.

Sedan 2008 har Bröstcancerförbundet delat ut 90 miljoner kronor till svensk patientnära bröstcancerforskning. Den livsviktiga forskningen har gjorts möjlig tack vare gåvor från enskilda personer, företag och organisationer som är med i kampen mot bröstcancer.

Källa: Bröstcancerförbundet



De första patienterna behandlas utanför studier med CAR-T-celler

Sedan 2014 har 39 cancerpatienter fått CAR-T-celler som behandling på Akademiska sjukhuset inom ramen för kliniska studier. Från slutet av oktober erbjuds nu immunterapin till patienter med återfall av maligna lymfom som klinisk rutin.

– Det känns väldigt glädjande att behandlingsarsenalen utökas. Det är ett viktigt nytt läkemedel som nu kan ges kliniskt till patienter med återfall av maligna lymfom som annars skulle haft en väldigt dålig prognos. Tack vare behandlingen kan en stor andel botas och behöver ingen mer behandling, säger Gunilla Enblad, överläkare och professor i onkologi vid Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet.

På Akademiska sjukhuset har ett flertal studier gjorts på CAR-T-celler sedan 2014.

Sedan 2019 är immunterapin godkänd för lymfom och för akut lymfatisk leukemi i Sverige.

– I ett första steg kommer den nya immunterapin att erbjudas patienter med återfall av maligna lymfom, men på sikt kan andra cancerformer komma att inkluderas. Närmast på tur att registreras är myelom. Det pågår också studier för maligna melanom, hjärncancerformerna gliom och glioblastom samt prostatacancer och cancer i äggstockarna, berättar Gunilla Enblad.

Immunterapi ses alltmer som den fjärde hörnstenen i arsenalen av cancerbehandlingar vid sidan av strålning, kirurgi och cytostatika. I korthet innebär CAR-T-behandling att man renar fram ett slags immunceller, kallade T-celler, från patientens eget blod. Cellerna skickas sedan till laboratorium i antingen USA eller Europa, där de förses med en ny gen som kodar för ett protein kallat ”chimeric antigen receptor”, CAR. Denna receptor innehåller bland annat en del av en antikropp som gör att T-cellerna kan söka upp och döda cancerceller. Därefter odlas cellerna under tre till fem veckor, så att de blir fler, innan de återförs till patienten.

Källa: Akademiska sjukhuset

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

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 03/2020

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) 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 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 urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna 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

Kommentar angående tidigare artikel

I Onkologi i Sverige nr 4, 2020 sammanfattar Anna-Karin Wennstig data från sin omfattande avhandling under titeln ”Strålbehandling mot cancer kan orsaka skador på hjärtats kranskärl”. Vi har med stort intresse tagit del av artikeln som presenterar data om risker för kardiella biverkningar av adjuvant radioterapi, RT, efter bröstcancerkirurgi.

Konklusionen är att bröstcancerpatienter som erhållit vänstersidig RT har ökad risk för kardiovaskulär mortalitet/ischemisk hjärtsjukdom jämfört med patienter som erhållit högersidig behandling. AKW rapporterar en svensk registerstudie från tre svenska sjukvårdsregioner av en stor bröstcancerkohort stadium I-III N0/N+ under perioden 1992–2012[1].

I den aktuella kohorten var risken för ischemisk hjärtsjukdom högre för patienter som inte erhållit RT, än de som fått RT varför författarna gjorde en jämförelse av riskerna mellan vänstersidig och högersidig RT.

I hela patientmaterialet var risken för ischemisk hjärtsjukdom statistiskt signifikant högre för de som fått behandling på vänster sida jämfört med höger; hazard ratio (HR) 1,18 (95 % CI 1,06–1,31).

Signifikant ökad risk sågs för subgruppen lymfkörtelpositiv (N4+) bröstcancer. Däremot var risken för subgruppen patienter utan lymfkörtelmetastaser betydligt lägre och ej signifikant, HR=1,08 (95% CI 0,94–1,24). Detta var också fallet för subgruppen bröstbevarande kirurgi i kombination med RT.

Majoriteten av patienterna med lymfkörtelpositiv bröstcancer torde ha fått en mer extensiv lokoregional RT jämfört med patienter utan lymfkörtelmetastaser, där det stora flertalet torde erhållit strålbehandling endast mot bröstet. Eftersom studien är en registerstudie finns inga dosdata på individnivå. Skillnader i ischemisk hjärtsjukdom mellan högersidig och vänstersidig RT i absoluta tal är mycket små. Ökande kumulativ incidens med längre uppföljning sågs inte i denna studie men har rapporterats i flera andra studier av hjärttoxicitet[2,3].

I tre svenska sjukvårdsregioner har vi under en del av samma tidsperiod, 1991–1997, genomfört en randomiserad studie av RT efter bröstbevarande kirurgi omfattande 1 178 patienter med stadium T I-II N0 bröstcancer, SweBCG91 RT från Svenska Bröstcancergruppen, SweBCG. Målsättningen var att studera om extern strålbehandling kunde undvaras för subgrupper av patienter, vilket vi inte kunde visa. Alla subgrupper hade nytta av RT[4,5].

För att studera seneffekter av RT gjordes en uppföljning av alla patientjournaler och en extensiv registergenomgång inkluderande SWEDEHEARTs register. Det bör nämnas att studien inte primärt dimensionerats för att studera kardiell toxicitet. Majoriteten av patienterna erhöll en för denna tidsperiod modern 3D-baserad strålbehandling. För 28 % av de strålbehandlade patienterna fanns bevarade dosplaner. För dessa har doser till hjärta och kranskärl beräknats.

Med 20 års uppföljning kunde ingen förhöjd risk för kardiella biverkningar påvisas, vare sig ökad mortalitet eller ökad morbiditet. I gruppen med tillgängliga dosplaner var median meddos till hjärtat 1,0 Gy för högersidig och 3.0 Gy för vänstersidig tangentiell strålbehandling. Som Anna-Karin Wennstig påpekar i sin artikel är dagens hjärtdoser betydligt lägre vilket vi också har visat i en jämförelse med en

kohort patienter som erhållit vänstersidig tangentiell strålbehandling (under friandning) i Lund 2017. I denna patientgrupp var median medeldos till hjärtat halverad, 1,5 Gy, jämfört med studiepatienterna[6,7]. I Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Groups (EBCTCG) metaanalys 2017 kunde inte någon signifikant riskökning för medeldoser under 4 Gy påvisas[8].

Vi anser att det bör påpekas att med dagens strålbehandlingstekniker 2020 är den absoluta risken ytterst liten för kardiella seneffekter efter bröstbevarande kirurgi och strålbehandling, speciellt gäller det för patienter med körtelnegativ bröstcancer, det vill säga för majoriteten av våra patienter. Man bör även beakta att postoperativ strålbehandling i en metaanalys från EBCTCG minskade den totala mortaliteten för patienterna med 3 % efter 15 år[9].

Fredrika Killander överläkare, med dr [1 2]

Elinore Wieslander sjukhusfysiker, fil dr [1]

Linda Werner biostatistiker, fil dr [2]

Per Karlsson överläkare, professor [3]

Per Nilsson sjukhusfysiker, docent [1]

Per Malmström överläkare, professor [1 2]

[1] VO hematologi, onkologi och radiofysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

[2] Avdelningen för Onkologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Medicinska fakulteten, Lunds universitet

[3] Avdelningen för Onkologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademin, Göteborg

REFERENSER

Wennstig AK, Wadsten c, Garmo H, et al. Breast Cancer Res. 2020;22(1):10

Darby SC, Ewertz M, MaGale P et al. N Eng J Med 2013;368(11):987

Killander F, Anderson H, Kjellen E et al. Eur J Cancer 2014;50(13):2201

Killander F, Karlsson P. Anderson H et al. Eur J Cancer 2016;67:57

Sjöström M, Lundstedt D, Hartman L et al. J Clin Oncol 2017;35:3222h

Malmström P, Karlsson P, Holmberg E et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018, PD8-10 (abstract)

Killander F, Wieslander E, Karlsson P et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;107(4):701

Taylor C, Correa C, Duane FK et al. J Clin Oncol 2017;35(15):1641

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet 2011;378:1707

Anna-Karin Wennstig har erbjudits att kommentera ovanstående inlaga, men avböjt.

REDAKTIONEN

Systrarna Lina (till höger) och Sara Åström gick hela Kungsleden, en sträcka på 40 mil, för att samla in pengar till forskning om pankreascancer. Foto. Privat

Systrarna gick Kungsleden för

40 mil i benen, 27 dagar i ur och skur och nära 60 000 insamlade kronor till cancerforskningen. I somras gick de norrländska systrarna Lina och Sara Åström hela Kungsleden för att uppmärksamma och stötta forskningen kring pankreascancer – en sjukdom som drabbat flera av deras anhöriga.

Man brukar ibland prata om drömprojekt och detta är ett sådant i rent bokstavlig bemärkelse. Idén till det ovanliga insamlingsinitiativet började nämligen med en dröm en natt förra året.

– Som anhörig till någon med pankreascancer känner man hopplöshet, det finns ju inget man kan göra, berättar Lina, som är 28 år och fyra år yngre än sin syster Sara.

– Vi kände både att vi ville göra något konkret och en natt drömde jag att jag gick Kungsleden. Jag blev så exalterad av drömmen att jag ringde till Sara mitt i natten och berättade om den.

Strax därpå började systrarna planera för sin långa vandring, Lina är en nyutexaminerad sjuksköterska som arbetar på Sunderbyns sjukhus och bor i Boden. Storasyster Sara bor i Göteborg och arbetar som VVS-konsult.

STUDIEBESÖK HOS FORSKARE

– Vi började läsa på om sjukdomen och tog kontakt med pankreasforskaren Daniel Öhlund i Umeå. Han bjöd in mig och en klasskamrat från sjuksköterskeutbildningen på ett spännande studiebesök.

Varken Lina eller Sara som är födda och uppvuxna i Luleå klassar sig som vandringsproffs.

– Som mest har vi nog gått en sträcka på åtta mil.

Men detta hindrade dem inte från att planera in en tuff rutt på 40 mil. Starten gick i Abisko den 17 augusti och den 12 september gick de i mål i Hemavan.

– De första två veckorna bodde vi i fjällstugor och då följde pappa med. Han är ingen tältfantast, skrattar Lina och berättar att de hade fint väder under den första hälften av äventyret.

– Sedan blev det dåligt väder med störtregn under många dagar. Det var inte superkul, konstaterar hon och tillägger att de stundtals kände för att lägga ned projektet och bara åka hem.

– Men vi teg och bet ihop och blev så peppade av alla glada tlllrop på vägen och på sociala medier att vi valde att fullfölja.

Systrarna fick mycket uppmärksamhet i norrländska medier och många följare på Facebook-sidan ”Kungsleden mot pankreascancer” där man kan läsa mer om vandringen.

INSAMLINGEN ÖVER FÖRVÄNTAN

Att de lyckades genomföra hela projektet – utan att bli skadade eller nämnvärt osams – är de förstås glada och nöjda med, men allra gladast är de för den insamlade/inswishade summan 59 670 kronor.

– Vi hade hoppats på att få ihop 27 000 kronor så detta överträffade alla våra förväntningar, säger Lina som inte utesluter en liknande insats nästa år.

– De har förlängt Kungsleden med 20 mil nu. Antingen går jag och Sara igen eller så kanske någon annan tar över stafettpinnen.

Pengarna kommer oavkortat att gå till Daniel Öhlunds forskargrupp i Umeå via Cancerforskningsfonden i Norrland.

– Det är ju inte precis varje dag man blir uppvaktad på det viset, kommenterar han och syftar på studiebesöket förra året. Och att få in pengar till forskningen på det här viset är både ovanligt och väldigt uppskattat, säger Daniel Öhlund som är biträdande universitetslektor och ST-läkare i onkologi.

– Jag har forskat om bukspottkörtelcancer i 15 år och leder idag en forskargrupp på tio personer. Den här sjukdomen som drabbar omkring tusen människor varje år och inte uppvisar någon minskad dödlighet behöver ökad uppmärksamhet. Vi måste hitta nya behandlingsstrategier, tänka nytt och våga satsa på högriskprojekt för att komma vidare i forskningen.

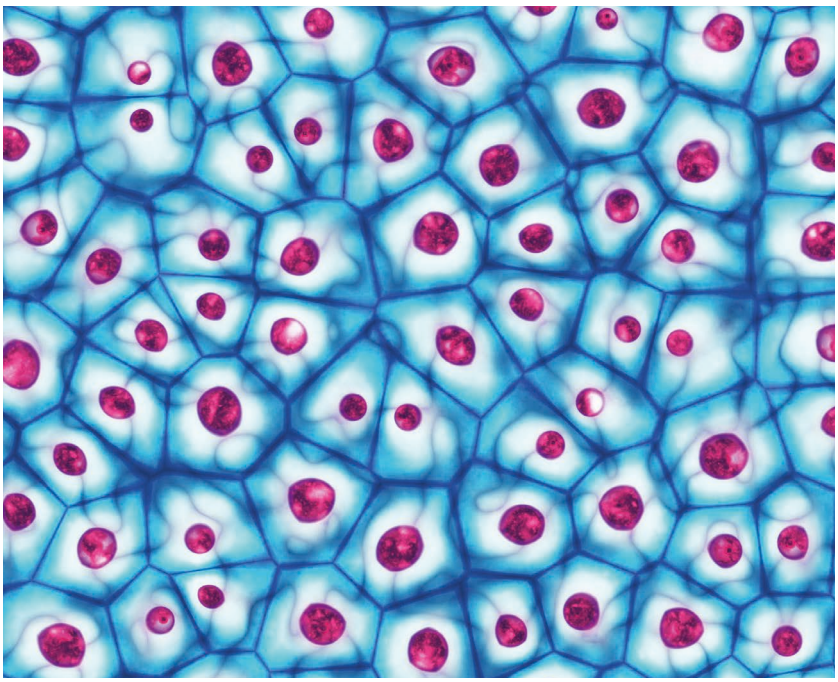
– Att få den här typen av ospecifierad donation gör det möjligt för oss att testa nya idéer vilket är precis vad vi behöver. Vi är förstås mycket tacksamma över detta viktiga bidrag.

EVELYN PESIKAN
MEDICINSK SKRIBENT

Årets nationella fortbildningsdagar i hematologi var minst sagt annorlunda än tidigare år. Istället för att ett gäng glada hematologer samlades i ett höstsoligt Lund för tre dagars umgänge och utbildning utspelade sig årets fortbildning över zoom-länk. Tredagarsmötet var utbyte till en två timmars livesändning från ett konferensrum på Karolinska i Huddinge, komplett med munskydd på för samtliga (få) deltagare som faktiskt var på plats. Förklaringen lyder förstås, som så mycket annat år 2020, covid-19.

Fortbildningsdagar via zoom med fokus på covid-19 och hematologi

Undertecknad som haft tur nog att få plats på Svensk förening för hematologis eftertraktade ST-kurs i cytostatika, som trots allt ägde rum på plats i Lund, satt således något besviken över de uteblivna hematologdagarna på ett skakigt tåg på väg tillbaka till Stockholm och följde det hela via länk. Först ut var Per Ljungman, professor i hematologi vid Karolinska Universitetssjukhuset och hedersmedlem i SFH.



I genomsnitt var tiden från transplantation till insjuknande i covid-19 13,7 månader för allogent transplanterade och cirka 25 månader för de som genomgått en autolog stamcellstransplantation. Något förvånande visade sig dock tiden från transplantation inte inverka signifikant på prognosen vid covid-19.

Per Ljungman bjöd som vanligt på en intressant och fullmatad föreläsning, som passande nog handlade just om covid-19 ur ett hematologiskt perspektiv. Föreläsningen inleddes med nuvarande kunskapsläge generellt kring covid-19. Mycket finns förstås fortsatt att lära men åhörarna gavs en bra genomgång om bland annat smittspridningsvägar och antal sjukdomsfall hittills. Ljungman konstaterade att symtombilden varierar stort och att de hittills kända riskfaktorerna inkluderar hög ålder, manligt kön och övervikt. Likaså pekar mycket data på att genetiska variationer i immunförsvaret spelar stor roll för hur sjuk man blir. Vidare visades aktuella siffror över fall i den andra våg som verkar sprida sig över Europa just nu.

PROBLEM FÖR TRANSPLANTERADE

Därefter fortsatte föredraget med att rapportera den data som samlats in om pandemin via EBMT sedan slutet av februari. EBMT förstod tidigt att viruset det rapporterades om från Kina hade potential att bli ett stort problem för transplantationsvården, varvid man initierade ett rapporteringssystem för alla allogen- och autologtransplanterade patienter som drabbades av covid-19. Mellan 28/2 och 10/4 rapporterades 272 fall av covid-19 hos tidigare stamcellstransplanterade patienter i Europa. Av dessa hade 97 genomgått en autolog stamcellstransplantation och resterande en allogen sådan. I genomsnitt var tiden från transplantation till insjuknande i covid-19 13,7 månader för allogent transplanterade och cirka 25 månader för de som genomgått en autolog stamcellstransplantation. Något förvånande visade sig dock tiden från transplantation inte inverka signifikant på prognosen vid covid-19. En inte oansenlig andel av patienterna hade asymptomatisk sjukdom; 4,6 procent av de allogent transplanterade och 9,3 procent av de autologt stamcellstransplanterade. Detta till trots var utgången för många av patienterna dyster, totalt avled 68/272 transplanterade varav 62 hade covid-19 som huvudsaklig dödsorsak. Således låg mortaliteten sekundär till covid-19 i denna transplanterade grupp på 26 procent. Den siffran kan jämföras med en mortalitet på 8,8 procent bland allo/autologtransplanterade patienter som insjuknade i svininfluensan. Riskfaktorer för sämre utgång vid covid-19 bland transplanterade hematologiska patienter var samma som för den generella populationen, det vill säga bland annat ålder, komorbiditet och övervikt. Fram till augusti har totalt 398 patienter rapporterats in till kohorten, men kohorten är fortsatt för liten för att kunna utvärdera effekt av enskilda preparat (exempelvis Remdesivir).

HÖGRE MORTALITET

Per Ljungman redovisade även resultat från studier som undersökt inverkan av covid-19 hos icke-transplanterade hematologiska patienter. Också i dessa studier sågs en tydligt högre mortalitet bland hematologiska patienter på upp till 30 procent. Även i dessa studier var riskfaktorer för svårare covid-19 samma som i den generella populationen. Intressant nog verkar nylig behandling eller pågående behandling med exempelvis ibrutinib inte bidra till sämre prognos. Liknande resultat sågs även i den kohort om 117 hematologpatienter som hittills behandlats på Karolinska Universitetssjukhuset för covid-19. Mortaliteten i denna kohort var fortsatt hög, 26 procent, men inte heller här gick det sämre för de som fått behandling de senaste 3 månaderna.

Ljungman avrundade sin föreläsning med att diskutera det alla väntar

Nu har vi samlat Myelomskolans resurser på en och samma webbplats

Myelomskolan.se

Här får du och dina patienter enkel åtkomst till:

- Boken ***Liten myelomskola*** både på svenska och engelska.
- ***Alex och världens modigaste morfar,*** en helt ny berättelse som tagits fram för att hjälpa vuxna att förklara myelom för barn.
- ***Filmer*** som på ett pedagogiskt vis går igenom grundläggande fakta om myelom och hur det är att leva med myelom.

Du som arbetar i vården kan dessutom beställa böckerna.

Myelomskolan.se är ett utbildningsmaterial som tagits fram av Amgen i samarbete med sjukvården och Blodcancerförbundet.

Scanna QR-koden med din mobilkamera för att komma direkt till www.myelomskolan.se

Amgen Sweden Gustav III:s Boulevard 54, Box 706, 169 27 Solna, 08 695 11 00. www.amgen.com

SE-NPS-1120-00001November 2020

på – ett vaccin mot covid-19. Vaccinutvecklingen mot covid-19 har som känt hittills gått i en takt utan motstycke men trots det är det inte säkert att vi kommer se ett fungerande vaccin på ett tag. Ljungman lyfte fram tre olika scenarion där det allra mest positiva skulle innebära att vi möjligen har ett vaccin tillgängligt våren 2021. Det förutsätter dock att inga säkerhetsproblem uppdagas under prövningarna – och förstås att de vaccin som är under utveckling faktiskt visar sig ha effekt. Som jämförelse nämndes vaccin mot CMV, där flera lovande kandidater tidigare fallit på målsnöret i fas 3-studier. Ljungman framhöll dock att oavsett hur det går denna gång kommer vi ha lärt oss otroligt mycket inför nästa pandemi. Nästa fråga gäller förstås vilka som ska vaccineras ifall vi får tillgång till ett fungerande vaccin. Att fokus ska ligga på riskgrupperna ter sig kanske rimligt – men är inte helt okomplicerat med tanke på att få som tillhör en riskgrupp lär inkluderas i vaccintestningarna. Säkerhetsdata för denna kohort kommer således troligen saknas. Vad gäller våra ofta immunsupprimerade hematologiska patienter är det ju inte heller säkert att alla kommer att kunna utveckla ett svar på ett eventuellt vaccin. Mycket återstår som sagt att se, och det kommer att bli spännande att höra vad mer vi vet om covid-19 om några år.

PRISBELÖNT AVHANDLING

Efter Per Ljungmans föreläsning avslutades årets SFH webinar med att delge vem som utsetts som vinnare av årets avhandling. Priset delades ut av Monica Klimkowska, patolog vid Karolinska Universitetssjukhuset. Konkurrensen var som vanligt hård med många nominerade avhandlingar. Årets välförtjänta vinnare var Niklas Landberg, ST-läkare i hematologi vid Skånes Universitetssjukhus. Precis i färd med att flytta till USA för post-doc-studier vid Stanfords Universitet, höll han en utmärkt genomgång av sitt avhandlingsarbete på länk från Malmö. Landbergs avhandlingsarbete har undersökt cellytemarkörer vid KML och AML med fokus på att särskilt kunna identifiera de leukemiska stamcellerna. I arbeten har Landberg bland annat verifierat uttryck av cellytemarkören Il1RAP på KML-celler samt identifierat CD36 som en ny cellytemarkör på KML-celler som verkar kunna fungera som måltavla för nya riktade behandlingar. Förhoppningen är att den nyvunna kunskapen i avhandlingen ska kunna användas till att utveckla nya riktade behandlingar mot både KML och AML.

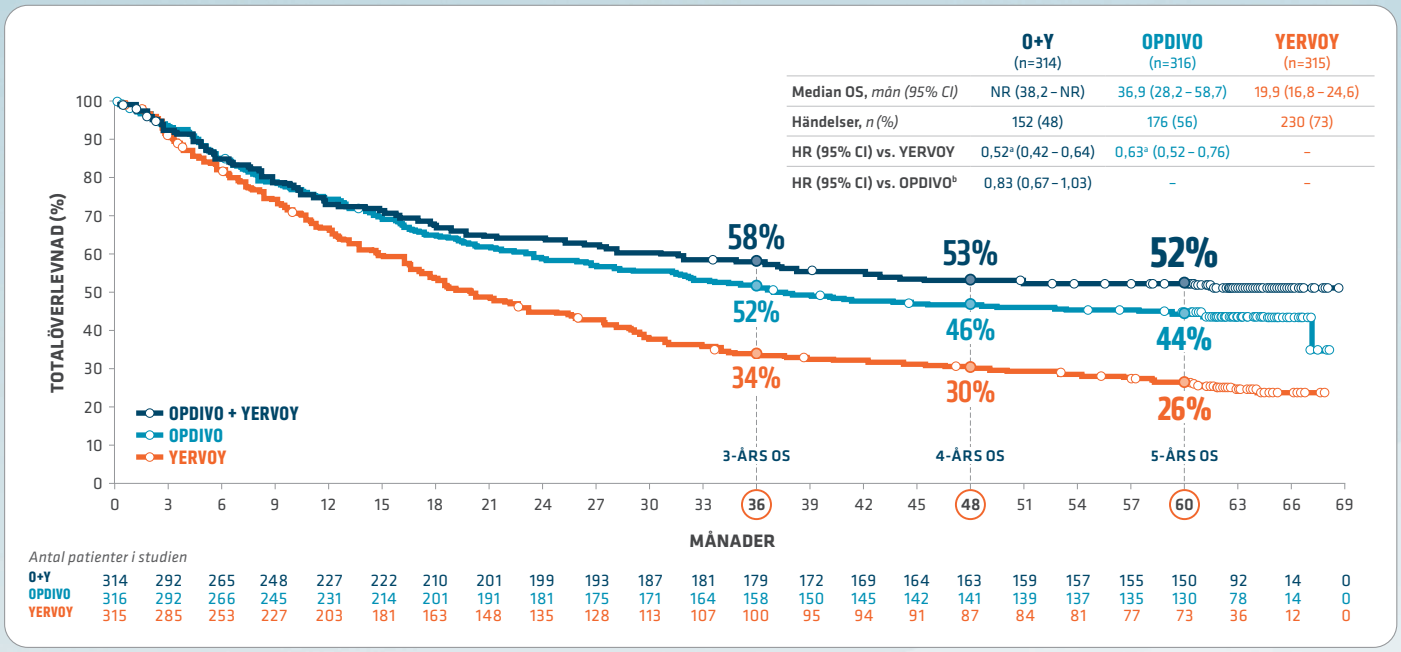
Årets referat är av förklarliga skäl kortare än vanligt. Vi får se fram emot att förhoppningsvis få uppleva de hematologiska fortbildningsdagarna på plats i Lund nästa år istället!

TOVE WÄSTERLID, ST-LÄKARE, ME HEMATOLOGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
TOVE.WASTERLID@GMAIL.COM

Vad gäller våra ofta immunsupprimerade hematologiska patienter är det ju inte heller säkert att alla kommer att kunna utveckla ett svar på ett eventuellt vaccin.

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)	–	–

Antal patienter i studien

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.

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)
- metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi
- 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 och skivepitelial huvud- och halscancer efter tidigare behandling med kemoterapi:* 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: 5 nov 2020. Bristol Myers Squibb, 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. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. 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.
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.
- metastaserande icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.

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. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **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: 5 nov 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Partiklar i

Cancer i bukspottkörteln kvarstår sedan decennier som en av de dödligaste tumörtyperna i Sverige såväl som globalt, då symtom och diagnos ofta uppkommer sent i sjukdomsförloppet och riktigt effektiv behandling saknas. Diagnostiska verktyg för att kunna upptäcka cancern i tidigare tumörstadium, och därmed högre chans att kirurgiskt och onkologiskt kunna behandla sjukdomen, är av stor betydelse för patientens sjukdomsförlopp.

I en aktuell studie publicerad i *Cell* (Hoshino, Kim, Bojmar, Gyan et al., 2020), huvudsakligen utförd på Weill Cornell Medicine och Sloan Kettering, New York, USA, har så kallade ”Extracellulära Vesiklar och Partiklar – EVPs” från ett tjugotal cancertyper, däribland bukspottkörtelcancer, undersökts med avseende på tidig biomarkörspotential. Här beskrivs den senaste kunskapen på området av forskarna **Linda Bojmar** och **Per Sandström**.

tumörvävnad och blod för att tidigare upptäcka bukspottkörtelcancer

– en uppgift för labb och klinik i samarbete

Extracellulära Vesiklar och Partiklar – EVPs är små mikrovesiklar, nanometer (nm) i storlek, som utsöndras från celler och utgörs till stor del av så kallade exosomer, som på senare år studerats flitigt i samband med cancer. EVPs består av både större (Exo-Large – 90-120nm) och mindre (Exo-Small – 60-80nm) exosomer samt mindre partiklar utan distinkt dubbelt fettmembran (Exomere - <50nm) (Zhang el al., 2018, Zhang, Lyden, 2019) (Figur 1). EVPs, och specifikt de mer studerade, samt frekvent använda nomenklaturen, exosomer, avges från celler normalt, men en ökad och förändrad utsöndring uppstår vid malign förändring. Fullständig biogenes av EVPs är okänd men studier har hittills visat specifikt att exosomer bildas via inbuktningar i endosomer och utsöndras i multivesikulära kroppar (multivesicular bodies – MVBs). EVPs tros vara nyckelbudbärare mellan olika celltyper och organ i kroppen och kan överföra material som proteiner och nukleinsyror, och därmed omprogrammera mottagarcellen. Aktivering av stromala celler och immunceller i metastatiska mottagarorgan, tidigt i den metastatiska processen, är ett fenomen kallat pre-metastatisk nisch, och tros föregå samt bidra till metastasering. EVPs tillhör gruppen utsöndrade tumörfaktorer, som kan avges från en primärtumör och påverka distala organ. I djurstudier har samband mellan EVPs och deras specifika innehåll kopplats till förändringar i den premetastatiska nischen med ökad metastasering som påföljd (Peinado et al., 2012, Costa-Silva et al., 2015, Hoshino et al., 2015, Rodrigues et al., 2019). Studier pågår om förekomsten och betydelsen av den pre-metastatiska nischen hos patienter med bland annat bukspottkörtelcancer.

GER SYSTEMISKA EFFEKTER

EVPs innehåller material från dess ursprungscell och kan därmed spegla en tumör eller omkringliggande vävnad. De cirkulerar i blodet och bidrar till de systemiska effekter vi ser vid sjukdomar såsom cancer. Från några få milliliter av blod kan billioner av EVPs renas fram, utsöndrade från kroppens organ, immunsystem, eller en eventuell tumör. EVPs kan renas fram med hjälp av ultracentrifugering (100,000*xg*), samt räknas och mätas med avseende på storlek med hjälp av ljusreflektion och *Brownian motion* av partiklar i lösning (Nanoparticle Tracking Analysis – NTA). Vidare kan deras morfologi visualiseras med hjälp av elektronmikroskopi (Figur 1). Ny chip-baserad teknik kan studera molekyler på enskilda EVPs, så kallad *single particle analysis*, med hjälp av antikroppar (*Exoview*). Detta möjliggör co-expressionsstudier där andelen positiva partiklar för en viss molekyl kan studeras. På så vis kan man ytterligare förfina möjligheterna att se en ökning eller minskning i EVPs och deras ingående molekyler, specifikt kopplat till ett sjukdomstillstånd. Ny metodologi är också under utveckling för att separera och fånga upp EVPs av en viss storlek och densitet, eller med hjälp av uttryck av specifika markörer. En av dessa metoder kallas *assymetrisk-flow field-flow fractionation* – AF4,

och kan separera EVPs beroende på densitet och storlek för vidare karakterisering och applikationer (Zhang et al., 2018, Zhang et al., 2019) (Figur 1).

En av de intressanta EVP-molekylerna för cancerforskning är EVP-associerat DNA (Thakur et al., 2014, Kahlert et al, 2014), i kontrast till cirkulerande cell-fritt DNA som kan innehålla EVP-DNA men i en mindre specifik och koncentrerad mängd jämfört med framrenat EVP-DNA. I EVP-DNA kan mutationer påvisas från tumörer genom ett perifert blodprov till skillnad från att behöva analysera en invasiv vävnadsbiopsi.

PROTEINER MEST INTRESSANTA

De kanske mest intressanta och studerade komponenterna i EVPs är proteiner. Dessa proteiner kan vara uttryckta på ytan, eller inkorporerade inuti EVPs (liksom nukleinsyror som kan skyddas från nedbrytning genom att befinna sig inom det dubbla fettmembranet hos EVPs). EVPs innehåller tusentals peptider som bygger upp delar av, eller intakta proteiner. Dessa proteiner kan ha funktionell betydelse såsom bindning till yt-receptorer på mottagarceller. EVP-proteiner utgör också högst intressanta biomarkörer för cancer då deras kombinerade uttryck är specifikt för tumörtyp, stadium, och kan spegla den systemiska effekten av sjukdomen.

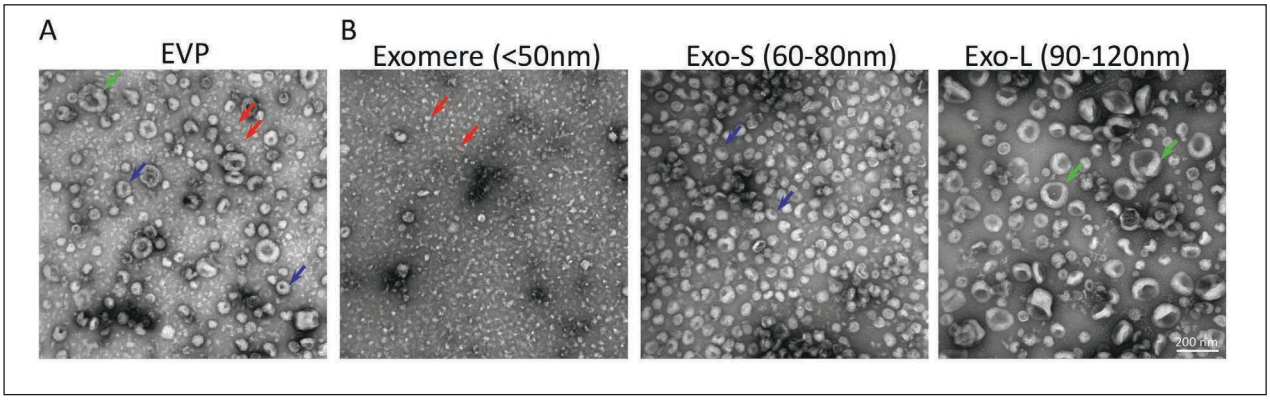
Att endast analysera enstaka eller ett fåtal proteiner kan medföra stor osäkerhet vad gäller att uppnå hög sensitivitet och specificitet hos ett diagnostiskt test. Att däremot studera paneler av EVP-proteiner med hjälp av masspektrometri kan ge en starkare träffsäkerhet. Att även inkludera proteiner som detekteras i friska kontrollpatienter men inte i cancerpatienter i en testpanel kan ytterligare stärka precisionen.

Masspektrometri är ett kraftfullt verktyg för att analysera upp till tusentals proteiner från ett och samma prov. Identifiering av proteiner tillsammans med information om mängden av dessa gör proteomik till en väldigt intressant teknik för ny diagnostik med hjälp av *high-throughput* data. På samma sätt som detta kan användas som ett diagnostiskt verktyg för tidig upptäckt av cancer kan samma metod appliceras för att detektera progression av sjukdom eller svar på behandling, allt genom analys av ett blodprov.

Masspektrometri detekterar peptider baserat på deras massa och laddning som separeras och matchas till det humana proteomet. Skillnaden mellan att analysera EVP-associerade proteiner i jämförelse med proteiner cirkulerande i blodet är att vanligt förekommande proteiner i blodet kommer att uppta större delen av analyskapaciteten och mindre vanliga, mer specifika proteiner kan bli svåra att detektera med proteomik-metod utfört på helblod eller plasma. Framrening av EVPs före masspektrometri medför förvisso mer tid och arbete för personal men resulterar i ett mer (cancer-)specifikt prov, utsöndrat direkt från tumörceller eller andra aktiverade/rekryterade/förändrade eller delande celler. Validering av EVP-proteinprofiler pågår, och framtida kostnads-effektivitetsanalyser kommer att visa om kostnader för instrument och upplärning av personal inom masspektrometri-teknik överväger att utföra enskilda analyser av EVP-proteiner med etablerade metoder i klinisk miljö, såsom antikroppsdetektion med hjälp av ELISA, detta beroende på antalet proteiner inkluderade i slutgiltigt validerade paneler. Ett metodalternativ är att designa en mer målinriktad proteomik-panel med högre specificitet och känslighet när de exakta ingående proteinerna i en testpanel har validerats i stora populationer.

DISTINKT EVP-MÖNSTER

I den aktuella studien i *Cell* lades ett stort fokus på analys av bukspottkörtelcancer där man fann att operabla stadium I-III tumörer uppvisade ett distinkt EVP-mönster i blodet, skiljt från andra cancertyper i bröst, lunga, eller kolon. Vidare uppvisade patienter med bukspottkörtelcancer ett tjugotal EVP-proteiner vilka man inte kunde detektera i blodet från friska individer. För att härleda dessa EVP-partiklar jämfördes ett tiotal profiler mellan EVPs från blod, tumörvävnad och frisk bukspottkörtelvävnad från samma patient och man såg då att dessa partiklar verkade komma till stor del från tumörvävnad medan vissa även verkade ha sitt ur-



Figur 1. Extracellulära Vesiklar och Partiklar – EVPs visualiserade med hjälp av elektronmikroskopi. (A) Extracellulära Vesiklar och Partiklar – EVP. (B) Separering av Exosome-Large (green arrow), Exosome-Small (blue arrow) och Exomere (red arrow) med hjälp av AF4. Scale bar: 200nm. AF4 – assymetric-flow field-flow fractionation. Bild: Adapterad från Zhang & Lyden, 2019.

sprung i intilliggande vävnad, vilken kan vara påverkad av tumörväxten. En viss del av EVP-partiklarna visade unika mönster jämfört med tumör- och vävnads-EVPs, och tros därmed vara utsöndrade av ett förändrat distalt organ såsom lever, eller ett förändrat immunsystem.

> ***En viss del av EVP-partiklarna visade unika mönster jämfört med tumör- och vävnads-EVPs, och tros därmed vara utsöndrade av ett förändrat distalt organ såsom lever, eller ett förändrat immunsystem.***

Just vårt immunsystem verkar spela en stor roll systemisk vid denna typ av cancersjukdom. Förändrade EVPs kan ha en direkt effekt och förändra funktioner i kroppen men kan även vara en signal på att immunsystemet är dysfunktionellt och kan till exempel fungera pro-cancerogent, eller vara nedsatt så att tumörtillväxt främjas. Detta undersöks vidare i studien där specifika *damage-associated molecular patterns* – DAMPs identifieras, främst associerade med tumör-EVPs jämfört med EVPs från frisk bukspottkörtelvävnad. Vid behandling mot dessa DAMPs eller andra tumörassocierade molekyler kan det vara av stor vikt att uttrycket är lågt i normal, omkringliggande vävnad för att minska eventuella sidoeffekter på organens normalfunktioner. I jämförelse med bukspottkörtelcancer tittar Cell-studien även på lungcancer där man inte hittar lika stora skillnader mellan EVPs från normal lungvävnad och lungtumörvävnad.

Ytterligare ett användningsområde där EVPs kan komma att bidra med information för diagnostisering är inom området för cancer utan känd primärtumör där behandling idag är väldigt komplicerat och ofta medför ospecifik överbehandling av patienter. Genom att analysera EVP-proteiner från en vävnadsbiopsi eller ett blodprov kan EVP-profilen matchas med profiler från kända tumörtyper och på så sätt bidra med information för en säkrare diagnostik. Andra potentiellt framtida användningsområden för EVP-analys är diagnostisk testning i riskgrupper för olika typer av tumörer, till exempel vid bukspottkörtelinflammation, late-onset diabetes och vid fall av ärftlig bukspottkörtelcancer. För bukspottkörtelcancer skulle EVP-mätning även

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

kunna användas som ett behandlingsprediktivt verktyg för kirurgi och cellgiftsbehandling, vid bedömning av operativ risk, neoadjuvant behandling eller vid borderline operabla tumörer, eller som tillägg till histopatologisk verifiering vid avancerad cancer samt vid uppföljning för att diagnostisera recidiv.

> ***Som alternativ till blodprov kan även andra kroppsvätskor vara mer lättillgängliga och mindre invasiva än en vävnadsbiopsi, exempelvis lymfvätska, galla eller bukspottkörtelsaft.***

ÄVEN ANDRA KROPPSVÄTSKOR

Den aktuella studien redovisar också EVP-markörer, generella för merparten av de nästan 500 analyserade proverna från patienter och djurmodeller, cellinjer, vävnader och kroppsvätskor. Syftet är att presentera proteiner som kan vara lämpliga för vidare teknikutveckling av metoder för att förfina biomarkörsanalys för bukspottkörtel- och andra cancertyper. Som alternativ till blodprov kan även andra kroppsvätskor vara mer lättillgängliga och mindre invasiva än en vävnadsbiopsi, exempelvis lymfvätska, galla eller bukspottkörtelsaft. Den aktuella studien, samt tidigare publicerade resultat (Zheng et al., 2018) visar på förekomsten och användbarheten av EVPs som biomarkörer även från dessa källor, vilka kan vara mer EVP-koncentrerade och specifika än ett blodprov.

För att en biomarkör ska komma till klinisk nytta behövs stora valideringsstudier och planen är nu att starta upp dessa i den svenska populationen. Intresserade kliniker och forskningsteam är välkomna att delta i studier då initialt endast en milliliter frusen plasma behöver samlas för senare EVP-framrening och analys. Analyser kan till en början centraliseras men förhoppningen är att respektive center med tiden ska kunna hantera sina egna prover. För att underlätta detta är detaljerade EVP-protokoll på väg att göras publika (Cell STAR Protocols, under review). Vår förhoppning är att vi kan förbättra situationen för patienter med bukspottkörtelcancer, och andra cancertyper, genom ett starkt samarbete mellan kliniker och laboratorium, över lands-, universitets-, regions- och forskargruppsgränser.

REFERENSER

Hoshino A*, Kim HS*, Bojmar L*, Gyan KE*, Cioffi M, Hernandez J, Zambirinis CP, …//… Matei IR, Jarnagin WR, Lyden D. Extracellular Vesicle and Particle Biomarkers Define Multiple Human Cancers. Cell 2020 Aug 20;182(4):1044-1061. *equal contribution

Zhang H, Freitas D, Kim HS, Fabijanic K, Li Z, Chen H, Mark MT, Molina H, Martin AB, Bojmar L et.al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. Nature Cell Biology 2018 Mar;20(3):332-343.

Zhang H, Lyden D. Asymmetric-flow field-flow fractionation technology for exomere and small extracellular vesicle separation and characterization. Nat Protoc. 2019 Apr;14(4):1027-1053.

Peinado H, Aleckovic M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, Hergueta-Redondo M, Williams C, Garcia-Santos G, Ghajar C, Nitadori- Hoshino A, Hoffman C, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. Nat Med 2012;18:883-91.

Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. Nat Cell Biol. 2015 Jun;17(6):816-26.

Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmer L, King T, Bojmar L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. Nature. 2015 Nov 19;527(7578):329-35.

Rodrigues G, Hoshino A, Kenific CM, Matei IR, Steiner L, Freitas D, Kim HS, Oxley PR, Scandariato I, Casanova-Salas I, Dai J, Badwe CR, Gril B, Tešić Mark M, Dill BD, Molina H, Zhang H, Benito-Martin A, Bojmar L, … //…, Lyden D. Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. Nature Cell Biology 2019 Nov;21(11):1403-1412.

Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, Zheng Y, Hoshino A, Brazier H, Xiang J, Williams C, Rodriguez-Barrueco R, Silva JM, Zhang W, Hearn S, Elemento O, Paknejad N, Manova-Todorova K, Welte K, Bromberg J, Peinado H, Lyden D. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. Cell Res. 2014 Jun;24(6):766-9.

Kahlert C, Melo SA, Protopopov A, Tang J, Seth S, Koch M, Zhang J, Weitz J, Chin L, Futreal A, Kalluri R. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer. J Biol Chem. 2014 Feb 14;289(7):3869-75.

Zheng J, Hernandez JM, Doussot A, Bojmar L, Zambirinis CP, Costa-Silva B, van Beek EJAH, Mark MT, Molina H, Askan G, Basturk O, Gonen M, Kingham TP, Allen PJ, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Lyden D, Jarnagin WR. Extracellular matrix proteins and carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules characterize pancreatic duct fluid exosomes in patients with pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2018 Jul;20(7):597-604.

LINDA BOJMAR, PHD, POSTDOK,
LINKÖPINGS UNIVERSITET,
LINDA.BOJMAR@LIU.SE

PER SANDSTRÖM, MD, PHD, PROFESSOR,
ÖVERLÄKARE, LINKÖPINGS UNIVERSITET,
PER.SANDSTROM@LIU.SE

Referenser:
1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/15/1590. What treatments are available? [updated 2016 Feb 03; cited 2018 Feb 9]. Available from: EMA website http://www.ema.Europa.eu **2.** BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Europe B.V. www.fass.se.

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, myastenia gravis, myastent syndrom 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: september 2020.**

▼ 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.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige | Tel. 08-562 445 00, www.merck.se
Pfizer Innovations AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna | Tel. 08-550 520 00, www.pfizer.se

SE-AVEMCC-00009 PP-BAV-SWE-0148, Nov-2020

Så skapar nanoteknik nya vägar

Forskare vid Lunds universitet har utvecklat en lovande nanoteknikbaserad metod för att leverera biomolekyler till mänskliga blodstamceller. Metodens förmåga att bibehålla cellernas funktion utan någon negativ påverkan har stor potential inom både grundforskning och kliniska tillämpningar. Här beskrivs den nya kunskapen av forskarna **Ludwig Schmiderer**, **Jonas Larsson** och **Martin Hjort** vid Lunds universitet.

Blodstamceller finns i benmärgen och ger upphov till alla typer av blodceller men har även förmågan att återskapa sig själva. En daglig produktion av miljardtals blodceller underhålls genom en hel livslängd av ett mycket begränsat antal blodstamceller. Trots sin enorma potential är blodstamceller ytterst känsliga och tenderar att självdö eller mogna ut om de skadas eller manipuleras. Evolutionsmässigt är detta en fördel då det minskar risken för att exempelvis DNA- skador propageras vidare eller kvarstår under en längre tid.

För många allvarliga blodsjukdomar är transplantation av blodstamceller (benmärgstransplantation) en sista utväg för en botande behandling. Hit hör till exempel akut myeloisk leukemi (AML) och andra blodmaligniteter, men också nedärvda sjukdomar som immunbristsjukdomar (till exempel SCID) och hemoglobinopatier (exempelvis sickle cellanemi). Benmärgstransplantation kan antingen baseras på patientens egna celler eller celler från en HLA-matchad donator. För att göra plats i benmärgen föregås en transplantation vanligtvis av behandling med antingen cytostatika eller strålning där existerande blodstamceller slås ut. Transplanterade blodstamceller kan då slå sig ner i benmärgen och börja producera nya blodceller.

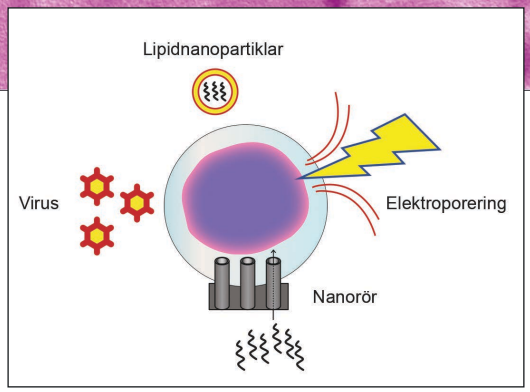
RISKFYLLD BEHANDLING

Dessvärre är det ofta svårt att finna matchade donatorer och även om det lyckas är benmärgstransplantation en riskfylld behandling med svåra komplikationer i form av bortstötning eller graft versus host disease (GVHD). För nedärvda blodsjukdomar finns möjligheten att med hjälp av genterapi korrigera patientens egna stamceller. Användning av korrigerade patientegna celler minskar risken för de svåra komplikationerna kopplade till HLA-inkompatibilitet.

Genterapi med blodstamceller kan delas in i två kategorier, dels baserat på introduktion av ny frisk gen, dels baserat på direkt korrektion av muterade gener i arvsmassan genom så kallad geneditering [Lamsfus-Calle Blood reviews 2020]. Introduktion av nya gener har utforskats genom att virus används som bärare av en specifik gen som integreras i arvsmassan. På senare tid har geneditering fått ett uppsving i och med nya banbrytande tekniker såsom den i år Nobelprisbelönade CRISPR-tekniken. För geneditering av de känsliga blodstamcellerna har det varit svårt att hitta lämpliga metoder för att leverera de genediterande molekylerna till cellerna utan att de skadas eller det uppstår oönskade bieffekter.

Att leverera genetiskt material och andra biomolekyler till blodstamceller är en utmaning som forskare har försökt lösa under flera decennier. Genom att leverera rätt molekyler kan man kontrollera fundamentala processer såsom celldelning, differentiering och celldöd, eller introducera ny funktionalitet såsom i cell- och genterapi. I huvudsak finns det tre metoder att föra in molekyler i celler: inkapsling (kemisk), virus (biologisk) och elektroporering

till stamcellers inre



Figur 1: Olika metoder för att leverera biomolekyler till blodstamceller.

(fysisk). Metoderna har för- och nackdelar men ingen kan idag erbjuda en skonsam överföring med hög effektivitet och utan permanenta bieffekter.

Kemisk inkapsling av molekyler är populärt inom de flesta cellbiologilaboratorier och inbegriper till exempel kalciumfosfat, lipidsystem och polymerer. Molekylerna man vill leverera kapslas in till små sfärer som levereras till cellerna genom att de antingen går samman med cellmembranet eller genom att cellen tar upp dem endosomalt. De största fördelarna med metoden är att den är enkel att genomföra, fungerar in vivo och att den är kompatibel med de flesta molekyler. Nackdelen är att effektiviteten i primära celler i allmänhet,

och blodstamceller i synnerhet, är mycket låg. Som en passus kan nämnas att både Modernas och BioNtech/Pfizers covid-19-vaccin baseras på lipidinkapsling av mRNA.

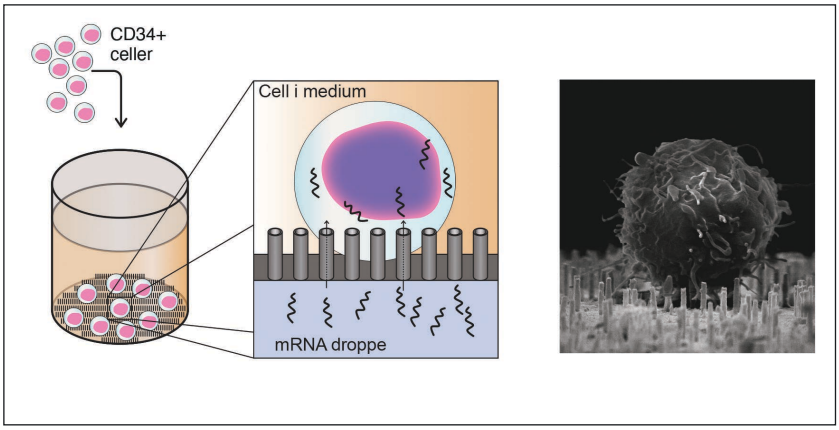
VIRUS EFFEKTIVA BÄRARE

Virus är effektiva bärare av nukleinsyror och kan leverera RNA och DNA till de flesta celler, antingen episomalt eller genom integrering på en slumpmässig plats i arvsmassan. Virus är, industriellt sett, den föredragna metoden för att leverera nya gener men det är en utmaning att använda virus för att modifiera eller stänga av existerande gener. För blodstamceller är det framförallt integrerande lentivirus och icke-integrerande adenoassocierade virus (AAV) som används. Nackdelar med virus är att de är begränsade till att leverera DNA/RNA, och att de på grund av sin biologiska karaktär (gäller framförallt AAV) utlöser omfattande cellulära responsmekanismer. Det slumpmässiga integreringsmönstret från lentivirus för med sig risken av oönskade permanenta förändringar i arvsmassan som exempelvis aktivering av onkogener.

Elektroporering är en all-roundmetod där ett starkt elektriskt fält destabiliserar cellmembranet vilket skapar små porer genom vilka molekyler kan diffundera in. Metoden används både på cellinjer och primära celler med mycket hög effektivitet och de flesta molekyler kan levereras. Nackdelen är att de destabiliserade cellmembranen kraftigt påverkar överlevnaden inte minst i primära celler och i de flesta forskningsrapporter så rapporteras det om minst 40–60 procents celldöd som en direkt följd av poreringen. Till det kommer störd cellfunktion hos de överlevande cellerna på grund av ökad cellulär stress.

Skräddarsydda nanostrukturer erbjuder en ny metod att leverera molekyler till primära känsliga celler. Till skillnad från virus och lipidvesiklar finns inga komponenter hos nanostrukturer som celler har exponerats för tidigare. Man kan därmed kringgå deras normalt väldigt effektiva försvar och föra in molekyler utan att cellerna reagerar.

I en nyligen publicerad vetenskaplig artikel har vi använt oss av små nanorör (eng: nanostraws) som har möjlighet att penetrera cellmembranet och därmed skapa direkt tillgång till cellens insida [Schmiderer et al. PNAS 2020]. Molekylerna man önskar föra in i cellen placeras under nanorören och tillåts diffundera genom rören och in i cellen. För att påskynda processen, och för att säkerställa en effektiv överföring, applicerar vi ett svagt elektriskt fält över nanorören vilket dels drar in molekylerna i cellerna, dels hjälper till att penetrera cellmembranet precis ovanför rören [Xie ACS Nano 2013].



Figur 2: Schematisk illustration av nanorörsmetoden för att leverera mRNA till blodstamceller (vänster). Svepelektronmikroskopibild som visar en blodstamcell sittandes på nanorören.

Skräddarsydda nanostrukturer erbjuder en ny metod att leverera molekyler till primära känsliga celler. Till skillnad från virus och lipidvesiklar finns inga komponenter hos nanostrukturer som celler har exponerats för tidigare. Man kan därmed kringgå deras normalt väldigt effektiva försvar och föra in molekyler utan att cellerna reagerar.

DRAS IN MED ELEKTRISKT FÄLT

Här skiljer sig nanorör från exempelvis elektroporering vid vilken man blandar sina molekyler med cellerna och sedan lägger på ett starkt elektriskt fält (10–100 gånger starkare än vad som behövs för nanorören) vilket porerar cellmembranet över hela cellytan. Efter poreringen hoppas man att molekyler ska diffundera in. Med nanorören penetrerar vi bara cellmembranet på ett fåtal platser och molekylerna dras in i cellerna med det elektriska fältet, som genom en kanyl.

I den publicerade studien anpassade vi nanorören för att vara kompatibla med primära, mänskliga blodstamceller. Dessa celler renas fram från navelsträngsblod genom centrifugering och magnetisk sortering med avseende på ytmarkören CD34. Cellerna flyttas till en behållare med ett nanorörsmembran i botten och centrifugeras så att de kommer i nära kontakt med rören. Därefter placeras cellbehållaren på en liten droppe som innehåller de molekyler man önskar föra in. En elektrod placeras i cellmediet för att kunna applicera det elektriska fältet. Efter ett par minuter har molekylerna levererats till cellerna och de kan användas för fortsatt cellkultur, analys, eller transplantation.

För att förstå hur nanorören påverkar cellerna valde vi att leverera en så

XTD_2020_0037_SE 11.2020

PROSPER-studien visar att behandling med XTANDI:

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

XTANDI är godkänt för behandling av vuxna män med:

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

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

Xtandi™ enzalutamid

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

biologiskt enkel och funktionell reporter som möjligt, nämligen mRNA-kodande för grönt fluorescerande protein (GFP-mRNA). När detta GFP-mRNA levererats till cytosolen producerar cellen GFP och börjar därmed fluorescera i grönt. Detta kan enkelt avläsas med både mikroskopi och flödescytometri och visar därmed inte bara att molekylen har levererats, men även att den bibehållit sin grundläggande funktion och att cellernas basala funktioner för proteinbildning förblivit intakta.

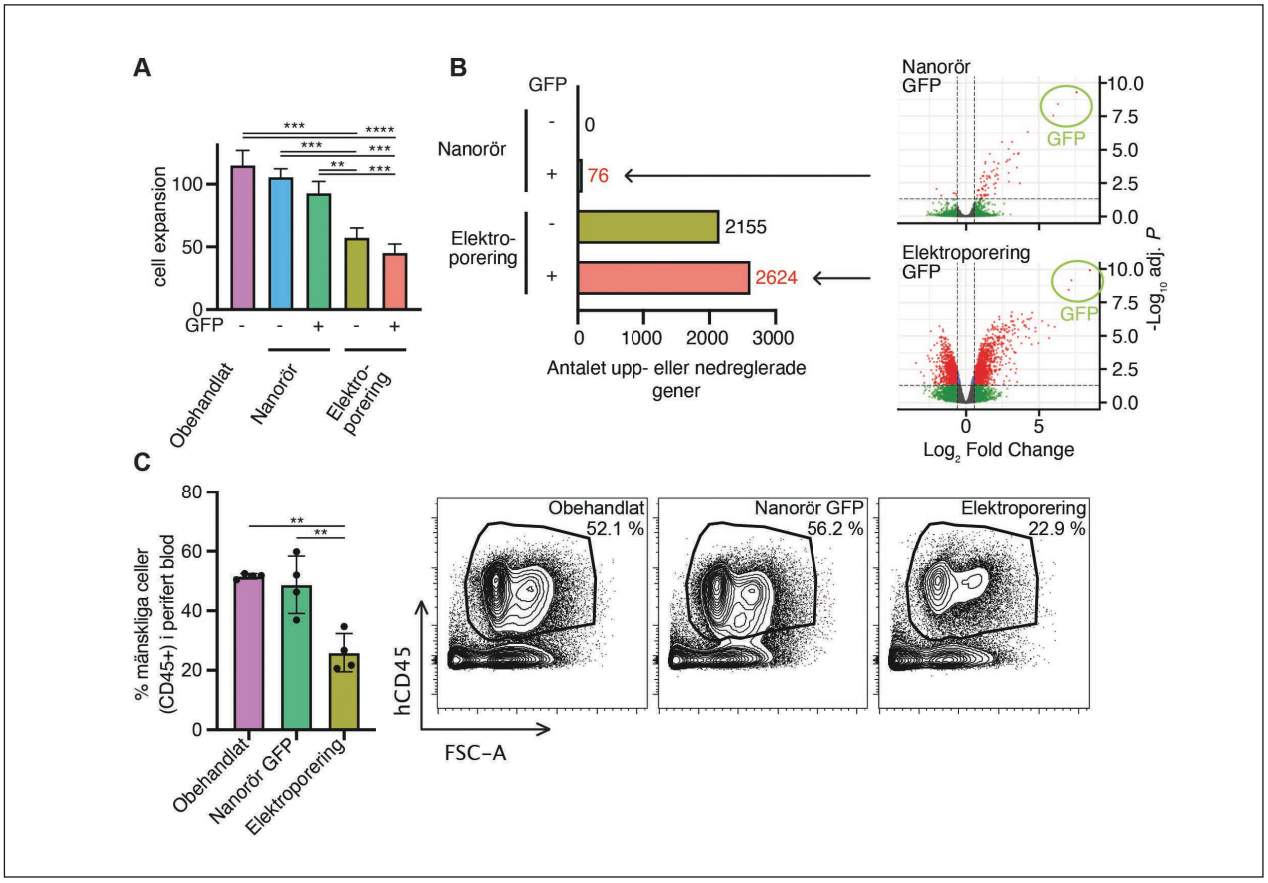
Vi utförde en ”head-to-head” jämförelse med det som idag anses vara state-of-the-art, elektroporering med det vanligast förekommande instrumentet på marknaden (Amaxa nukleofektor). Båda metoderna producerade likartade höga genuttrycksnivåer där mer än 75 procent av alla celler började producera GFP.

NANORÖREN SKONSAMMARE

Ofta slutar jämförelserna där, man tittar på effektiviteten och publicerar sina siffror. Men då glömmer man att blodstamceller är en begränsad resurs och att det är minst lika viktigt att hålla dem vid liv samt att få dem att behålla sina stamcellsegenskaper. När vi jämförde antalet celler som överlevde behandlingen såg vi att nanorören var betydligt mycket mer skonsamma än elektroporeringen. En dag efter behandlingen noterade vi att nanorören inte hade påverkat cellantalet överhuvudtaget medan elektroporeringen drev hälften av cellerna till apoptos. Detta höll i sig och även efter en två veckor lång *in vitro*-kultur var det ingen signifikant skillnad mellan antalet celler i en obehandlad kontroll och de nanorörsbehandlade cellerna. Elektroporerade celler var dock enbart hälften så många.

Vi jämförde också hur nanorör och elektroporering påverkar det allmänna genutrycksmönstret i cellerna. När endast koksaltlösning fördes in med nanorören var det inte en enda gen som upp- eller nedreglerades. En tydlig indikator på att kanalerna som skapas in i cellen är så små och så milda att cellen inte påverkas av det. När vi levererade GFP-mRNA var det 76 gener vars uttrycksnivåer förändrades och alla dessa kunde kopplas till förekomsten av mRNA i cellerna. För elektroporering var motsvarande siffror över 2 000 gener, vilket delvis kan förklara deras sämre överlevnad och funktionalitet.

Blodstamcellernas grundläggande och kliniskt viktiga förmåga att bilda alla typer av blodceller och att återskapa sig själva kan inte utvärderas *in vitro*, utan kräver transplantationsförsök. En dag efter att vi levererat GFP-mRNA till mänskliga blodstamceller transplanterade vi gröna celler till immunsupprimerade möss. Fyra månader senare utvärderade vi hur många av stamcellerna som hade implanterats i benmärgen genom att undersöka andelen mänskliga blodceller i mössen. Än en gång visade det sig att cellerna som hade genomgått nanorörsbehandlingen presterade på liknande nivå som helt orörda celler. Ett fantastiskt resultat



Figur 3: A: Proliferativ potential för blodstamceller efter nanorörsbehandling eller elektroporering med eller utan GFP-mRNA. B: Förändring i genexpression efter de olika behandlingarna. C: Resultat från transplantationsexperimenten.

Subventioneras endast för:

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

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

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

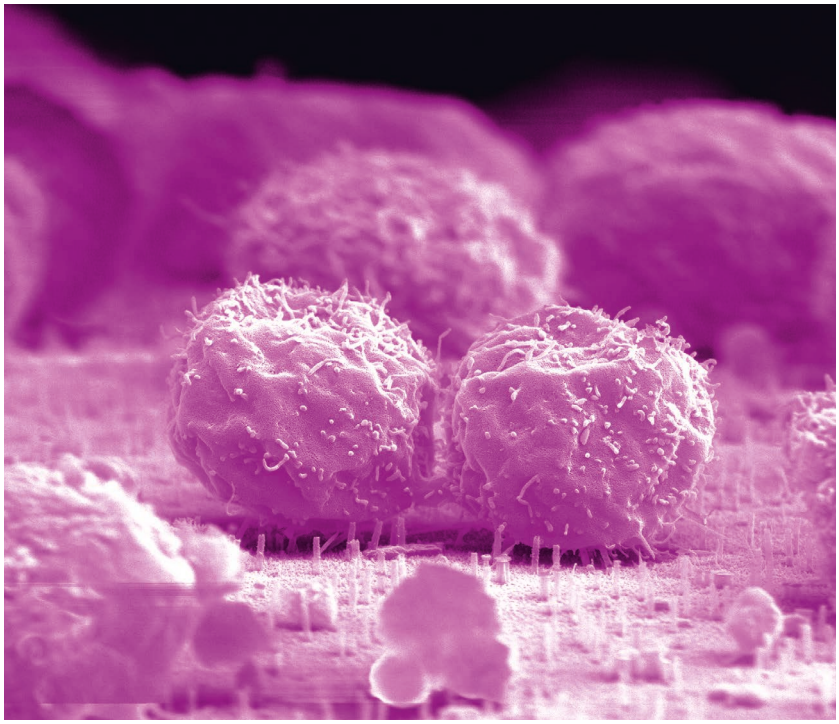
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar: *Krampanfall:* I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 13 av 3 179 patienter (0,4 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Ischemisk hjärtsjukdom:* I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 2,5 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2018-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.



En svepelektronmikroskopibild av blodstamceller ovanpå en matta av nanorör. Under varje cell finns ett tiotal nanorör som kan leverera biologiskt aktiva molekyler till blodstamcellen och därmed ge ny cellfunktionalitet.

som påvisar att det nu finns möjlighet att förändra dessa känsliga celler utan att det lämnar spår i form av försämrad cellfunktion. Även här visade det sig att de elektroporerade cellerna underpresterade och dessa implanterades bara med halverad effektivitet trots att lika många levande celler transplanterades. Det är därför viktigt att inte bara se till hur många celler som transplanteras, utan även beakta hur de har behandlats före transplantationen.

Vi har visat att skräddarsydda nanorör kan skapa vägar in i blodstamceller genom vilka man kan leverera olika biomolekyler. Nanorören visade sig vara så skonsamma mot cellerna att varken överlevnad, genuttrycksmönster eller grundläggande funktioner påverkas. Det här öppnar upp för möjligheter att leverera molekyler som kan förbättra cellernas funktion eller förröka cellerna på ett sätt som tidigare inte har varit möjligt.

SER EN STOR POTENTIAL

Vi ser en stor potential med att använda nanorören för ny grundforskning, men även för kliniska tillämpningar. Genom att leverera genediterande molekyler såsom CRISPR-Cas9 kan specifika mutationer korrigeras i blodstamceller för att bota nedärvda sjukdomar. Detta är något som för närvarande genomgår kliniska försök med bland annat Crispr therapeutics [*https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287*] men där man dock använder elektroporering vilket resulterar i hög celldödlighet och färre celler tillgängliga för transplantation. I våra preliminära försök har vi redan sett att nanorören kan användas med CRISPR-Cas9 och att vi kan skapa stabila genkorrigeringar i blodstamceller och vi arbetar nu aktivt för att höja effektiviteten för detta.

Nanorören kan potentiellt också användas för göra en benmärgstransplantation säkrare och mer effektiv genom att öka antalet blodstamceller samt deras förmåga att implanteras. Utfallet av en benmärgstransplantation är starkt beroende av antalet transplanterade celler. Med nanorör kan man på ett skonsamt sätt leverera nukleinsyror som tillfälligt påskyndar celldelning. På ett liknande sätt går det nu att leverera molekyler som skulle kunna förbättra cellernas förmåga att implanteras i benmärgen. Då är det av yttersta vikt att cellerna inte får bestående förändringar.

För grundforskning öppnas nu en ny värld av möjligheter där olika molekyler kan föras in i celler och cellens svar på just den molekylen undersökas. Det har inte tidigare varit möjligt då metoden för att få in molekylen (såsom elektroporering) har påverkat cellerna i än högre utsträckning. Tack vare den minimala påverkan på cellerna finns det också möjlighet för att leverera molekyler vid flera tillfällen och därmed styra cellutveckling över tid. Denna nya och exceptionellt skonsamma metod för celltransfektion har betydande fördelar jämfört med etablerade metoder och har stora möjligheter att accelerera forskningen kring blodstamceller.

REFERENSER:

Lamfsus-Calle et al., Blood reviews 2020. https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100641
Xie et al., ACS Nano 2013 https://doi.org/10.1021/nn400874a
Schmiderer et al., PNAS 2020 https://doi.org/10.1073/pnas.2001367117

LUDWIG SCHMIDERER, DOKTORAND VID AVDELNINGEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH GENTERAPI, LUNDS UNIVERSITET, LUDWIG.SCHMIDERER@MED.LU.SE

JONAS LARSSON, PROFESSOR VID AVDELNINGEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH GENTERAPI, LUNDS UNIVERSITET, JONAS.LARSSON@MED.LU.SE

MARTIN HJORT, FORSKARE VID NANOLUND OCH KEMISK BIOLOGI, INRIKTNING LÄKEMEDELSUTVECKLING, LUNDS UNIVERSITET, CTO VID NAVAN TECHNOLOGIES, MBC BIOLABS, SAN CARLOS, CA 94070, USA, MARTIN.HJORT@MED.LU.SE

NÄR METASTASER BLIVIT VERKLIGHET[1,2]

ZYTIGA® (abirateronacetat)* är den enda andra generationens hormonbehandling (NHT) som är subventionerad för behandling av patienter med nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)[1]

ZYTIGA®* vid nydiagnostiserad högrisk mHSPC ger i genomsnitt 16,8 månaders förlängd överlevnad, jämfört med enbart ADT[1,2]:

(HR: 0,66; 95 % KI 0,56–0,78; p<0,0001)

ZYTIGA® ingår i läkemedelsförmånen när docetaxel inte är lämpligt.[1]
*i kombination med prednison eller prednisolon samt androgen deprivationsterapi (ADT).[1]

ZYTIGA® (abirateronacetat)
Filmdragerade tabletter 500 mg. **ATC-kod:** L02BX03. Rx. ZYTIGA ingår i läkemedelsförmånen för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) när docetaxel inte är lämpligt samt för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Kontraindikation:** Överkänslighet. Gravt nedsatt leverfunktion. Kontraindicerat i kombination med Ra-223. För varningar och försiktighet samt rekommenderad övervakning under behandling var god se fullständig produktinformation. **Biverkningar:** I fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos ≥ 10% av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas. Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit. Datum för senaste översyn av produktresumé 06/2020. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

References:
1. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Juni 2020, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.

CP-155508 JC-200131-3

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

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Snabbare

Många frågeställningar som inkommer till genetiska laboratorier kräver snabba svarstider för att möta sjukvårdens och vårdprogrammens behov.

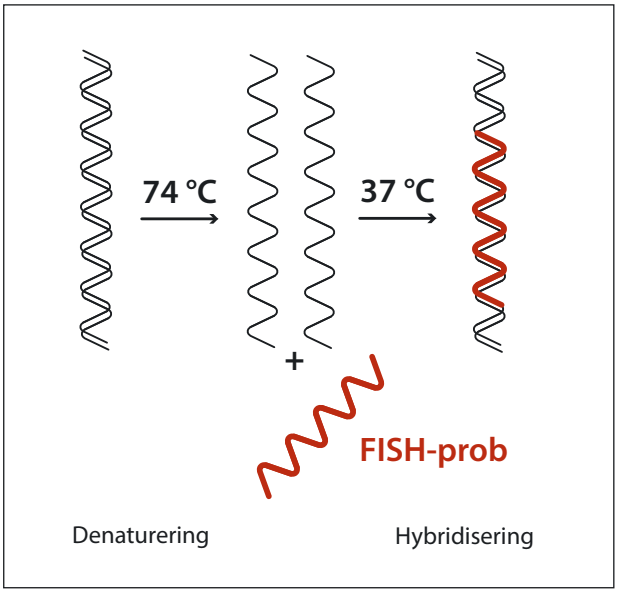
genetiska analyser
– *för att möta vårdens behov*

Patienter med misstänkt akut leukemi får nu snabbare provsvar. Allt tack vare ett nytt arbetssätt och en effektiv metod som har utvecklats i Skåne. Det innebär att behandlande läkare kan få snabbare svar om en patient har misstänkt akut leukemi. Tidigare tog det alltid över två dygn. Nu tar det bara fyra till fem timmar för medarbetarna på laboratoriet att göra en genetisk analys. Här beskriver sjukhusgenetiker **Linda Arvidsson** och enhetschef **Anna Collin** hur utvecklingsarbetet gått till.

Ett omfattande teknikskifte pågår inom sjukvården och innebär att de mer traditionella genetiska undersökningsmetoderna på våra genetiska laboratorier successivt ersätts av storskaliga tekniker som gemensamt benämns next generation sequencing (NGS) eller, mer korrekt, massiv parallell sekvensering (MPS)[1,2]. Dessa storskaliga tekniker möjliggör undersökningar av vårt genom i en enda analys och används för att hitta genetiska förändringar som ger upphov till sjukdomar eller som kan användas som riskmarkörer och ge varje individ chansen till att få individuellt anpassad behandling (precisionsmedicin). Många frågeställningar som inkommer till genetiska laboratorier kräver snabba svarstider för att möta sjukvårdens och vårdprogrammens behov. Ett område där sådana krav ställs är till exempel utredning av patienter som insjuknat i leukemi. MPS är en omfattande undersökningsmetod och innebär idag en svarstid på 21 dagar i normalfallet för dessa förvärvade frågeställningar och som snabbast sju dagar för en mycket brådskande analys. För att kunna tillgodose det fortsatta behovet av snabba svarstider har vi, parallellt med införandet av MPS, också satsat på att optimera och förbättra de klassiska genetiska metoderna såsom fluorescense *in situ* hybridisering (FISH).

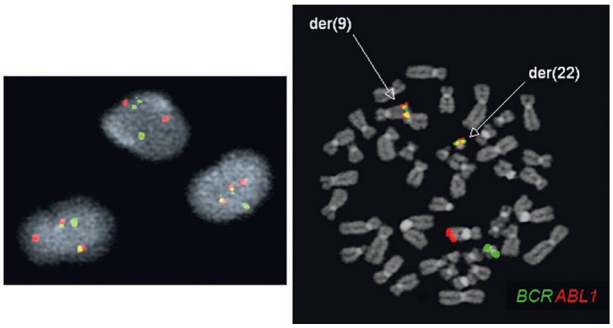
GENSPECIFIKA FISH-PROBER

FISH är en metod som i sin nuvarande form har funnits sedan 80-talet och baseras på användning av så kallade FISH-prober som binder till specifika, väl karakteriserade områden, i genomet. FISH-prober är denaturerade DNA-fragment som bär på fluorescerande molekyler (fluoroforer) och i en undersökning kombineras normalt 2–3 prober som var och en bär på specifik fluorofor med särskild våglängd (färg). Genom att låta FISH-proberna smälta samman med sina komplementära målsekvenser (figur 1) på deras specifika platser i genomet (så kallad hybridisering in situ) så kan dessa områden undersökas direkt i cellerna genom analys i



Figur 1. En schematisk bild på komplementär FISH-probe som smälter samman med sin målsekvens i cellkärnan och bildar en DNA-hybrid.

fluorescensmikroskop[3]. Genom att använda genspecifika FISH-prober kan undersökningen till exempel ge svar på om kända, leukemiassocierade gener i området är intakta eller rearrangerade till följd av kromosomförändringar, se figur 2.



Figur 2. Undersökning i fluorescensmikroskop. Till vänster ses cellkärnor i interfas, till höger kromosomer i metafas. På båda bilderna ses resultat av hybridisering med FISH-prober för generna ABL1 på kromosom 9 (röd signal) samt BCR på kromosom 22 (grön signal). Provet uppvisar ett rearrangemang mellan ena kromosom 9 och 22 som gör att delar av ABL1 flyttat till BCR och tvärtom, vilket resulterar i en fusion mellan dessa gener som visualiseras som två gula signaler, där den lilla derivatkromosomen (der(22)) kallas Philadelphia-kromosom (bilder från bildanalyssystemet CytoVision).

En stor fördel med FISH är dess mångsidighet med avseende på målsekvenser. Kartläggningen av det mänskliga genomet och utvecklingen av den molekylärgenetiska diagnostiken har lett till att vi idag kan köpa kommersiellt tillgängliga FISH-prober för de flesta riktade genetiska frågeställningarna. Förutom genspecifika FISH-prober finns andra slags FISH-prober för andra användningsområden: hela kromosomer eller stora delar av kromosomer kan undersökas med specifika ”painting probes” och kromosomernas centromer, telomerer och polymorfiska satelliter kan undersökas med specifika ”repetitions sekvens prober”.[3,4] Företagen som tillverkar FISH-proberna testar och kvalitetssäkrar produkterna noga vilket möjliggör ett snabbare införande i kliniskt bruk. Dessa kommersiella FISH-prober ger mer stabila och starkare signaler än när vi behövde tillverka dem själva i laboratoriet från bakterier, vilket underlättar vid analysen.

MÅSTE VÄLJA MÅLSEKVENSER

Alla de olika FISH-applikationerna kräver dock att laboratoriet gör ett aktivt val av vilka sekvenser som ska undersökas samtidigt i en analys innan den påbörjas eftersom tekniken möjliggör detektion av ett begränsat antal målsekvenser samtidigt per cell beroende på vilka fluoroforer som kan kombineras i samma hybridisering. I en analys får varje flurofor/färg bara användas en gång, i annat fall är inte resultatet tolkningsbart. Att undersökningen inte kan ske förbehållslöst som vid MPS utan är en riktad analys där de sekvenser/specifika områden i genomet som eftersöks måste ha fastställts innan, är en begränsande faktor för FISH[1]. FISH-proberna är relativt stora (100 kbp-1 Mbp) vilket visserligen ger en bättre upplösning än kromosomanalys men är lägre än exempelvis microarray och MPS och andra molekylärgenetiska metoder. Vid FISH-analys, precis som vid kromosomanalys, undersöks varje cell var för sig vilket gör det möjligt att även med FISH-analys besvara om de olika genetiska förändringarna som detekteras, är närvarande i samma cell/klon eller finns i olika celler/kloner i provet. Vid molekylärgenetiska undersökningar är detta generellt

FISH-protokoll tidigare (3 dagar)	**FISH-protokoll nu (ca 4.5h)**
Lysering av blod/benmärg 40 min	Lysering av blod/benmärg 40 min
Hypotonbehandling (alla prov) 10 min	Hypotonbehandling (alla prov) 10 min
Fixering (4 gånger) 40 min	Fixering (4 gånger, sista iskall) 40 min
Spridning på objektglas	Spridning på objektglas
60° C **över natt**	60° C 30 min
2 x SSC+Tween20 60°C 30 min	2 x SSC + Tween20 60°C 60 min
Skölj i kranvatten	skölj i kranvatten
Dehydrera i etanolserie	Dehydrera i etanolserie
Lufttorka	Lufttorka
Pepsin 37° 8 min	***Denat + prob 30 sek-2 min***
1 x PBS	Hyb 37° C 60 min (FAST-hyblösning)
Formaldehyd 10 min	0,4xSSC + Tweeen20 i 74° C 2 min
1 x PBS	Dehydrera i etanolserie
Dehydrera i etanolserie	Lufttorka
Lufttorka	Monteringsmedium med DAPI
Denat + prob 3-5 min	***Analys***
Hyb 37° C över natt	
0,4 x SSC+Tweeen20 i 74° C 2 min	
Dehydrera i etanolserie	
Lufttorka	
Monteringsmedium med DAPI	
Analys	

Tabell 1. Jämförelse mellan grundprotokollen för FISH före och efter optimering av metoden.

KISQALI® (ribociklib) är den enda CDK4/6-hämmaren som visat en signifikant överlevnadsfördel i två fas 3-studier[1,2*†#]

* Total överlevnad var ett sekundärt effektmått i båda studierna
† p-värde ML-3: 0,00455; p-värde ML-7: 0,00973
# Jämfört med placebo+fulvestrant (ML-3) respektive placebo+aromatashämmare (ML-7)

MONALEESA-7

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer

S.-A. Im, Y.-S. Lu, A. Bardia, N. Harbeck, M. Colleoni, F. Franke, L. Chow, J. Sohn, K.-S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva-Vazquez, K.-H. Jung, A. Chakravartty, G. Hughes, I. Gounaris, K. Rodriguez-Lorenc, T. Taran, S. Hurvitz, and D. Tripathy

MONALEESA-3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer

Dennis J. Slamon, M.D., Ph.D., Patrick Neven, M.D., Ph.D., Stephen Chia, M.D., Peter A. Fasching, M.D., Michelino De Laurentiis, M.D., Ph.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Katarina Petrakova, M.D., Ph.D., Giulia Val Bianchi, M.D., Francisco J. Esteva, M.D., Ph.D., Miguel Martín, M.D., Ph.D., Arnd Nusch, M.D., Gabe S. Sonke, M.D., Ph.D., Luis De la Cruz-Merino, M.D., Ph.D., J. Thaddeus Beck, M.D., Xavier Pivot, M.D., Ph.D., Manu Sondhi, M.D., M.P.H., Yingbo Wang, Ph.D., Arunava Chakravartty, Ph.D., Karen Rodriguez-Lorenc, M.D., Tetiana Taran, M.D., and Guy Jerusalem, M.D., Ph.D.

Kisqali har visat en konsekvent överlevnadsfördel för såväl pre- som peri- och postmenopausala bröstcancerpatienter.[1,2] Kisqali kan användas som första linjens behandling i kombination med valfri aromatashämmare eller fulvestrant, eller som andra linjens behandling i kombination med fulvestrant.[3]

Utvald säkerhetsinformation: Kisqali är kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt eller soja.[4] Kisqali bör undvikas vid befintlig eller signifikant risk för QTc-förlängning.[5] Kisqali metaboliseras främst av CYP3A4 och dosminskning kan vara aktuellt.[6] Behandling med Kisqali kräver monitorering under de inledande behandlingscyklerna.[5] Dosen behöver inte justeras för patienter över 65 år.[7] Kan tas med eller utan föda.[5]

Referenser: 1. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019; 2019; 381: 307-16. **2.** Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1911149. **3.** Kisqali produktresumé (2020-07-13), avsnitt 4.1. **4.** Kisqali produktresumé (2020-07-13), avsnitt 4.3. **5.** Kisqali produktresumé (2020-07-13), avsnitt 4.2. **6.** Kisqali produktresumé (2020-07-13), avsnitt 4.4. **7.** Kisqali produktresumé (2020-07-13), avsnitt 5.2.

KISQALI (ribociklib), Rx, F. ATC-kod L01XE42
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. Senaste datum för översyn av produktresumén är 13 juli 2020. (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

Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.
Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

KISQALI® ribociklib

NOVARTIS

SE2010126068

inte möjligt då allt DNA från alla celler i provet analyseras samtidigt. FISH-metodens största styrkor är att den är välkänd, robust och kan användas på många olika material så som blod, benmärg, färska solida tumörer och prenatala prover.

För att få fram cellkärnorna till FISH-analysen krävs det att det inkommande provmaterialet förädlas, det vill säga omhändertas på rätt sätt. För detta finns ett validerat och ackrediterat grundprotokoll som följs av medarbetarna på laboratoriet, se tabell 1. Detta protokoll sträckte sig tidigare över tre dagar och innehöll giftiga ämnen såsom formaldehyd. Efter ett intensivt arbete under senare delen av 2019 och början av 2020 med många tester och valideringar så har vi i Lund kunnat utesluta vissa steg i metoden samt infört en ny hybridiseringslösning för att få fram resultaten snabbare, se jämförelsen mellan protokollen i tabell 1. Arbetet har också gjort det möjligt att helt utesluta formaldehyd.

SPRÄNGA SÖNDER BLODKROPPAR

Det nya grundprotokollet innebär för våra blod- och benmärgsprover att de direkt vid ankomst lyseras med egenblandad 1x lyseringsbuffert. Lyseringsbuffert är en hypoton lösning som gör att vätska dras in i cellerna på grund av skillnader i jonstyrka över cellens membran, detta för att spränga sönder de röda blodkropparna som inte innehåller någon cellkärna och är mer känsliga än de vita blodkropparna med cellkärna. Nu har vi en cellpellet av de vita blodkropparna på botten av ett centrifugrör där de hypotonbehandlas igen med en egenblandad saltlösning (0,075 M kaliumklorid) så att de sväller när de drar in vätskan i cellerna. Cellerna fixeras sedan i minst fyra omgångar med en egenblandad fixeringslösning (3 delar isättika, 1 del metanol) som successivt renar och härdar cellsuspensionen i centrifugöret. I nästa steg tillverkas preparat för FISH-analys genom att fixerade celler från cellsuspensionen sprids ut på ett objektglas. Preparaten förbehandlas sedan genom inkubering i värme och tvätt i isoton saltbuffert (2x SSC) som inte förändrar cellernas volym. Saltbufferten är blandad med en tvållösning (Tween20) för att få bort cellmembran och proteiner på preparaten så att cellkärnan blottläggs vilket underlättar för FISH-proberna att binda in. Tvätt med etanol gör slutligen att vatten drivs ut och preparaten torkar. Nu kan FISH-proberna appliceras vilket de gör tillsammans med en hybridiseringslösning som ska hjälpa FISH-proben att binda till sin komplementära DNA-sekvens i cellkär-

norna på preparatet[4,5]. Traditionella hybridiseringslösningar kräver 16h inkubering för att nå en fullgod hybridisering men med IntelliFISH hybridiseringsbuffert som är en ”Fast working buffer” (Fast-hyb) från Abbott Molecular har företaget lyckats framställa en hybridiseringslösning som endast kräver 1h inkubering för fullgod hybridisering. Även för till exempel den aggressiva solida tumören Ewings sarkom som drabbar barn och unga vuxna har vi validerat att Fast-hyb kan användas för att få ut ett snabbt svar om genen EWSR1 är rearrangerad, vilken definierar denna tumörtyp[6]. Efter hybridiseringen sker tvätt i saltlösning (0,4x SSC) blandad med tvållösningen för att få bort ospecifikt bundna FISH-prober/bakgrundsbrus. Innan analys tillsätts också DAPI till preparaten, en fluorescerande blå ”kontrastfärg”, som färgar in allt DNA och gör det möjligt att urskilja cellkärnorna/kromosomerna mot den svarta bakgrunden, se figur 2 som visar ett exempel på hur det ser ut när vi tittar i ett fluorescensmikroskop. Förändringarna i grundprotokollet har inte bara effektiviserat FISH-metoden och reducerat tiden från 3 dagar till 4.5h (tabell 1) utan har också gjort den mer stabil. Stabiliteten visar sig till exempel i att vi numera har färre omhybridiseringar, det vill säga ny tillsats av prob på annat preparat från patienten och analys på nytt, vilket behövs om preparaten är skräpiga och ger mycket bakgrundssignaler eller när signalerna från FISH-proberna är svaga och stör analysen. Baserat på tre månaders mätning behöver vi nu göra om hybridiseringen i 1 procent av alla analyser vi utför i rutin, jämfört med 8 procent med det gamla protokollet och detta sparar både tid och pengar.

TYDLIGA RESULTAT VID AML

Ett exempel där dessa förbättringar i FISH-metoden ger tydliga resultat är vid akut myeloisk leukemi (AML). I Sverige insjuknar varje år cirka 350 vuxna och 10 barn i AML[7]. Hos de cirka 8 procent av de vuxna patienterna som har så kallad CBF-AML, med de karakteristika kromosomavvikelserna inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) eller t(8;21)(q22;q22), bör man lägga till behandlingen gemtuzumab ozogamicin (GO) i första induktionskuren enligt det nationella vårdprogrammet för AML från 2019[8]. Detta innebär att behandlande läkare önskar svar på om patienten har någon av dessa varianter i sina cancerceller inom 24h för att kunna följa vårdprogrammet vilket vi nu kan tillgodose med vår modifierade FISH-metod. Även svar på förekomst av fusionsgenen BCR-ABL1, t(9;22)(q34;q11)[7], kan vara akut och det finns som bekant målterapier mot cancerceller med denna fusion. Translokationen (t) innebär att material från ena kromosom 9 innehållande delar av ABL1-genen, samlokaliseras med material från kromosom 22 innehållande BCR-genen och är väl synligt vid FISH-analys, se figur 2.

Akut promyelocytleukemi (APL), en ovanlig undergrupp av AML med särskilt hög risk för initiala blödningskomplikationer, behandlas enligt ett speciellt protokoll som inkluderar syntetiskt A-vitamin (ATRA) i kombination med arseniktrioxid (ATO) vilket är en målterapi mot den specifika fusionsgenen PML-RARA som uppstått genom rearrangemang av material från kromosom 15 och 17 i patientens cancerceller[7,8]. Patienten är ofta svårt sjuk och behandlingen behövs genast och räddar liv om fusionsgenen är närvarande men behandlingen bör ibland inte sättas in förrän fusionen bekräftats. I dessa fall räknas varje timme och då är det fantastiskt att vi på ett validerat och robust sätt kan ha svar på detta inom 5h med vår modifierade FISH-metod.

> ***”Att automatisera analysförfarandet är ett viktigt steg för att kunna möta den ökande efterfrågan på dessa analyser och innebär att fler laboratoriemedarbetare kan delta i analysarbetet då underlaget är tillgängligt via bildanalyssystemet och inte begränsas av hur många fluorescensmikroskop som finns tillgängliga.***

KOMBINATION AV METODER

Om FISH-analysen inte uppvisar någon fusionsgen finns det i dessa fall en liten risk för falskt negativt resultat på grund av ovanliga men kända kryptiska rearrangemang (insertioner) som inte är möjliga att detektera med FISH-analys[7]. Vi initierar därför alltid, om möjligt, parallellt en molekylärgenetisk analys för att detektera PML-RARA med metoden reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). RT-PCR utgår från RNA som extraherats från patientprovet och som görs om till komplementärt DNA (cDNA) med hjälp av enzymet reverse trancriptase. Genom att använda en kombination av så kallade primers, cirka 20–25 bp långa enkelsträngade DNA-fragment, specifika för en viss genfusion amplifieras målsekvensen/genfusionen i PCR-analysen och gör det möjligt att detektera den om den finns i provet[9]. Baserat på de senaste fem åren har vi haft fyra kliniska fall (<5 %) med diskrepans mellan FISH-analysen som visade ett negativt resultat och RT-PCR analysen som visade ett positivt resultat för närvaro av PML-RARA. Dock har vi också i två fall detekterat rearrangemang av RARA-genen med annan fusionspartner än *PML* vilket enbart kan påträffas med vår FISH-analys[7].

Under det senaste året har även våra PCR-baserade molekylärgenetiska metoder såsom RT-PCR, fragmentlängdsanalys (för till exempel detektion av interna tandemduplikationer (ITD) i genen FLT3 för vilken vårdprogrammet för AML önskar svar på inom 72h[8]) och kvantitativ RT-PCR

(RT-qPCR), setts över och effektiviserats och vi står nu inför ett införande av digital-PCR (BIO-RAD) för att ytterligare förstärka vårt utbud av riktade analyser. De kvalitativa undersökningarna är viktiga för att fastställa förekomst eller inte av ett rearrangemang eller en genvariant och de kvantitativa metoderna används för att följa patienten över tid för att detektera ”mätbar kvarvarande sjukdom” (MRD, measurable resistant disease). Arbetet med de molekylärgenetiska metoderna har till exempel inneburit att vi reducerat tiden för cDNA-syntesen från 2.5h till 20 minuter samt infört pipetteringsrobotar, vilket lett till att vi idag för till exempel *PML-RARA* kan ha ett resultat från RT-PCR-analysen nästan lika snabbt som vid FISH-analys vilket sammantaget är mycket betydelsefullt för patienten.

FORTSATT UTVECKLING

Detta har varit ett intensivt och viktigt arbete. Hela arbetsflödet har setts över/ses över: från det att patienten lämnat ett prov ute i sjukvården med tydliga remisser och instruktioner om hur prov ska tas (volymer, typ av provrör), förvaras och transporteras; hur ett prov ska fördelas smidigt när det kommer till vårt laboratorium för att räcka till alla de olika analyserna som ska utföras; hur analyser ska prioriteras och det dagliga praktiska arbetet och analysarbetet lämpligen fördelas för att anpassa arbetssättet till vårdens behov; till det att behandlande läkaren har svaret. Vidare jobbar vi nu med att automatisera själva FISH-analysen genom att ett nytt automatiserat mikroskop, CytoVision GSL120 (Leica biosystems genom TRIOLAB), anpassat för fluorescensanalys, integreras i vårt befintliga bildanalyssystem (CytoVision). GSL120 hittar cellerna och tar bilder på dessa och sedan kan signalerna på preparaten analyseras på en datorskärm med hjälp av bildanalyssystemet istället för manuellt mikroskoperingsarbete. Idag undersöker laboratoriemedarbetarna manuellt 200 cellkärnor per FISH-analys och ibland krävs så många som sju olika FISH-analyser för en patient för att svara på allt som vårdprogrammet kräver att vi ska undersöka. Att automatisera analysförfarandet är ett viktigt steg för att kunna möta den ökande efterfrågan på dessa analyser och innebär att fler laboratoriemedarbetare kan delta i analysarbetet då underlaget är tillgängligt via bildanalyssystemet och inte begränsas av hur många fluorescensmikroskop som finns tillgängliga.

I takt med att det pågående teknikskiftet fortskrider blir det alltmer tydligt hur viktigt det fortsatt är med en kombination av de nya storskaliga MPS-analyserna och de mer traditionella undersökningsmetoderna då de tillsammans gör det möjligt att ge svar på sjukvårdens frågeställningar inom de tidsramar som krävs. De kommande årens fortsatta utveckling inom området kommer troligtvis göra att nya möjligheter uppstår och vi ser att ett nära samarbete och en dialog mellan de parter som är specialister inom sina olika metod- och diagnosområden har en stor betydelse för att använda sjukvårdens resurser på bästa sätt, kunna bidra till sjukvårdens behov utifrån gällande vårdprogram och riktlinjer och för den fortsatta utvecklingen av precisionsmedicin och andra viktiga landvinningar.

REFERENSER

1. Heim, S., and Mitelman, F. 4 uppl. Cancer Cytogenetics: Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells. England: WILEY Blackwell, 2015.

2. Weiss, M.M., et al. Best practice guidelines for the use of next-generation sequencing applications in genome diagnostics: a national collaborative study of Dutch genome diagnostic laboratories. Hum Mutat, 2013. 34(10):1313-21.

3. Levsky, M.J., and Singer, H.R. Fluorescence in situ Hybridization: past, present and future. Journal of Cell Science, 2003. 116(Pt 14):2833-8.

4. Mascarello, J.T., et al. Section E9 of the American College of Medical Genetics technical standards and guidelines: Fluorescence in situ hybridization. Genet Med, 2011. 13(7):667-75.

5. Matthiesen, S.H., and Hansen, C.M. Fast and non-toxic in situ hybridization without blocking of repetitive sequences. PLoS One, 2012. 7(7): e40675.

6. Mertens, F., et al. Translocation-related sarcomas. Semin Oncol, 2009. 36(4):312-23.

7. Johansson, B. Cytogenetiska och molekylärgenetiska förändringar i maligna hematologiska sjukdomar. Avdelningen för klinisk genetik, Lunds universitet, 2014. https://sfmg.se/riktlinjer/hematologisk-genetik/

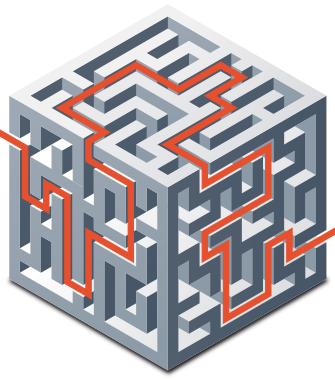
8. Nationellt vårdprogram Akut myeloisk leukemi version 4.1. ISBN: 978-91-87587-95-5. 2019. https://www.cancercentrum.se

9. Mahdieh, N., and Rabbani, B. An Overview of Mutation Detection Methods in Genetic Disorders. Iran J Pediatr, 2013. 23(4): 375-88.

ANNA COLLIN, PHD OCH ENHETSCHEF FÖR GENETIKLAB INOM VERKSAMHETEN FÖR KLINISK GENETIK OCH PATOLOGI LUND, MEDICINSK SERVICE, REGION SKÅNE, ANNA.COLLIN@SKANE.SE

LINDA ARVIDSSON, PHD OCH SJUKHUSGENETIKER INOM VERKSAMHETEN FÖR KLINISK GENETIK OCH PATOLOGI LUND, MEDICINSK SERVICE, REGION SKÅNE, LINDA.K.ARVIDSSON@SKANE.SE

FOUNDATION MEDICINE®



NYHET

FoundationOne® Liquid CDx

En ny chans för patienter med avancerad tumörsjukdom när vävnadsbiopsi inte är möjlig eller lämplig att utföra.

- FoundationOne® Liquid CDx är en blodprovsbaserad DNA-sekvensering för cancerpatienter.
- Provet analyserar mer än 300 cancerrelaterade gener och flera genomiska signaturer och kan användas som beslutstöd vid behandling av cancertumörer.
- Denna nya avancerade diagnostikmetod möjliggör precisionsmedicin för patienter med cancer vilket innebär; rätt behandling till rätt patient i rätt tid.
- Med hjälp av detta enkla blodprov, taget i hemmet eller på sjukhus, kan nu svenska cancerpatienter få en omfattande genomisk DNA-sekvensering.

För mer information se

www.foundationmedicine.se

eller kontakta oss direkt på **stockholm.foundationmedicine@roche.com**

M-SE-00000468 | November 2020

Roche

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

Nationella
– en guldgruva för kunskapsstyrning

Det nationella regimbiblioteket för cancerläkemedel är under ständig utveckling och innehåller i dagsläget nära 500 aktuella regimer. Det är en central kunskapskälla för framförallt läkare, sjuksköterskor och farmaceuter. Regimbiblioteket är i dag en integrerad del av kvalitetsregistren och avgörande för kvalitets- och patientsäkerhetsarbetet i cancervården. Det rymmer även aktuell patientinformation som kan nås via olika e-tjänster.

Mycket har hänt sedan arbetet med det nationella regimbiblioteket startade 2011. Det är i högsta grad ett levande bibliotek och rymmer i dag 486 godkända regimer; tydliga och enhetliga beskrivningar av hur antitumorala läkemedel ska ges, doseras och kombineras. Fler är under arbete och i mitten av nästa år kommer förhoppningsvis 100 nya att vara fastställda och publicerade.

AnnSofie Fyhr, apotekare och nationellt ansvarig för regimbiblioteket har varit med sedan arbetet påbörjades.

– Vi har en nära dialog med landets vårdprogramgrupper och de medarbetare som är kliniskt verksamma i vården. Det är ett fantastiskt stimulerande och angeläget arbete. När regimerna är publicerade får vi många relevanta frågor och kommentarer från vårdens medarbetare. Samarbetet innebär att vi kontinuerligt förtydligar och förbättrar innehållet.

STÄNDIGT PÅGÅENDE ARBETE

Regimbiblioteket fyller en viktig funktion, menar AnnSofie Fyhr.

– Det främjar patientsäkerheten och säkerställer att informationen är nationellt enhetlig, kvalitetssäkrad och lättillgänglig. Vi ser till att uppdatera, komplettera och rensa bort regimer som inte längre är aktuella och vi ansvarar för att regimerna korrekt speglar de behandlingar som ska användas i vården.

Sedan 2015 publiceras de godkända regimerna på en syskonwebb till RCCs webbplats och nås antingen via cancercentrum.se eller på hemsidan för nationella regimbiblioteket (www.regimbiblioteket.se). Publicering av regimerna sker efter granskning och godkännande av regimansvariga inom respektive nationell vårdprogramgrupp. Samtliga regimer

regimbiblioteket

”Vi ser till att uppdatera, komplettera och rensa bort regimer som inte längre är aktuella och vi ansvarar för att regimerna korrekt speglar de behandlingar som ska användas i vården.

kan skrivas ut i pdf-format eller hämtas via xml-filer till Cytodos och CytoBase.

– Vårdprogrammen anger vilka regimer som är rekommenderade, men för en mer utförlig information om exempelvis doser, hur ofta behandling ska ges, provtagning och administrering, kan man vända sig till regimbiblioteket, säger AnnSofie Fyhr.

”Regimbiblioteket främjar patientsäkerheten och fyller en viktig funktion”, säger AnnSofie Fyhr, apotekare och nationellt ansvarig för satsningen.

Ronny Öhman, överläkare och medicinskt ansvarig för den thoraxonkologiska behandlingsenheten vid Skånes universitetssjukhus i Lund, anser att det nationella regimbiblioteket fyller en viktig funktion genom att vara en oberoende och säker kunskapskälla för landets vårdprogramgrupper.

SÄKER KUNSKAPSKÄLLA

Ronny Öhman är överläkare, specialist i lungmedicin och medicinskt ansvarig för den thoraxonkologiska behandlingsenheten vid Skånes universitetssjukhus i Lund. Han ser regimbiblioteket som en ovärderlig kunskapskälla, och ett viktigt komplement till Fass (som tillhandahålls av Lif, branschorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen i Sverige).

– Varje anslutet företag äger ansvaret för informationstexterna om sina läkemedel. Här finns ett problem. När det gäller kombinationsbehandlingar som kan bestå av två eller fler läkemedel och som ges för en bättre effekt, uppdateras inte informationen om läkemedlen har sitt ursprung i flera olika bolag. Det finns ingen central, oberoende redaktion som tar det ansvaret. Dessutom finns inte alla godkända indikationer med i Fass, det är en stor svaghet.

Därför, menar Ronny Öhman, är det nationella regimbibliotek ett nödvändigt komplement och fyller en viktig funktion genom att vara en oberoende och säker kunskapskälla och ett värdefullt verktyg för landets vårdprogramgrupper.

– Inom kort kommer regimbiblioteket att vara heltäckande för alla godkända cancerbehandlingar i Sverige. Målsättningen är att jämna ut skillnader och att alla patienter ska få den bästa möjliga behandlingen, oavsett var man bor i landet, säger han.

LIGGA STEGET FÖRE

Som medicinskt ansvarig för behandlingsenheten inom thoraxonkologi, har Ronny Öhman i uppdrag att bevaka och identifiera nya godkända behandlingar. Genom att ha ständig kontakt både med läkemedelsbolagen och kollegor i landet försöker han ligga steget före. Så snart ett läkemedel är godkänt bör det gå snabbt att lägga in det i regimbiblioteket, menar han.

– Inom lungmedicin kommer det cirka fyra till sex nya läkemedel om året. Eftersom jag har ett bra nätverk och en tät kontakt med läkemedelsbolagen vet jag när ett läkemedel är på väg att bli godkänt. Det innebär att vi kan förbereda oss och se till att det går undan när väl en behandling är godkänd.

Ronny Öhman har ett nära samarbete och för en ständig dialog med ledningen för regimbiblioteket. När en ny regim tas fram av regimbiblioteket skickas den till regimansvariga inom respektive nationell vårdprogramgrupp. Så snart den är faktagranskad och godkänd publiceras den på regimbibliotekets hemsida. Längst ned på varje regim anges när den är fastställd, vem som ansvarat för granskningen och när det skett en uppdatering.

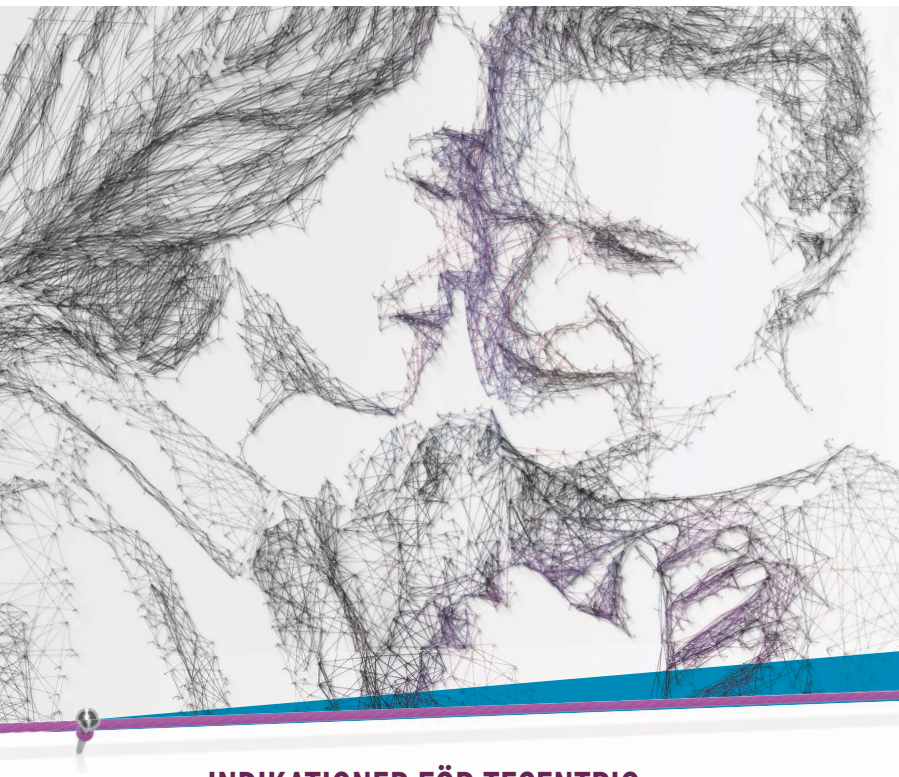
När det gäller lungcancer rymmer det nationella regimbiblioteket idag ett 70-tal godkända behandlingsalternativ.

– De här rutinerna är inte särskilt belastande. Det tar kanske 40 timmar om året, knappt en timme i veckan att bidra till att hålla det nationella regimbiblioteket levande.

> ***Inom kort kommer regimbiblioteket att vara heltäckande för alla godkända cancerbehandlingar i Sverige. Målsättningen är att jämna ut skillnader och att alla patienter ska få den bästa möjliga behandlingen, oavsett var man bor i landet.***

ETISKA DILEMMAN

Ronny Öhman är dock kritisk till att cancerläkemedel och kombinationsbehandlingar som har godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, men som av det svenska NT-rådet (nya terapier) bedömts vara för kostsamma i relation till nyttan, inte finns med i det nationella re-



IMMUNTERAPI VID CANCER

TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

INDIKATIONER FÖR TECENTRIQ:

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

TECENTRIQ som monoterapi är indicerat för andra linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrda behandlingar innan de behandlas med TECENTRIQ.

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med 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 behandlingssvikt på målstyrd terapi.

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

Småcellig lungcancer (SCLC)

TECENTRIQ i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC).

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

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

Urotelialt carcinom (UC)

TECENTRIQ som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med 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.

NY INDIKATION! Hepatocellulärt carcinom (HCC)

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerat eller icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC32 (Rx, EF). **Indikationer:** alla godkända indikationer för Tecentriq listade ovan. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar: kan även 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 2020-10-27 (1200mg) och 2020-10-27 (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

M-SE-00000094 November 2020

gimbiblioteket. EMA värderar endast nytta och risk med ett nytt läkemedel, men gör ingen bedömning av nyttan jämfört med andra behandlingsalternativ eller nyttan i relation till kostnaden. Regionernas gemensamma modell för införande av läkemedel bygger på att Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) gör en hälsoekonomisk värdering av läkemedlet. På den baserar sedan NT-rådet sin rekommendation om införande eller inte införande.

– Jag anser att alla läkemedel och kombinationsbehandlingar som godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten bör finnas med i det nationella regimbiblioteket. Vi som är kliniskt verksamma läkare och möter svårt sjuka patienter med cancer, hamnar i ett etiskt svårt dilemma när vi tvingas säga nej till en behandling som är godkänd i Europa. Ett aktuellt exempel är en kombinationsbehandling för småcellig lungcancer som används i Europa, men som Sverige och NT-rådet sagt nej till.

Även om det finns en nationell läkemedelsprocess i Sverige, anser Ronny Öhman att större hänsyn behöver tas till den enskilde patienten, utifrån ålder och livssituation samt tillgängliga behandlingsalternativ.

– Jag har full förståelse för att resurserna är begränsade och att vi måste göra svåra prioriteringar. Men eftersom NT-rådet inte är en myndighet och besluten endast är en rekommendation, anser jag att det ska vara upp till varje klinik och verksamhetschef att avgöra om läkemedlen och kombinationsbehandlingarna bör användas i enstaka fall om särskilda omständigheter föreligger. Därför tycker jag att det är högst relevant att alla godkända behandlingar ska vara med i det nationella regimbiblioteket för att man där ska ha en samlad överblick över godkända behandlingsalternativ.

Uppfattningarna om detta är dock delade och det pågår en omfattande diskussion med läkemedelsansvariga inom Regionalt cancercentrum, uppger Ronny Öhman.

– Vi kan se och förstå det dilemma som Ronny Öhman och andra läkare upplever i en sådan situation, men det är också för att underlätta för den enskilde läkaren att inte ensam behöva stå för den typen av beslut som vi har den samverkansmodell vi har, säger Gerd Lärfars, ordförande för NT-rådet.

– Att ordinera ett läkemedel som inte har den samlade behandlingsnytta vi kräver av ett läkemedel enligt vår bedömningsprocess följer inte den överenskommelse alla regioner gjort om en samordnad införandeprocess. Risken är också att det skulle motverka vår målsättning om en jämlik läkemedelsanvändning, säger hon.

Eva Ulff, verksamhetsutvecklare på onkologkliniken vid Länssjukhuset Ryhov, ser regimbiblioteket som ett värdefullt kunskapsstöd även för patienterna.

Eva Ulff är verksamhetsutvecklare på onkologkliniken vid Länssjukhuset Ryhov i Region Jönköping. Hon ser regimbiblioteket som ett värdefullt kunskapsstöd, inte bara för vårdens medarbetare utan även för patienterna. I dag hämtar kliniken regimspecifik patientinformation från det nationella regimbiblioteket och lägger sedan in den på klinikens intranät.

– Vi kan enkelt skriva ut informationen och ge den till patienterna. Patienten får på ett enkelt och tydligt sätt veta mer om sin behandling, vilka läkemedel som ingår, när och hur dessa ska tas. Här finns även kortfattade råd om vad personerna kan göra själv vid de vanligaste biverkningarna. Texterna är användarvänliga och lättillgängliga.

NATIONELL PATIENTINFORMATION

I patientinformationen anges även när man akut bör kontakta vården. I dagsläget finns patientinformationer tillgängliga för cirka 80 procent av alla regimer och fler är på gång.

Sedan våren 2020 har Regionala cancercentrum påbörjat ett arbete med att ta fram nationell patientinformation till Min vårdplan. Syftet är att öka jämlikheten och kvaliteten på informationen, att avlasta regioner och verksamheter samt att öka patientens delaktighet och trygghet.

Planen på sikt är att det för varje diagnos finns en diagnosspecifik Min vårdplan. Alla ska dock bygga på samma övergripande struktur och innehålla stora delar generaliserbar information.

Min vårdplan kommer att finnas tillgänglig och klar att användas successivt med start runt årsskiftet 2020/21, dels digitalt via e-tjänsten på 1177 Vårdguiden, dels för utskrift via cancercentrum.se.

Från Min vårdplan kan man sedan länka vidare till den patientinformation som finns i nationella regimbiblioteket. Fördelen med detta är att patienten alltid kommer att få tillgång till den senaste uppdaterade versionen.

– Vi ser många fördelar med regimbiblioteket och den patientinformation som nu tas fram. Tidigare kom mycket av informationen från läkemedelsindustrin, nu är det professionen som i samarbete med andra aktörer tar fram och kvalitetssäkrar innehållet. Det är en stor styrka, säger Eva Ulff.

MIMI TAYLOR, KOMMUNIKATIONSSTRATEG RCC SYD

BO ALM, KOMMUNIKATIONSSTRATEG, AVDELNINGEN FÖR VÅRD OCH OMSORG, SKR

LIBTAYO®
(cemiplimab)

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

PD-1-hämmare

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

Responsfrekvens (ORR):

- ORR var 49,2 %, 43,6 % och 41,1 % i respektive behandlingsgrupp.*

Tid till respons:

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

Responsduration (DOR):

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

*Grupp 1: metastaserad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=59; 95 % CI: 35,9-62,5 %); Grupp 2: lokalt avancerad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=78; 95 % CI: 32,4-55,3 %); Grupp 3: metastaserad CSCC 350 mg var tredje vecka (N=56; 95 % CI: 28,1-55.0 %)

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

Referens: 1. LIBTAYO produktresumé.

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01XC33. Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikation:** LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar kan inträffa under behandlingen men också efter att behandlingen avslutats. Beroende på biverkningsgraden ska LIBTAYO dosjusteras eller avbrytas och kortikosteroider administreras. Patienter som behandlas med LIBTAYO måste få patientguiden och patientvarningskortet som ska hjälpa till att identifiera och rapportera symtom på biverkningar från behandlingen med LIBTAYO. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för LIBTAYO är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion under 30 minuter. **Förpackning:** Injektionsflaska innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumé: 2020-09-10.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SANOFI GENZYME | REGENERON

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

© 2019 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. CL-SE-2000001 (v 2.0) Sept 2020

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

Kliniska studier central del av verksamheten på **The Christie**

– lärorik post-doc och ett äventyr för hela familjen

Manchester är inte bara känt för fotboll och sitt musikliv. För onkologer är Manchester platsen för The Christie, Europas största cancercenter med 60 000 patienter per år och omkring 500 pågående kliniska studier.

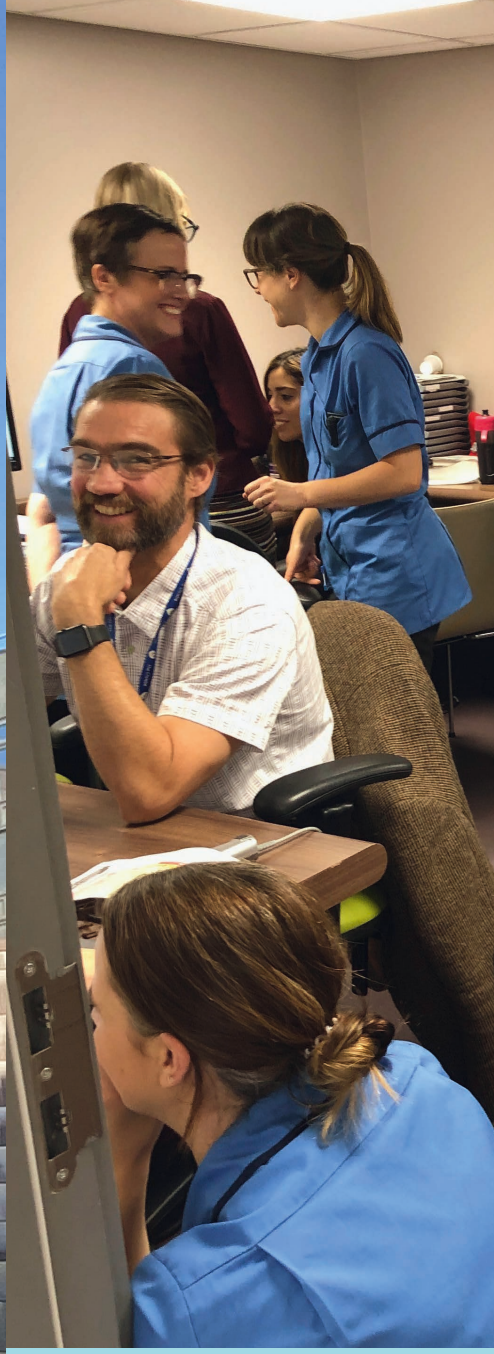
Här tar **Maria Ekholm** med oss till lärdomar och erfarenheter från en post-doc-vistelse på The Christie Hospital.

Manchester, beläget i nordvästra England, har drygt en halv miljon invånare i själva staden medan det bor cirka 2,8 miljoner i Greater Manchester. Området är mycket tätbefolkat och inom åtta mils radie bor över tio miljoner invånare. Staden hade en viktig roll inom textilindustrin under den industriella revolutionen, men på senare år är Manchester mest känt för sina fotbollslag och för dess rika musikliv. I onkologkretsar är Manchester också känt för The Christie Hospital eller ”The Christie” som det brukar kallas. The Christie grundades i slutet av 1800-talet av advokaten Richard Christie för att behandla cancersjukdomar och sjukhuset är uppkallat efter honom och hans fru Mary. Tidiga behandlingar inkluderade till exempel magsaftsextrakt från kor, men sedan dess har forskare på The Christie varit pionjärer inom cancerbehandling och några av milstolparna är:

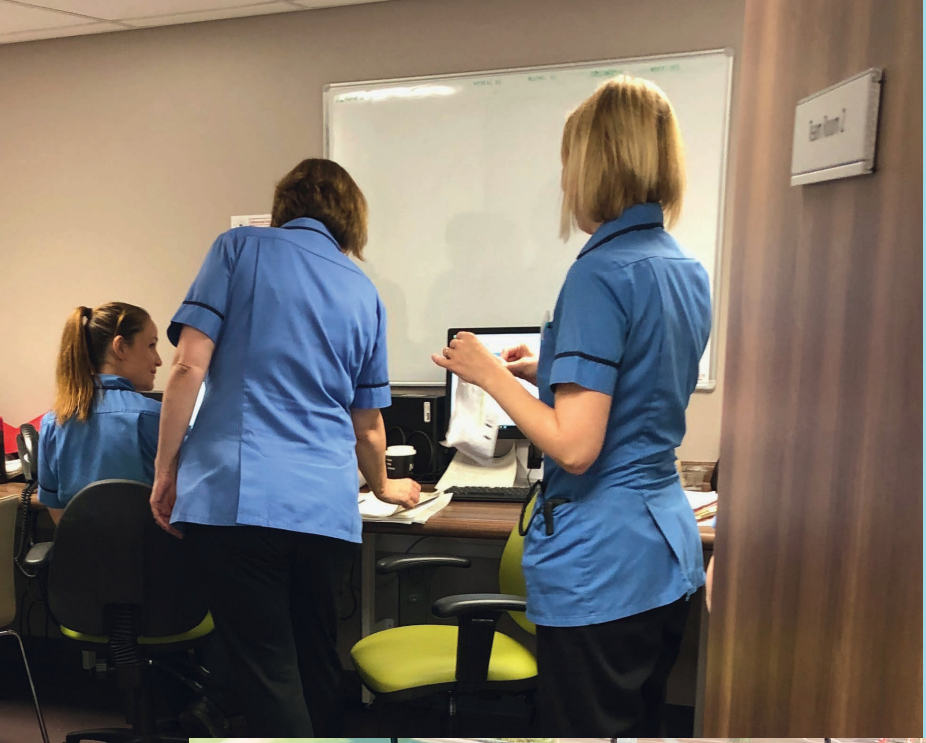
- **1901:** Behandling med röntgenstrålar
- **1905:** Behandling med radium
- **1970:** Första kliniska bröstcancerstudien med tamoxifen
- **1986:** Först att använda odlad benmärg för behandling av leukemi
- **1991:** Först att genomföra ”single harvest blood stem-cell transplant”
- **2002:** Första centret i världen att införa ”image guided” strålbehandling i klinisk rutin
- **2008:** The Christie blir Storbritanniens första Comprehensive Cancer Centre
- **2018:** The Christie öppnar Storbritanniens första protoncenter

Idag är The Christie Europas största cancercenter och varje år behandlas här mer än 60 000 patienter. Här bedrivs omkring 500 kliniska studier och det finns en stor Fas-1-enhet. Därtill finns

Maria Ekholm framför The Christie Hospital i Manchester, England, där hon tillbringade en lärorik post-doc-period samtidigt som hela familjen fick många nya erfarenheter.



The Christie Hospital i Manchester är Europas största cancercenter.



Till vänster: Mottagningspass på "The Breast Research Cclinic".

Nedan: En del av Christies "Breast Research Team" samlat framför Manchester Cancer Research Centre.

ett flertal ”Christie peripheral sites”, det vill säga hubbar på andra sjukhus runt om i Greater Manchester som bemannas av läkare från The Christie.

INITIERAR KLINISK STUDIE

Under 2019 och en bit in på 2020 hade jag förmånen att genomföra en postdoc på The Christie. Under mina sista år som doktorand vid Lunds universitet växte sig en önskan allt starkare fram om att arbeta på ett stort cancercenter för att lära mig mer om hur man initierar och driver kliniska prövningar. I samband med San Antonio Breast Cancer Conference 2017, som är världens största bröstcancerkonferens, blev jag av en kollega introducerad för professor Anthony Howell från Manchester, en välkänd person i bröstcancerkretsar. Det utmynnade i att jag kom i kontakt med Dr Sacha Howell, Anthonys son som gått i sin pappas fotspår. En dryg månad senare flög jag över för ett första möte med Dr Howell, vilket mynnade ut i att vi bestämde oss för att initiera en gemensam klinisk studie och att jag skulle komma till Manchester för att göra ett så kallat Senior Clinical Reseach Fellowship, en forskningstjänst som kombineras med kliniskt arbete.

2018 blev ett intensivt år med disputation i april. Parallellt med detta skrevs protokoll till det som kom att bli PDM-MBC-studien (Personalised Disease Monitoring in Metastatic Breast Cancer), en studie som syftar till att skapa en biomarkörstyrd prediktionsmodell för att kunna individualisera behovet

av radiologiska kontroller hos patienter med metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer. Många timmar lades därtill på att söka anslag för att finansiera min forskningsvistelse. Jag ansökte om licens att kunna arbeta som läkare i Storbritannien, något som görs via General Medical Council (GMC) som är Storbritanniens motsvarighet till Socialstyrelsen. Inför detta krävdes också ett godkänt språktest i engelska, ett så kallat IELTS-test. Inför flytten fick jag många goda råd av kollegor som genomfört likande vistelser tidigare, men det visade sig vara svårt om inte omöjligt att lösa saker som boende och skolor till barnen på distans. I februari 2019 var det med dubbla känslor som jag lämnade familjen och begav mig ensam till Manchester med packade resväskor för att till en början bo inneboende hos en dam på ett Airbnb i Didsbury i närheten av sjukhuset.

”Inför flytten fick jag många goda råd av kollegor som genomfört liknande vistelser tidigare, men det visade sig vara svårt om inte omöjligt att lösa saker som boende och skolor till barnen på distans.

PROCESS FÖR INKLUDERING

I Storbritannien finns så kallade ”medical oncologists”, som arbetar med medicinsk onkologi, och ”clinical oncologists”, som arbetar med både medicinsk onkologi och strålbehandling. På The Christie är det ”medical oncologists” som ansvarar för de kliniska bröstcancerstudierna och det var i detta team som jag kom att genomföra min post-doc. I bröstteamet arbetar tio forskningssköterskor och åtta så kallade ”clinical trial coordinators” (CTCs), vars uppgift är att assistera forskningssköterskorna med administrativt arbete såsom att koordinera uppstart av kliniska studier och amendments, data management, fylla i CRF, fakturering, kommunicera med sponsorn etc. Kliniska studier har en väldigt central roll i verksamheten på The Christie och vanligtvis finns 25–30 bröstcancerstudier öppna för inklusion och därtill ytterligare studier med patienter i follow-up. Alla patienter värderas systematiskt för deltagande i kliniska studier genom att en forskningssköterska går igenom alla patienter inför de interna behandlingskonferenserna och därtill screenar de alla mottagningslistor, både för ”medical oncologists” och ”clinical oncologists”, för att se vilken eller vilka studier en patient är möjlig att inkluderas i.

Mottagningsverksamheten är organiserad så att varje patient ”ligger” under en överläkare (”consultant”) och patienterna bokas in till ett mottagningspass (”clinic”) i en eller flera överläkares namn, till exempel ”Prof. Wardley/Dr. Howell/Dr. Armstrong’s clinic”. Varje mottagningspass bemannas sedan av ett antal läkare och där man tar patienten som ligger överst i högen och så betar man av mottagningslistan tills alla patienter är ”påtittade”. Detta innebär att patienterna har en ungefärlig slot-tid och att mottagningarna ibland drar ut på tiden, till exempel hände det att onsdagsmottagningen som började klockan 13 inte var klar förrän klockan 19 och ibland ännu senare än så. Detta arbetssätt medförde att det aldrig fanns några väntetider utan alla patienter som behövde komma bokades in .I det team jag arbetade var det totalt tre ”research clinics” och två ”standard of care” clinics per vecka.. Multidisciplinära konferenser hölls flera gånger per vecka på ett närliggande sjukhus och varje onsdag hölls en intern konferens där ST-läkare (”registrars”) redovisade alla nya patienter vartefter de värderades för del-

Till höger: Huset familjen hyrde i West Didsbury. Paul Arthurs, gitarrist i bandet Oasis, är uppvuxen i porten bredvid och här togs bilden till omslaget på albumet "Definetely Maybe".

Nedan: Familjen ser Manchester United spela fotboll på Old Trafford.

Nedan till höger: Melker på väg till skolan en vanlig dag.

tagande i aktuella studier och slutgiltig behandlingsplan fastställdes. Därefter diskuterades patienter med sjukdomsprogress eller andra problem. Förutom läkare från The Christie deltog vid dessa interna konferenser en forskningssjuksköterska, ”breast care nurses”, kliniska farmaceuter, läkare från ”Christie peripheral sites” och ibland också läkare från Fas-1-enheten. Min arbetsvecka innehöll tre ”research clinics” per vecka (motsvarande 1,5–2 dagars kliniskt arbete), vilket innebar att jag i princip bara träffade studiepatienter, medan övrig tid ägnades åt forskning, i huvudsak PDM-MBC-studien, men också andra projekt som jag blev involverad i.

JAKT PÅ BOENDE FÖR FAMILJEN

Till en början flög jag hem till familjen varannan helg, parallellt som jag sökte med ljus och lykta efter ett boende till familjen. Boendestandarden i England är generellt sett lägre än i Sverige, såvida man inte har mycket pengar, vilket inte var fallet för vår del då vi levde på forsk-

Ovan till vänster: Lyme Park, Cheshire. Här har flera filmer och TV-serier spelats in, bland annat Stolthet och fördom som bygger på Jane Austens roman med samma namn.

Nedan till vänster: Maria Ekholm hann också med att "träffa" Theresa May på Madame Tussauds i London.

Ovan: Matsalen på Christ Church College i Oxford som användes som inspiration för "The Great Hall" i Harry Potter-filmerna.

Till vänster: Katedralen i Chester.

ningsanslag och stipendier. Till slut hittade vi dock ett hus i West Didsbury, ett trevligt och lite hippt område cirka två kilometer från The Christie. Familjen kom över i början på april 2019 och då började jakten på att hitta skolor till barnen som då var 9, 11 och 13 år, man kan nämligen inte ansöka om skolplats förrän man har en adress och barnen befinner sig i landet. Till skillnad från Sverige erbjuds man inte automatiskt plats på den närmaste skolan, utan man måste ansöka och finns det inga platser kan man bli anvisad en skola långt ifrån hemmet. Trots att alla skolor officiellt sett var fulla lyckades vi tämligen omgående få plats för de två yngre barnen på en skola alldeles i närheten av huset vi hyrde. Det var svårare med den äldre sonen, som fick vänta närmare sex veckor innan han fick ta på sig skoluniformen och börja på ett högstadium några hållplatser bort med spårvagnen.

Min man Mikael, som är kardiolog, hade via sin handledare från doktorandtiden fått kontakt med en forskargrupp på Manchester University och han kom på så sätt att arbeta med ett projekt inom UK Biobank som syftade till att identifiera genetiska riskfaktorer för att utveckla njursvikt vid hypertoni.

Under vår tid i England passade vi på att utforska landet så mycket som möjligt, både genom utflykter i närområdet och genom att besöka andra delar av landet. Med vårt medlemskap i National Trust följde otaliga besök på engelska gårdar/slott med fantastiska trädgårdar. Vi besökte bland annat London, Ox-

”För min del var det väldigt givande att få arbeta på ett stort cancercenter där forskning och kliniska prövningar har en så central roll.

ford, Liverpool och gjorde en utflykt till Lake District, en nationalpark i Cumbria norr om Manchester med fantastisk natur. Innan jul blev vi också inbjudna på klassisk ”Christmans dinner” med efterföljande pantomime på Manchester Opera House. Pantomime är till skillnad mot vad man kan tro inte en pantomimteater utan en klassisk brittisk musikteater med komiska uppsättningar av klassiska sagor som uppförs kring julhelgen. Även om det var en stor omställning för barnen att flytta till ett nytt land och börja i engelsk skola, gick det över förväntan och vår tid i England gav hela familjen oförglömliga minnen och erfarenheter.

INSPIRERANDE MILJÖ

För min del var det väldigt givande att få arbeta på ett stort cancercenter där forskning och kliniska prövningar har en så central roll. Det var intressant att få insikt i hur sjukvård bedrivs i England och hur man arbetar med nationella riktlinjer (NICE guidelines) samt att jag fick möjlighet att närvara på nationella brittiska bröstcancermöten. Miljön på The Christie var väldigt inspirerande då det anordnades många seminarier, kvällsföreläsningar och liknande arrangemang av hög kvalitet.

Efter att jag tilldelats ett post-docstipendium från Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning (SSMF), för att kunna fortsätta forska på halvtid efter hemkomsten till Sverige, tog vi beslutet att öppna PDM-MBC-studien också i Sverige. Detta har inneburit att jag arbetat väldigt nära sponsorteamet på Christie, vilket har varit väldigt lärorikt. Mitt samarbete med Dr Howell och The Christie fortsätter alltså i och med PDM-MBC-studien. Jag har även fortsatt kontakt med mina engelska kollegor rörande andra samarbetsprojekt och vistelsen i Manchester har givit mig viktiga kontakter och vänner för livet.

Jag vill passa på att tacka följande anslagsgivare som möjliggjort min forskningsvistelse i Manchester och som bidragit till finansiering av PDM-MBC-studien: ***Bröstcancerförbundet, Percy Falks Stiftelse, Svenska Läkaresällskapet, Futurum – akademin för hälsa och vård, Stiftelsen Fonden för klinisk cancerforskning i Jönköping, Forskningsrådet i Sydöstra Sverige (FORSS), Gunnar Nilssons Cancerstiftelse och Cancerstiftelsen i Kronobergs län.*** Jag vill också tacka ***Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning*** som givit mig möjligheten att fortsätta med en andra post-doc vid Sahlgrenska Centrum för Cancerforskning, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet, en tjänst som kombineras med 50 procents kliniskt arbete på Onkologkliniken i Jönköping. Under de kommande åren kommer jag att fokusera på forskning involverande vätskebiopsier och det laboratorium jag är knuten till kommer också att vara det som analyserar cirkulerande tumör DNA (ctDNA) i PDM-MBC-studien.

MARIA EKHOLM, MED DR, ÖVERLÄKARE,
LÄNSSJUKHUSET RYHOV, JÖNKÖPING,
MARIA.EKHOLM@RJL.SE

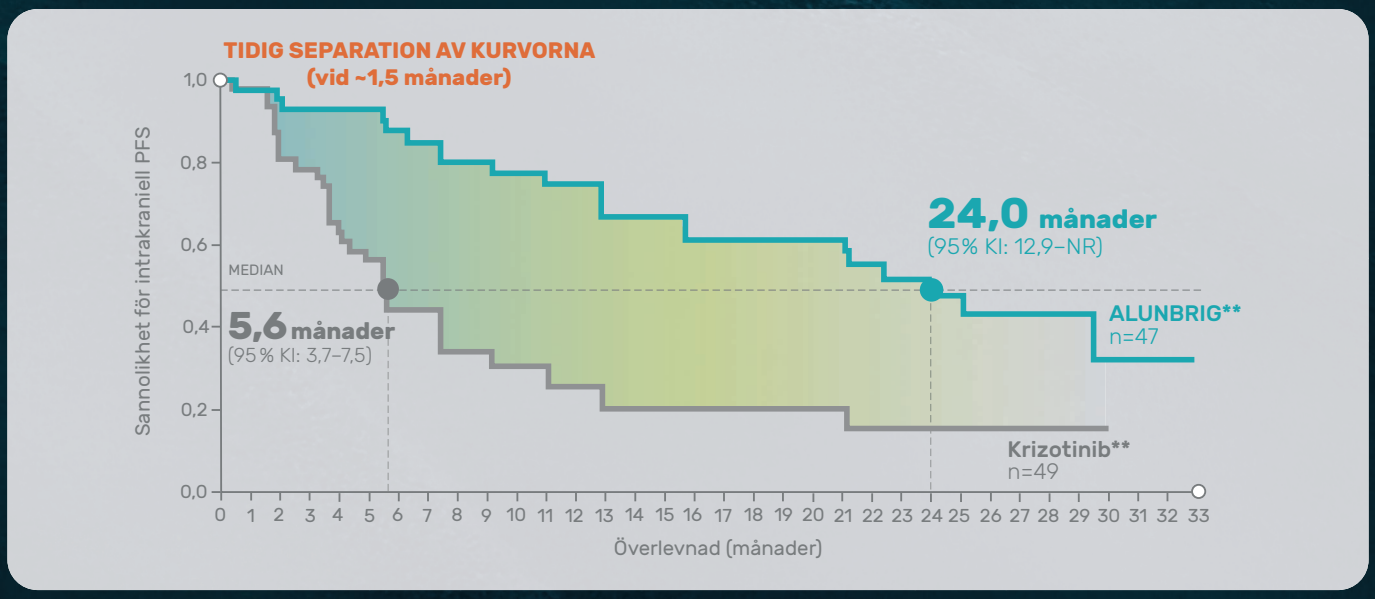
Maria, Carl-Johan, Gustaf och Mikael på utflykt till Alderly Edge, strax söder om Manchester.

NY INDIKATION! FÖRSTA LINJENS BEHANDLING FÖR ALK+ PATIENTER MED AVANCERAD NSCLC[1]

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

69 % RISKREDUKTION FÖR INTRAKRANIELL PROGRESSION ELLER DÖD VS KRIZOTINIB HOS PATIENTER MED HJÄRNMETASTASER VID BASELINE[1,2]

- **Resultat från subgruppsanalys från ALTA 1L**
- **HR= 0,31 (95% KI: 0,17-0,56) p< 0,0001[1,2*]**
- **Antal patienter med inträffade händelser (intrakraniella) för Alunbrig, n= 21 och krizotinib n= 32, p<0, 0001[1,2]**



Primärt effektmått (BIRC*) – PFS mån (95 % KI): Alunbrig (n=137) 24 mån (18,5; NR) vs krizotinib (n=138) 11 mån (9,2; 12,9), p < 0,0001.

*BIRC-assessed, Blinded Independent Review Committee. Intrakraniell progressionsfri överlevnad (PFS) definierades som radiologisk progression, eller död, elller en händelse som krävde strålbehandling av hjärnan.[2] **Alunbrig doserades 180 mg en gång dagligen med en inledande 7-dagarsperiod med 90 mg en gång dagligen, krizotinib doserades två gånger dagligen med 250 mg. KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; NR, not reached.

Referenser: 1. ALUNBRIG produktresumé. **2.** Camidge DR, et al. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

▼ 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) filmdragerad tablett, L01XE43, Rx, F

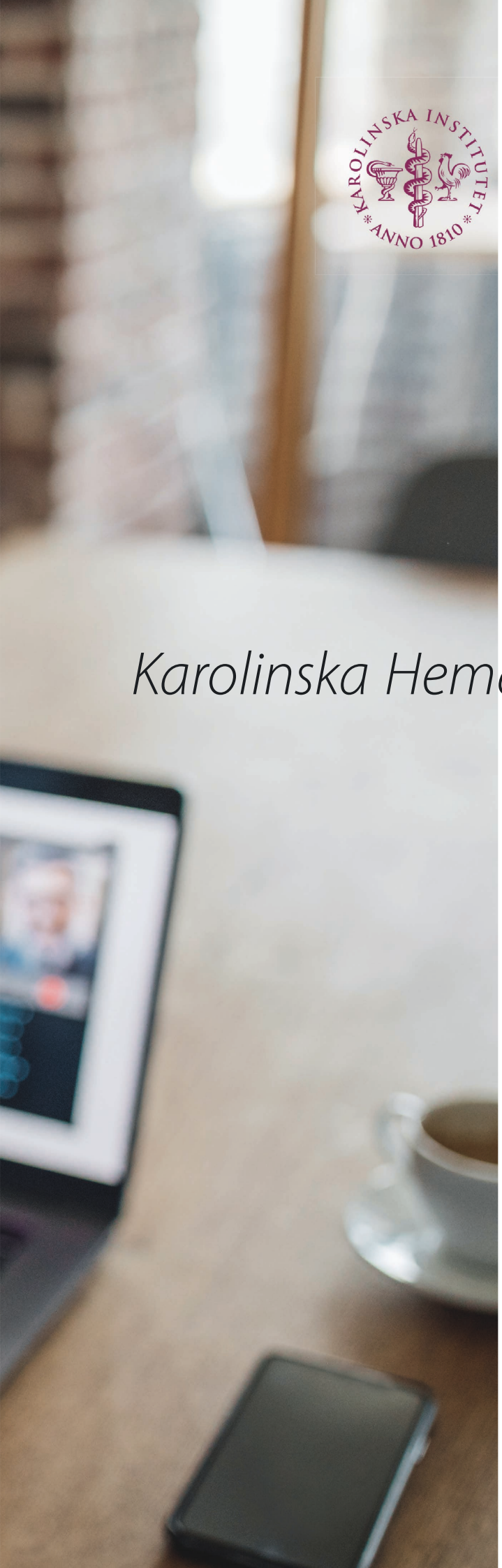
FARMAKOLOGISK GRUPP: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig® finns i tre styrkor som innehåller 30mg, 90mg och 180mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig® är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK hämmare samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad 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. **ADMINISTRATION:** Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Alunbrig® kan tas med eller utan föda. **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:** Alunbrig® 30 mg, 90 mg samt 180 mg tillhandahålls i blisterförpackning om 28 filmdragerade tabletter. Alunbrig® finns tillgängligt som startförpackning: Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller: Alunbrig® 90 mg: 1 blisterkarta med 7 filmdragerade tabletter samt Alunbrig® 180 mg: 3 blisterkartor med 21 filmdragerade tabletter. **ÖVRIG INFORMATION:** Alunbrig har generell läkemedelssubvention, ingår i läkemedelsförmånen från och med 3 juli 2020. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 6 juli 2020. Ombud i Sverige för innehavaren av godkännandet för försäljning: Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 6 tr, 111 20 Stockholm, www.takeda.se.

C-APROM/SE/BRI/0001 Maj -20

Takeda | ONCOLOGY

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

ALUNBRIG®
BRIGATINIB



Karolinska Institutet

Karolinska Hematology Seminar XVIII:

CAR T, allogen SCT, checkpointblockad, KLL, DLBCL och covid-19 i fokus 2020

På grund av den pågående covid-19-pandemin hölls den artonde upplagan av Karolinska Hemotology Seminar i form av ett webbinarium den 3–4 september 2020, som vanligt under ledning av Magnus Björkholm, professor vid Karolinska Institutet. Detta år bjöds deltagarna på föreläsningar om kronisk lymfatisk leukemi och diffust storcelligt B-cellslymfom, behandling med CAR T-celler, allogen stamcellstransplantation och checkpointblockad samt en aktuell översikt av hur covid-19 påverkar hematologiska patienter.

Claire Roddie berättade bland annat om försök med allogen CAR T-cellsbehandling, så kallad universal CAR T.

Dr Claire Roddie, Department of Haematology, UCL Cancer Institute i London redogjorde för utvecklingen av den immunologiska behandlingen med CAR T-celler och vilka förbättringar som kan förväntas i framtiden. Denna terapi bygger på att autologa T-celler från varje enskild patient modifieras så att de, när de återförs till patienten, blir ”superaggressiva” och går till attack mot de maligna cellerna. Metoden är för närvarande mycket arbetsintensiv, tidskrävande och kostsam, och stora ansträngningar görs därför för att förenkla tillverkningen och infrastrukturen för att minska komplexiteten och kostnaderna.

Clarie Roddie berättade bland annat att man försöker få fram tekniker för allogen CAR T-cellsbehandling, så kallad universal CAR. Sådana CAR T-celler skulle kunna tillverkas från såväl T-celler från friska vuxna donatorer, celler från navelsträngsblod, inducerade pluripotenta stamceller (iPSCs) som embryonala stamceller (ES). Det finns dock många barriärer och svårigheter som måste övervinnas för att detta ska bli verklighet, bland annat måste riskerna för GVHD (graft versus host disease) minimeras.

BEHANDLINGFÖRSÖK MED ALLOGEN CAR-TERAPI

Det pågår också behandlingsförsök med modifierade naturliga mördarceller (NK-celler). I en nyligen publicerad studie[1] användes sådana celler (anti-CD19 CAR NK-celler) från navelsträngsblod för att behandla 11 patienter med recidiverande eller refraktär (r/r) CD19-positiv non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Dessa celler var alltså inte HLA-matchade, men behandlingen gav inte upphov till ”cytokinstorm” (cytokin release syndrome, CRS), neurotoxicitet eller GVHD. Åtta av patienterna, 73 procent, svarade på behandlingen inom 30 dagar efter infusionen och CAR NK-cellerna explanderade och fanns kvar i åtminstone tolv månader.

I en annan studie[2] användes T-celler från friska donatorer för att framställa genetiskt modifierade CAR T-celler, produkten UCART19 där U står för universal. Såväl pediatriska som vuxna patienter med högrisk r/r B-cells ALL (akut lymfatisk leukemi) som tidigare fått mycket intensiva behandlingar utan önskvärt resultat ingick i studien. Mer än 80 procent av de 20 patienterna uppnådde remission (CR eller CRi) och de allra flesta av dessa även MRD-negativitet. Hos samtliga av de sistnämnda noterades också expansion av UCART19-celler. Svår CRS förekom hos 15 procent av patienterna men bara två patienter drabbades av GVHD (i form av låggradiga hudsymtom) och man såg inga tecken på neurotoxicitet.

Clarie Roddie betonade dock att det behövs betydligt större studier innan man kan uttala sig om effekterna av dessa koncept. Det återstår att se om allogen (universal) CAR-behandling kan göras billigare och enklare, om GVDH och avstötning kan förhindras och vilka långsiktiga effekter och biverkningar som terapin ger. Det pågår en mängd forskningsprojekt och kliniska försök inom detta område, och i många av dessa används den nyligen Nobelprisbelönade gensax-tekniken (CRISPR/Cas9) för den genetiska modifieringen av cellerna.

CAR T-CELLER MOT ADULT B-ALL

Behandling med CAR T-celler riktade mot ytantigenet CD19 har varit framgångsrik vid bland annat recidiverande/refraktär B-cells ALL hos barn. Men för vuxna med r/r B-ALL har ännu ingen CAR T-cellsbehandling godkänts. Enligt Claire Roddie tyder de försök som hittills gjorts på att terapin är aktiv och leder till hög responsfrekvens, men det är osäkert hur länge effekten håller i sig hos de patienter som inte genomgår en efterföljande allogen stamcellstransplantation. Toxiska biverkningar av behandlingen tycks också vara särskilt vanliga hos vuxna patienter med r/r B-ALL.

Vid UCL, där Claire Roddie är verksam inom dess CAR T-cell-program, har man utvecklat en modifierad CD-19CAR-produkt (AUTO1 eller CAT-41BBz CAR), som man hoppas ska ge mer långvarig effekt och samtidigt orsaka mindre biverkningar. På EHA 2020 presenterades en fas 1-studie[3] där denna metod användes för behandling av 19 patienter med r/r B-ALL. Patienterna var mellan 18 och 58 år, och majoriteten hade tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation och även behandlats med blinatumomab eller inotuzumabozogamicin.

Resultaten visade att 87 procent av patienterna uppnådde MRD-negativ CR. Efter en medianuppföljningstid på drygt 12 månader (0,6–24,4 månader) var 11 av 19 patienter (58 procent) fortfarande fria från sjukdom. Under studien avled sex av patienterna, två på grund av progressiv B-ALL, en av komplikationer efter allogen stamcellstransplantation och tre av sepsis (orsakad av svår svamp- respektive pseudomonasinfektion).

Sju av patienterna drabbades av måttlig CRS (grad 2), varav sex behandlades med tocilizumab. Ingen patient hade CRS av grad 3 eller högre. Neurotoxicitet grad 3 förekom hos tre patienter och en hade grad 2. Forskarnas slutsats var att den nya CAR T-cellsbehandlingen AUTO1 har en acceptabel säkerhetsprofil och ger hög responsfrekvens vid r/r B-ALL hos vuxna. Den har också potential att ge långvarig effekt; en av de 11 CR- patienterna har varit sjukdomsfri i 24,4 månader.

ALLOGENA STAMCELLSTRANSPLANTATIONER

Dr Anna Sureda, Catalan Institute of Oncologi i Barcelona, gav en översiklig uppdatering av vilken betydelse som allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) har vid olika hematologiska maligniteter. Antalet stamcellstransplantationer har under de senaste årtiondena ökat i hela världen, och även andelen patienter över 60 år som genomgår SCT har blivit större.

Under år 2018 gjordes i Europa cirka 25 000 allo-SCT och 18 000 autologa stamcellstransplantationer (auto-SCT).

Tjugo år tidigare, 1998, var motsvarande siffror ungefär 13 000 respektive 5000. Den vanligaste indikationen för allo-SCT i Europa är akut myeloisk leukemi (AML) som står för 38 procent, därefter kommer akut lymfatisk leukemi (ALL) med 16 procent och myelodysplastiskt syndrom (MSD) på 13 procent.

Enligt Anna Sureda kan profylaktisk behandling med letermovir kraftigt minska risken för kliniskt signifikant CMV-infektion efter stamcellstransplantation.

Antalet allo-SCT med haploidentiska donatorer (oftast ett syskon, barn eller en förälder) har ökat kraftigt under senare år, bland annat som en följd av förbättrad immunosuppressiv behandling efter transplantationen. I en stor retrospektiv multicenterstudie[4] analyserades behandlingsresultaten för 106 188 vuxna patienter med olika hematologiska maligniteter som genomgick sin första allo-SCT mellan 3 januari 2001 och 31 december 2015. Medianuppföljningstiden var 4,1 år (1,7–7,7 år).

Patienterna hade fått sina allogena stamceller från fem kategorier av donatorer: HLA-matchade syskon, HLA-matchade icke-besläktad, ej HLA-matchade icke-besläktad, haploidentisk givare samt donerat navelsträngsblod. Forskarna utvärderade bland annat total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS) samt akut och kronisk GVHD. Patienterna delades in i tre tidsepoker efter vilket år de hade transplanterats: år 2001–05, år 2006–10 respektive år 2011–2015.

Resultaten visade bland annat att den totala överlevnaden ökade under dessa tidsepoker för alla typer av transplantationer, alltså oavsett varifrån de donerade stamcellerna kom ifrån. Den största förbättringen mellan de tre tidsepokerna noterades för haploidentiska transplantationer. Men den bästa överlevnaden hade fortfarande de patienter som fått stamcellerna från HLA-matchade syskon. Det gällde dock inte högrisk-patienterna; där var det ingen skillnad i OS mellan de som hade ett HLA-matchat syskon som donator och de som fått stamcellerna från en HLA-matchad icke-besläktad donator.

Forskarna konkluderade att trots att överlevnaden kraftigt förbättrats vid haploidentiska och navelsträngsblods-allo-SCT så gäller fortfarande samma prioriteringsordning vid val av donatorer. I första hand önskas alltså HLA-matchade syskon, därefter HLA-matchade icke-besläktad givare och först när inte detta är möjligt kommer andra donatorer i fråga.

FÖRBÄTTRAD CMV-PROFYLAX

Infektion med och reaktivering av cytomegalovirus (CMV) är ett stort problem vid allo-SCT, inte bara på grund av den höga mortaliteten utan också beroende på att flera av de läkemedel som tidigare använts mot CMV har hög toxicitet. Enligt Anna Sureda representerar profylax med det antivirala läkemedlet letermovir en stor förbättring för dessa patienter. Hon hänvisade till en dubbelblind fas 3-studie[5] som omfattade 565 patienter som genomgick allo-SCT åren 2014–2016. Nio dagar efter transplantationen och under de 14 följande veckorna fick två tredjedelar av patienterna letermovir oralt eller intravenöst (480 mg per dag eller 240 mg per dag för de patienter som behandlades med cyklosporin). Den återstående tredjedelen av patienterna fick istället placebo.

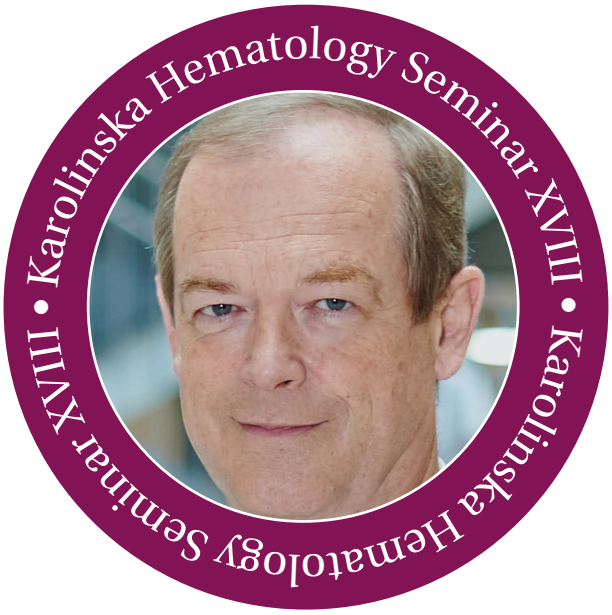
Uppföljningen gjordes 24 veckor efter transplantationen, då man mätte hur många patienter som hade utvecklat en kliniskt signifikant CMV-infektion av de som före randomiseringen var CMV-fria (inget detekterbart CMV-DNA). Patienter som hade avbrutit behandlingen eller där data saknades vid vecka 24 bedömdes ha haft en ”primär händelse” (primary end-point event), till exempel svåra biverkningar, och räknades samman med den grupp som drabbats av kliniskt signifikant CMV-infektion.

Resultaten visade att 37,5 procent i behandlingsgruppen vid vecka 24 hade kliniskt signifikant CMV-infektion eller hade drabbats av en primär händelse. I placebogruppen var denna andel nästan dubbelt så stor, 60,6 procent. Frekvensen och svårigheten av biverkningar var ungefär densamma bland de patienter som fick letermovir som hos de som fick placebo. Mortaliteten (alla orsaker) vid vecka 48 efter transplantationen var 20,9 procent i letermovirgruppen och 25,5 procent i placebogruppen. Forskarnas slutsats var att profylaktisk behandling med letermovir resulterar i en betydligt lägre risk för kliniskt signifikant CMV-infektion och mortalitet än placebo.

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Professor Michael Hallek, Universitetssjukhuset i Köln, Tyskland, berättade om nuvarande och möjliga framtida behandlingsmetoder mot kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Ungefär 60 procent av KLL-patienterna har specifika mutationer i B-cellsreceptorn, och denna form förkortas IGHV-M CLL (där M står för mutated). Prognosen för dessa är betydligt bättre än för de som inte har motsvarande mutationer i B-cellsreceptorn, IGHV-UM CLL (där UM står för unmutated).

Överaktivering av olika signalvägar i B-cellen har betydelse för uppkomst och progress vid KLL, bland annat genom att den programmerade celldöden sätts ur spel. De nya specifika läkemedel som sedan ett antal år tillbaka används mot KLL hämmar sådana signalvägar. Några exempel är BTK-hämmaren ibrutinib, PI3K-hämmaren idelalisib och BCL-2-hämmaren venetoklax. Michael Hallek betonade att KLL-cellerna är mycket beroende av den omgivande mikromiljön. En del av dessa läkemedelseffekter beror därför på att de även påverkar motsvarande signalvägar i de celler som tumörcellerna samspelar med.



Kombinationer där nya selektiva orala läkemedel ingår har enligt Michael Hallek gett lovande resultat vid högrisk-KLL.

Även kromosomförändringar har stor betydelse för överlevnaden. Patienter med 13q-deletion lever något längre än den genomsnittlige KLL-patienten, de med 11q-deletion däremot något kortare tid och de med 17p-deletion har den genomsnittligt sämsta överlevnaden.

Michael Hallek hänvisade till en översiktsartikel[6] där forskarna hos 538 KLL-patienter identifierade 44 återkommande sjukdomsdrivande mutationer som ansågs ha betydelse för progress och återfall vid KLL. Dessa mutationer påverkade, förutom B-cellsreceptorsignalering och differentiering, även exempelvis Notch- och Wint-signalering, inflammatoriska mekanismer, DNA-reparation, cellcykelkontroll, modifiering av kromatin samt produktionen av RNA och ribosomer.

NYA KOMBINATIONER MOT KLL

Michael Hallek summerade de terapeutiska framsteg som gjorts under de senaste årtiondena när det gäller behandlingskrävande KLL. Introduktionen av de monoklonala antikropparna riktade mot CD20, rituximab och senare obinutuzumab, innebar klart förbättrad överlevnad för KLL-patienter. Det senaste decenniet har det dessutom tillkommit selektiva orala läkemedel, framför allt BTK-hämmaren ibrutinib och BCL-2-hämmaren venetoklax. Det har nyligen presenterats resultat från en rad studier av kombinationsbehandlingar vid högrisk-KLL, och Michael Hallek refererade några av dessa.

I fas 2-studien CAPTIVATE[7] kombinerades de både orala läkemedlen ibrutinib och venetoklax som första linjens behandling till 164 patienter under 70 år med högrisk-KLL, medianålder 58 år. Drygt hälften hade icke-muterad prognostiskt ogynnsam KLL (IGHV-UM CLL) och cirka en tredjedel hade lymfkörtlar som var fem cm eller större. En femtedel hade TP53-mutation, 16 procent 17p-deletion, 16 procent 11p-deletion och 19 procent komplex karyotyp.

Patienterna fick först tre cykler med ibrutinib som följdes av tolv cykler med ibrutinib 420 mg/dag plus venetoklax upp till 400 mg/dag. En stor andel av patienterna uppnådde MRD-negativitet (mindre än 10^{-4}) i perifert blod (75 procent) och i benmärgen (68 procent). Det goda behandlingssvaret var likartad i alla subgrupper. Medianuppföljningstiden var 14,8 månader, och då var den totala responsfrekvensen (ORR) 97 procent, varav komplett respons 51 procent. Den progressionsfria överlevnaden var då 98 procent, och ingen av patienterna hade avlidit.

Vanligaste grad 3–4-biverkning var neutropeni, och fem procent av patienterna måste avbryta behandlingen. Ingen patient utvecklade tumörlyssyndrom (TLS) och ingen avled på grund av biverkningar. Forskarnas slutsats var att kombinationen ibrutinib och venetoklax är en helt oral och kemoterapifri behandlingsregim som vid högrisk-KLL leder till hög MRD-negativitet i både perifert blod och benmärg och som har en fördelaktig säkerhetsprofil.

I en annan fas 2-studie, CLL2-GIVE[8], gavs under ett halvår trippelbehandling med obinutuzumab, ibrutinib och venetoklax till 41 tidigare obehandlade patienter med högrisk-KLL, medianålder 62 år (35-85 år). Hos 26 av dessa fanns 17p-deletion, hos 39 TP53-mutation och 32 var IGHV-UM CLL (det vill säga de hade inte IGHV-mutationer). Mer än tre fjärdedelar av patienterna var i Binet-stadium B eller C, och 39 av patienterna hade så hög tumörbörda att de hade ökad risk för TLS.

Medianuppföljningstiden var 18,6 månader. Komplett behandlingssvar uppnåddes hos 58,5 procent av patienterna och partiell respons hos 34,1 procent. MRD-negativitet (under 10^{-4}) i perifert blod noterades hos 80,5 procent. Vanligaste allvarliga biverkningar var infektioner, neutropeni och trombocytopeni. Forskarnas bedömning var att trippelbehandling med obinutuzumab, ibrutinib och venetoklax är en lovande behandlingsmetod för tidigare obehandlade patienter med högrisk-KLL.

HUR PÅVERKAR COVID-19 HEMATOLOGISKA PATIENTER?

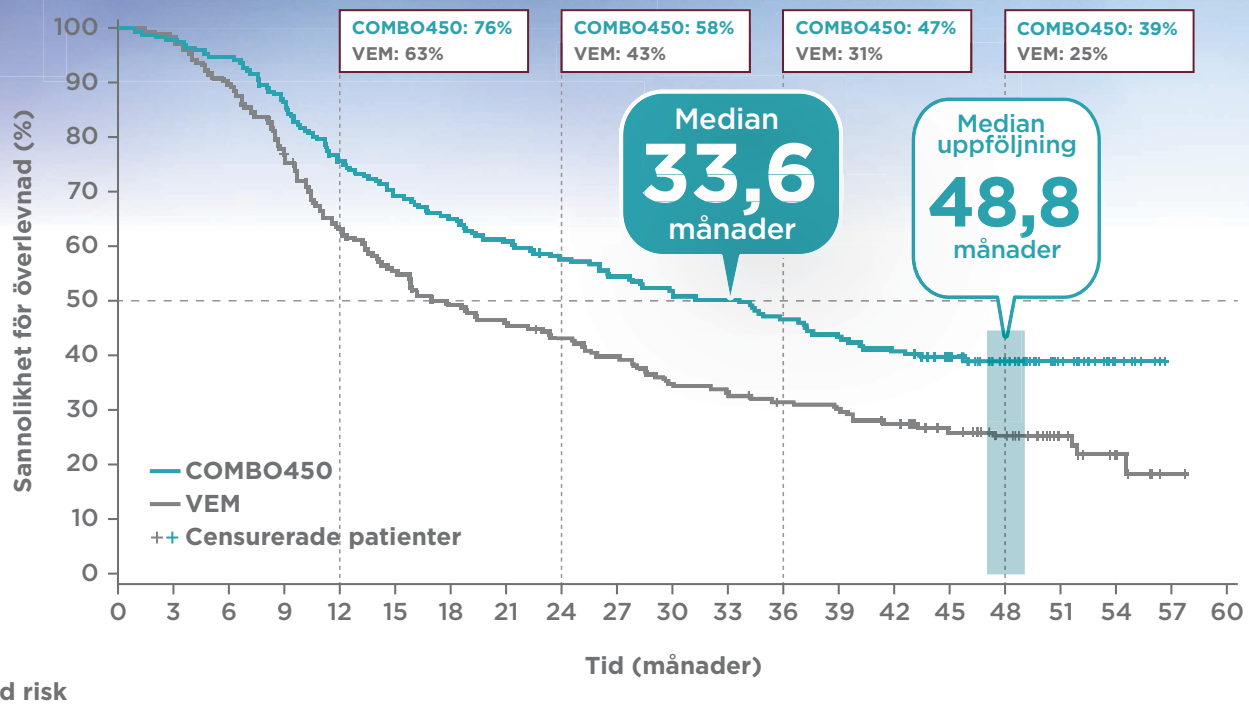
Dr Catherine Cordonnier, Henri Mondor Hospital, Créteil, Frankrike, talade om ett mycket aktuellt ämne, nämligen om hur covid-19-pandemin påverkar hematologiska patienter. Hon konstaterade att det sedan februari 2020 har publicerats en enorm mängd artiklar om covid-19 i vetenskapliga tidskrifter. Enligt Catherine Cordonnier bedömdes det så angeläget att snabbt få ut information att många redaktioner tyvärr accepterade artiklar av lägre kvalitet och som inte hade genomgått sedvanlig granskning. Hon citerade en artikel i tidskriften Science där författarna betonade att kriser inte får användas som ursäkt för att sänka kraven på vetenskapliga publikationer.

Covid-19-pandemin kan ha både direkta och indirekta effekter på hematologiska patienter. Enligt Catherine Cordonnier finns ännu inga tillförlitliga data om denna grupp har särskilt hög risk att få covid-19. Hon påpekade att de som har immunhämmande behandling efter exempelvis en stamcellstransplantation redan är så medvetna om risken för olika infektioner, och de förebyggande åtgärder de vidtar skyddar ju också mot covid-19. De flesta hematologiska patienter som ändå drabbas av sjukdomen har ungefär sam-

Ingår i läkemedels-förmånerna

BRAFTOVI®▼ (enkorafenib) + MEKTOVI®▼ (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation.[1]

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)

▼ Dessa läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46.
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 3 juni 2020.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod:L01XE41
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)

© 2020 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. MEKTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

SE/BRAF/10/20/0006

ma symtombild som andra människor. Möjligen har de en ökad tendens att också få andra infektioner, och viruset tycks också finnas kvar i kroppen längre än normalt.

I flera studier har forskare också visat att risken att dö i covid -19 är särskilt hög för hematologiska patienter. Catherine Cordonnier refererade bland annat en amerikansk undersökning[9] av 218 patienter med olika maligniteter som vårdades på sjukhus i New York på grund av covid-19 under mars och april 2020. Resultaten visade att dödligheten för hematologiska patienter var 37 procent jämfört med 25 procent för patienter med solida tumörer.

Enligt en prospektiv engelsk studie[10] av 1 044 patienter med olika maligniteter som sjukhusvårdades mars-maj 2020 var dödligheten i covid-19 som helhet 30,6 procent. Men patienter med leukemi, lymfom och myelom hade svårare sjukdom och även högre dödlighet i covid-19 än patienter med solida tumörer. I båda dessa studier var hög ålder en stark riskfaktor för att avlida i covid-19, så i det avseendet skiljer sig inte patienter med maligniteter från övriga som drabbas av coronaviruset.

ÄR BTK-HÄMMARE SKYDDANDE?

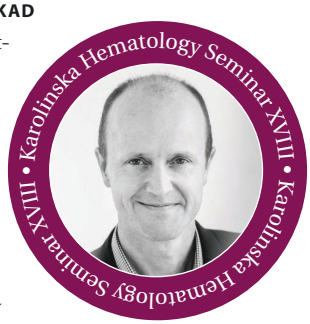
Catherine Cordonnier hänvisade också till en retrospektiv undersökning[11] av 190 patienter med kronisk lymfatisk leukemi som fick covid-19-diagnosen i mars-maj 2020. Dödligheten som helhet var 29 procent, men studien visade att de patienter som behandlades med BTK-hämmaren ibrutinib hade lägre risk för svår covid-19-sjukdom än de KLL-patienter som hade annan behandling eller ingen terapi alls. Enligt Catherine Cordonnier tycks det som om BTK-hämmarnas anti-inflammatoriska egenskaper kan ha en skyddande effekt mot covid-19 för dessa patienter, och troligen är det klokt att inte sätta ut sådan behandling hos en KLL-patient som drabbas av coronaviruset.

Catherine Cordonier refererade studier som visat att dödligheten i covid-19 är högre för patienter med hematologiska maligniteter än för patienter med solida tumörer.

Covid-19-pandemin har också haft en rad indirekta effekter som påverkat hematologiska patienter. Catherine Cordonnier påpekade att den sociala isoleringen och rädslan för att uppsöka sjukvården har lett till att diagnosen hos många patienter har fördröjts så att de haft mer avancerad sjukdom när behandlingen påbörjats. För en del patienter har också kemoterapin uppskjutits på grund av att de drabbats av covid-19, och färre stamcellstransplantationer än normalt har kunnat genomföras. Till detta kommer en rad negativa psykologiska och känslomässiga faktorer som pandemin orsakat hos såväl vårdgivare som patienter och deras anhöriga.

Catherine Cordonnier uppmanade alla som arbetar inom hematologin att inte slappna av och att man ständigt måste informera patienter och anhöriga om riskerna med det nya coronaviruset. Man måste också ha som rutin att screena för covid-19 innan man påbörjar kemoterapi. Hon ansåg även att man bör försöka bevara den hematologiska avdelningen som en ”fristad” och ”tillflyktsort” så länge som möjligt för de mest sårbara patienterna.

IMMUNOLOGISK CHECKPOINTBLOCKAD



Behandling med immunologisk checkpointblockad ger enligt Karl Peggs bäst resultat hos patienter som har många neoantigen och stor mutationsbörda.

Professor Karl Peggs, Department of Haematology, UCL Cancer Institute i London, gav en översikt över behandling med immunologisk checkpointblockad, en behandlingsprincip som år 2018 belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin. Numera används framför allt läkemedel som hämmar CTLA-4 respektive PD1 och PD-L1 för att förstärka T-cellssvaret mot cancerceller. Karl Peggs påpekade att det finns en hel familj av molekyler som reglerar de immunologiska signalvägar som bestämmer hur stark T-cellernas attack mot ett antigen blir, så det finns många potentiella möjligheter att med olika substanser förstärka såväl aktiverande som inhiberande signaler.

Vid olika cancerformer förekommer också en mängd mutationer som påverkar immunsvaret och som därför är tänkbara mål för läkemedelsutveckling. Det gäller exempelvis muterade proteiner på cellytan som kallas neoantigen, det vill säga de har uppkommit under sjukdomens utveckling och finns inte i den normala vävnaden. Ju större mutationsbörda och ju mer immunsystemet reagerar, desto större sannolikhet är det att behandling med checkpointhämmare ska vara effektiv.

Karl Peggs hänvisade till en studie[12] där man analyserat prover från 18 olika former av cancertumörer. Forskarna fann starka samband mellan mängden neoantigen och cytolytisk immunaktivitet och även mellan mutationsbördan och den lokala immuniteten. Resultaten av behandling med CTLA-4-hämmare vid malignt melanom[13] har också visat sig ha betydligt bättre effekt hos patienter med stor neoantigenbörda än hos de med färre mutationer. Dessutom ökar

THE ONLY IMMUNOTHERAPY APPROVED IN STAGE III NSCLC FOLLOWING CRT*

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMPROVES OS AND PFS VS PLACEBO[1]

* CRT: chemoradiation therapy. **1.** IMFINZI Summary of Product Characteristics. www.fass.se.

INDIKATION

IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad bevakning**

Imfinzi® (durvalumab) 50 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning, L01XC28, Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, Rx, EF.

Indikationer: IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

Dosering och administrering: Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter med lokalt avancerad NSCLC ska utvärderas för behandling baserat på tumöruttryck av PD-L1 som bekräftats med en validerad analysmetod.

Varningar och försiktighet: Immunmedierade biverkningar kan uppkomma. För mer information kring hantering av dessa, se produktresumén.

Senaste översyn av produktresumén: 2019-11-21. För ytterligare information och priser se www.fass.se

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • Tel: 08-553 260 00 • www.astrazeneca.se

AstraZeneca

SE-6369-02-20-ONC

de neoantigen-reaktiva T-cellerna hos de patienter som svarar bra på behandlingen.

GODA RESULTAT VID HODGKINS LYMFOM

Hodgkins lymfom tillhör de hematologiska maligniteter som har väsentligt överuttryck av PD-L1, vilket leder till inhibering av T-cellernas attack mot de maligna cellerna. PD1-hämmarna nivolumab och pembrolizumab har visat sig mycket effektiva mot svåra former av Hodgkins lymfom. Karl Peggs hänvisade till en fas 1/2-studie[14] som visat att kombinationen nivolumab och brentuximab vedotin var effektiv som ”räddande” (salvage) terapi för patienter med recidiverande/refraktärt Hodgkins lymfom, och att biverkningarna av denna behandling var acceptabla.

Det pågår en rad studier av PD1- och PD-L1-hämmare mot Hodgkins lymfom, såväl som monoterapi som i olika kombinationer, och Karl Peggs nämnde två exempel. I den randomiserade fas 3-studien KEYNOTE 204 ges behandling med pembrolizumab eller brentuximab vedotin som monoterapi till patienter med r/r Hodgkins lymfom. Enligt Karl Peggs tyder preliminära data på att pembrolizumab ger bättre progressionsfri överlevnad än brentuximab. I en annan studie ges nivolumab plus brentuximab vedotin till äldre patienter som första linjens räddande behandling. Resultaten har hittills varit uppmuntrande med en komplett responsfrekvens på 70 procent.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Andrew Davies konstaterade att R-CHOP fortfarande är standardbehandling vid diffust storcelligt B-cellslymfom.

Professor Andrew Davies, Faculty of Medicine, University of Southampton, England, gav en översikt över behandlingen av diffust storcelligt B-cellslymfom, DLBCL. Han konstaterade att de terapeutiska framstegen för denna heterogena grupp av patienter under senare år tyvärr inte har varit särskilt stora. Det finns en stor förbättringspotential; för närvarande är den relativa femårsöverlevnaden för DLBCL-patienterna som helhet cirka 60 procent.

Andrew Davies refererade en rad fas 3-studier under det senaste årtiondet där man jämfört olika behandlingsregimer med R-CHOP (den monoklonala CD20-antikroppen rituximab plus cytostatikakombinationen cyklofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednison), vars goda effekt dock har visat sig svår att överträffa. Han konstaterade därför att R-CHOP fortfarande, år 2020, behåller sin ställning som standardbehandling.

I en randomiserad fas 3-studie[15] jämfördes kombinationen R-CHOP plus BTK-hämmaren ibrutinib med R-CHOP plus placebo till 838 tidigare obehandlade DLBCL-patienter (medianålder 62 år). Hälften fick tillägg med ibrutinib, hälften med placebo. Resultaten efter en uppföljningstid på fyra år visade inga skillnader för grupperna som helhet i händelsefri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS). Det visade sig dock att patienterna under 60 års ålder som fått ibrutinib hade såväl bättre EFS som OS än de under 60 år som fått tillägg med placebo.

För de patienter som var 60 år och äldre blev dock resultatet det motsatta, där var EFS och OS bättre för den grupp som fått placebo. Forskarna förklarar detta med att tillägget med ibrutinib orsakade mer toxicitet hos de äldre patienterna, vilket gjorde att man inte kunde ge full dos av R-CHOP, och därmed försämrades behandlingsresultatet.

Andrew Davies hoppades att den andra generationens BTK-hämmare, som har mindre biverkningar än ibrutinib, ska kunna kombineras med R-CHOP och förbättra överlevnaden för såväl yngre som äldre DLBCL-patienter. Hans forskargrupp har gjort en sådan fas 1/2-studie där preliminära resultat visar på god effekt och låg toxicitet, och man påbörjar nu därför en fas 3-studie.

ANDRA LINJENS BEHANDLING

Andrew Davies konstaterade att det numera finns många selektiva läkemedel som påverkar signalvägar och andra cellulära mekanismer som kan vara väsentliga och sjukdomsdrivande vid DLBCL. Han nämnde en rad typer av läkemedel som teoretiskt skulle kunna bli aktuella att testa mot DLBCL, exempelvis nya monoklonala antikroppar mot ytantigeneren CD19, CD20 och CD22 samt hämmare av mTOR, PI3K, BTK, HSP 90, BCL-2, HDAC och PKC. Men eftersom DLBCL är en så heterogen grupp av lymfom är det en stor utmaning att identifiera vilka substanser som är de potentiellt bästa läkemedelskandidaterna för behandling av respektive subgrupp.

För att kunna optimera behandlingen krävs enligt Andrew Davies bland annat bättre kartläggning av den genetiska komplexiteten vid DLBCL, en mer differentierad klassifikation, nya modeller för preklinisk testning, identifiering av ovanliga subgrupper som skulle kunna svara på en specifik terapi samt validerade prognostiska modeller.

Ungefär en tredjedel av patienterna med DLBCL kommer att få återfall och behöva andra linjens behandling, och för de som inte kan genomgå stamcellstransplantation är terapimöjligheterna begränsade. Andrew Davies refererade bland annat en studie[17] där den monoklonala CD79b-antikroppen polatuzumab vedotin gavs som tillägg till bendamustin och rituximab till patienter med recidiverande/refraktär DLBCL. Resultaten visade att CR-frekvensen hos dessa var 40 procent jämfört med 18 procent hos dem som enbart fått bendamustin och rituximab. Median-PFS var 9,5 respektive 3,7 månader, och även OS var bättre för de som fått polatuzumab vedotin, 12,4 månader jämfört med 4,7 månader.

Andrew Davies nämnde även CAR-T-celler som en möjlighet för de svårast sjuka patienterna med r/r DLBCL som inte kan transplanteras. I England görs det numera varje år mellan 200 och 300 infusioner med CAR-T-celler. Enligt en studie[16] av 250 patienter med högmaligna lymfom som fått CAR-T-cellsbehandling i England var den händelsefria överlevnaden ett halvår efter infusionen cirka 40 procent.

Andrew Davies sade att det är en imponerande siffra med tanke på att denna behandling endast ges till patienter där all annan behandling har sviktat. Men samtidigt är det cirka 60 procent som får återfall efter CAR-T-infusionen, så det är angeläget att förbättra även denna mycket kostsamma behandlingsmetod.

REFERENSER:

1. Liu E et al. N Engl J Med 2020; 382: 545-553

2. Benjamin R et al. Blood 2018; 132 (suppl 1): 896 (ASH 2018 abstr 612)

3. Roddie C et al. EHA 2020, abstr S119

4. Shouval R et al. Lancet Haematol 2019 Nov; 6(11): e573-e584

5. Marty FM et al. N Engl J Med 2017; 377: 2433-2444

6. Landau DA et al. Nature 2015; 526: 525-530

7. Siddiqi T et al. EHA 2020, abstr S158

8. Huber H et al. EHA 2020, abstr S157

9. Mehta V et al. Cancer Discov 2020, July

10. Lee LYW et al. Lancet Oncol 2020, August 24

11. Scarfo L et al. Leukemia 2020; 34: 2354-63

12. Rooney MS et al. Cell 2015; 160: 48-61

13. Snyder A et al. N Engl J Med 2014; 371: 2189-

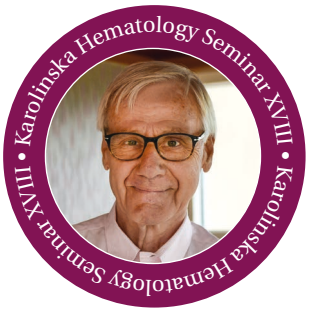
14. Herrera AF et al. Blood 2016; 128(22): 1105

15. Younes A et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37, no 15

16. Kuhnl A et al. EHA 2020, abstr S243

17. Sehn LH et al. Journal of Clinical Oncology 2020; 38, no 2

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XVIII utformades av professor **Magnus Björkholm,** och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche och Bristol Myers Squibb.



Magnus Björkholm var som tidigare år ansvarig för programmet och moderator för Karolinska Hematology Seminar XVIII.
Foto: JAN TORBJÖRNSSON

ANDERS NYSTRAND,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT

Claes Hultling om rehabilitering av ryggmärgsskadade:

”Entusiasm och passion krävs

I en mycket personlig och engagerande ”special-topic-föreläsning” berättade Claes Hultling om sitt liv efter dykolyckan och sitt mångåriga arbete med att förbättra rehabilitering och övriga villkor för ryggmärgsskadade.

för lyckat behandlingsresultat”

Hur kan man motivera svårt sjuka patienter att genomgå mycket påfrestande behandlingar och hålla modet uppe trots till synes oöverstigliga hinder? Hur kan egna svåra erfarenheter användas för att entusiasmera och försöka få patienter att känna att livet är värt att leva? Det var temat för årets special-topic-föreläsning, som hölls av Claes Hultling, Stiftelsen Spinalis och Karolinska Institutet, Stockholm.

Claes Hultling är välkänd som engagerad läkare, pionjär och entreprenör när det gäller rehabilitering av ryggmärgsskadade. Han arbetade som narkosläkare på Karolinska Universitetssjukhuset när han vid 31 års ålder, år 1984, råkade ut för en dykolycka och drabbades av en svår ryggmärgsskada i C6-C7-nivå. Han blev förlamad i båda benen, från bröstet och nedåt, och fick även nedsatt funktion i

vänster hand. Olyckan inträffade bara några veckor innan det planerade bröllopet mellan Claes och hans blivande hustru Barbro, som är barnläkare. Trots Claes svåra symtom efter olyckan och många stora praktiska problem att övervinna kunde bröllopet genomföras i stort sett som planerat, och idag 36 år senare är de båda fortfarande gifta.

Efter olyckan var Claes Hultling angelägen om att så snart som möjligt komma igång med det vanliga livet. Bara något halvår senare började han arbeta igen som läkare, bland annat med hjälp av en ”stående rullstol”. Sedan mitten av 1980-talet har han ägnat hela sitt yrkesliv åt att förbättra rehabilitering och övriga villkor för ryggmärgsskadade. Tillsammans med Richard Levi grundade han år 1989 Stiftelsen Spinalis, för vilken han är verkställande direktör, och år 1992 invigdes Spinalisklinikken, där han är verksam läkare.

I slutet av 1980-talet reste Claes Hultling runt i världen tillsammans med sin vän och kollega Richard Levi, specialist i neurologi och rehabiliteringsmedicin, för att leta efter den bästa rehabiliteringskliniken för ryggmärgsskadade. Till slut fastnade de för Royal Perth Rehabilitation Hospital i västra Australien. Där stannade de och arbetade i mer än ett år och lärde sig grunderna för hur man bäst tar hand om patienter som har brutit ryggen eller nacken.

Fyllda av entusiasm kom de tillbaka till Stockholm, fast beslutna att starta en rehabiliteringsklinik för ryggmärgsskadade. I början möttes de av en hel man plats för 56 inneliggande patienter och har omkring 200 anställda. Öppenvården har ansvar för cirka 1 400 patienter, ungefär en fjärdedel av alla ryggmärgsskadade i Sverige, som en gång per år kommer till kliniken för uppföljning.

Parallellt med rehabiliteringsverksamheten bedriver Spinalisklinikken forskning om ryggmärgsskador. En patientenkät visade att de största problemområden som forskningen bör prioritera är smärta, sex, infertilitet, inkontinens och spasticitet. Forskning inom dessa områden har genom åren resulterat i ett tjugotal doktorsavhandlingar. Claes Hultling betonade den stora betydelse som god, evidensbaserad forskning har för att förbättra rehabiliteringen av ryggmärgsskadade, och han uttryckte stolthet över att en så pass liten enhet har producerat så mycket forskning av hög kvalitet.

Ungefär hälften av patienterna anser att smärta är den största sekundära komplikationen till ryggmärgsskadan. Smärtan kan vara mycket svår att lindra, och tyvärr är det en del som beslutar att ta sitt liv på grund av det stora lidandet. För några år sedan blev Claes Hultling den första läkaren i Sverige som prövade medicinsk cannabis som behandling mot smärta hos denna patientgrupp. Medicinsk cannabis (Bediol, som är torkat material av växten Cannabis Sativa) är inte godkänt i Sverige men Läkemedelsverket kan ge licens för behandling av enskilda patienter. Claes Hultling har fått tillstånd för och prövat medicinsk cannabis till ett tiotal patienter, men tyvärr har resultaten inte varit så bra som man hoppats. Hos enstaka patienter som tidigare knappt kunnat sova på grund av den svåra smärtan har dock behandlingen resulterat i att de åtminstone fått fyra-fem timmars sömn per natt.

”Parallellt med rehabiliteringsverksamheten bedriver Spinaliskliniken forskning om ryggmärgsskador. En patientenkät visade att de största problemområden som forskningen bör prioritera är smärta, sex, infertilitet, inkontinens och spasticitet.

TORFTIG EFTERVÅRD

I Sverige drabbas varje år ungefär 150 personer av traumatiska ryggmärgsskador och drygt ett femtiotal av icke-traumatiska ryggmärgsskador (som bland annat kan orsakas av aneurysm och infektioner). Vanligaste orsak till förvärvade skador är trafikolyckor och olika typer av fall, till exempel i samband med arbete på hustak eller från stegar. Sammanlagt finns i vårt land omkring 6 000 personer som lever med ryggmärgsskador och ungefär 85 procent av dem är män.

Tack vare förbättrad akut vård överlever allt fler med ryggmärgsskador. Men enligt Claes Hultling är det en skarp kontrast mellan den högteknologiska akuta vården och den tämligen torftiga eftervård som sedan tyvärr väntar många patienter. Det behövs en helhetssyn; om sjukvården satsar stora resurser på att rädda livet i det akuta skedet bör den också ha en förpliktelse att erbjuda något därefter så att patienten kan få ett fortsatt meningsfullt liv.

”SMÄRTA OCH SEX PRIORITERAT”

År 1998 blev Spinalisklinikken en del av Karolinska Universitetssjukhuset och år 2003 flyttade man till Frösundavik i Solna, där man nu bedriver verksamheten i samma byggnad som Rehab Station Stockholm. Sammantaget har del byråkratiska hinder och bristande samarbetsvilja från landstingets sida. Men efter sponsring från företag och enskilda samt insamlingar vid bland annat invigningen av ishockey-VM i Globen 1989 lyckades man få ihop tillräckliga resurser för att år 1992 starta Spinalisklinikken, Sveriges första ryggmärgsskadeklinik specialiserad på rehabiliteringsmedicin.

PIONJÄR ATT FÅ BARN

Claes Hultling har också varit pionjär när det gäller forskning om sexualitet och reproduktion hos ryggmärgsskadade. En man med komplett ryggmärgsskada har som regel mycket svårt att få orgasm och ejekulation, och Claes Hultling fick efter sin dykolycka beskedet att han och hans fru inte kunde få barn.

God jul och god jul igen.

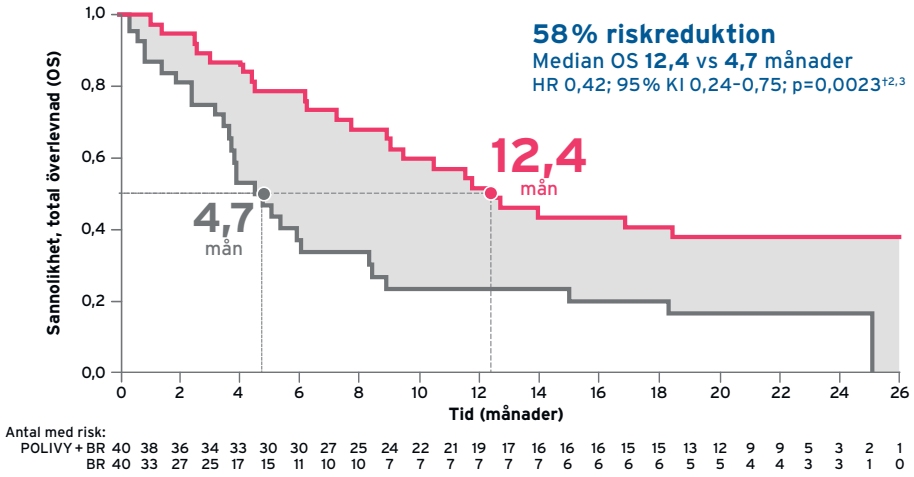
Nyhet!

NT-RÅDETS REKOMMENDATION TILL REGIONERNA[1]

Nu har du möjlighet att ge ett extra år till patienter med R/R DLBCL* som inte kan få stamcellstransplantation – redan vid första relaps[2,3].

POLIVY® mer än fördubblar totalöverlevnaden (OS)

(polatuzumab vedotin)



POLIVY® + bendamustin och rituximab (BR) (n=40)

Bendamustin + **rituximab** (BR) (n=40)

POLIVY®
polatuzumab vedotin

*Relapserat/refraktärt diffust storcelligt B-cell lymfom. †Median observationstid 22 månader och 30 månader.

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna 2020-09-11. Polivy (polatuzumab vedotin) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). 2. POLIVY produktresumé, fass.se 3. Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38(2):155-65

POLIVY® (polatuzumab vedotin) 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antikroppskonjugat. L01XC37 (Rx, EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2020-01-16. **Indikationer:** POLIVY i kombination med bendamustin och rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med relapserande/refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation. **Varningar och försiktighet:** myelosuppression, perifer neuropati, infektioner, levertoxicitet, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), tumörlyssyndrom (TLS). För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. För fullständig information se produktresumé, www.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 AB via sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

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

M-SE/00000411

Men efter idog research och många kontakter med experter inom området fick Claes Hultling så småningom hjälp av en veterinär som i sin forskning använde elektrisk stimulering för att utlösa ejekulationsreflexen hos djur. Med denna metod lyckades han efter ett antal försök få fram tillräckligt antal sädesceller för att möjliggöra IVF (in vitro-fertilisering), och i oktober 1992 föddes Claes och Barbros son Emil.

Claes Hultling blev därmed den förste man med en komplett C6-C7-ryggmärgsskada som fått barn. Sedan dess har Spinaliskliniken med denna teknik hjälpt över 300 män med ryggmärgsskada att få barn, och detta har nu blivit en rutinmetod som används på många håll i världen. Forskning vid Spinaliskliniken har också bidragit till att förbättra möjligheterna för ryggmärgsskadade kvinnor att bli gravida och föda barn.

SPORTIG ENTUSIAST

Förutom sitt stora engagemang i sitt yrkesliv tycks Claes Hultling också, trots sitt svåra handikapp, ha levt ett rikare liv på sin fritid än de flesta av oss icke-ryggmärgsskadade. För cirka tjugo år sedan lärde han sig utförsåkning, så kallad ”sit-ski”, på en specialskidskola för rörelsehindrade i Åre. I början bara ramlade han och trodde länge det var en utopi att han någonsin skulle kunna åka slalom. Men efter 41 dagar hade han förvärvat förmågan, och då kändes det ungefär som att ha lärt sig cykla. Claes Hultling hade därefter 15 fantastiska skidår då han tillsammans med vänner åkte utför i bland annat Alperna, Kanada och Colorado i USA. Men för några år sedan föll han tyvärr illa i samband med skidåkning och skadade höger skuldra så svårt att han måste genomgå rekonstruktiv kirurgi (på grund av både supraspinatus- och suprascapularisruptur).

Därefter tvingades han sluta med utförsåkning, något som han dock kompenserar med ett annat stort intresse, segling. Sedan ett 30-tal år är han seglingsentusiast, ett intresse han delar med sin fru Barbro och sin son Emil. De har ett sommarställe på Landsort där han ägnar en stor del av tiden åt segling. Han har en liten båt, 7,2 meter lång, eftersom han föredrar den nära kontakten med vattenytan.

Sommaren 2020 tillbringade han tio nätter i denna lilla segelbåt, och när han år 2019 seglade i Medelhavet längs den kroatiska kusten var hans segelbåt den i särklass minsta som han kunde se. För många år sen tog Claes Hultling också initiativ till att bilda seglingsstiftelsen Skota Hem, som gör det möjligt för personer med rörelsenedsättningar att segla. Nämnas bör dessutom att Claes tillsammans med Richard Levi har seglat till New York och att han representerade Sverige i segling i Paralympics i Sydney år 2000.

> ***Claes Hultling har i sitt arbete använt sina egna personliga erfarenheter för att försöka entusiasmera sina patienter och anställda. Om patienten inte har en stark motivation så kan hur stora ansträngningar och resurser som helst i form av medicinska och kirurgiska ingrepp användas utan att resultatet blir det önskvärda.***

ENTUSIASM OCH PASSION

Claes Hultling har i sitt arbete använt sina egna personliga erfarenheter för att försöka entusiasmera sina patienter och anställda. Han betonade hur viktig motivationen är för tillfrisknande och rehabilitering. Det gäller förstås oavsett vilken diagnos som patienten har men inte minst vid ryggmärgsskador. Om patienten inte har en stark motivation så kan hur stora ansträngningar och resurser som helst i form av medicinska och kirurgiska ingrepp användas utan att resultatet blir det önskvärda.

Enligt Claes Hultling handlar det inte om att man måste acceptera sitt handikapp, det kan leda till att den naturliga ilskan ersätts med uppgivenhet och passivitet. Istället måste man, trots sin förtvivlan, försöka lära sig att leva med sitt handikapp. Den stora sorg och vrede som man som ryggmärgsskadad känner över sitt öde ska inte förnekas, och i bästa fall kan denna frustration kanaliseras till att bli en konstruktiv kraft som gör att man orkar leva vidare.

För att man som läkare ska lyckas motivera patienten måste man vara passionerad i sitt arbete och hela tiden på patientens sida. Även om man inte helt kan eliminera symtomen måste man göra det som går för att minska lidandet. Rehabiliteringen måste med Claes Hultlings ord ”rocka fett” och präglas av vidsynthet och fantasi. Det gäller att hos varje enskild patient försöka hitta det som just han eller hon behöver för att känna glädje och tycka att livet är värt att leva.

Fotnot: Den som vill veta mer om Claes Hultlings fascinerande livsresa rekommenderas att lyssna på hans sommarprogram från den 28 juli 2011, som finns på SR Play.

TEXT: **ANDERS NYSTRAND**, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: BJÖRN ANDRÉN

För patienter med tidigare behandlad **metastaserande kolorektalcancer**
och **metastaserande magcancer**

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Ge mer tid för fler betydelsefulla ögonblick

▽ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Rx, F,L01BC59. **LONSURF 15 MG/6,14 MG** filmdragerade tabletter innehåller 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid). Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter innehåller 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid). **INDIKATIONER:** Som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (colorectal cancer, CRC) som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-läkemedel och anti-EGFR-läkemedel. Som monoterapi vid 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:** Rekommenderad startdos: till vuxna är 35 mg/m²/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 8–12 av varje 28-dagarscykel inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos om 20 mg/m² två gånger dagligen. Dosen beräknas utifrån kroppsyta. Dosen ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans. Högst tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m² två gånger dagligen.(vid nedsatt njurfunktion-15 mg/m² två gånger dagligen). Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats. **KONTRAINDIKATIONER:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **VARNINGAR:** *Benmärgssuppression:* En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är <1,5×10⁹/L, om trombocytantalet är <75×10⁹/L eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. *Gastrointestinal toxicitet:* Patienter med illamående, kräkningar, diarré och annan gastrointestinal toxicitet ska noga övervakas och antiemetika, antidiarroika och andra behandlingar, såsom vätske-/elektrolytersättningsbehandling, ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar ska utföras vid behov. *Nedsatt njurfunktion:* rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant under behandling med Lonsurf; patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet. *Nedsatt leverfunktion:* Lonsurf 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. *Laktosintolerans:* Lonsurf innehåller laktos. **INTERAKTIONER:** Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nucleoside transporters CNT1, ENT1 och ENT2. Försiktighet krävs vid användning av läkemedel som är substrat för humant tymidinkinas, t.ex. zidovudin. Det är okänt om Lonsurf minskar effekten av hormonella preventivmedel. **GRAVIDITET OCH AMNING:** Rekommenderas inte. **KONTRACEPTION:** Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandlingen med Lonsurf och upp till 6 månader efter att behandlingen avslutats. **EFFEKTER PÅ FÖRMÅGAN ATT FRAMFÖRA FORDON:** Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma under behandlingen. **BIVERKNINGAR:** *Mycket vanliga:* Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, minskad aptit, diarre, 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. *Mindre vanliga:* Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, candida-infektion, bakteriell infektion, infektion, neutropen sepsis, övre luftvägsinfektion, 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. **VERKNINGSMEKANISM:** Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalog, trifluridin, och en tymidinfosforylas(TPase)-hämmare, tipiracilhydroklorid. 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. **FÖRPACKNINGAR:** Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter. *För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 01.04.2020.* **SERVIER** Sverige AB, Box 725, 169 27 Solna, Sverige, Telefon: 08-522 508 00, www.servier.se

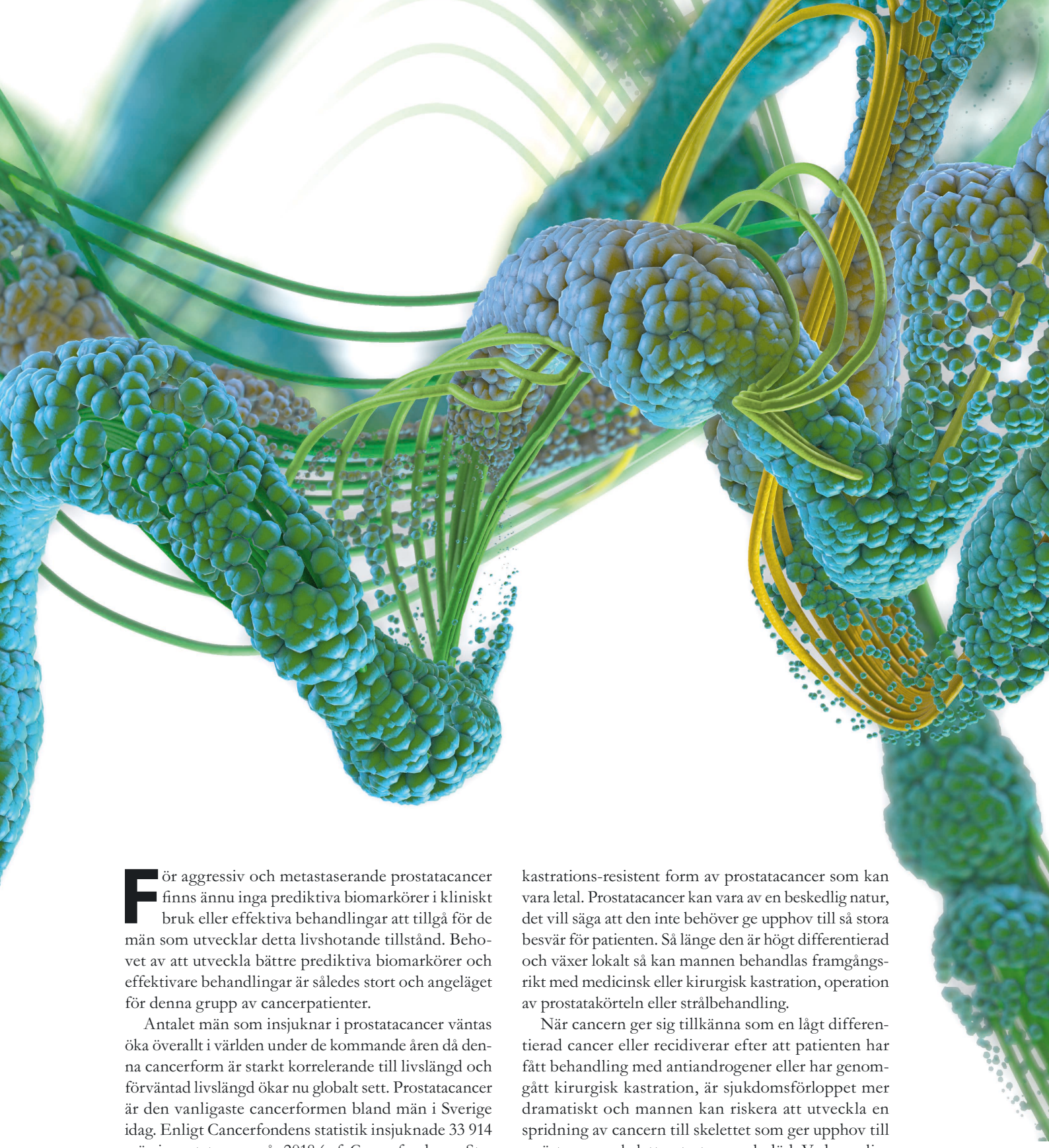
SE20-LON-ADV-063 - ilots de cyan

SERVIER

Ny kunskap om hur prostatacancer **bildar** metastaser

En ökad förståelse på molekylär nivå av vilka mekanismer som prostatacancerceller använder sig av för att bli rörliga och sprida sig, kan på sikt ge nya möjligheter till behandling av aggressiv prostatacancer. Det visas i en ny studie av forskare vid Umeå universitet i samarbete med forskare i Uppsala och Tokyo.

”Vi visar att en specifik aminosyra i en signalmolekyl spelar en viktig roll i att göra cancercellerna mer rörliga och på så sätt bidrar till ökad risk för metastaser”, skriver här **Maréne Landström**, professor vid Umeå universitet.



För aggressiv och metastaserande prostatacancer finns ännu inga prediktiva biomarkörer i kliniskt bruk eller effektiva behandlingar att tillgå för de män som utvecklar detta livshotande tillstånd. Behovet av att utveckla bättre prediktiva biomarkörer och effektivare behandlingar är således stort och angeläget för denna grupp av cancerpatienter.

Antalet män som insjuknar i prostatacancer väntas öka överallt i världen under de kommande åren då denna cancerform är starkt korrelerande till livslängd och förväntad livslängd ökar nu globalt sett. Prostatacancer är den vanligaste cancerformen bland män i Sverige idag. Enligt Cancerfondens statistik insjuknade 33 914 män i prostatacancer år 2018 (ref: Cancerfonden.se Statistik) och prostatacancer är den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterad död i Sverige. Även i ett globalt perspektiv är prostatacancer den vanligaste formen av cancer bland västerländska män och orsaken till cancerrelaterad död (Ferlay, J. *et al.*, 2015).

Sedan början av 1940-talet har det varit känt att prostatacancer är beroende av det manliga könshormonet testosteron och därför är så kallad anti-androgen behandling en vanlig behandlingsform. Tyvärr utvecklar många patienter med tiden en androgen-oberoende eller kastrations-resistent form av prostatacancer som kan vara letal. Prostatacancer kan vara av en beskedlig natur, det vill säga att den inte behöver ge upphov till så stora besvär för patienten. Så länge den är högt differentierad och växer lokalt så kan mannen behandlas framgångsrikt med medicinsk eller kirurgisk kastration, operation av prostatakörteln eller strålbehandling.

När cancern ger sig tillkänna som en lågt differentierad cancer eller recidiverar efter att patienten har fått behandling med antiandrogener eller har genomgått kirurgisk kastration, är sjukdomsförloppet mer dramatiskt och mannen kan riskera att utveckla en spridning av cancern till skelettet som ger upphov till smärtsamma skelettmetastaser och död. Vad som ligger bakom tillståndet metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) har varit föremål för intensiv forskning under lång tid, men ännu är de bakomliggande orsakerna ej helt kända, även om livsstilsfaktorer och inflammatoriska reaktioner i prostatakörteln tros bidra till utvecklandet av mCRPC. Det finns samband mellan livsstilsfaktorer som till exempel övervikt och prostatacancer, då risken att utveckla allvarligare former av prostatacancer är högre hos män med övervikt (Hammarsten et al., Nature Reviews Urology 2018).

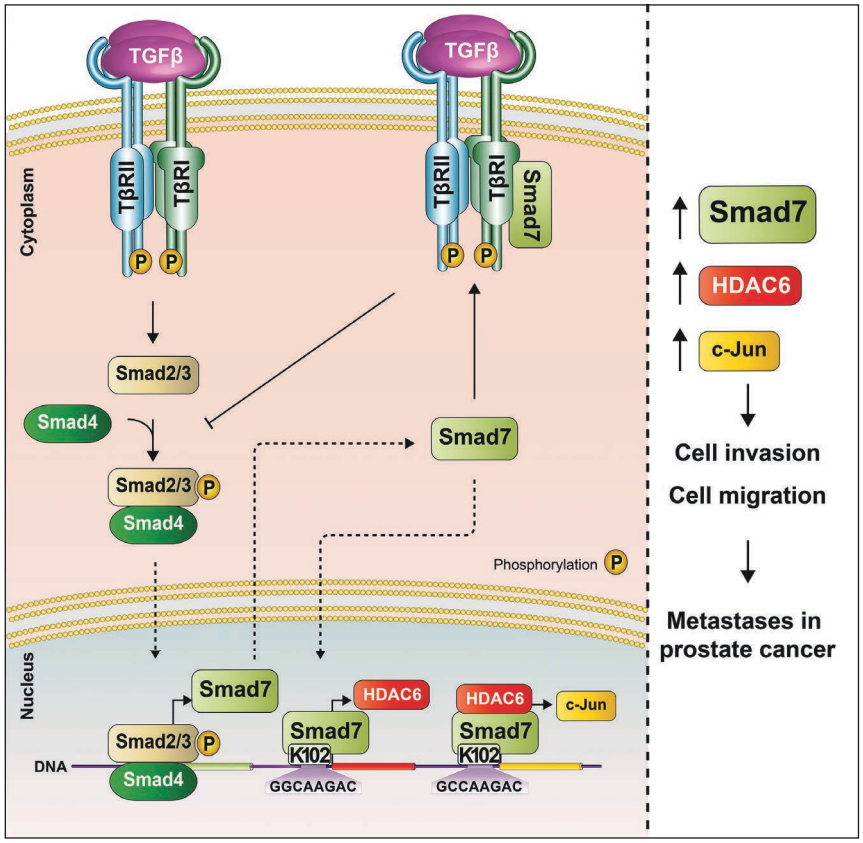


Illustration från vår publikation i iScience: Grafisk Illustration av Kemal Avican. Thakur ***et al.***, iScience 2020; Thakur N, Hamidi A, Song J, Itoh S, Bergh A, Heldin* C-H, **Landström*** M. Smad7 enhances TGFb-induced transcription of c-Jun and HDAC6 promoting invasion of prostate cancer cells. iScience; Sep 3;23(9):101470. doi: 10.1016/j.isci.2020.101470. *Equal contribution as last author.

INFLAMMATION OCH PC

Under de senaste åren har också inflammatoriska reaktioner i prostatakörteln som orsak till utvecklandet av mCRPC framträtt som en viktig faktor (deBono *et al.*, 2020). Genetiska defekter i några tumörsuppressor-gener såsom *PTEN* och *BRACA1/BRACA2* har visat sig leda till en ökad produktion av olika cytokiner som interleukin-6 (IL-6) och interleukin-8 (IL-8) i prostatacancercellerna som kan attrahera olika inflammatoriska celler till prostatacancervävnaden. Dessa inflammatoriska celler kan producera faktorer som stödjer fortsatt tumörprogression av mCRPC (de Bono *et al.*, 2020).

TRANSFORMERING GROWTH FACTOR β OCH PC

Transformering growth factor β (TGFβ) är en tillväxtfaktor som ökar i mängd i en stor mängd olika cancerformer inklusive prostatacancer och som kan mätas i blod (Massagué 2008, Mu *et al.*, 2012). TGFβ signalerar via sina specifika transmembrana receptorer; TGFβ Type II Receptor (TbRII) och TGFβ Type I receptor (TbRI), som är serine-threonine kinaser. När TGFβ-liganden binder till TbRII / TbRI-komplexet aktiveras kinase-aktiviteten i TbRI så att de intracellulära latenta transkriptionsfaktorerna Smad2 och Smad3 fosforyleras, vilket leder till att Smad2/Smad3 kan bilda ett komplex med Smad4. Det aktiva Smad2/Smad3/Smad4-komplexet transporteras till cellkärnan där det tillsammans med andra transkriptionsfaktorer reglerar uttryck av gener som bestämmer differentiering och homeostasis av kroppens alla celler inklusive epiteliala celler i prostatakörteln (Heldin *et al.*, 1997, Mu *et al.*, 2012).

TGFβ reglerar också vårt immunsvar och har dessutom en viktig roll att spela också under embryonalperioden och för utveckling av cancer (Massagué 2008, Heldin *et al.*, 1997). *Smad7* var en av de första generna som kunde påvisas vara en så kallad direkt target gene för TGFβ-Smad-signalvägen (Heldin *et al.*, 1997) och har visat sig kunna inhibera fortsatt TGFβ-signalering då protein Smad7 genom att binda till TbRI , förhindrar fosforylering och aktivering av Smad2/Smad3. Den C-terminala delen av Smad7 är väl konserverad med den C-terminala delen av Smad2/Smad3 förutom att Smad7 saknar det SXS-motiv som finns i Smad2/Smad3. SXS-motivet i Smad2/Smad3 fosforyleras direkt av TbRI och detta transformerar dem till aktiva transkriptionsfaktorer. N-terminalen i Smad2/3 innehåller en DNA-bindande domän och den är bara delvis konserverad i Smad7 (Heldin *et al.*, 1997).

Vi har tidigare visat att Smad7 också kan vara lokaliserad till cellkärnan (Itoh, Landström *et al.*, 1998) och att *c-Jun* som är en transkriptionsfaktor styr prostatacancercellers förmåga till invasivitet som svar på TGFβ-stimulering (Thakur *et al.*, 2014). Utifrån det fyndet har vi undersökt möjligheten att Smad7 skulle kunna fungera som en transkriptionsfaktor. Genom att undersöka vilka genuttryck som Smad7 i humana cancerceller styr, så fann vi att genuttrycket av *c-Jun* och histone deacetylase 6 (*HDAC6*) var beroende av Smad7 (Thakur *et al.*, 2020). Vi kunde också visa med hjälp av en chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay att några specifika aminosyror i den N-terminala delen av Smad7 band till specifika genregulatoriska domäner i c-Jun och HDAC6 även när Smad2/Smad3-uttrycket i cellerna

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

var avstängt mha siRNA. Dessutom fann vi att Smad7 verkar binda till dessa specifika domäner i DNA först och sedan rekrytera Smad2/Smad3, om de finns närvarande, till dessa genregulatoriska platser på DNA't. Därigenom har vi funnit att Smad7 spelar en aktiv roll för gentranskription som styrs av TGFβ och påvisat en tidigare inte känd funktion för Smad7. TGFβ och Smad7 styr också prostatacancercellers förmåga till migration och invasion, vilket bidrar till vår förståelse hur TGFβ kan göra prostatacancerceller invasiva och metastaserande. När vi undersökte sambandet mellan Smad7, c-Jun och HDAC6 i kliniska material från män med prostatacancer fann vi att de i hög grad korrelerade till varandra och dålig prognos för dessa män (Thakur *et al*, 2020). Vi har tidigare rapporterat att c-Jun, en medlem av AP-1-familjen av transkriptionsfaktorer som aktiveras av TGFβ och är betydelsefull för att reglera invasivitet av prostatacancerceller (Thakur *et al*., 2014). Vi har tidigare rapporterat att TGFβ kan aktivera ett ubiquitinligase; tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6 (TRAF6) i prostatacancerceller, och att TRAF6 behövs för att aktivera p38 MAPK som reglerar apoptos och transdifferentiering av epitelceller via p38 MAPK och c-Jun som leder till tumörprogression (Sorrentino *et al*., 2008). I denna pathway fungerar Smad7 som ett adaptor protein som faciliterar aktivering av p38 MAPK och c-Jun (Edlund *et al*., 2003, Sorrentino *et al*., 2008, Thakur *et al*., 2014). Våra tidigare fynd om att det är den subcellulära funktionen av Smad7 bestämmer vilka effekter som uppnås i cellen; i cytoplasman i komplex med TbRI där Smad7 fungerar som ett adaptorprotein för att facilitera aktivering av p38 MAPK (Sorrentino *et al*., 2008, Mu *et al*., 2012) och vår senaste publikation, i vilken vi beskriver att Smad7 i cellkärnan kan fungera som en transkriptionsfaktor för att driva uttrycket av c-Jun och HDAC6 i aggressiv och metastaserande prostatacancer.

HDAC6 är en unik isoform av HDAC-familjen, som är överuttryckt i några olika former av cancer, som blåscancer, malignt melanom, lungcancer och prostatacancer (Li *et al*., 2018, Thakur *et al*., 2020). Eftersom HDAC6 reglerar proliferation, invasion och metastasering har ett flertal isoformspecifika inhibitorer utvecklats och effekterna av dessa analyseras nu i kliniska prövningar (för ytterligare referenser se Thakur *et al*., 2020).

Vårt fynd att Smad7 också kan fungera som en transkriptionsfaktor för att reglera uttrycket av *c-Jun* och HDAC6 som i sin tur kan reglera TGFβ-inducerad migration och invasivitet av prostatacancerceller, beskriver en ny och tidigare okänd funktion för Smad7. Eftersom HDAC6-inhibitorer nu testas i ett flertal olika solida tumörformer kan vårt fynd komma till nytta i en framtida precisionsbaserad medicinering för män med avancerad prostatacancer.

Fotnot, competing interests: Maréne Landström har grundat MetaCurUm BioTech AB för att kunna hålla patent som är förutsättningen för att i framtiden kunna utveckla nya behandlingsstrategier för aggressiv och metastaserande prostatacancer, och andra cancerformer som är beroende av en onkogen TGFβ-signaleringskedja som har identifierats i hennes forskning tillsammans med hennes samarbetspartners och medarbetare i forskningsgruppen.

REFERENSER:

https://www.cancerfonden.se/om-cancer/statistik?gclid=Cj0KCQjwlvT8BRDeARIsAACRFiUOCVzoep6vTZJPXCV4r5nUh1taTWebnMawdiIeW6_y9XOuY3Lj4NoaAgVuEALw_wcB

de Bono J.S., Guo C., Gurel B., De Marzo A. M., Sfanos K. S., Mani R.S., Gil J., Charles G. Drake C.G., Alimonti A. Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. Nature Reviews Cancer Volume 20 | August 2020 | p.455

Edlund S, Bu S, Schuster N, Aspenström P, Heldin N-E, ten Dijke P, Heldin C-H, Landström M. TGF-β1-induced apoptosis of prostate cancer cells involves Smad7-dependent activation of p38 by TAK1 and MKK3. Mol. Biol., of the Cell 14:529-544, 2003.

Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer 136, E359–E386 (2015)

Hammarsten J, Damber J-E, Haghsheno M. A., Mellström D and Peeker R. A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. Nature Reviews Urology, Volume 15 | May 2018 | p. 321

Heldin, C.H., Miyazono, K., and ten Dijke, P. (1997). TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. Nature 390, 465–471.

Itoh S*, Landström M*, Itoh F, Heldin N-E, Hermansson A, Heldin C-H, ten Dijke P. Transforming growth factor TGF-ß1 induced nuclear export of Smad7. J. Biol., Chem. 273:29195-29201, 1998. *joints first authors.

Li, T., Zhang, C., Hassan, S., Liu, X., Song, F., Chen, K., Zhang, W., and Yang, J. (2018). Histone deacetylase 6 in cancer. J. Hematol. Oncol. 11, 111.

Massagué, J. (2008). TGFbeta in cancer. Cell 134, p 215–230.

Mu Y, Kumar SK, Landström M. Non-Smad signaling pathways. Cell and Tissue Research. 2012 347(1):11-20.

Sorrentino, A., Thakur, N., Grimsby, S., Marcusson, A., von Bulow, V., Schuster, N., Zhang, S., Heldin, C.H., and Landstrom, M. (2008). The type I TGF-beta receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor kinase-independent manner. Nat. Cell Biol. 10, 1199–1207.

Thakur N, Gudey S.K., Marcusson A, Fu J.Y., Bergh A, Heldin C-H., Landström M. TGFb-induced invasion of prostate cancer cells is promoted by c-Jun-dependent transcriptional activation of Snail1. Cell Cycle 13:15, 1-15, 2014.

Thakur N, Hamidi A, Song J, Itoh S, Bergh A, Heldin* C-H, Landström* M. Smad7 enhances TGFb-induced transcription of c-Jun and HDAC6 promoting invasion of prostate cancer cells. iScience; Sep 3;23(9):101470. doi: 10.1016/j.isci.2020.101470. *Equal contribution as last author.

MARÉNE LANDSTRÖM, ÖVERLÄKARE OCH PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOVETENSKAP VID UMEÅ UNIVERSITET, MARENE.LANDSTROM@UMU.SE

NU GODKÄND

BRAFTOVI (enkorafenib) + cetuximab

Den första och enda behandlingen som godkänts specifikt för vuxna patienter med *BRAF*^{V600E}-muterad mCRC, som tidigare har fått systemisk terapi[1,2]

FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD

I EN FAS-3 PRÖVNING PÅ *BRAF*^{V600E}-MUTERAD mCRC

Referenser:
1. Produktresumé https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_sv.pdf; **2.** Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422

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

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

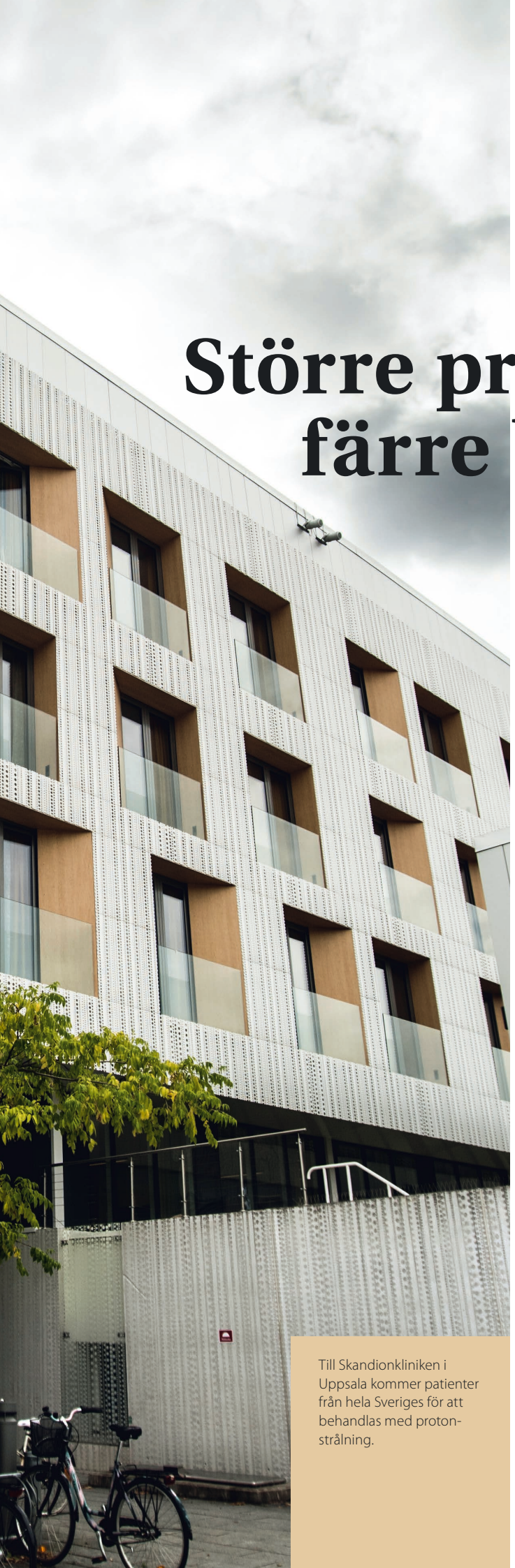
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** - enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation; - i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. 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. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumé för BRAFTOVI. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**: Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska därför undvikas. Samtidig administrering av substanser som är CYP3A4-substrat ska ske med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns avsnitt 4.5 i produktresumén. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2020-06-03. 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.

SE/BRAF/08/20/0008 Augusti 2020

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Pierre-Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108, plan 9 | 115 26 Stockholm | Sweden

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)



Till Skandionkliniken i Uppsala kommer patienter från hela Sveriges för att behandlas med protonstrålning.

Större precision och färre biverkningar

– men bara en klinik i Sverige arbetar med protonstrålning

Tekniken är dyrare men precisionen är större och biverkningarna färre. Trots det är behandling med protonstrålning betydligt mindre vanlig i Sverige än traditionell fotonstrålning. Onkologi i Sverige har besökt Skandionkliniken i Uppsala, den enda klinik i Sverige som arbetar med protonstrålning, en metod som främst används vid behandling av barn och ungdomar med olika former av hjärncancer eller andra tumörsjukdomar. Sedan 2015 kommer patienter från hela Sverige – och även från utlandet – till den ljusa, supermoderna byggnaden nära Akademiska sjukhuset mitt i Uppsala för att få unik strålbehandling.

Skandionkliniken, som med sin nordiska design ger ett lugnt och elegant intryck redan i receptionen, drivs av de sju regioner i landet där det finns ett universitetssjukhus. Och det är det lokala sjukhuset som avgör vilken typ av strålbehandling patienten ska få, om hon eller han ska remitteras till Skandionkliniken eller få klassisk behandling i hemmaregionen. Eftersom strålbehandlingen ofta tar mellan fem och sex veckor med dagliga strålningar erbjuds långväga patienter boende på Hotell von Kraemer som ligger i samma byggnad och har ett 80-tal rum.

Efter att ha fått en pratstund med den vänliga undersköterskan Marie Glaser som idag arbetar i receptionen och som sätter en ära i att ge alla patienter och anhöriga ett varmt och professionellt välkomnande, beundrar vi den japaninspirerande innergården där man kan ta igen sig mellan behandlingarna. Man förstår hur viktigt det är att en plats där sjuka människor och oroliga anhöriga ska tillbringa lång tid är utformad på ett sätt som skapar lugn.

Skandionkliniken, som blev klar 2015 och har ett 50-tal anställda, är Nordens första – och fortfarande Sveriges enda – protonstrålningsklinik. Metoden är inte ny, de första behandlingarna utfördes redan 1957, vid Gustaf Werners institut, senare kallat The Svedberg-laboratoriet.

– Man har pratat om protonstrålning sedan 1940-talet. Det var bara Berkeley i USA som var före Uppsala med att testa tekniken, berättar Alexander Dasu, som är chefsfysiker på kliniken.

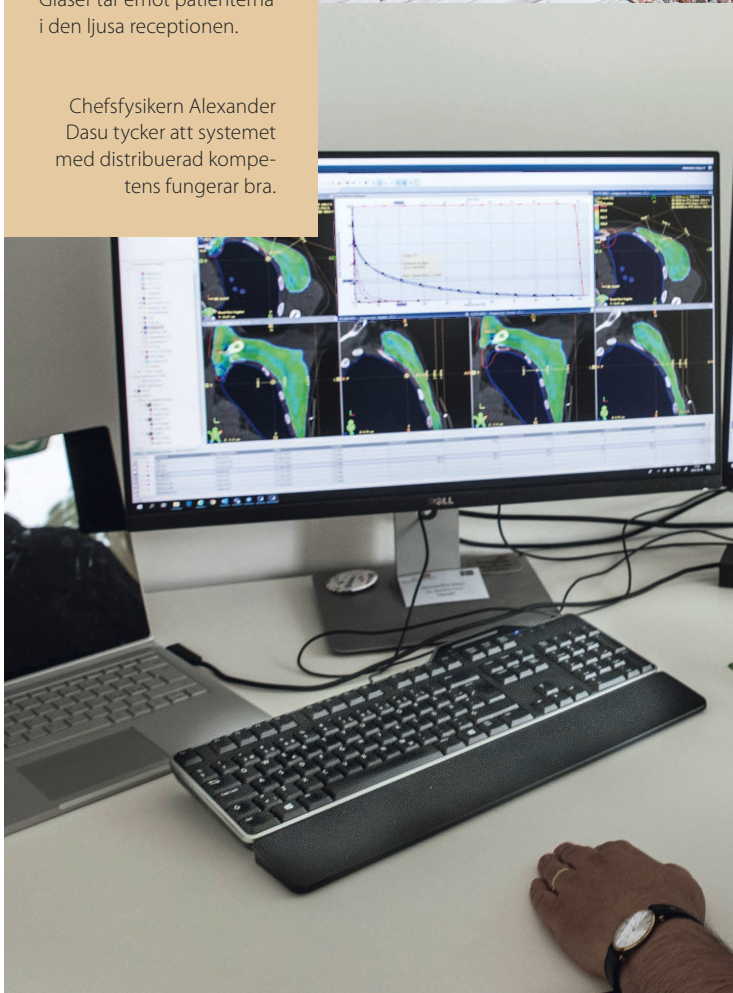
LÄMPLIGT FÖR BARN OCH UNGA

– Jämfört med fotonstrålning är detta en dyrare teknik som också är väldigt specialiserad. Den skonar omkringliggande vävnad och ger mindre långvariga biverkningar och därför är den särskilt lämpad för barn och ungdomar. Vi behandlar omkring 300 patienter från hela landet varje år, drygt fem procent av dem är under 18 år och har maligna eller benigna hjärntumörer.

– Vårt arbetsflöde är uppdelat mellan universitetssjukhusen och oss, bedömningarna om vilka som ska få proton-

Den japanskt inspirerade trädgården fungerar som ett mediativt andningshål mellan behandlingarna.

Undersköterskan Marie Glaser tar emot patienterna i den ljusa receptionen.



Chefsfysikern Alexander Dasu tycker att systemet med distribuerad kompetens fungerar bra.

strålning görs på våra gemensamma tvärprofessionella nationella videoronder två gånger i veckan. Man satsar mycket på protonstrålbehandling internationellt, fortsätter Alexander Dasu och tillägger att ungefär hälften av alla cancerpatienter idag behandlas med strålning.

– Man måste göra noga överväganden från fall till fall innan man väljer foton- eller proton-strålning. Våra diskussioner med andra strålspecialister medför att kompetensen höjs i hela landet eftersom vi lär av varandra. Vi har även ett system med rotationsfysiker och rotationsläkare från hela landet som kommer hit och arbetar i perioder.

Verksamheten bygger på principen distribuerad kompetens som innebär att all behandling sker i samråd med det sjukhus som patienten hör till.

– Varje patient får en genomgång av landets samlade strålexpertis före val av behandling. Samarbetet och vårdkedjan fungerar bra, vi har inga väntelistor.

Så vad är protonstrålning och på vilket sätt skiljer den sig från traditionell fotonstrålning?

Protoner är positivt laddade vätejoner som i en accelerator, en så kallad cyklotron, får en hög energi. I cyklotronen drivs protoner upp till 60 procent av ljusets hastighet. När

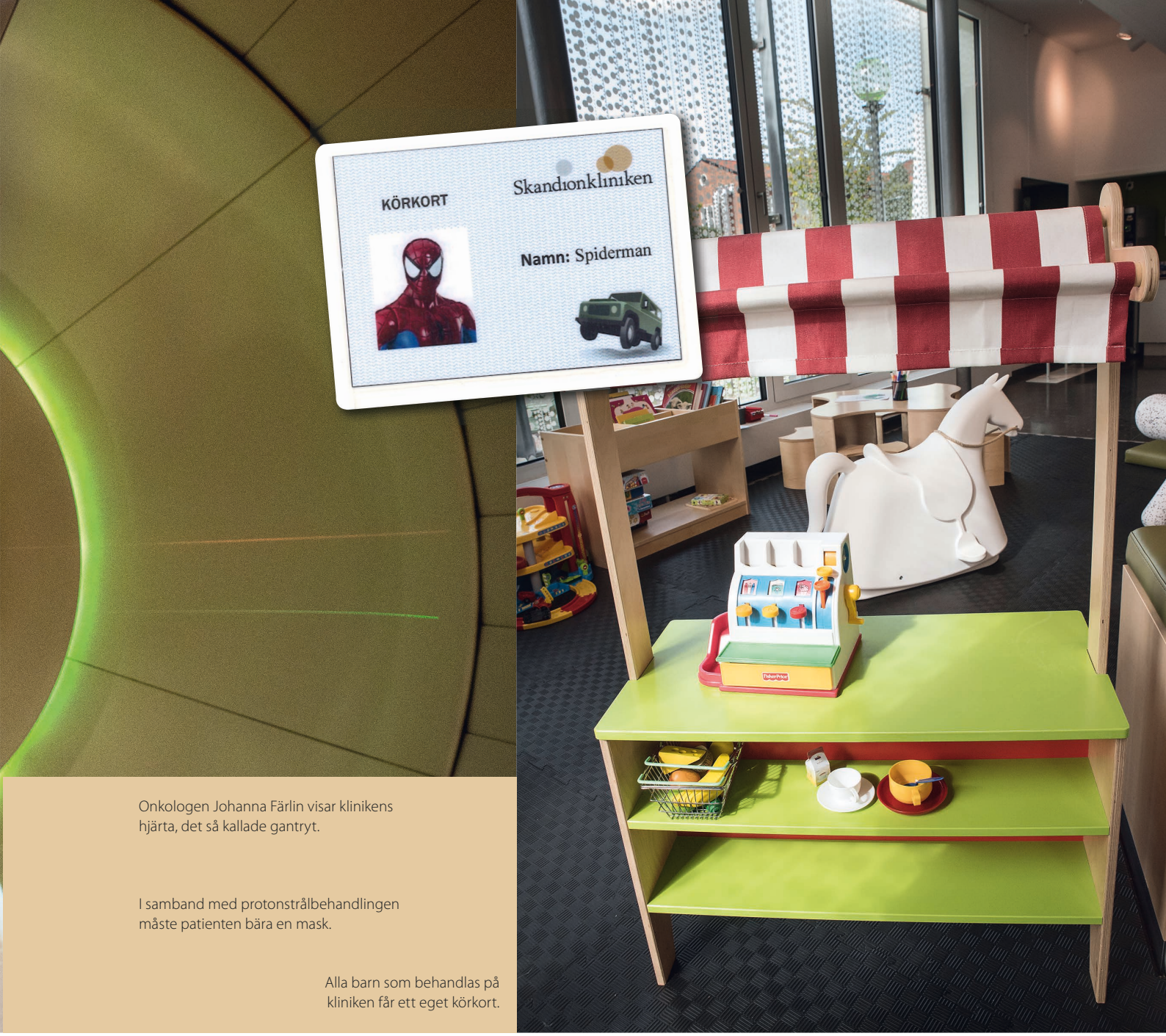
FOTO: MELKER DAHLSTRAND

en patient ska behandlas riktas protonerna med stor precision mot tumören. Behandlingen går ut på att skada tumörcellernas arvsmassa (DNA) så att de inte kan fortsätta att dela sig. En protonstråle går att styra mer precist än traditionell strålning, som ofta påverkar även friska, närliggande organ.

”EXTRA SPÄNNANDE OMRÅDE”

Onkologen Johanna Färlin började på Skandionkliniken för två år sedan. Det som lockade var möjligheten att få utvecklas inom strålbehandling.

– Jag arbetade med strålning på regionsjukhuset i Gävle och kände att jag ville komma vidare. Protonteknik är ett mycket smalt men extra spännande område och här på Skandion utbildas man hela tiden. Jag brinner mycket för head-neckpatienter, en grupp som kan få svåra biverkningar. Jag ser en möjlighet i att kunna behandla dem med protonstrålning som förhoppningsvis kan leda till lindrigare bi-



Onkologen Johanna Färlin visar klinikens hjärta, det så kallade gantryt.

I samband med protonstrålbehandlingen måste patienten bära en mask.

Alla barn som behandlas på kliniken får ett eget körkort.

verkningar. Det pågår forskning i samarbete med universitetsklinikerna och ambitionen är att starta flera olika studier för att stärka evidensen för protonbehandling, berättar Johanna Färlin som också uppskattar att man arbetar på ett annat, lugnare sätt på Skandion.

– Man har mer tid för varje patient, det är mindre stressigt, säger hon medan hon längs ytterst färgglada korridorer med många skarpa kontraster tar oss in till själva hjärtat i kliniken – gantryt – som det högteknologiska behandlingsrummet heter.

Idén är bland annat att de chockstarka färgerna ska distrahera tankarna och därigenom motverka eventuell ängslighet inför behandlingen.

Det finns två gantries på kliniken och ett tredje kan eventuellt öppnas i framtiden.

Hit kommer patienterna för att få sina dagliga strålningar som tar mellan 20 minuter och en timme. Det finns speciella barnrum med pedagogiska leksaker intill, allt med ambitionen att göra den långa behandlingsperioden (fem till sju veckor) uthärdlig för både patienterna och deras anhöriga.

Vi får en pratstund med vårdenhetschefen Maria Furberg som har varit med redan från klinikens planeringsstadium.

– Jag har arbetat som sjuksköterska i 40 år på bland annat Akademiska sjukhuset och Radiumhemmet. Mitt uppdrag här var att bygga upp en helt ny klinik från grunden, med särskilt fokus på en god och annorlunda omvårdnad. Här ska varje patient bli sedd, redan vid mottagandet i receptionen, säger hon och tillägger att man efter fem års verksamhet fortfarande är i en utvecklingsfas.

– Jag leder en grupp med 20 sjuksköterskor och två undersköterskor, alla här måste ha specialistkompetens och därför erbjuder vi en tvåårig kompetensutveckling.

BYGGER LÅNGA RELATIONER

Maria Furberg har ett stort kontaktnät och en av dem hon

byggosnick.se
mella el
DIONE
JOHANNA

lockade till Skandion är sjuksköterskan Kristin Kunni som har arbetat på samma arbetsplatser som hon själv.

– Jag har varit här i två år nu och uppskattar verkligen atmosfären på kliniken. Beslutsvägarna är korta och man känner att man kan påverka arbetsvillkoren. Vi arbetar till exempel bara 36 timmar per vecka. Att arbeta med sjuka barn är emotionellt påfrestande och vi bygger ju långa omvårdnadsrelationer med familjerna. Det är så viktigt att skapa trygghet för att motverka den oro som kan komma när som helst under behandlingsperioden, säger Kristin Kunni och berättar om en aktuell doktorsavhandling av Ulrica Langegård i Göteborg.

Avhandlingen bygger på fyra studier som har tagits fram inom vårdforskningsgruppen ProtonCare. Allt material består av patientrapporterade data och resultatet visar att de intervjuade patienterna upplevde tiden på Skandionkliniken som positiv trots hemlängtan och ibland besvärliga biverkningar.

Pedagogiken är viktig på Skandion. Johanna Färlin brukar visa barnen hur behandlingen ska gå till med hjälp av en docka.

Sjuksköterskan Kristin Kunni och vårdenhetschefen Maria Furberg uppskattar det annorlunda arbetssättet på kliniken.

Under den långa behandlingsperioden bor många patienter på snyggt designade Hotell von Kraemer som ligger i samma byggnad.

Före detta verksamhetschefen Kjell Bergfeldt hoppas på en nationell satsning för att stärka kompetensförsörjningen inom strålbehandling.

På vägen till lunchrummet får vi en titt på ett av de sobert möblerade hotellrummen där patienterna måste tillbringa så lång tid. Många försöker se den ofrivilliga vistelsen som en extra lång semesterperiod och passar på att ägna sig åt olika aktiviteter mellan behandlingsomgångarna.

Den avgående verksamhetschefen Kjell Bergfeldt, specialist inom gynekologisk cancer, kom till Skandion från RCC Stockholm/Gotland i mars 2018.

– Det var tack vare professionen, som såg ett framtida behov av denna typ av strålbehandling, som den här kliniken skapades i samarbete med sju regioner. Det fanns en

Dina patienter är unika

Vi erbjuder verktyg för individanpassad diagnostik!

iCellate är din samarbetspartner inom området liquid biopsy!

Cancervården är på väg in i ett paradigm-skifte. iCellate möjliggör en individanpassad vård för patienter baserat på deras genetiska profil.

Vill du få tillgång till morgondagens diagnostiska verktyg?

Kontakta oss på **hello@icellate.se**

iCellate®
CANCER GENOMICS

Sedan början av oktober är Hillevi Rylander verksamhetschef på Skandionkliniken. Hon kommer att satsa på ökad information om protonstrålning.

viss tröghet i början, det blev inte det flöde av cancerpatienter som vi hade räknat med, säger han och tillägger att man hade planerat för cirka tusen patienter per år.

– Att det istället blivit runt 300 har många orsaker, bland annat kompetensbrist. Det finns för få strålonkologer i Sverige och det bedrivs för få forskningsstudier. Vi vill kunna visa på fördelarna med protonstrålning och befinner oss fortfarande i en uppbyggnadsfas. Men med tanke på att omkring hälften av alla cancerpatienter får strålbehandling krävs det en nationell satsning för att säkra kompetensförsörjningen inom svensk strålbehandling, säger Kjell Bergfeldt som har skrivit en rapport om läget och nu efter avslutad tjänst som verksamhetschef kommer att arbeta med ett nationellt uppdrag som syftar till att förbättra kompetensförsörjningen och forskningen inom området.

BEHÖVER INFORMERA MER

Den nya verksamhetschefen Hillevi Rylander, som tillträdde den 5 oktober, kommer närmast från Jubileumskliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset där hon bland annat arbetat med strålbehandling av tumörer i bröstkorgen.

Hon har inte haft några som helst problem med att bli varm i kläderna på Skandion.

– Nej, jag har varit med från början och är väldigt varm i kläderna. Jag deltog i planeringen av kliniken och har även varit rotationsläkare här. Så jag har fått en privilegierad start.

Hon säger sig vara helt entusiastisk över protonstrålning och är enig med Kjell Bergfeldt om att något måste göras för att få fler onkologer att vilja arbeta inom området.

– Strålning är en hörnsten i cancerbehandling och protonstrålning är ett viktigt vapen i behandlingsarsenalen. Vi har länge frågat oss varför så få unga onkologer är intresserade av att satsa på strålbehandling. Kunskapen om värdet med protonstrålning finns på klinikerna men den måste omsättas i klinisk praxis. Vi vet att det finns patienter som vi kan hjälpa så vi måste bli mer aktiva när det gäller att informera om protonstrålning.

– Ett sätt kan vara att satsa på omvänd rotation, att inte bara låta läkare utifrån komma hit och arbeta utan att vi från Skandion aktivt själva roterar ut till våra ägare i landet för att visa vad vi kan göra för just deras patienter. Det skulle bli en gynnsam korsbefruktning och kanske leda till en jämnare fördelning av patientflödet från regionerna. Jag tror verkligen på konceptet distribuerad kompetens, vi borde göra det mer känt i landet.

Hon har också planer på att starta årliga träffar med samtliga regioner.

– Det finns ett stort värde i att prata med varandra i verkligheten, inte bara via videolänkar.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST, MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: **BOSSE JOHANSSON**

Ljust, modernt och lekfullt är några nyckelord bakom designen av Skandionkliniken i Uppsala som invigdes 2015.

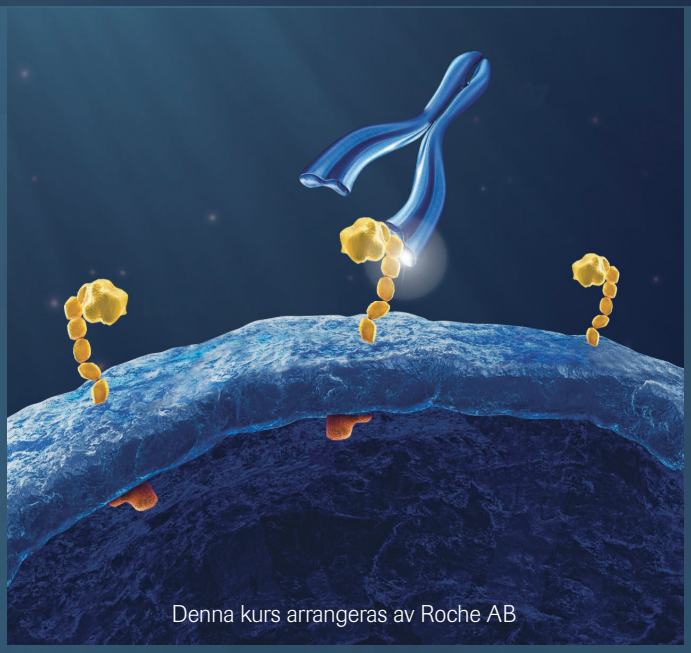
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 10 – 12 mars 2021

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

M-SE-00000376 juni 2020

Kursansvariga och föreläsare

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

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

Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Onsdag 10 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 10.40	Introduktion lymfom
10.40 – 11.40	Hur behandlas DLBCL
11.40 – 12.10	Hur behandlas FL
12.10 – 12.40	Hur behandlas MZL
12.40 – 13.40	Lunch
13.40 – 14.40	Hur behandlas MCL
14.40 – 15.10	Hur behandlas KLL
15.10 – 15.40	Kaffe
15.40 – 16.40	Hur behandlas KLL
16.40 - 17.40	Hur behandlas Hodgkinlymfom
	Middag

Torsdag 11 mars

09.00 – 10.00	Molekylär lymfompatologi
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 11.45	Molekylär lymfompatologi forts
11.45 - 12.45	Basal lymfomimmunologi
12.45 - 13.45	Lunch
13.45 - 14.45	Epigenetik
14.45 - 15.15	B-cellsreceptorn – genetik
15.15 - 15.45	Kaffe
15.45 - 17.30	BTK-hämmare
17.30 - 18.00	PI3K-hämmare
	Middag

Fredag 12 mars

08.30 – 09.30	BCL2 hämmare. Andra målriktade behandlingar
09.30 – 10.15	Immun-checkpointhämmare
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 11.30	CAR-T-celler
11.30 - 12.00	Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna
12.00 - 13.00	Lunch och avfärd

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

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

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20200071

Inbjudan är skickad till Hälso- och sjukvårdspersonal
med intresse för onkologi

Webinar
17 dec 2020
Kl 17.00–18.00

Webbsänd kostnadsfri föreläsning

The Role of CDK 4/6 Inhibitors in the Management of Advanced ER+/HER2- Breast Cancer

En föreläsning av Professor Richard Finn,
David Geffen School of Medicine at UCLA, USA

Richard Finn är professor vid Divisionen för Hematologi/Onkologi vid David Geffen School of Medicine vid UCLA i Kalifornien. Professor Finn är en ledande expert inom bröstcancer och med betydande erfarenhet av att både leda och delta i ett flertal större internationella kliniska prövningar.

Torsdagen den 17 december, kl. 17.00–18.00

ANMÄLAN:
Använd länken **https://www.pfi.sr/4S3** eller scanna QR-koden.*
När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.
Dagen innan webinariet får du en länk via mail, som du använder för att se föreläsningen.**
Frågor om föreläsningen eller om du har förslag på teman mejla: kristina.welinder@pfizer.com

** Enligt överenskommelse mellan SKL och LIF ska anmälan vara godkänd av huvudman. Observera att du är själv ansvarig för att ha inhämtat huvudmannens godkännande för deltagande.
** Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

PP-IBR-SWE-0411, Nov 2020

Pfizer Onkologi

Breakthroughs that change patients' lives

Har du missat höstens webinarer så kan du ta del av dem på ▶ pfizerplay.se/onkologi

PP-ONC-SWE-0533, Nov-2020

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

Breakthroughs that change patients' lives

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 fått endokrin behandling jämfört med placebo plus fulvestrant[1,3]

Om du önskar ta del av den senaste informationen om Verzenios, få inbjudningar till webbinar samt motta nyhetsbrev från Lilly Onkologi, skanna QR-koden eller besök www.lillypassport.se för att registrera din epostadress.

*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 Directions. 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-0108 10/2020
Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.
© 2020 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

Patienten kan injicera själv[1]

Just nu är det extra klokt att stanna hemma.

Just nu, och ett tag till fram över, är det tyvärr ingen bra idé att mötas eller träffas i större grupper.

Alla injektioner som patienten själv kan utföra (eller med hjälp av närstående) i hemmet har därför fler fördelar än vanligt.

Somatuline® Autogel®, som har indikation för behandling av olika neuroendokrina tumörer, ger patienten en möjlighet att självmedicinera eftersom injektionen ges subkutant.[1,6]

Den förfyllda sprutan skapar goda förutsättningar för en bra kontroll över behandlingen.

Faktum är att den okomplicerade injektionen kan frigöra tid för både patient och vårdpersonal jämfört med sprutan som används vid annan långverkande somatostatinanalog.[1-8]

Dessutom föredrar sjuksköterskor vår spruta framför sprutan som används vid annan långverkande somatostatinanalog.[8]

Så egentligen, **Somatuline® Autogel®** är en lösning som fungerar oavsett om patienten sköter sin behandling själv eller tar hjälp av vården.

Livet väntar inte.
Så varför krångla till det?

Somatuline® autogel®
lanreotide

Referenser: 1. Från produktresumé: Somatuline® Autogel® skall injiceras av sjukvårdspersonal i den övre yttre kvadranten av skinkan (djupsubkutan injektion) eller i det övre yttre låret. Till patienter som får en konstant dos av Somatuline® Autogel® kan produkten efter lämplig träning, ges antingen av patienten själv eller av en tränad person. Vid självinjektion ska injektionen ges i det övre yttre låret. Det är upp till sjukvårdspersonalen att bestämma om patienten själv eller en tränad person ska administrera produkten. **2.** Adelman DT et al. Adv Ther. 2019;36:3409–23. **3.** Adelman DT et al. Med Devices 2012;5:103–9. **4.** Salvatori R et al. Pituitary 2010;13(2):115–22. **5.** Ström et al. Patient Preference and Adherence 2019:13 1799–1807. **6.** Somatuline® Autogel® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Produktresumé 2020-02-28. **7.** Sandostatin® LAR® pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, Produktresumé 2019-04-16. **8.** Adelman et al. Adv Ther (2020) 37:1608–1619. (Deltagande sjuksköterskor hade över 2 års erfarenhet av att injicera Somatuline® Autogel® eller Octreotide LAR för behandling av akromegali och/eller NET. I studien föredrog 97,8 % Somatuline® Autogel® sprutan före den befintliga octreotide LAR-sprutan – över alla 9 undersökta egenskaper. De främsta skälen var att sprutan inte kloggar igen och snabb administrering (=tid från förberedelse till injektion).

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. Det har förekommit rapporter om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla på lämpligt sätt. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC februari 2020). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000189-AUG-2020