

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

BRÖSTCANCER OCH FERTILITET:

Ingen ökad risk för återfall
efter hormonstimulering

3D-diagnostiken

nu redo för kliniknytt

SÅ SKYDDAS BLODSTAMCELLER

REPORTAGE:

**Så arbetar
det palliativa
teamet i Gävle**

Human Protein Atlas

– ett gigantiskt projekt

STORTRIVS PÅ RYHOV

– en klinik utan stress och i balans

Vectibix®

panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.



BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC*

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

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

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

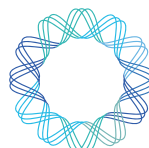
- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande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

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

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

*metastaserande kolorektalcancer

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



BIOTECHNOLOGY
BY **AMGEN®**



Från proteinatlas till palliativ vård

2018 års andra utgåva av *Onkologi i Sverige* är här!

På omslaget den här gången möter du sjuksköterskorna Ida Lalander och Therese Norberg som stortrivs på den supermoderna strålbehandlingsenheten vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping. Här står onkologikliniken som värd för årets Onkologidagar nu i mars och det är en klinik som har ovanligt mycket att vara stolt över – ingen personalbrist och en ekonomi i balans. Det enda som kanske saknas är lite ytterligare lokalyta. Följ med till välskötta Ryhov på sidan 24!

Som vanligt är det stor bredd på artiklarna i *Onkologi i Sverige* – från kartläggningen av människans proteiner till palliativ vård i glesbygd. På sidorna 14-23 redogör professor Fredrik Pontén för det gigantiska projektet Human Protein Atlas som blivit en av världens mest använda biomedicinska kunskapsbaser.

Vi har även följt med det palliativa teamet i Gävle under en arbetsdag. Här handlar det om att skapa trygghet med målet att patienterna ska ha en bra sista tid i livet. Möt läkaren Stefan Bergström, sjuksköterskan Gunnel Wretblad och några av deras patienter i text och bild på sidorna 66-74.

Årets andra utgåva bjuder också på ett fylligt lymfominriktat referat från ASH, som enligt docent Daniel Molin är "världens bästa lymfommöte". Läs mer på sidan 42!

Bröstcancer och fertilitet är det intressanta ämnet på sidan 56. Det är Kenny Rodriguez-Wallberg vid Karolinska Institutet som redogör för en studie som ger lugnande besked – kvinnor som fick hormonstimulering som fertilitetsbevarande behandling drabbades inte av återfall i bröstcancer oftare än kvinnor som inte fick denna behandling.

Intresserad av 3D-diagnostik i klinisk användning? Missa inte Per Uhléns artikel på sidan 34 – och hur HLF-genen reglerar blodstamceller kan du läsa mer om på sidan 82.

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 berikande och kunskapspäckad läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Johanna Svensson

redaktionsråd



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet,
Karolinska Universitets-
sjukhuset



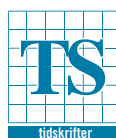
Michael Bergqvist
Adjungerad Professor,
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



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 8600 exemplar

NY INDIKATION FÖR **ZYTIGA®** (abirateronacetat) – behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT)*¹

ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES^{1,2}

Nu, med ZYTIGA®** för nydiagnostiserad mHSPC, kan du avsevärt förlänga överlevnaden och fördröja sjukdomsprogression^{1,2}

ZYTIGA®** VID mHSPC GER^{1,2}:

38 % minskad risk för dödsfall jämfört med endast ADT
 (HR 0,62; 95 % KI 0,51-0,76; P<0,001)*

18,2 månaders fördröjning till radiografisk progression (>2x) jämfört med endast ADT
 (33 månader jämfört med 14,8 månader; HR 0,47; 95 % KI 0,39-0,55; P<0,001)

25,8 månaders fördröjning till PSA-progression (>4x) jämfört med endast ADT
 (33,2 månader jämfört med 7,4 månader; HR 0,30; 95 % KI 0,26-0,35; P<0,001)

*Nydiagnostiserad metastaserad hormonkänslig prostatacancer ** plus prednison och androgen deprivationsterapi (ADT) *genomsnittlig total överlevnad uppnåddes inte för ABIRATERON + ADT + PREDNISON

ZYTIGA® (abirateronacetat)

Tablett: ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter, avsett för oralt bruk. Violetta, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "AA" på ena sidan och "500" på andra sidan. Varje tablett innehåller 500 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. **ATC-kod:** L02BX03. ZYTIGA är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och är under förmånsutredning för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer. **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 Vid mHSPC används ZYTIGA med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen. Vid mCRPC används ZYTIGA med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen. **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av produktresumé 2017-11. 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, Nov 2017, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.



14

34



66



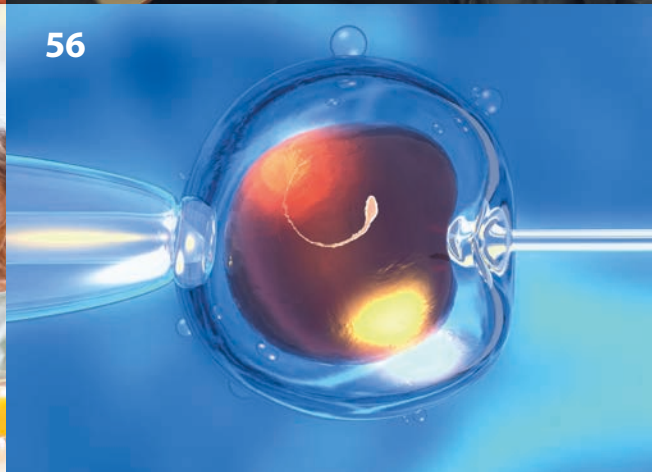
76



50



56



Bröstcancer och fertilitet

Lugnande studiebesked
om hormonstimulering 56
Kenny A. Rodriguez-Wallberg

Diagnostik

Nu kan 3D-diagnostik
göra stor klinisk nytta 34
Per Uhlén, Ayako Miyakawa

RCC i samverkan

Fullt fokus i norr på
bäckenrehabilitering 50
Anette Lundqvist, Åsa Sandström

Biomedicinska kunskapsbaser

Human Protein Atlas
– ett gigantiskt projekt 14
Fredrik Pontén

Blodstamceller

Så kan HLF-genen ge
värdefull information 82
Mattias Magnusson, Karolina Komorowska

Utbildning

Liten Myelomskola 88
Livskraft 89
Molekylär onkologi 90

Palliativ vård

Följ med teamet
som skapar trygghet 66
Helene Wallskär

Hematologi

"ASH världens bästa
möte om lymfom" 42
Daniel Molin

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Lymfödem

Rätt behandling
ökar livskvaliteten 76
Pia Klernäs

Kliniken i fokus

Bara lokaler som
saknas på Ryhov 24
Evelyn Pesikan

Notiser 8



Vid mCRPC

Förläng överlevnad¹

Överkom resistens efter behandling med docetaxel^{1,2}


JEVTANA[®]
(cabazitaxel)

Referenser: 1. Produktresumé Jevtana, 2. Azarenko O et al. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2092-2103.

JEVTANA[®] (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. Indikation: Jevtana i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. Dosering: Den rekommenderade dosen av Jevtana är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. Styrkor och förpackningar: Jevtana 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2018-01-22. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com

SANOFI GENZYME 

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm | www.sanofi.se

Data om larotrectinib publiceras i New England Journal of Medicine

Nya data om larotrectinib har publicerats i New England Journal of Medicine. Resultaten visar en tydlig och långverkande effekt vid TRK fusionspositiv cancer oavsett tumörtyp och ålder på patienten. Responsraten (ORR) var 75 procent.

Bayer och Loxo Oncology meddelar att data om larotrectinib publicerats i New England Journal of Medicine (NEJM). Resultaten avser behandling av yngre och äldre patienter vars tumörer bär på en förändring i genen som kodar för Neurotrophic Tropomyosine Receptor Kinase (NTRK). Dessa genetiska förändringar, så kallade fusionsgener, förekommer i många olika slags tumörer och medför en okontrollerad Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) signalering och tumörtillväxt.

Larotrectinib har utvecklats för att angripa TRK direkt och stänga av signalvägen som gör att cancer med TRK fusionsgener växer. De data som nu publicerats inkluderar ytterligare tre månaders uppföljning av de patientdata som presenterades vid ASCO 2017.

Larotrectinib uppvisade tydlig och långvarig antitumoral aktivitet i TRK fusionspositiv cancer oavsett patienternas ålder eller tumörens ursprung.

Responsraten var 75 procent i TRK fusionspositiv cancer för vuxna och barn vid central granskning, 80 procent vid provarnas granskning.

86 procent av patienterna stod kvar på behandling med larotrectinib eller hade genomgått kirurgi i kurativt syfte.

– Resultaten som presenteras i NEJM visar på stora möjligheter att använda larotrectinib till patienter med TRK fusionspositiv cancer. Det här talar för testning av TRK fusioner hos patienter, oavsett ålder, som har avancerad cancer, säger Per Sandström, medicinsk chef för onkologi på Bayer.

Bayer och Loxo Oncology samarbetar i utvecklingen av larotrectinib för att behandla vuxna och yngre patienter med TRK fusionspositiv cancer. Bayer planerar att ansöka om marknadsföringstillstånd inom Europeiska Unionen under 2018.

Källa: Bayer



Positiva omdömen om ASIH

Avancerad sjukvård i hemmet, ASIH, bemöter patienten med respekt och skapar trygghet för den som är svårt sjuk. Det visar en utvärdering som nyligen gjorts.

Bakom utvärderingen står FoU i Väst/GR och Kvalitetsstrategiska avdelningen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

– Alla patienter och anhöriga som intervjuats har berättat om personalens fantastiska bemötande, berättar Helle Wijk, universitetslektor.

Hon är ansvarig för de delstudier som bedrivits av Sahlgrenska Universitetssjukhuset där man gjort en kartläggning av verksamheten samt undersökt patienters och anhörigas upplevelser.

– Man tycker att detta är en vårdform där man ser hela människan och personalen uppfattas som stöttande, empatiska och vänliga.

Avancerad sjukvård i hemmet, ASIH, har bedrivits i sex år som ett samarbete mellan Göteborgs Stad och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SU. I utvärderingen har man bland annat tittat närmare på uppdrag och arbetsmetoder, ekonomi och patienters och anhörigas upplevelser. Och både patienter och anhöriga är väldigt positiva till vårdformen.

– Utvärderingen visar på ett antal positiva effekter, framhåller Mona Palmqvist, verksamhetschef för Geriatrik, lungmedicin och allergologi, där ASIH ingår som en del av palliativa sektionen.

– Framförallt ser vi så många fördelar för patienterna. ASIH bedrivs verkligen med patienten i centrum, och i och med att vi har så kompetenta team finns det stora möjligheter att ta ett helhetsgrepp kring patientens behov, och anpassa hjälpen efter behoven, säger hon.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Cellprov analyseras inte som rekommenderat

Kvinnor i Sverige kallas till regelbundna cellprovskontroller för att upptäcka förstadium till livmoderhalscancer. Men analysen görs oftast inte på det sätt som Socialstyrelsen rekommenderar.

Rekommendationen är att man letar efter viruset HPV som ger cancer istället för själva cellförändringarna.

Joakim Dillner, kvalitetsansvarig vid nationella kvalitetsregistret för förebyggande av livmoderhalscancer, tycker att Socialstyrelsens rekommendation om att övergå till HPV-testning borde införas med prioritet i alla landsting.

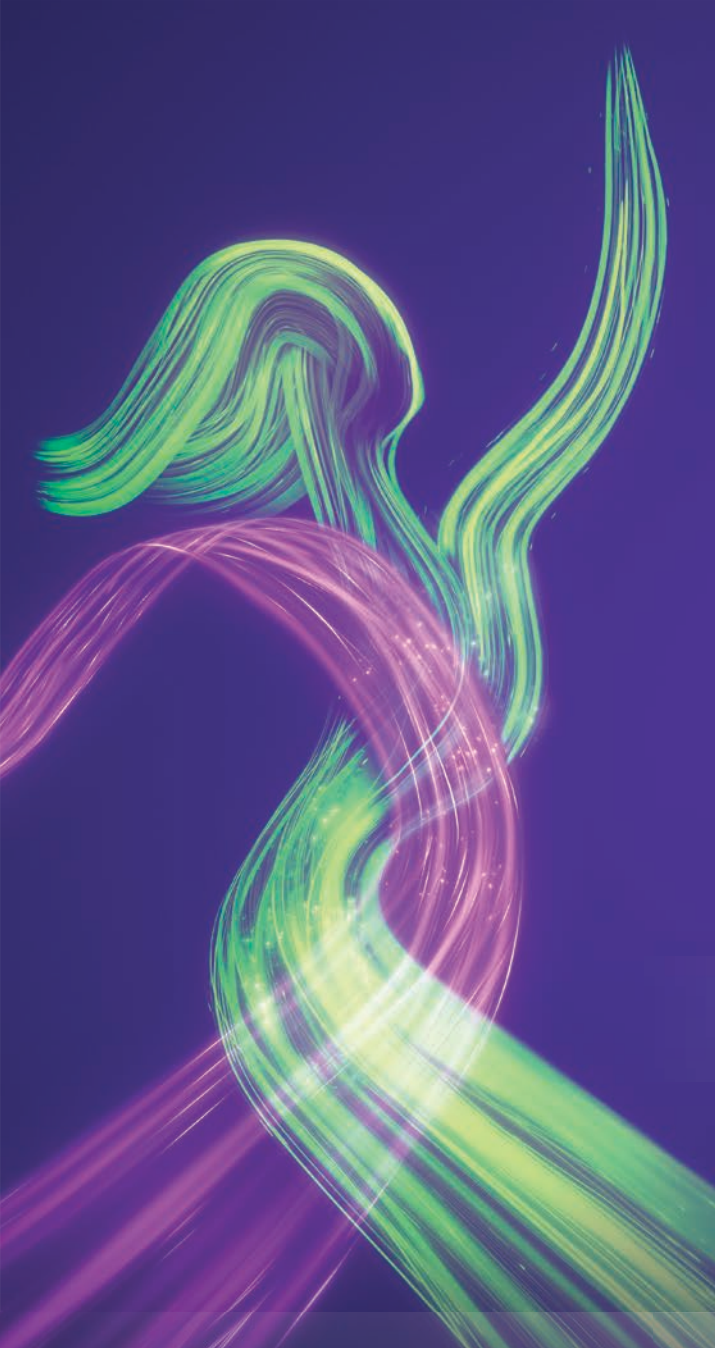
Än så länge har bara fem landsting börjat leta efter viruset, istället för att analysera bilder och försöka bedöma om det finns cellförändringar – en metod som Joakim Dillner beskriver som mindre säker.

Socialstyrelsen, som gått igenom forskning på området, bedömer att HPV-testet infört i hela landet kan spara 30 liv om året.

Förändringen har påbörjats ute i landstingen men tar tid, säger Björn Strander som är ordförande i Nationella arbetsgruppen för livmoderhalscancerprevention. Ett nationellt vårdprogram skulle tas fram, det skulle samordnas mellan landsting och framförallt har omställningen av IT-system tagit tid.

De landsting som redan infört HPV-test i sin screening är enligt Björn Strander Stockholm, Skåne, Örebro, Jönköping och Dalarna. Under nästa år ska alla landsting ha infört HPV-test.

Källa: Sveriges Radios vetenskapsredaktion



IBRANCE®

palbociklib

Behandling vid avancerad
HR+/HER2- bröstcancer
i kombination med
aromatashämmare eller
fulvestrant.²

**TLV-beslut: IBRANCE® (palbociklib) ingår
nu i förmånssystemet utan begränsning.¹**

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

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

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

Ibrance® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, 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:** 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 2018-02.** www.pfizer.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. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

1. TLV beslut www.tlv.se 2. IBRANCE SmPC

Johns Hopkins inkluderar DiviTum i ny studie

100 kvinnor med spridd bröstcancer kommer att ingå i studien vars syfte är att hitta markörer för att tidigt identifiera resistensutveckling hos dagens standardbehandling i kombination med Ibrance. Genom att tidigt identifiera kvinnor som inte svarar på behandling kan dessa patienter erbjudas annan terapi och möjlighet till effektivare behandling och bättre utfall. DiviTum används för att analysera tumörers tillväxttakt och behandlingars effekt genom att blodprov tas från patienter före och under behandling. Cirka 450 000 kvinnor lever med sjukdomen i Europa och USA. 80 procent av dessa patienter har hormonpositiv bröstcancer, vilken är den typ av cancer som studeras i den aktuella studien.

– Vi är glada att fler och fler ser värdet av DiviTum och att vi kan samarbeta med fler ledande amerikanska universitet. Studien vid Johns Hopkins University är speciellt värdefull då DiviTum kommer att användas för att snabbt utvärdera effekten av dagens standardbehandlingar i kombination med Ibrance för en stor patientgrupp, säger Anders Rylander, VD på Biovica.

Källa: Biovica

Självprovtagning kan identifiera dubbelt så många med risk för livmoderhalscancer

Genom att använda självprovtagning följt av HPV-test skulle mer än dubbelt så många kvinnor med risk för livmoderhalscancer kunna identifieras och erbjudas förebyggande behandling. Det visar en ny studie från forskare vid Uppsala universitet som publiceras i British Journal of Cancer.

I den nya studien har forskarna jämfört dagens screening baserat på cytologi och provtagning hos barnmorska, med att kvinnan själv tar ett prov (självprov) och skickar in det för analys av humant papillomvirus, HPV, som är orsaken till livmoderhalscancer.

Studien baseras på 36 390 kvinnor i åldrarna 30–49 år som ingick i den organiserade cellprovtagningen i Uppsala mellan 2013 och 2015. Dessa delades upp i två grupper, och ena gruppen utförde självprovtagning för HPV-test medan den andra gruppen tog cellprov hos barnmorska för cytologisk analys. Kvinnor som var HPV-positiva upprepade självprovtagningen efter fyra månader och de som var HPV-positiva i båda sina prov kallades till gynekologisk undersökning. Under 18 månaders uppföljning registrerades antalet kvinnor med allvarliga cellförändringar i vävnadsprov i de båda grupperna.

Resultaten visar att självprovtagning mottogs mycket positivt. Av de kvinnor som erbjöds självprovtagning valde 47 procent att delta, jämfört med 39 procent bland de som erbjöds ordinarie cellprovtagning. Bland de kvinnor som själv tog sitt prov och skickade in för HPV-test hittades mer än dubbelt så många som i slutändan hade cellförändringar i vävnadsprovet än de som följde den ordinarie cellprovtagningen för cytologianalys. Dessutom var handläggningstiden till diagnos kortare för de som gjorde självprovtagning.

Detta är den första randomiserade studien i världen som utförts för att jämföra dessa två sätt att förebygga livmoderhalscancer. Genom att använda självprovtagning följt av HPV-test skulle mer än dubbelt så många kvinnor kunna identifieras som riskerar att annars drabbas av livmoderhalscancer och erbjudas förebyggande behandling.

Källa: Uppsala universitet

Framgångsrik NK-cellsbaserad immunterapi mot svår leukemi

Forskare vid Karolinska Institutet har testat en immunterapi baserad på så kallade NK-celler på patienter med svår behandlingsresistent leukemi. Studien som publiceras i tidskriften Clinical Cancer Research visar att den nya terapin är effektiv mot flera olika former av leukemi.

NK-celler är en speciell typ av vita blodkroppar som upptäcktes vid Karolinska Institutet på 1970-talet och som har en förmåga att känna igen och döda cancerceller. Under de senaste åren har mycket kunskap genererats kring cellernas biologi och deras förmåga att känna igen tumörceller. Även forskningen inom immunterapi, där immunförsvaret aktiveras för att bekämpa cancerceller, har tagit stora steg framåt. NK-cellernas potential som immunterapi har dock inte fullt ut studerats.

Nu har forskare vid Karolinska Institutet testat en NK-cellsbaserad immunterapi på 16 patienter med behandlingsresistent leukemi av typerna myelodysplastiskt syndrom (MDS), akut myeloisk leukemi (AML) eller övergångsfaser mellan MDS och AML. Patienterna behandlades med aktiverade NK-celler från besläktade givare.

Sex av patienterna uppvisade objektiva svar på behandlingen, vissa uppnådde till och med så kallad komplett remission och blev därmed symtomfria. Fem av dessa sex patienter blev tillräckligt friska för att kunna genomgå botande stamcellstransplantation, något som inte var möjligt före NK-cellsbehandlingen. Tre av dem har nu överlevt mer än tre år, varav en patient mer än fem år. NK-cellsinfusionerna gav inga allvarliga biverkningar.

– Vår studie visar att patienter med MDS, AML och MDS/AML kan behandlas med NK-cellsbaserad immunterapi och att terapin kan ge mycket bra resultat, säger professor Hans-Gustaf Ljunggren vid institutionen för medicin, Huddinge, Karolinska Institutet som tillsammans med professor Karl-Johan Malmberg vid samma institution tagit initiativ till och ansvarat för studien.

Källa: Karolinska Institutet

Xtandi minskar risken för spridning eller död

Xtandi minskar risken för spridning eller död med 71 procent.

Data från fas III-studien PROSPER visar att Xtandi (enzalutamid) signifikant minskar risken för metastasering eller död med 71 procent hos patienter med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC).

Resultaten från fas III-studien PROSPER presenterades på ASCO Genitourinary Cancers Symposium i San Francisco i februari. Studien jämför Xtandi (enzalutamid) i kombination med dagens standardbehandling med hormoner, med enbart hormonbehandling hos patienter med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC).

Resultaten från studien visar att kombinationen med Xtandi signifikant minskar risken för metastasering eller död med 71 procent, jämfört med enbart hormonbehandling. Den genomsnittliga metastasfria överlevnaden var 36,6 månader för patienter i Xtandigruppen jämfört med 14,7 månader för patienter som fick enbart hormonbehandling.

Baserat på dessa resultat har en ansökan om en utökad indikation för Xtandi skickats in till läkemedelsmyndigheterna i både Europa och USA. Idag är Xtandi godkänd för behandling av patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC).

Källa: Astellas

I Sverige har nu fler än 1600 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)¹

HUVUD- OCH HALSCANCER

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



LUNGCANCER

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



UROTELCELLS-CANCER

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av **lokalt icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer** hos vuxna efter utebliven effekt av tidigare platinumbaserad behandling.



SOM MONOTERAPI ELLER KOMBINATIONSBEHANDLING



MALIGNT MELANOM

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

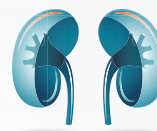
KLASSISKT HODGKINS LYMFOM



OPDIVO vid **recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (CHL)** efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximab vedotin.

NJURCELLS-CANCER

OPDIVO vid **avancerad njurcellscancer** efter tidigare behandling.



¹ IMS försäljningsdata december 2017.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering: OPDIVO som monoterapi:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **OPDIVO i kombination med ipilimumab:** 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Den första dosen med enbart nivolumab ska ges 3 veckor efter den sista dosen med kombinationen nivolumab och ipilimumab. **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:
• avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

• lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi.
• avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
• recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin.
• skivepitellial 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 specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader

efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitellial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 12 januari 2018. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.COM/SE MARS 2018 15065E18PR01197-01

OPDIVO® + **YERVOY®**
(nivolumab) (ipilimumab)

REGIMEN

OPDIVO®
(nivolumab)



Ny studie: Sköldkörtelns funktion kan vara förbisedd vid bröstcancer

Sköldkörtelns funktion kan ha betydelse för uppkomst och överlevnad i bröstcancer. Rönen presenteras i en avhandling från Lunds universitet där forskaren och läkaren Jasmine Brandt bland annat studerat ett antal sköldkörtelhormoner.

Sköldkörteln, lokaliserad i halsen strax under struphuvudet, utövar inflytande på alla celltyper i kroppen.

– Sköldkörtelns roll vid bröstcancer är intressant och komplex. Den påverkar celler både i bröstcancertumörer och i immunförsvaret som ska skydda oss, säger Jasmine Brandt, läkare och doktor i medicinsk vetenskap vid Lunds universitet.

En kombination av höga halter av sköldkörtelhormonet tyroxin samt låga nivåer av TPO-antikroppar kunde kopplas till en ökad risk att utveckla bröstcancer. Det var framför allt risken för mindre aggressiva tumörtyper som ökade. Jasmine Brandt undersökte därefter huruvida prognos och överlevnad kunde kopplas till de undersökta hormonerna.

– För en gynnsam prognos var det framför allt viktigt att nivåerna av tyroxin inte var för låga. TPO-antikroppspositivitet var också relaterad till en bättre chans att överleva bröstcancer, säger hon.

I den aktuella forskningen identifierades även fem genetiska markörer för tyroxin och TPO-antikroppar som kan knytas till bröstcancerrisk.

Studierna är av observationstyp och Jasmine Brandt menar att det fortfarande återstår mycket forskning kring sambanden mellan sköldkörtelns funktion och bröstcancer. Underlaget till studierna kommer från Malmö Kost Cancer, en större medicinsk befolkningsundersökning där drygt 17 000 kvinnor i Malmö deltog mellan 1991 och 1996.

Källa: Lunds universitet

Barncancersatsning: Nya behandlingar i sikte mot biverkningar av cytostatika

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste cancerformen hos barn. Idag överlever nio av tio, men över hälften av drabbas av svåra biverkningar av cytostatikabehandlingen. Detta påverkar i hög grad vardagen och livskvaliteten både för barnen och deras familjer. Flera studier på Akademiska sjukhuset syftar till att utveckla effektivare terapier och rätt stöd, vilket lyftes fram med anledning av internationella barncancerdagen i februari.

– Målet med vår forskning är att utveckla tryggare behandling och effektiva förebyggande insatser så att barnen både överlever och kan leva ett normalt liv psykiskt, socialt och fysiskt, säger Arja Harila-Saari, professor och barncancerläkare på Akademiska barnsjukhuset, som forskar på biverkningar av cytostatikabehandling vid ALL.

I likhet med andra leukemier sprider sig ALL ofta till hjärnhinnorna och centrala nervsystemet. Sedan 2008 är standardbehandlingen cytostatika. Tidigare använde man strålbehandling mot hjärnan. De cytostatika som används idag är betydligt intensivare än för 10–15 år sedan, inriktade på att slå ut cancerceller i hjärnhinnorna och centrala nervsystemet.

– Läkemedlen är effektiva och botar 90 procent av patienterna, men cirka 60 procent får allvarliga biverkningar under behandling. Vart tionde barn får biverkningar i centrala nervsystemet och ibland inlärningssvårigheter långt senare, framhåller hon. Hjärnpåverkan under behandlingen kan yttra sig som synstörningar, förvirring, kramper, muskelförlamning eller medvetslöshet, men symtomen är vanligtvis övergående med rätt behandling.

Ett flertal forskningsstudier på barncancerkliniken vid Akademiska är inriktade på just biverkningar. En studie handlar om att öka kunskapen om mekanismer och riskfaktorer för att kunna undvika akuta biverkningar på centrala nervsystemet. Nästa år startar en studie på ALL där man minskar intensiteten i doserna för patienter med bra prognos för att minska biverkningarna.

– Betydelsen av biverkningar har ökat med förbättrad prognos. Därför kommer vi att starta studier som syftar till att förebygga och behandla svåra biverkningar med "skyddande läkemedel" under cytostatikabehandling, säger Arja Harila-Saari.

Källa: Akademiska sjukhuset



**NU REKOMMENDERAT
AV NT-RÅDET¹**

TECENTRIQ® ▼ FÖRSTA PD-L1 HÄMMAREN FÖR BEHANDLING AV NSCLC OCH UROTELIAL CANCER

Indikationer



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC) efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt.

▼ 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC. (Rx, EF)

Kontraindikationer: Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne i läkemedlet.

Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Dosering:** Fast dos 1200 mg i.v var tredje vecka. Initial infusion måste administreras under 60 minuter. Om första infusionen tolereras väl kan följande infusioner ges under 30 minuter. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2017-11-10. För fullständig information se www.fass.se
1. www.janusinfo.se



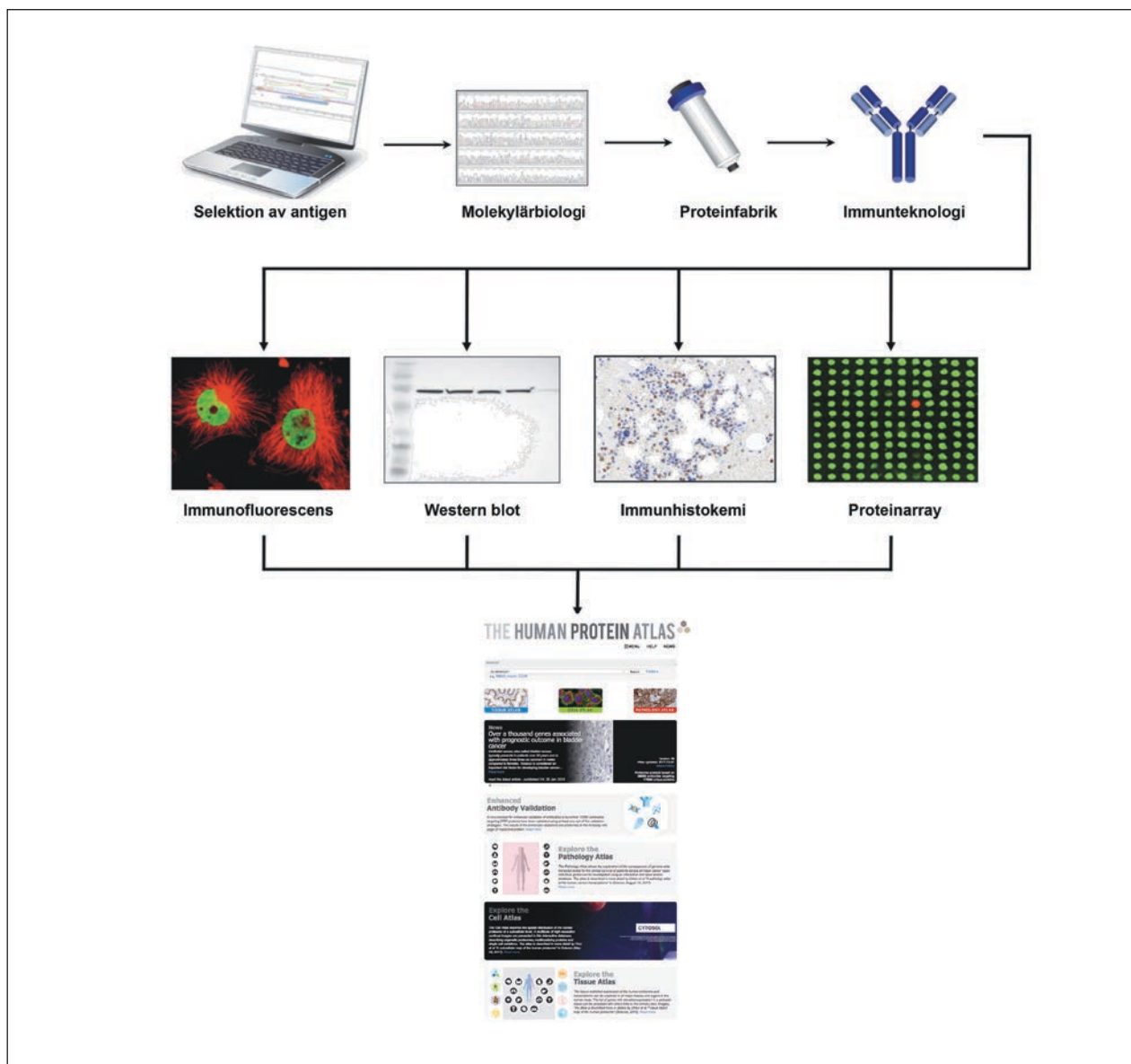
Human Protein Atlas

– kartläggningen av människans proteiner

Human Protein Atlas består av tre olika delar – en normalvävnadsatlas, en cellatlas och en patologiatlas – och innehåller data från mer än 26 000 antikroppar riktade mot 17 000 unika proteiner. När den senaste delen, patologiatlasen, presenterades hösten 2017 sågs den som en unik satsning som innebär att drömmen om individbaserad cancerbehandling tar ett stort steg framåt. Här beskriver professor **Fredrik Pontén** arbetet med kartläggningen och de framgångsfaktorer som fått det gigantiska projektet att fungera så friktionsfritt och bli en av världens mest använda biomedicinska kunskapsbaser.



Human Protein Atlas (HPA) – projektet för att kartlägga människans alla proteiner – startade 2003. Målet för HPA var att kartlägga människans alla proteiner. Bakgrunden och en förutsättning för proteinatlasprojektet var att det mänskliga genomet kartlagts bara ett par år tidigare (2001). Efter att kartan över våra gener publicerats blev det ett naturligt nästa steg att ta reda på vilka proteiner våra gener kodar för och var dessa uttrycks. Innan själva projektet startade och fick finansiering gjorde vi ett begränsat “Chromosome 21 project” och när vi såg att den tillgängliga gensekvensen gick att använda som templat för att göra rekombinanta proteiner som sedan kunde användas som antigen för framställning av specifika antikroppar, förstod vi att detta kunde skalas upp för att kartlägga alla våra proteiner. Lyckligtvis förstod även insatta personer på Knut och Alice Wallenbergs (KAW) forskningsstiftelse också detta och såg en stor potential i att Sverige kunde vara med och leda den framtida kartläggningen av människans proteiner. Vi kallade denna strategi för anti-kroppsbaserad proteomik¹. The Human Protein Atlas-projektet möjliggjordes genom ett mycket stort anslag från KAW till professor Mathias Uhlén.



Figur 1. Flödesschema över den storskaliga produktion av antigen, antikroppar och proteinprofiler som utgör en central del av Human Protein Atlas.

KARTA SOM VILAR PÅ TRE DELAR

Den vision som låg bakom proteinatlasprojektet var att skapa en karta över människans alla proteiner. Den metod vi utvecklade var att generera specifika antikroppar mot alla mänskliga proteiner och sedan använda dessa för att karakterisera motsvarande proteiner. Senare tillkom även målet att använda både antikroppar och de data vi fått fram genom kartläggningen till att försöka utveckla cancerbiomarkörer. När det gällde själva proteinkartan vilar den idag på tre olika delar: 1) hur uttrycks våra gener och motsvarande proteiner i normala organ och vävnader, 2) var i cellen uttrycks våra proteiner och 3) hur

uttrycks våra gener i cancer och hur relaterar detta till patientöverlevnad.

För att kunna skapa förutsättningar för storskalig tillverkning av funktionella antikroppar och för att kunna använda dessa till att immunfärga vävnader och celler, satte vi upp en "Fordfabriksliknande" modell. Vi definierade olika moduler (Figur 1) och bestämde vad varje modul månadsvis skulle leverera till nästa modul. För att hålla ihop projektets olika delar byggde vi ett gen-baserat LIMS-system där resultaten från de olika delarna kunde sammanställas och där data kunde extraheeras för publicering på nätet. Processen för varje protein initierades i en upp-

ströms bioinformatik-modul. Här selekterades unika aminosyresekvenser från varje proteinkodande gen för att kunna tillverka ett unikt rekombinant proteinfragment för att representera varje enskilt protein. Dessa proteinfragment användes sedan för immunisering och affinitetsrening av antisera så att vi i slutändan fick protein-specifika polyclonala affinitetsrenade antikroppar. Dessa antikroppar testas på proteinarrayer för specifik bindning till korrekt antigen och godkänns då för vidare testning i Western blot, immunhistokemi och immunfluorescens.



Bra för patienten – bra för vården

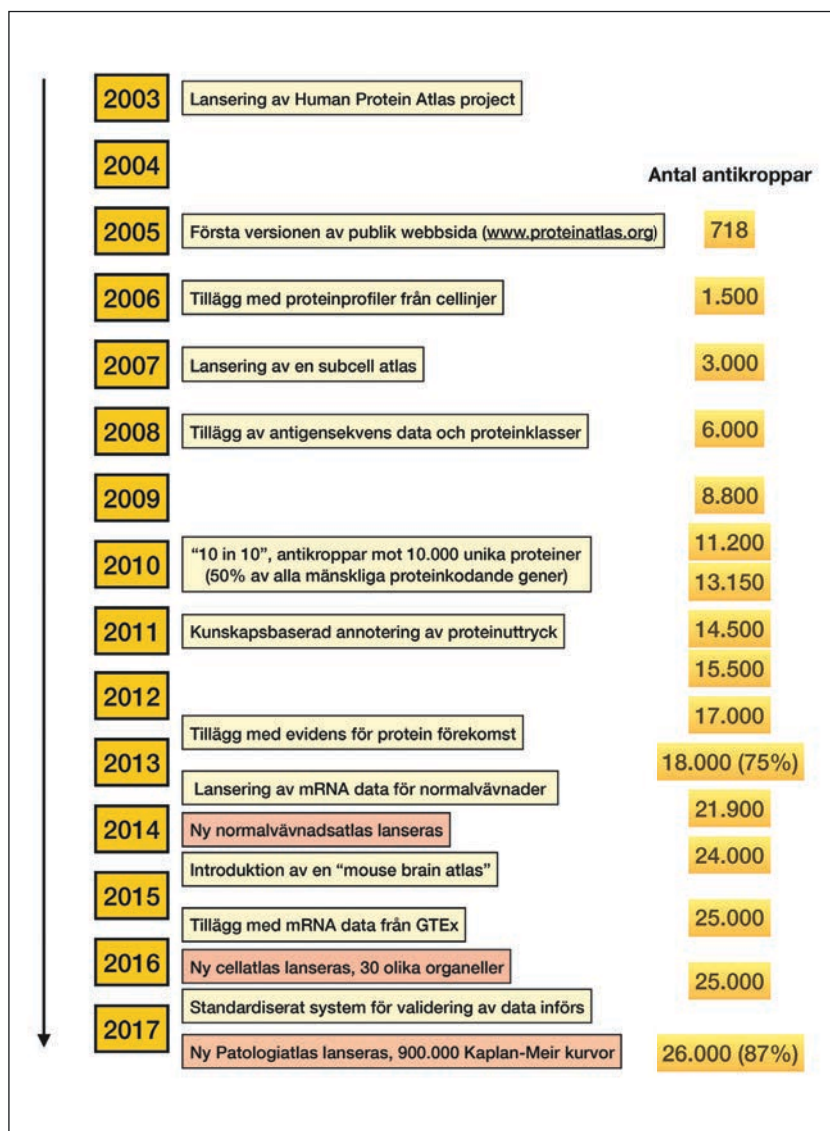
Pamorelin (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad. Det avlastar såväl patienten som vården. 6 av 10 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vill behandlas två gånger per år, istället för fyra.¹

Referens 1. European Urology vol 67 (2015), 176-180.

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Pamorelin är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer.

Pamorelin är även indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox och symtomlindring vid endometrios. Pamorelin 22,5 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox (CPP) hos barn från 2 års ålder med en debut av CPP före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar.

Rekommenderade doser för 3,75 mg triptorelin: 1 injektionsflaska en gång i månaden, för 11,25 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var tolfte vecka, för 22,5 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare oupptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervall, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iaktas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepify kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2017-07-10. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.



Figur 2. Tidslinje över utvecklingen av Human Protein Atlas. Hitintills har vi lanserat 18 versioner av proteinatlasen med tillkomst av data från nya antikroppar och med nya funktioner. Idag finns data för nära 90 procent av alla människans proteinkodande gener.

En viktig grundregel har alltid varit att alla de resultat som genereras inom Human Protein Atlas ska komma hela forskarsamhället till del genom att alla data ska publiceras för att bli fritt tillgängliga. För att möjliggöra detta skapade vi en webportal för proteinatlasen (www.proteinatlas.org), där vi åtminstone en gång årligen uppdaterar med både mer data från fler gener och nya funktioner. Den första versionen av proteinatlasen lanserades 2005 och innehöll proteinuttrycksdata från 718 antikroppar.

NORMALATLAS

Förutom att den humana gensekvensen fanns fritt tillgänglig hade det i slutet av 1990-talet utvecklats metoder och instrument för tillverkning av vävnadsarrayer. Att utveckla och bygga vävnadsarrayer var en förutsättning för att kunna analysera en stor mängd olika vävnader och tumörer. Vi bestämde oss tidigt för att satsa på att kartlägga hur och var alla våra proteiner uttrycks i normala organ och vävnader, då uttrycksmönstret för varje protein ger en ledtråd om funktion men också bidrar till en mer generell förståelse för vilka proteiner som är cell- eller vävnadstypspecifika och vilka proteiner som uttrycks i alla celler. Förutom att analysera normala vävnader ville vi också fokusera på cancer för att kartlägga hur genuttryck skiljer sig i cancer jämfört med normalt. Efter godkända etikansökningar fick vi tillgång till patologens arkivmaterial och använde oss av

VÄLFUNGERANDE ORGANISATION

Något som var mycket viktigt i början var den styrelse som ledde vårt arbete. Den bestod av kunniga personer från Wallenbergstiftelsen, näringslivet och akademien. Genom kvartalsvis rapportering och diskussioner kring mål och budget så fungerade detta gigantiska projekt fantastiskt väl. En nyckelperson och förutsättning för detta var förstås Mathias Uhlén som var programdirektör och operativ chef med förmåga att driva projektet framåt. Under de 15 år som projektet pågått så har vi kontinuerligt genererat data från alltför antikroppar, men också utvecklat nya funktioner och ny kunskap (Figur 2).

"Den metod vi utvecklade var att generera specifika antikroppar mot alla mänskliga proteiner och sedan använda dessa för att karakterisera motsvarande proteiner. Senare tillkom även målet att använda både antikroppar och de data vi fått fram genom kartläggningen till att försöka utveckla cancerbiomarkörer."

överbliven vävnad från den kliniska diagnostiken och framställde paraffinklossar med vävnadsbitar från anonymiserade patienter. Utifrån dessa klossar kunde vi sedan tillverka vävnadsarrayer och för att få stor täckning av människans olika organ och vävnadstyper skapade vi vävnadsarrayer med 144 bitar normal vävnad representerande 45 olika vävnadstyper.

Snitt från dessa vävnadsarrayer används sedan för att undersöka proteinuttrycksmönstret med hjälp av immunhistokemi. Immunhistokemiska färgningar av vävnadssnitt innebär att man kan visualisera var och i vilka celler ett specifikt protein uttrycks genom att den mikroskopiska bilden finns bevarad som bakgrund för proteinuttrycksdata. Metoden är inte i sig kvantitativ men visar på relativa proteinuttrycksnivåer och ger framförallt en unik spatial information med cellulär upplösning. Efter immunhistokemiska färgningar digitaliseras resultaten genom att de immunfärgade glasen skannas för att skapa högupplösta bilder. För att sedan kunna bedöma och tolka proteinuttrycket på vävnadsnivå krävs patologisk och histologisk kompetens. För att kunna bedöma de enorma mängder immunhistokemiskt färgade vävnader som vi producerade, startade vi ett samarbete med en grupp patologer i Indien. År 2006 byggde vi upp en proteinatlas-site i Mumbai och utrustade dessa lokaler med ett högkapacitets-internat, moderna datorer och högupplösta bildskärmar. Vi byggde vidare på vårt LIMS-system och utvecklade en web-baserad modul för annotering av immunhistokemiskt färgade vävnadssnitt. Sammanlagt har närmare 12 miljoner högupplösta bilder på normalvävnader och cancer bedömts och annoterats under drygt sex års tid. Dessa annoteringsdata utgör en viktig del av proteinatlasen.

För drygt fem år sedan hade tekniker utvecklats för högkvalitativ sekvensering av transkriptom, så att man utifrån frysta vävnadsbitar också kunde kartlägga vilka mRNA-molekyler som uttrycktes i de celler som fanns i vävnaden. Då mängden av ett specifikt mRNA korrelerar till mängden av motsvarande protein, insåg vi att sekvensering av alla mRNA-molekyler i en väv-

nad skulle ge viktig och kvantitativ information beträffande genuttryck och skulle utgöra ett perfekt komplement till den kvalitativa och spatiala information som vi fick från immunhistokemi. Från Uppsala Biobank valde vi ut normalvävnader för att representera kroppens alla organ och vävnadstyper och körde sedan mRNA-sekvensering på alla dessa. År 2015 hade vi sammanställt resultaten, lanserat en alldeles ny uppdaterad version av proteinatlasen, nu med genuttrycksdata från både protein och mRNA. Allt detta gjorde att vi kunde lansera ett första utkast på en Human Protein Atlas med en karta som visade hur alla våra gener uttrycks i våra olika normala vävnader och organ. Arbetet med att integrera genuttryck på mRNA- och proteinnivå medgav ny kunskap kring hur stor del av våra gener som är vävnadsspecifika och som potentiellt kan vara mycket viktiga

både data från allt fler proteiner och nya funktioner. I cellatlasen definieras 32 olika organeller eller "compartments" där proteiner uttrycks och på liknande sätt som i normal- och canceratlasen, bedöms/annoteras här de immunfluorescens-färgade bilderna manuellt och utgör grunden för de data som publiceras i cellatlasen. Även inom arbetet med cellatlasen används data från RNA-sekvensering. Utifrån de nivåer av specifika mRNA som finns i olika cellinjer för varje gen, väljs lämpliga cellinjer ut för att undersöka var i cellen det motsvarande proteinet uttrycks. In vitro-odlade celler lämpar sig även bra för att studera när i cellcykeln vissa proteiner uttrycks och vidare kan cellinjer med fördel användas för att validera att antikroppar binder till de proteiner som de ska. År 2017 sammanfattades arbetet med att lokalisera var i cellen människans alla proteiner uttrycks och det led-

"Utöver att analysera normala vävnader ville vi också fokusera på cancer för att kartlägga hur genuttryck skiljer sig i cancer jämfört med normalt."

både som biomarkörer och som specifika targets för läkemedel. Analyserna från allt detta arbete sammanfattades och ledde till publiceringen av "Tissue based map of the human proteome", som översiktligt beskriver hur våra gener uttrycks i kroppen².

CELLATLAS

Då viktig information om ett protein kan länkas till var och hur det uttrycks bestämde vi oss tidigt för att vi skulle analysera var i cellen alla människans proteiner uttrycks. Genom att använda odlade cancercellinjer tillsammans med immunfluorescens och konfokalmikroskopi kunde vi även analysera i vilka organeller våra olika proteiner uttrycks. Den första versionen av en cellatlas lanserades redan 2007 och sedan dess har cellatlasen årligen uppdaterats med

de till publiceringen av "A subcellular map of the human proteome"³.

PATOLOGIATLAS

Utöver att analysera normala vävnader ville vi också fokusera på cancer för att kartlägga hur genuttryck skiljer sig i cancer jämfört med normalt. Efter godkända etikansökningar fick vi tillgång till patologens arkivmaterial och använde oss av överbliven vävnad från den kliniska diagnostiken och framställde paraffinklossar med vävnadsbitar från anonymiserade patienter. För att analysera proteinuttrycket i cancer gjordes motsvarande vävnadsarrayer från 216 olika tumörer representerande de 20 vanligaste formerna av mänsklig cancer och cirka 50 olika cancercellinjer. Från de allra flesta av dessa cancerformer analyseras tumörer från 12 oli-

ka patienter vilket medger en viss inblick i hur varje protein uttrycks i en viss form av cancer. Då cancerproverna var anonymiserade kunde vi däremot inte analysera om hur olika proteinuttryck eventuellt korrelerar till tumörens biologi eller övriga patientrelaterade data såsom överlevnad. Då arbetet med att analysera mRNA-uttryck i normala vävnader visat sig vara så väldigt framgångsrikt funderade vi på om man inte också för cancer kunde utnyttja de kvantitativa metoder för transkriptomanalyser som mRNA-sekvensering innebär. Projektet The Cancer Genome Atlas (TCGA) lanserades 2005 och som en del i detta gigantiska projekt utfördes mRNA-sekvensering av tumörvävnad från ett stort antal cancerpatienter. All denna data var fritt tillgänglig och nedladdningsbar, så tillsammans med ett gäng begåvade bioinformatiker beslutade vi oss för att kartlägga genuttrycket på mRNA-nivå i cancer och analysera hur olika genuttrycksnivåer korrelerade med patientöverlevnad. Detta blev ett gigantiskt bioinformatiskt projekt som år 2017 ledde fram till publiceringen av "A pathology atlas of the human cancer transcriptome"⁴.

Till patologi Atlanten valde vi att inkludera alla de former av cancer i TCGA-databasen där det fanns mRNA-uttrycksdata från minst 100 patienter med överlevnadsdata. Det visade sig att det blev 17 olika former av cancer och data från ungefär 8 000 olika patienter. Den bioinformatiska analysen inkluderade en statistisk jämförelse mellan genuttrycksnivåer av varje gen i varje cancer. Det visade sig att uttrycksnivån för en mycket stor andel av våra gener uppvisar en signifikant korrelation med hur det går för en patient med cancer. De gener vars nivå signifikant korrelerar med patientöverlevnad benämns som prognostiska och det visar sig att det finns ungefär lika många "bra prognos-gener" som "dålig prognos-gener". En "bra prognos-gen" definieras genom att högt uttryck av denna gen är associerat med lång överlevnadstid hos patienten i motsats till en "dålig prognos-gen" där högt uttryck istället är associerat till en kortare överlevnadstid. Intressant nog finns det inga gener som är generella, så till-

vida att de signalerar bra eller dålig prognos i alla olika former av cancer, utan det är snarare så att varje cancerform har sin egen uppsättning av bra och dålig prognos-gener. Allmänt kan man dock konstatera att funktioner som relaterar till cellcyckelkontroll, proliferation och celltillväxt är överrepresenterade bland "dålig prognos-gener" och funktioner som kan kopplas

intresse för cancerforskningen och kan utgöra byggstenar i projekt som syftar till att identifiera nya kliniskt betydelsefulla cancerbiomarkörer eller till att utveckla nya specifika cancerläkemedel. Även om den nya patologi Atlanten utgör en modell för att påvisa hur olika genuttrycksnivåer kan påverka utfallet för en patient med cancer, men det är viktigt att påpeka att dessa data reflek-

"Alla dessa data som är fritt tillgängliga i patologi Atlanten är av potentiellt intresse för cancerforskningen och kan utgöra byggstenar i projekt som syftar till att identifiera nya kliniskt betydelsefulla cancerbiomarkörer eller till att utveckla nya specifika cancerläkemedel."

ihop med celldifferentiering är överrepresenterade bland "bra prognos-gener".

En enorm mängd (>900 000) överlevnadsanalyser, så kallade Kaplan-Meier-kurvor genererades för att kunna analysera alla gener i alla de olika inkluderade formerna av cancer. Under detta arbetet utvecklade vi ett alternativt instrument för att visualisera de data som ligger bakom en Kaplan-Meier-analys. Dessa benämns Interactive Survival Scatter plots och visar genuttrycksnivån för varje patient samtidigt som man ser hur länge varje patient överlevt sedan diagnosen ställdes. Detta ger på ett sätt en bättre översikt av alla grunddata som ligger bakom en Kaplan-Meier-kurva. I den nya patologi Atlanten visas alla dessa Interactive Survival Scatter plots för varje gen och för alla dessa 17 former av cancer. Att diagrammen benämns som "interactive" beror på att användaren själv kan filtrera vilka patienter, utifrån till exempel ett visst tumörstadium, som ska visas.

Alla dessa data som är fritt tillgängliga i patologi Atlanten är av potentiellt

terar de patientkohorter som insamlats av Cancer Genome Atlas-initiativet och på intet sätt utgör populationsbaserade kohorter eller på annat vis epidemiologiskt definierade patientstudier. För att kunna dra några verkliga slutsatser krävs att de potentiella prognosgener som visas i patologi Atlanten verifieras och valideras i oberoende väl definierade patientkohorter. Figur 3 visar resultat för SATB2-genen för att ge några exempel på en del av de gencentriska data som finns för alla proteiner.

SAMMANFATTNING

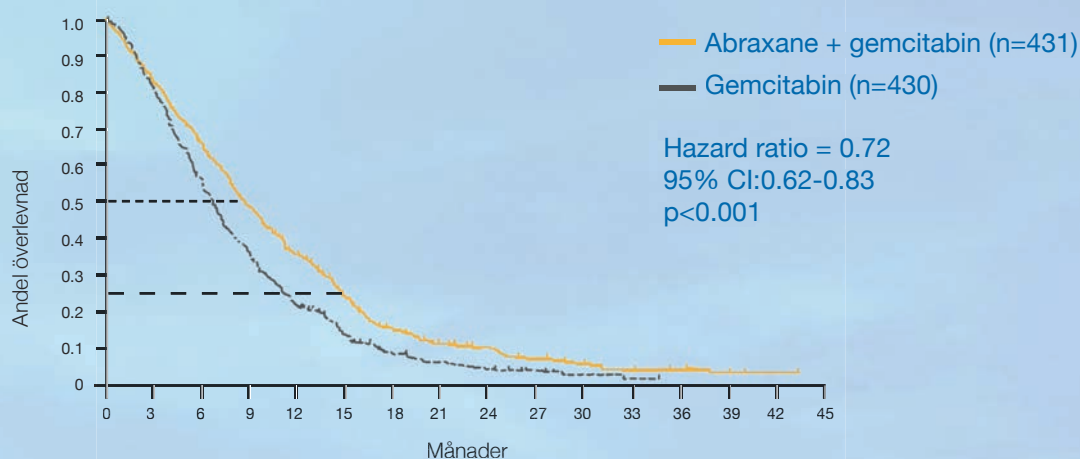
Idag består proteinatlasen (Human Protein Atlas version 18) av tre olika delar, en normalvävnadsatlas, en cellatlas och en patologi atlas och innehåller data från mer än 26 000 antikroppar riktade mot 17 000 unika proteiner. En grundsten för proteinatlasen är bilder av hög kvalitet, såväl immunhistokemiskt färgade normal- och cancervävnader, som immunfluorescensfärgade celler. Normalvävnadsatlasen beskriver genuttryck på protein- och mRNA-nivå i människokroppens alla vanliga organ

Abraxane® i kombination med gemcitabin är godkänt som första linjens behandling vid metastaserande pankreascancer¹

Abraxane rekommenderas nu av:

- ✓ NICE - The National Institute for Health and Care Excellence²
- ✓ NT-rådet³
- ✓ NCCN - National Comprehensive Cancer Network⁴
- ✓ ESMO - European Society for Medical Oncology⁵

Abraxane i kombination med gemcitabin gav signifikant förlängd överlevnad, progressionsfri överlevnad samt högre respons.⁶



Anpassad efter Von Hoff DD, et al.⁶

Referenser:

1. Abraxane, Summary of Product Characteristics
2. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/chapter/1-Recommendations>
3. www.janusinfo.se
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network, USA.
5. Ducreux M et al. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v56-68
6. Von Hoff DD et al. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703

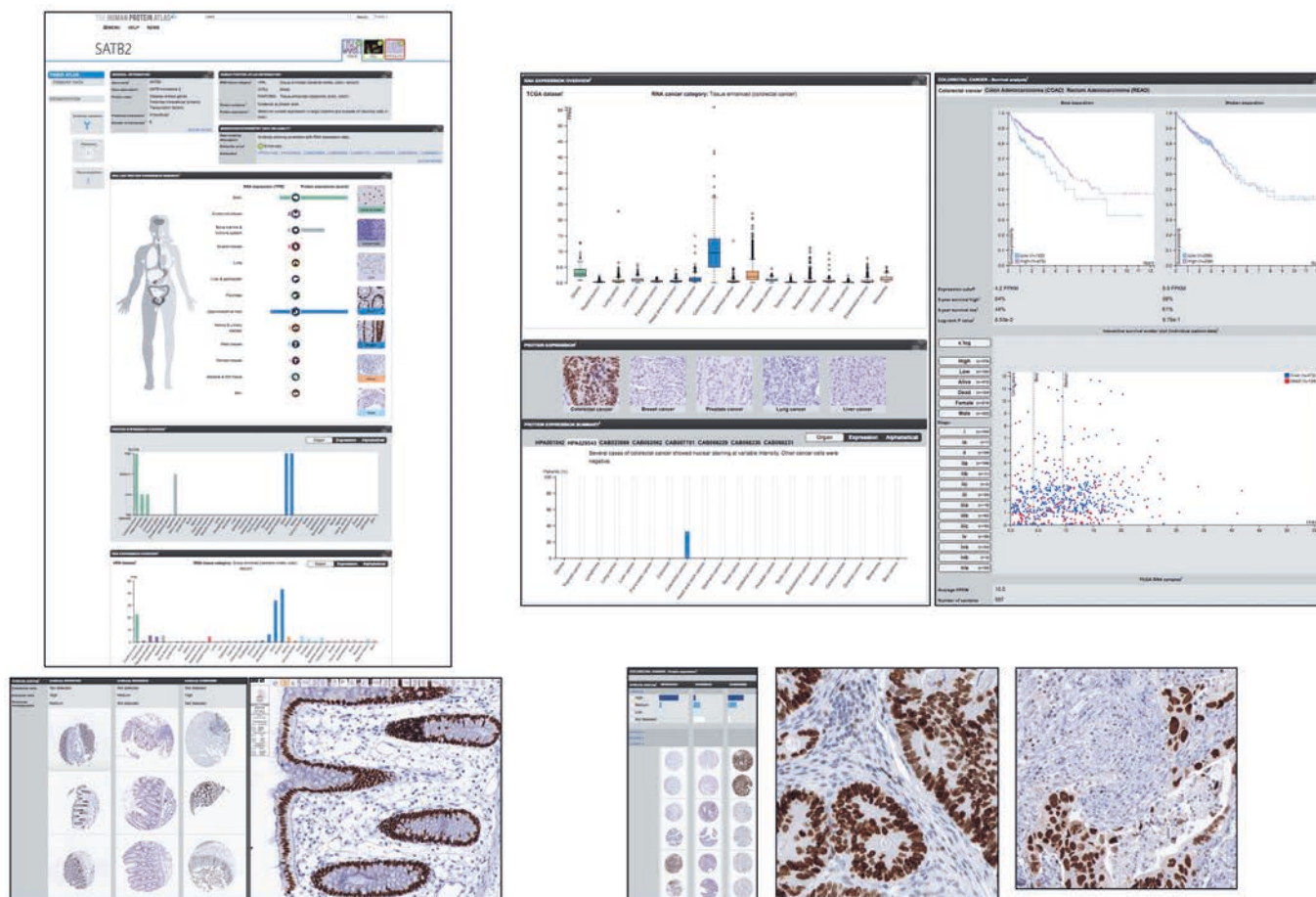
Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. ATC-kod: L01CD01. Rx. EF.

Indikation: Abraxane är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Indicerat i kombination med gemcitabin för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Indicerat i kombination med karboplatin för första linjens behandling av icke småcellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling. **Dosering:** Abraxane bör endast ges under överinseende av kvalificerad onkolog som är specialiserad på cytostatikabehandling. Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel. Se produktinformation för dosering. **Kontraindicerat** vid överkänslighet mot paklitaxel, amning och hos patienter som har ett neutrofilantal på <1,5 x 10⁹/L före behandlingsstart. **Fertilitet, graviditet och amning:** Risk för bestående infertilitet hos män, bör inte användas under graviditet, kontraindicerat under amning. **Biverkningar:** Vanligt förekommande neutropeni, leukopeni, anemi, perifer neuropati, illamående, diarré, alopeci, artralgi, myalgi, pneumonit, takykardi, arytm. Svåra överkänslighetsreaktioner, sepsis. Asteni/trötthet har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Förpackningar: 1 injektionsflaska å 100 mg eller 250 mg paklitaxel.

Datum för senaste översyn av produktresumé: 2016-11-11. För fullständig produktinformation, dosering och pris, se www.fass.se. Celgene AB, 164 51 Kista, tel +46 8 7031600, www.celgene.se



Abraxane®
nanoparticle albumin bound paclitaxel



Figur 3. Exempel på data för SATB2. Uppe till vänster ses en sammanfattning av genuttryck på både mRNA- och proteinnivå i normalvävnader som visar på specifikt uttryck i kolon och rektum. Till höger visas hur SATB2 uttrycks i cancer med mRNA-data för SATB2 från 597 patienter med kolorektalcancer. Vidhängande Kaplan-Meier-kurva samt samma data visualiserad i vår introducerade interactive Survival Scatter plot. Nedtill i bilden visas exempel på SATB2 proteinuttryck i normal kolon och koloncancer med immunhistokemi.

och vävnader, och bygger på både egna data och data importerade från andra stora databaser (GTEx och FANTOM5). Cellatlasen beskriver var i cellen alla våra proteiner uttrycks och ger spatial information på subcellulärnivå. Patologi atlasen beskriver vilka gener som är prognostiska vid olika former av cancer och bygger på data från Cancer Genome Atlas-databasen, samt visar på exempel på hur alla våra proteiner uttrycks i olika former av cancer. Utöver dessa tre grundpelare finns även en stor mängd data om alla våra gener och proteiner som sammanfattas i innehållsrika kunskapsbaserade kapitel om det humana proteomet, och det finns även kapitel för utbildning och undervisning i form av en "Dictionary"

Då en stor del av proteinuttrycksdata är beroende på kvaliteten av använda

antikroppar, finns ett mycket stort fokus på antikroppsvalidering. Ambitionsnivån är mycket hög för att i slutändan kunna presentera data som bygger på validerade och verifierade metoder och reagenser. Detta är förstärkt av allra yttersta vikt då proteinatlasen idag utgör en grundsten för biomedicinsk forskning runt hela världen. The Human Protein Atlas (www.proteinatlas.org) har idag fler än 200 000 besökare varje månad och utgör därmed en av världens mest använda biomedicinska kunskapsbaser. Utöver fortsatt arbete med att lägga till nya gener och att höja kvaliteten på de data som presenteras för varje årlig ny version, så tillkommer även i framtiden nya kunskapsbaserade kapitel och resurser.

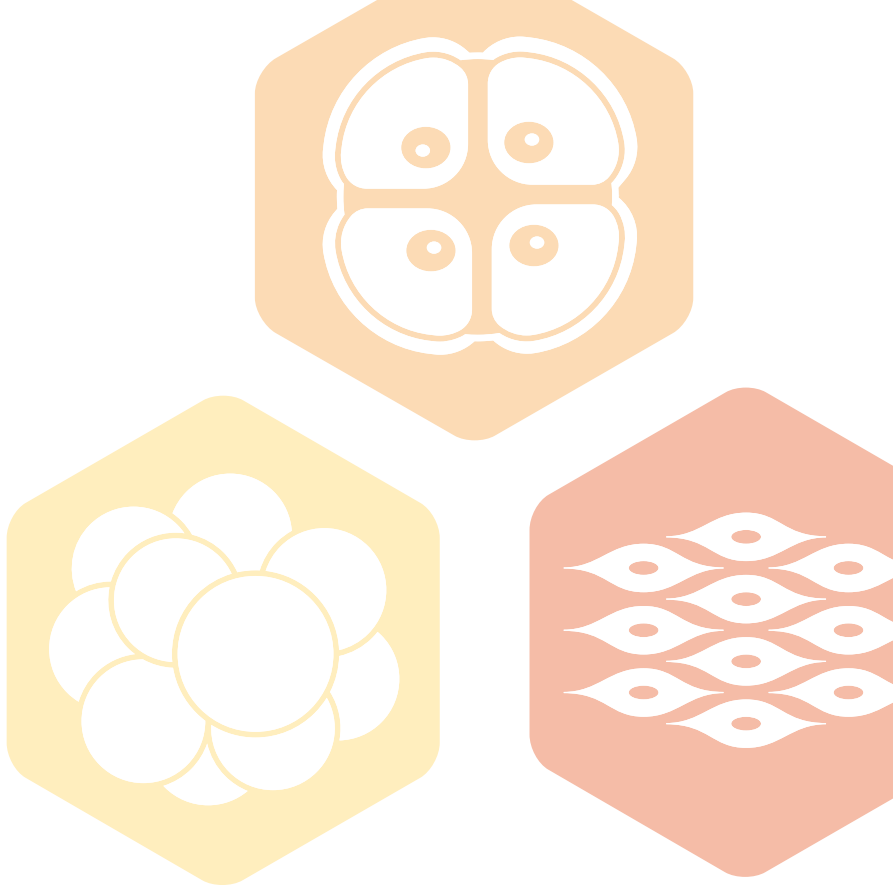
REFERENSER

1. Antibody-based proteomics for human tissue profiling. Uhlen M, Pontén F. *Mol Cell Proteomics*. 2005 Apr;4(4):384-93
2. Tissue-based map of the human proteome. Uhlen M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson Å, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szegedy CA, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist PH, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg M, Persson L, Johansson F, Zwahlen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F. *Science*. 2015 Jan 23;347(6220):1260419

3. A subcellular map of the human proteome. Thul PJ, Åkesson L, Wiking M, Mahdessian D, Geladaki A, Ait Blal H, Alm T, Asplund A, Björk L, Breckels LM, Bäckström A, Danielsson F, Fagerberg L, Fall J, Gatto L, Gnann C, Hober S, Hjelmare M, Johansson F, Lee S, Lindskog C, Mulder J, Mulvey CM, Nilsson P, Oksvold P, Rockberg J, Schutten R, Schwenk JM, Siwertsson Å, Sjöstedt E, Skogs M, Stadler C, Sullivan DP, Tegel H, Winsnes C, Zhang C, Zwahlen M, Mardinoglu A, Pontén F, von Feilitzen K, Lilley KS, Uhlén M, Lundberg E. Science. 2017 May 26;356(6340)

4. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. Uhlen M, Zhang C, Lee S, Sjöstedt E, Fagerberg L, Bidkhori G, Benfeitas R, Arif M, Liu Z, Edfors F, Sanli K, von Feilitzen K, Oksvold P, Lundberg E, Hober S, Nilsson P, Mattsson J, Schwenk JM, Brunnström H, Glimelius B, Sjöblom T, Edqvist PH, Djureinovic D, Micke P, Lindskog C, Mardinoglu A, Ponten F. Science. 2017 Aug 18;357(6352).

5. A tool to facilitate clinical biomarker studies--a tissue dictionary based on the Human Protein Atlas. Kampf C, Bergman J, Oksvold P, Asplund A, Navani S, Wiking M, Lundberg E, Uhlén M, Ponten F. BMC Med. 2012 Sep 12;10:103.



FREDRIK PONTÉN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, FREDRIK.PONTEN@IGP.UU.SE



- ▶ **Kostnadsfritt behandlingsstöd**
- ▶ **Enkelt** – samlingsplattform med fokus på instruktionsfilmer
- ▶ Även som **APP** – notiser för nypubliceringar

INSTRUKTIONSFILMER INOM ONKOLOGI FÖR DIG OCH DINA PATIENTER

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se



ONKOLOGKLINIKEN PÅ

– välskött verksamhet utan brist på personal och pengar

En ekonomi i balans. Ingen personalbrist. God tillgänglighet. Lagom stort. Goda medicinska resultat och toppmodern teknisk utrustning. Årets bästa mellanstora sjukhus fyra år i rad. Det må låta som skryt men på Onkologkliniken på Länssjukhuset Ryhov i Jönköping, värd för årets Onkologidagar, har man ovanligt mycket att vara stolt över.

Sjuksköterskorna Ida Lalander och Therese Norberg stortrivs på den supermoderna strålbehandlingsenheten.
"Vi utvecklar oss tekniskt hela tiden."





LÄNSSJUKHUSET RYHOV

Under strålbehandlingen kan man drömma sig bort en stund tack vare musik och fin takbild.

Fram till mitten av 80-talet hade namnet Ryhov i utkanten av Jönköping en obehaglig och lite skrämmande klang för många i norra Småland trots sjukhusets natursköna läge. Mellan 1934 och fram till öppnandet av det nya länssjukhuset 1988 var Ryhov ett stort mentalsjukhus och förr i tiden var dessa inrättningar, säkert med all rätt, både beryktade och fruktade.

Idag är Ryhov ett dynamiskt och expansivt länssjukhus och i de ljusa, låga och moderna byggnaderna där omkring 3 500 personer arbetar idag är det svårt att se ett enda spår från den tid då man vårdade/läste in mentalt sköra män-

niskor här. När det nya Ryhov byggdes var mottot att detta skulle vara ett sjukhus anpassat för patienten, inte tvärtom, och det känns verkligen som ett ovanligt människovänligt, lagom stort sjukhus. För den som vill lära sig mer om områdets historik och samtidigt ägna sig åt lite friskvård finns sedan några år den cirka tre kilometer långa Natur- och kulturstigen Slingan. Utmed stigen finns skyltar som berättar om Ryhovs långa och dramatiska historia som sträcker sig tillbaka till 1500-talet. Dessutom finns det konstverk, skulpturer och växtlighet att vila ögonen på.



Onkologkliniken är en länsklíník med ett upptagningsområde som omfattar omkring 353 000 människor. Antalet nya cancerfall i Jönköpings län är cirka 2 500 per år. På kliniken där omkring 135 människor arbetar behandlas all slags cancer hos vuxna, förutom gynekologiska tumörer och hematologisk cancer. Här finns en mottagning, dagvårdsbehandling, strålbehandling, vårdavdelning, onkogenetisk mottagning, klinisk prövningsenhet och en avdelning för sjukhusfysik.

Under ledning av verksamhetsutvecklaren Eva Ulff inleder vi vårt besök på strålbehandlingsavdelningen, en av de enheter man är stolt över. Här finns sedan 2016 tre strålbehandlingsapparater, alla med vackra stjärnnamn som Nova, Stella, och Vega, framröstade av personalen.

– I år kommer sjukhuset att få hit en ny PET/CT-kamera, som kommer att korta väntetiderna i utredningsfasen, berättar Eva Ulff.



Specialistsjuksköterskan Eva Ulff arbetar sedan tio år som verksamhetsutvecklare och uppskattar det öppna klimatet på kliniken.

På plats finns för dagen sjuksköterskorna Therese Norberg och Ida Lalander som strax ska ge en bröstcancerpatient en avslutande strålbehandling. Till sin hjälp har de övervakningsystemet Catalyst som reagerar på minsta avvikelse, till exempel om patienten rör sig.

– Då slår systemet ifrån direkt vilket innebär en trygghet för patienten. Många blir lugnade när vi berättar hur det fungerar eftersom det inte är ovanligt att patienter känner sig

nervösa inför strålbehandling, säger Ida Lalander som har arbetat här i 2,5 år och tycker det är ett jättespännande jobb.

– Det händer så mycket inom tekniken hela tiden att vi ständigt måste vara ”på tårna” och hålla oss ajour. Och ju mer vi utvecklar oss tekniskt, desto bättre behandling kan vi ge patienterna.

”Det som är lite speciellt med det här länssjukhuset är att man bedriver forskning inom alla personalkategorier.”

SATSAR PÅ PERSONALEN

Therese Norberg har varit här lite längre, sex år, och trivs precis lika bra, inte minst för att man satsar mycket på att inte bara patienterna utan även personalen ska ha det bra.

Att det denna morgon tycks vara ovanligt lugnt på arbetsplatsen är resultatet av ett minskat inflöde av patienter efter jul.

– Ja just idag har vi lite ”luft i systemet” vilket är nödvändigt för såväl personalen som patienterna. När vi gör våra arbetsscheman brukar vi se till att lägga in lite luft då och då, förklarar Therese.

När kvinnan med bröstcancer lägger sig tillrätta för att få sin behandling kan hon beundra en bild på trädkronor mot en blå himmel i taket och lyssna på den musik hon själv valt i högtalarna.

– Musik fungerar faktiskt som ren medicin i det här sammanhanget, det är mycket uppskattat.

Det som är lite speciellt med det här länssjukhuset är att man bedriver forskning inom alla personalkategorier. Vår guide Eva Ulff, som är specialistsjuksköterska, har till exempel forskat om kortisonkräm som förebyggande behandling mot hudrodnad hos bröstcancerpatienter orsakad av strålning.

– Nu har jag arbetat som verksamhetsutvecklare på onkologkliniken under tio år. Vi har ett mycket öppet klimat här och arbetar ofta tvärprofessionellt. Bland det viktigaste som har hänt under de här åren, förutom all ny teknik och nya läkemedel som kommit, är att vi har lyckats få ned väntetiderna rejält genom att jobba med processen tillsammans. Vi har ständigt pågående metodstyrda förbättringsprojekt och regelbundna mätningar av våra resultat.

EFFEKTIVISERAT ARBETSSÄTTET

Det målmedvetna förbättringsarbetet har lett till att det nu går snabbt att få in en patient till strålbehandling. Från cirka tre-fyra veckors väntetid till en.

– Visst hjälpte det till att få ned ledtiderna för strålbehandling när vi köpte in de nya apparaterna för några år

...kliniken i fokus





På kliniken finns sex barnombud som är knutna till projektet Barn som anhöriga. Sjuksköterskorna Mathilda Sandén, Charlotte Andersson och Madeleine Strömbom är tre av dem.

”Vår främsta uppgift som barnombud är att alltid påminna våra kollegor om barnperspektivet, att alla så långt möjligt ska stötta och underlätta för barn till sjuka föräldrar att få vara delaktiga i vårdprocessen.”

sedan men vi har framförallt effektiviserat vårt arbetssätt i förberedelsekedjan innan strålningen sätter igång, säger Viktoria Markusson, vårdenhetschef på strålbehandlingen.

Ovan till vänster: Patienterna känner sig trygga med den moderna strålningstekniken.

Nedan till vänster: Vårdenhetschefen Viktoria Markusson är nöjd med att ha fått ned väntetiderna för strålbehandling rejält.

För att alltid kunna ha pågående samtal med varandra på jobbet har man även medvetet satsat på gemensamma lunchtider i matsalen med det roliga namnet (G)astronomen. Det är ingen tvekan om att den här kliniken, som till skillnad från många andra inte har någon brist på personal, lever enligt det egna mottot ”Tillsammans för god cancervård”.

– Att mötas i matsalen ger utmärkta tillfällen att diskutera saker tillsammans, tillägger Viktoria Markusson innan Eva Ulff tar oss vidare för en kort pratstund med tre sjuksköterskor som fungerar som barnombud – Mathilda Sandén, Madeleine Strömbom och Charlotte Andersson.

På kliniken finns det sammanlagt sex barnombud som driver arbetet med att på olika vis stötta barn som är anhöriga till cancerpatienter.

– Vi såg tidigt behovet av att hjälpa barn och startade projektet ”Barn som anhöriga”, berättar Charlotte Andersson som har arbetat här i 17 år. Vi har alla lite olika ansvarsområden men vår främsta uppgift som barnombud är att alltid påminna våra kollegor om barnperspektivet, att alla så långt möjligt ska stötta och underlätta för barn till sjuka föräldrar att få vara delaktiga i vårdprocessen.



Sjuksköterskan Pernilla Poulsen arbetar med det uppskattade projektet digitala rondblad.



Verksamhetschefen Per Nodbrant har all anledning att vara nöjd. Inte många sjukhus kan som Ryhov skryta med att ha en ekonomi i balans.

INFÖRT DIGITALA RONDBLAD

Ett annat led i det som här kallas patientfrämjande vård är att man har infört digitala rondblad.

– Idag får varje patient ett utskrivet blad med det som sagts på rondan, ett papper som de sedan kan visa för sina anhöriga, förklarar sjuksköterskan Pernilla Poulsen som sedan två år är involverad i projektet. Tidigare skrevs allt för hand och informationen var inte direkt avsedd för patienterna och deras anhöriga. Med det nya smidiga digitala rondbladssystemet får de nu snabb tillgång till all information. Det funkar hur bra som helst, motverkar ottydlighet och är mycket uppskattat.

På väg till en avslutande pratstund med verksamhetschefen tittar vi förbi hos vårdadministratören Sofia Zachrisson.

– Jag är administrativ enhetschef för tio vårdadministratörer eller läkarsekreterare som det hette förr. En nyhet i vårt arbete är att vi sedan förra årets onkologidagar i Örebro bestämde oss för att det ska finnas program riktade till administratörer samt starta ett gemensamt nätverk. Det finns så mycket att lära av varandra när det gäller kodning, IT-stöd och register.

I de ljusa korridorerna slås vi av hur lugnt allt verkar vara här på Ryhov. Vi ser inga tecken på stress, ingen nervöst

springande personal. Allt andas välkontrollerad effektivitet.

– Ja, en god arbetsmiljö ligger högt på vår agenda, bekräftar verksamhetschefen Per Nodbrant, och det syns också på vår stabila personalsituation. Vi har ingen brist på sjuksköterskor och det har också varit lätt att rekrytera läkare. Vi får förstås utbilda till specialistläkare själva och nästa år startar också läkarutbildningen från termin 6 här i Jönköping. På tio år har vi fördubblat personalstyrkan vilket hänger samman med ökningen av antalet cancerfall och att man idag lever allt längre med en cancersjukdom.

Per Nodbrant har arbetat som sjukhusfysiker på Ryhov sedan 90-talet och varit verksamhetschef sedan 2016.

– Eftersom vi är smålänningar har vi sett till att ha en god ekonomi. Vi sparar först och spenderar sedan och kan skryta med att ha mer tillgångar än skulder. Följaktligen har vi efter att ha sparat i 20 år haft råd att köpa in dyr utrustning till strålbehandlingsavdelningen. Det enda vi har brist

På Ryhov behandlar man all slags cancer hos vuxna förutom gynekologiska tumörer och hematologisk cancer. Här ger sjuksköterskan Madelene Strömbom en patient cytostatikabehandling.



på här är lokaler. Vi har expanderat med 2 000 kvadratmeter de senaste åren men vi behöver ännu mer plats, säger han och tillägger att regionen verkligen satsar på cancervård.

15 KLINISKA STUDIER IGÅNG

Och på onkologikliniken satsar man också alltmer på klinisk forskning.

– Just nu har vi 15 pågående kliniska studier där vi bland annat provar det senaste inom läkemedelsbehandlingar. Vi är också mycket glada över att ha en egen onkogenetisk avdelning i samarbete med klinisk genetik i Linköping. Att hitta nya markörer och kunna selektera patienter både tidigare och bättre är viktiga inslag i framtidens cancervård.

Klinikens arbete präglas av effektivt teamarbete och en helhetssyn på patienten.

– Vi har korta beslutsvägar och korta väntetider samt en välfungerande vårdkedja med många länkar. En viktig sådan är samarbetet med ett rehabiliteringscentrum dit vi har möjlighet att remittera cancerpatienter såväl under som efter avslutad behandling.

– I regionen har vi även tillgång till två unika resurser, Qulturum, som stöttar kvalitets- och förbättringsarbete och Futurum som stödjer kliniska studier och forskning. Däremot är vi än så länge inte så duktiga på det palliativa omhändertagandet, det vill säga när patienterna är onkologiskt färdigbehandlade. Det området skulle vi behöva utveckla, säger Per Nodbrant.

EVELYN PESIKAN
FOTO: JOHANNA SVENSSON



Jönköping står som värd för Onkologidagarna 2018 – i år arrangeras konferensen 19-22 mars.

ONKOLOGKLINIKEN LÄNSSJUKHUSET RYHOV I KORTHET

Totalt antal anställda på Ryhov: Omkring 3 500 personer

Upptagningsområde: Runt 353 000 människor

Antal nya cancerfall i Jönköpings län: Omkring 2 500 per år

Antal anställda på onkologkliniken: Cirka 135 personer

Verksamhetschef: Per Nodbrant

På onkologkliniken som är en länsklirik finns en mottagning, dagvårdsbehandling, strålbehandling, vårdavdelning, onkogenetisk mottagning, klinisk prövningsenhet och en avdelning för sjukhusfysik. Här behandlas all slags cancer hos vuxna, förutom gynekologiska tumörer och hematologisk cancer. Just nu pågår 15 kliniska studier.



Förbättrad cancerdiagnostik med 3D-mikroskopi

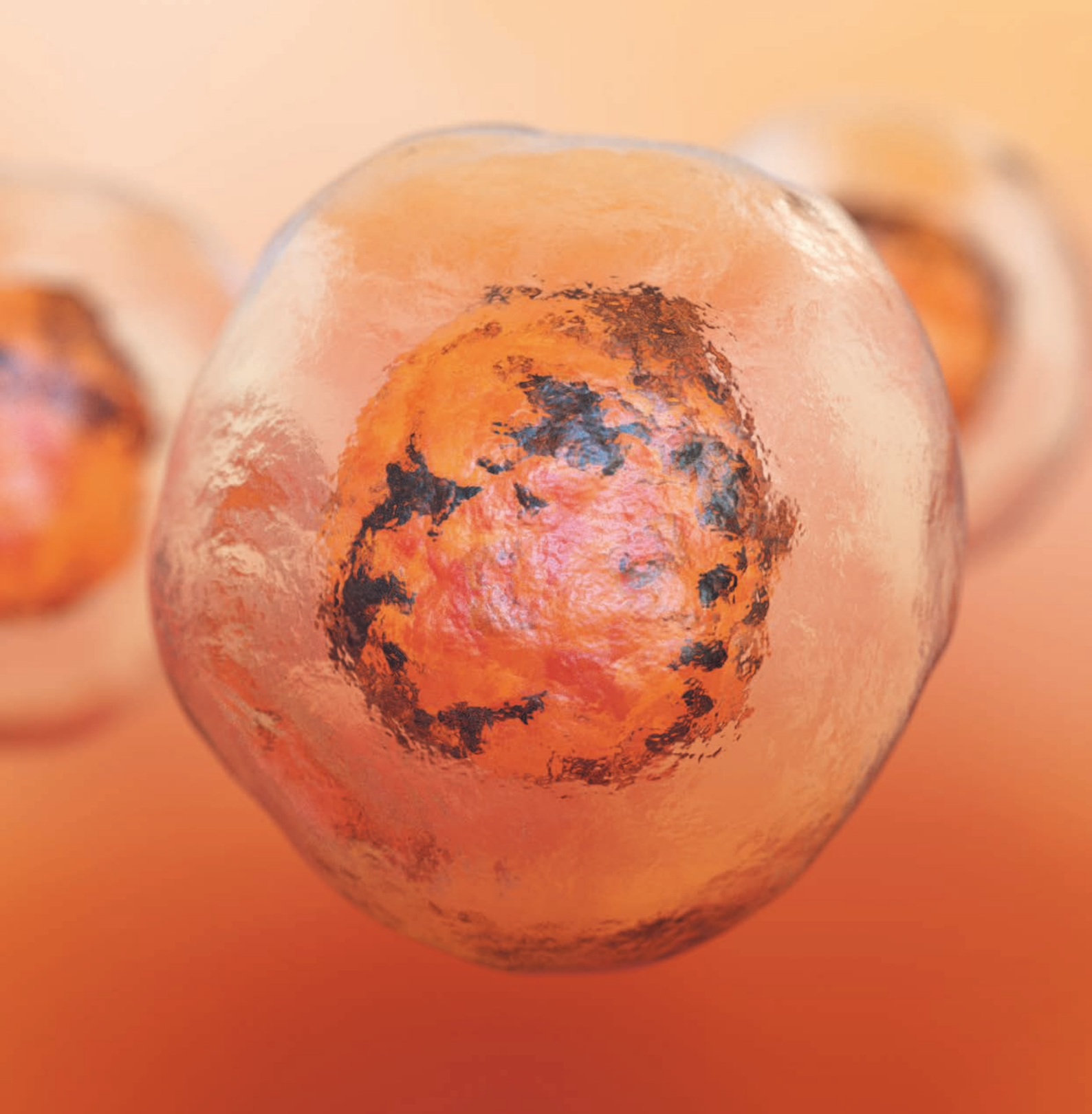
Den senaste tidens landvinningar inom ljusmikroskopi kan användas kliniskt för att förbättra patologisk diagnostisering av tumörer. Nu är det möjligt att avbilda hela tumörer digitalt och studera och karakterisera komplexa strukturer i tre dimensioner (3D). Det skriver professor **Per Uhlén**, Karolinska Institutet och **Ayako Miyakawa**, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Cancertumörer är komplexa sammansättningar av heterogena populationer av celler med olika fenotypiska egenskaper¹. Framsteg inom tekniken för gensekvensering har varit mycket viktig för att klarlägga förekomsten av heterogenitet i olika typer av cancer. Men ett problem när tumörer sekvenseras är att vävnaden dissocieras till en cellsuspension där all information om den spatiala lokalise-

ringen av enskilda celler i tumören saknas. På så sätt förloras viktig information som kan användas vid diagnostiseringen av tumörer, till exempel cellnischer, vaskulatur och skiktformation.

Noggranna patologiska undersökningar är viktigt för att kunna ställa korrekta diagnoser och för att kunna välja adekvata och effektiva behandlingar. Vanligtvis fixeras vävnad som tas från patienter i formalin och bäddas

sedan in i paraffin till så kallade FFPE-prov (Formalin Fixed Paraffin Embedded). Tunna snitt (<10 µm-tjocka) av FFPE-provet kan då skäras och färgas in med olika diagnostiska markörer. Patologer studerar därefter preparaten med ljus- och/eller fluorescensmikroskopi som genererar tvådimensionella (2D) bilder. Men att avbilda den ursprungliga tredimensionella (3D) vävnaden med 2D-bilder skapar ett infor-



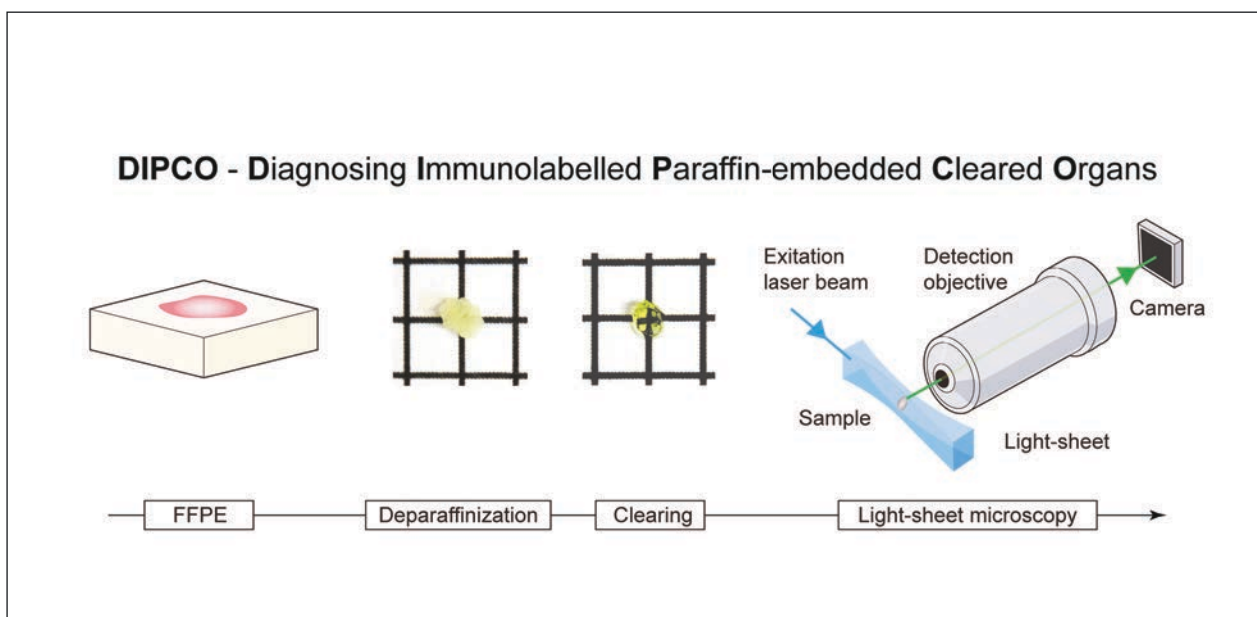
mationsgap mellan vävnaden och bilden. Vissa strukturer i vävnaden kan inte återges med bara 2D-bilder som till exempel tumörers vaskulärsystem.

TIO GÅNGER SNABBARE

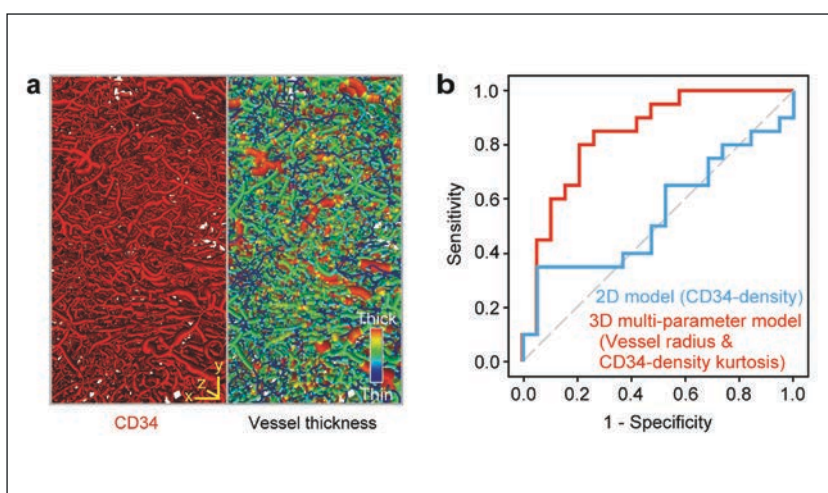
Vi har utvecklat ett nytt protokoll för att undersöka och diagnostisera hela FFPE-tumörer av storlek upp till 10x10x10 mm² (Figur 1). Protokollet har vi valt att kalla DIPCO (Diagno-

sing Immunolabelled Paraffin-embedded Cleared Organs) och det består av diverse olika moment. Genom att tillämpa en metod som på senare tid har förfinats kan vi göra hela FFPE-tumörer genomskinliga för ljus³. Metoden går ut på att avlägsna lipider som gör den ogenomtränglig för ljus genom att behandla vävnaden med en serie av metanollösningar och bleka vävnaden med väteperoxid⁴. Processen skadar

inte färgämnen och antikroppar som används för diagnostiseringen. Den transparenta infärgande vävnaden kan sedan avbildas i 3D med ett Light-Sheet mikroskop⁵. Light-Sheet mikroskopi är en etablerad imaging-teknik som lämpar sig väl för 3D-avbildning. Det exciterande ljuset infaller vinkelrätt mot objektivet så att en hel bild av preparatet kan detekteras momentant med en kamera (Figur 1). På så sätt går



Figur 1. Förenklat flödesschema för DIPCO-protokollet som visar hur FFPE-preparat behandlas för 3D-avbildning med Light-Sheet-mikroskop. Linjerna i rutnätet är åtskilda med 3 mm.



Figur 2. (a) Volym rendering av 3D-mikroskopi-data från en 87-årig man med icke-muskelinvasiv urinblåsecancer. Blodkärlen är infärgade med en antikropp mot CD34. Pseudo-färgningen indikerar tunna (blå) och tjocka (röd) blodkärl. x,y,z-skalan är 80 µm. (b) ROC-analys av data från 2D-mikroskopi (röd) och 3D-mikroskopi (blå). När 2D-mikroskopi har nyttjats har densiteten av CD34 analyserats och när 3D-mikroskopi har nyttjats har en multiparametermodell använts där radien och densiteten/kurtosen av CD34 analyserats. Bra ROC-kurvor tenderar mot läsarens övre vänstra hörn; svaga kurvor tenderar mot den prickade diagonala linjen.

det mycket fort att scanna igenom ett helt preparat. Med ett vanligt konfokal-mikroskop som belyser vävnaden punkt för punkt skulle ett vävnadsblock av storleken 5x5x5 mm ta cirka 20 timmar att avbilda. Med ett Light-Sheet mikroskop kan ett vävnadsblock av samma storlek avbildas ungefär 10 gånger snabbare, det vill säga på cirka 2 timmar.

Det övergripande målet för vår studie var att utveckla en metod som kan användas kliniskt för att utföra patologiska undersökningar av intakta FFPE-tumörer. För att utvärdera vår metod undersökte vi en kohort bestående av totalt 74 humana FFPE-preparat: 44 urologiska tumörer (40 från blåsan och 4 från övre urinvägarna), 16 äggstockskarcinom som behandlats kirurgiskt

före systemisk kemoterapi, 3 fall av bukspottkörtelcancer, 1 fall av lungcancer, 1 fall av koloncancer, 2 fall av huvud- och nackcancer, 1 kolon benign polyp samt 6 normala urotelium.

HETEROGENT UTTRYCKSMÖNSTER

I en tumör från en 87-årig man med icke-muskelinvasiv cancer i urinblåsan som hade genomgått transuretral resektion kunde vi detektera ett tydligt heterogent uttrycksmönster på cellnivå. När vi undersökte vaskulariteten i tumören genom att immunoinmärka ett protein som heter CD34 kunde vi observera mikrobloodkärl som bildade hyper- och hypo-vaskulära nischer över hela tumören (Figur 2a). Analys av heterogeniteten genom att beräkna kärltjockleken med avancerad 3D-analys avslöjade stora variationer i tjockleken från 2,5 µm till 23,0 µm.

Sedan utförde vi ett mera kliniskt relevant test på 39 urinvävnadsprover som redan hade diagnostiserats kliniskt att vara icke-muskelinvasiva tumörer med <pT2 (n = 19) eller muskelinvasiva tumörer med ≥pT2 (n = 20). Vaskulaturen hos dessa preparat undersöktes och karakteriserades på många olika sätt såsom till exempel blodkärlens längd, radie, densitet och densitetens kurtosis. Kurtosis är ett mått för hur sannolika de mer extrema värdena är

NT-rådet rekommenderar landstingen
att använda Kyprolis i kombination med dexametason³

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis® (carfilzomib)

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

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

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

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

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

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

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

Kyprolis®
(carfilzomib)

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

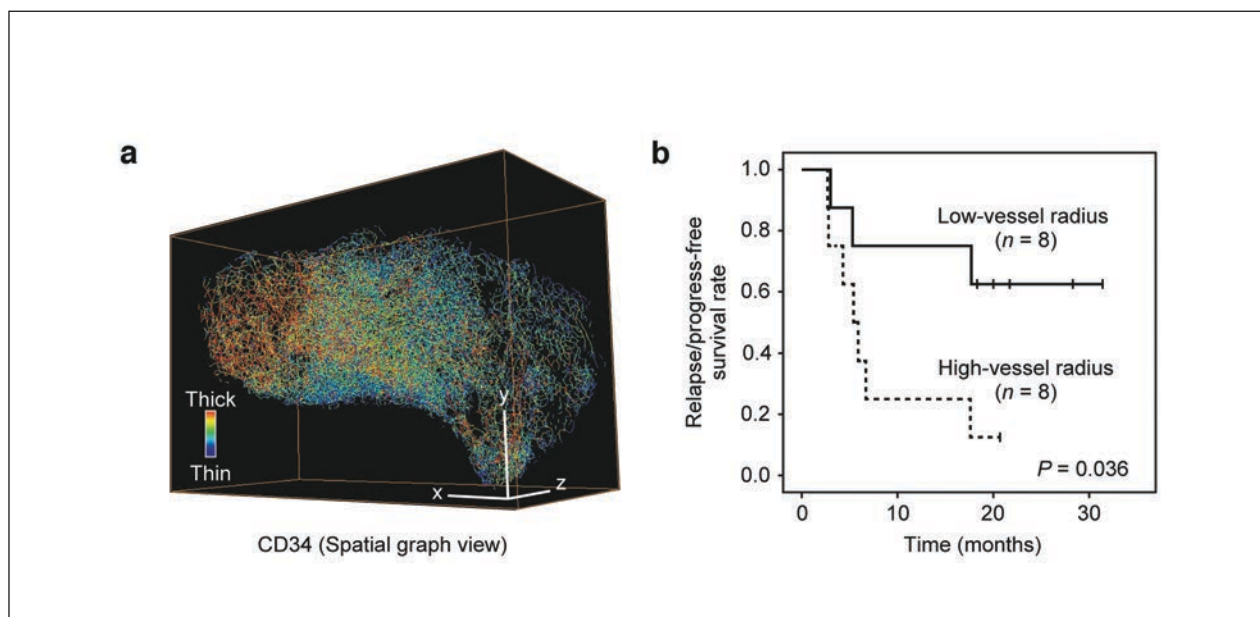
Referenser: **1)** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen december 2016, www.fass.se.

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

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

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0417-047885



Figur 3. (a) Volym-rendering av 3D-mikroskopi-data från äggstockscancer med platinum-resistens. Blodkärlen är infärgade med en antikropp mot CD34. Pseudo-färgningen indikerar tunna (blå) och tjocka (röd) blodkärl. x,y,z-skalan är 1000 μ m. (b) Kaplan-Meier graf som visar två patientgrupper med låg eller hög kärlradie.

för en given sannolikhetsfördelning (2). Denna analys visade att radien och densiteten/kurtosen var signifikant högre i muskelinvasiva tumörer jämfört med icke-muskelinvasiva. För att utvärdera vår metod och jämföra den med konventionell 2D mikroskopiavbildning analyserade vi på nytt alla de 39 muskelinvasiva och icke-muskelinvasiva tumörerna med en ROC (Receiver Operating Characteristic)-analys. Vi var intresserade av att se om vårt DIPCO protokoll med 3D-mikroskopi bättre kunde detektera muskelinvasiva tumörer än en konventionell 2D-metod. När vi utförde en multivariabelanalys där vi kombinerade kärl-radien och densiteten/kurtosen fick vi ett AUC (Area Under Curve)-värde på 0,839, vilket är betydligt bättre än det AUC-värde vi erhöll med 2D-mikroskopiavbildningen som gav 0,547 (Figur 2b).

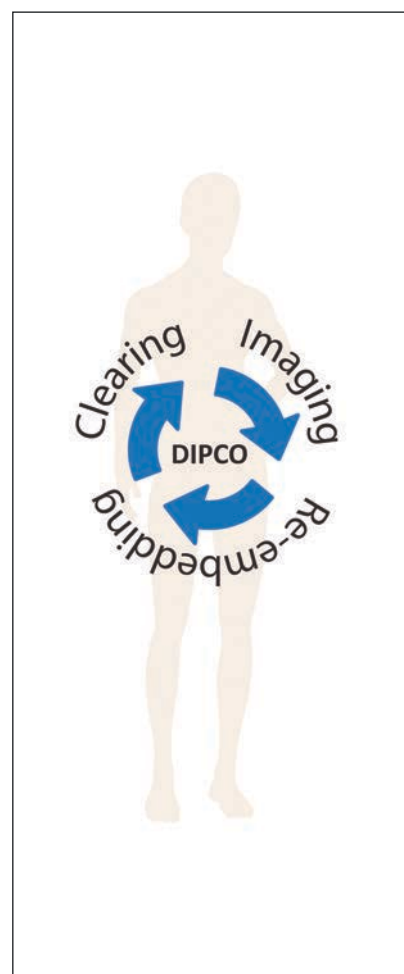
TEST PÅ ÄGGSTOCKSCANCER

Vidare testade vi vårt DIPCO protokoll med 3D-mikroskopi på 16 tumörer från patienter med äggstockscancer. Vår analys visade en betydande ökning av kärl-densiteten/kurtosen för steg IVA tumörer jämfört med steg IIIB/C, vilket tyder på en mer heterogen vaskularitet för mer framskriden äggstockscancer (Figur 3a). Vi analyserade också

hur tumörerna hade svarat på systemisk kemoterapi med platinum. Vi såg en signifikant skillnad på kärl-radien/variansen mellan tumörer som var platinum-känsliga jämfört med de som var platinum-resistenta. Detta bekräftades av patienternas överlevnadsdata (Figur 3b). Allmängiltigheten för vårt DIPCO protokoll fastställdes genom att undersöka olika typer av cancer: pankreascancer, levermetastaser från pankreascancer, lungcancer, koloncancer och huvud- och halscancer. Typiska heterogena blodkärlssystem observerades i alla dessa tumörer.

Vi var också intresserade av att veta vilken upplösning vi kunde få med 3D-mikroskopi och om vi kunde studera enskilda celler. När vi ökade upplösningen i Light-Sheet mikroskopet kunde vi med hög noggrannhet urskilja enskilda celler i tumörer. I en av tumörerna vi analyserade räknade vi 13 214 289 celler. På det här sättet kunde vi analysera nivån av Vimentin i alla enskilda celler. Sådan information kan användas för att generera en 3D-karta av intressanta proteiner över hela tumören.

Vi testade också om det gick att återställa FFPE-provet till sitt ursprungliga skick efter analysen med DIPCO. Detta är viktigt eftersom vävnadsblocken ogärna offras på en analys. Ef-



Figur 4. DIPCO består av tre steg: Clearing, Imaging och Re-embedding vilket möjliggör återanvändning av prover.

HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

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



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



Somatuline® autogel®
lanreotid

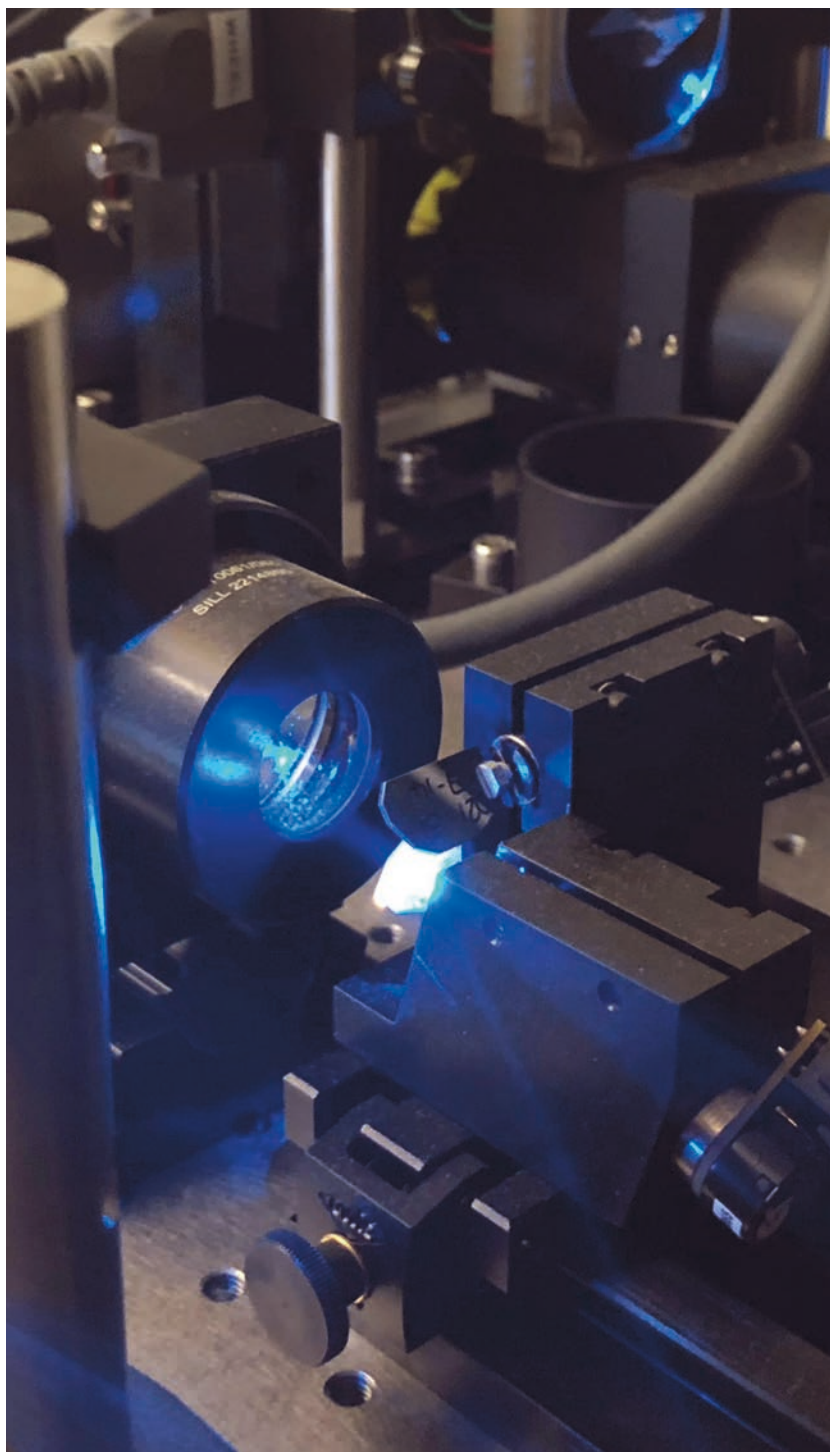
*SSA: Somatostatinanalog

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

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmerare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

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

IPSEN
Innovation for patient care



Så här ser det custom-byggda light-sheet-mikroskopet för avbildning av stora vävnadspreparat ut.

ter analysen prövade vi att göra preparatet ogenomskinligt för ljus igen och sedan bäddade in det i paraffin. Det visade sig gå mycket bra. Genom ett stort antal infärgningar kunde vi konstatera att morfologin var oförändrad efter vår 3D-analys. Det betyder att man kan "låna" FFPE-preparat från biobanken för att sedan lämna tillbaka det efter utförd analys för återanvändning (Figur 4).

Sammantaget visar våra resultat att vårt DIPCO protokoll med 3D-mikroskopi ger ökad förståelse för heterogeniteten i tumörer. Denna teknik kan i framtiden erbjuda förbättrad cancerdiagnostik vilket sannolikt kan bidra till bättre val av behandlingsmetoder.

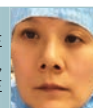
REFERENSER

1. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):883-892.
2. Tanaka N, Kanatani S, Tomer R, et al. Whole-tissue biopsy phenotyping of three-dimensional tumours reveals patterns of cancer heterogeneity. *Nature Biomed Eng*. 2017 Oct 2;1:796–806.
3. Chung K, Wallace J, Kim SY, et al. Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature*. 2013 May 16;497(7449):332-7.
4. Renier N, Wu Z, Simon DJ, et al. iDISCO: a simple, rapid method to immunolabel large tissue samples for volume imaging. *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):896-910.
5. Tomer R, Ye L, Hsueh B, Deisseroth K. Advanced CLARITY for rapid and high-resolution imaging of intact tissues. *Nat Protoc*. 2014 Jul;9(7):1682-97.

PER UHLÉN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET, PER.UHLEN@KI.SE



AYAKO MIYAKAWA, FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE VID ENHETEN FÖR UROLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, AYAKO.MIYAKAWA@KI.SE



KEYTRUDA[®]

(pembrolizumab)

HAR FÖLJANDE INDIKATIONER¹:

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:



LUNGCANCER

metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.



LUNGCANCER

lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 1\%$ av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim.



MALIGNT MELANOM

avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom.



UROTELIAL CANCER

lokalt avancerad eller metastaserad urothelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi eller som inte är lämpade för platinabaserad kemoterapi.



KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom som inte svarat på autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV.

KEYTRUDA ADMINISTRERAS SOM EN INFUSION UNDER 30 MIN VAR 3:E VECKA.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 till Läkemedelsverket.

KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF, SPC 12/2017

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

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

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

Varningar och försiktighet:

- För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall.
- De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab.
- Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopati.
- Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång,

har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent.

- Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid:
 - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer
 - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopati som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter.
- Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi och partiella krampfall som uppstått hos patient med inflammatoriska foci i hjärnparenkymet.
- Fall av graft-versus-host disease (GVHD) och hepatisk venös ocklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter med cHL som genomgått allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgänglig, bör noggrant övervägande av de potentiella fördelarna med HSCT och den eventuella ökade risken för transplantationsrelaterade komplikationer göras från fall till fall.
- Vid urothelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. Det saknas jämförande studier mellan pembrolizumab och karboplatinbaserad behandling för patienter där cisplatin inte är lämpligt.

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

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.

Fertilitet, graviditet och amning: Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

(Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten.)

För fullständig information se www.fass.se



ASH Atlanta

"ASH är världens bästa möte om lymfom"

CAR-T-celler var kanske det största på 2017 års ASH-möte. Det finns mycket kvar att lära när det gäller både att få ut maximalt vad gäller effekt och att hantera biverkningar men klart är att sådan immunterapi tillsammans med immun-checkpointhämmare kommer att få en stor roll i framtiden. Resultaten inom myelom visar också att denna behandlingsprincip inte kommer att vara begränsad till CD19-positiva B-cells maligniteter. Det skriver docent **Daniel Molin**, forskare vid Uppsala universitet och överläkare på Akademiska sjukhuset i en översikt av framförallt de lymfomnyheter som presenterades på ASH i Atlanta.



Att åka på det årliga mötet med American Society of Hematology (ASH) är en höjdpunkt för alla med intresse av blodsjukdomar av alla slag. Som onkolog kanske man kan känna sig som en katt bland hermelinerna på detta möte men faktum är att det är världens bästa lymfommöte och att det är ganska skönt som onkolog att med gott samvete sortera bort allt som inte har lymfom i titeln. Det går ändå inte att bevaka allt man skulle vilja, men mängden kollisioner mellan de intressanta sessionerna blir i alla fall något mindre.

Efter en okomplicerad resa via Frankfurt, installering på det rymliga hotellrummet och en mycket god burgare på det till synes tvivelaktiga haket Five Guys var det skönt med en god natts sömn. Mycket tidigt på morgonen väcktes jag dock av telefonen. Helt förvirrad i tron att jag var hemma och förmodligen bakjour fick jag till slut klart för mig att det var en journalist från en medicinsk tidskrift som ville ha en kommentar om ECHELON-1-studien. Jag motstod impulsen att i mitt omtöcknade tillstånd säga precis vad jag tycker (jag har alltid tyckt att det är en mindre bra studie med suboptimal standardarm och tackade nej till svenskt deltagande). Jag väntade dock med att säga något bestämt tills jag vaknat till ordentligt och gav ett mer nyanserat utlåtande om studien, som publicerades i New England J Med parallellt med presentationen på plenary session på ASH-mötet. Mer om detta nedan.

Fredagen bjöd sedan oväntat nog på riktig snöstorm. Speciellt anmärkningsvärt med tanke på den totala avsaknaden av snö hemma i Uppsala. Detta bevisar dock säkert enligt Trump att någon klimatförändring inte finns. Fredagen spenderades sedan med arbete, möte i styrkommitté för en internationell studie, mer möten och ett symposium om immunterapi vid Hodgkins lymfom. Konferensen började för mig på allvar på lördagen och nedan följer en sammanfattning av vad jag uppfattade som de viktigaste nyheterna inom lymfomområdet:

HODGKINS LYMFOM

Hodgkins lymfom har nu i flera år stått i fokus, först tack vare brentuximab vedotin och senare PD-1-hämmare.



Snöstorm i Atlanta – det var ett något oväntat mottagande vid ankomsten från ett helt snöfritt Uppsala.

Antikropps-cytostatika-konjugatet brentuximab vedotin, riktat mot CD30, har fått en viktig roll i behandlingen av recidiverande och refraktära Hodgkins lymfom, både som singelbehandling palliativt eller inför allogen transplantation, tillsammans med bendamustin eller ensamt inför autolog och som underhållsbehandling efter autolog. Hittills har det dock inte hittat sin roll i primärbehandlingen.

Studien ECHELON-1 som är den första stora studien med brentuximab vedotin i primärbehandling för Hodgkins lymfom presenterades på plenary session och publicerades samtidigt i New England J Med (abstract 6). I studien som inkluderade 1 334 patienter med avancerade stadier randomiserades de mellan ABVD och kombinationen brentuximab vedotin + AVD (A-AVD). A-AVD-armens ”modifierade” progressionsfria överlevnad var 5 procent bättre (82 procent vs 77 procent). Toxiciteten skiljde sig också mellan armarna. I ABVD-armen dog 11 patienter av lungtoxicitet på grund av bleomycin. I A-AVD-armen var neutropeni och framför allt polyneuropati mer vanligt.

Studien är intressant men utgör inte något genombrott eller någon ny standard för behandling av Hodgkins lymfom. Resultaten var bättre för de patienter som fick den

experimentella behandlingen men den standardbehandling som de jämförde med är inte jämförbar med den vi ger idag. Dagens standardbehandling med antingen PET-styrd ABVD eller PET-styrd BEACOPPesc har potential att både ge bättre behandlingsresultat och mindre lungbiverkningar. Ingen patient får sex månader ABVD idag, då bleomycin utesluts för de som blir PET-negativa efter 2 ABVD, varför lungbiverkningarna blir avsevärt mindre. Det pågår också intressanta nya studier med brentuximab vedotin i första linjens behandling för Hodgkins lymfom som vi i Sverige deltar i (B-CAP och HD21), så det är en spännande framtid vi går till mötes.

Den stora nyheten de senaste åren inom Hodgkin-området har annars varit PD-1-hämmare, det vill säga immuncheckpointhämmare som hindrar tumörcellerna från att undkomma det egna immunförsvaret. De har slagit igenom på allvar och både nivolumab och pembrolizumab har blivit godkända för Hodgkins lymfom. De är också mycket lovande även för till exempel CNS-lymfom och primära mediastinala B-cellslymfom. Vi har i Sverige erfarenhet från flera av studierna med pembrolizumab, varav en (Keynote-204) fortfarande pågår och inkluderar patienter.

CABOMETYX® (cabozantinib) tablets

60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX® är den första och enda behandling med signifikant bevisad effekt på PFS, OS samt ORR vid mRCC efter tidigare VEGF-riktad behandling¹

✓ PFS¹
✓ OS¹
✓ ORR¹

ORR = objektiv responsfrekvens, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, RCC = njurcelscancer, VEGF = vaskulär endotelial tillväxtfaktor

1. CABOMETYX® fass.se/produktresumé 2017

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2017-11-09. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. www.cabometyx.se

I kohort D i studien Checkmate 205 (abstract 651) utvärderades primärbehandling med nivolumab monoterapi följt av N-AVD (ABVD utan bleomycin med tillägg av nivolumab). Behandlingen var vältolererad utan några oväntade biverkningar, förutom de kända från nivolumab och AVD var för sig. Cirka 80 procent hade komplett remission efter behandling men uppföljning avseende progressionsfri överlevnad krävs förstås för att ha någon uppfattning om denna kombination, förutom att den är genomförbar.

Kanske lika viktigt i medicinsk rutin var en utvärdering av behandling bortom radiologisk progress i kohort A, B och C i samma studie, alltså Checkmate 205 med nivolumab monoterapi för återfall eller refraktärt Hodgkins lymfom (abstract 650). Generellt är det ett stort problem med utvärdering av immuncheckpointhämmar-behandling vid Hodgkins lymfom, där de kliniska svaren ofta är bättre än de radiologiska. 29 procent av patienterna i studien behandlades bortom progress. Nya lesioner var den vanligaste orsaken för dem att räknas som progredierande. Stabila reduktioner i tumörbörda sågs bortom radiologisk progress och tid till nästa behandling och totalöverlevnad förblev höga.

HÖGMALIGNA B-CELLSLYMFOM

Riktigt nya behandlingsprinciper har länge lyst med sin frånvaro när det gäller högmaligna B-cellslymfom och cytostatika i kombination med rituximab har behållit huvudrollen i primärbehandlingen och stamcellstransplantation vid recidiv. Kanske är det på väg att förändras nu.

Det mest omtalade området inom högmaligna B-cellslymfom var utan tvekan CAR-T-cellsterapi. Denna form av behandling, där man med en virusvektor introducerar den antigenbindande delen av en antikropp mot till exempel CD19 i en autolog T-cell har visat imponerade resultat för svårbehandlade recidiverande B-cells-maligniteter. CAR betyder chimeric antigen receptor. I Sverige har en studie genomförts och en ny pågår i Uppsala med denna metod, men data som presenterades i Atlanta kom från andra länder.

Flera olika CAR-T-cellsstudier, som tidigare rapporterats uppdaterades på mötet. En av dem, Juliet (tisagenlecleucel, Novartis), rapporterade förlängd uppföljning, där en majoritet av de patienter som tidigare uppnått komplett remission inte hade recidiverat. Overall response rate var 53 procent med 40 procent kompletta remissioner och totalt ca 30 procent av de cirka 100 behandlade förblev i remission vid 12 månader (abstract 577).

Nästa studie var Zuma (axi-cel, Gilead, abstract 578). Av de 101 patienter som nu har följts i median 15 månader hade komplett remission uppnåtts hos 54 procent och 44 procent av dessa responser var bestående. Overall response rate var 82 procent. Man jämförde också med ett historiskt material (SCHOLAR) och då medförde CAR-T-cellsbehandling 77 procent minskad risk att dö.

Den så kallade JCAR017 (Celgene) visade samma resultat men med kortare uppföljning (abstract 479). Resultatet från knappt 100 behandlade patienter visade också mindre biverkningar i denna studie än för de andra två.

CAR-T-cellsterapi har utan tvekan framtiden för sig. De problem som finns med toxicitet (framför allt cytokinstorm

och CNS-toxicitet) kommer säkert att kunna hanteras bättre i framtiden. Dessutom är kunskapen om hur man bäst hanterar de regulatoriska T-celler och myeloida suppressorceller som påverkar behandlingen bara i sin linda. Fullt klart är immunterapi, både CAR-T och immun-checkpointhämmare, en stor del av framtiden såväl inom lymfom som övriga tumörområden.

Kliniskt har double hit lymfom (med translokation i bcl-2 och myc enligt FISH) de senaste åren visat sig mycket mer svårbehandlade än andra diffusa storcelliga B-cellslymfom och det är omstritt vad man ska göra för att komma över den sämre prognosen hos dessa. Double expression lymfom (med immunhistokemisk positivitet för myc och bcl-2) har också i studier visat sig vara mer svårbehandlade än övriga och behandlas ofta mer aggressivt. I en retrospektiv studie presenterad på ASH-mötet har man dock visat att detta inte gäller diffusa storcelliga B-cellslymfom i stadium I och II (abstract 415, 4122). Av 360 patienter hade 67 (19 procent) immunhistokemiskt "double expression". Behandlingen bestod av 4 R-CHOP följt av strålbehandling till dem som var PET-positiva. Antalet patienter med double hit var så få i studien att denna grupp inte gick att bedöma. I tidiga stadier förefaller det alltså inte nödvändigt att ge mer intensiv behandling utifrån double expression enligt immunhistokemi.

Ett preparat med samma verkningsmekanism som bren-tuximab vedotin, det vill säga ett antikropps-cytostatika-konjugat, vid namn polatuzumab vedotin mot CD79b, har testats mot diffusa storcelliga B-cellslymfom (abstract 2821). Bättre resultat sågs med preparatet i kombination med bendamustin+rituximab jämfört med enbart bendamustin+rituximab. Invändningen är förstås att bendamustin inte är det bästa mot dessa lymfom men det är intressant att denna typ av läkemedel är aktuell för andra lymfom än CD30-positiva Hodgkins lymfom och ALCL.

LÅGMALIGNA B-CELLSLYMFOM

Lågmaligna B-cellslymfom har på senare år dragit intresse till sig tack vare framgångarna för B-cellsreceptor-hämmare.

Det mest intressanta inom området lågmaligna B-cellslymfom (och tillsammans med CAR-T bland det mest intressanta av allt på hela detta möte) var dock resultat med Bcl-2 hämmaren venetoclax. Bcl-2-hämning utgör ett helt nytt sätt att angripa tumörceller, potentiellt minst i klass med B-cellsreceptor-hämmare och immun-checkpoint-hämmare. I fas III-studien Murano randomiserades nästan 400 patienter med högrisk eller recidiverande KLL mellan kombinationerna rituximab+venetoclax (RV) och rituximab+bendamustin (RB). Remissionsfrekvensen var 93 procent för RV jämfört med 68 procent för RB. Efter 24 mån var 85 procent i remission i RV-armen jämfört med 36 procent i RB. Totalöverlevnaden var också signifikant bättre för de som fick RV. Dessutom presenterades initiala resultat av kombinationen venetoclax+ibrutinib i studien Clarity (abstract 428) som gav MRD-negativitet hos 37 procent efter 6 månaders behandling med kombinationen.

De senaste årens stora ämne inom detta område, B-cellsreceptor-hämmare (Brutons tyrosinkinasa och PI3kinas-

Lyrica® (pregabalin) finns även som oral lösning

- Möjliggör administration till patienter med svälj-svårigheter
- Kan användas för dos-titrering vid insättning av Lyrica®



Lyrica® (pregabalin), Rx. ATC N03AX16 kapsel, oral lösning. **Indikationer:** *Epilepsi:* Tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. *Neuropatisk smärta:* Behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. *Generaliserat ångestsyndrom:* Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:** Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruk-problem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. **Dosering:** 150–600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. **Styrkor och förpackningar:** Lyrica finns som hård kapsel, 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg i förpackningar om 14, 56 eller 84 st, samt burk 75, 150 och 300 mg om 200 st. Lyrica finns även som oral lösning 20 mg/ml i plastflaska om 473 ml. **Förmån med begränsningar:** Vid epilepsi ingen begränsning. Vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. För mer information och prisuppgifter se www.fass.se. Senast uppdaterade produktresumé 07/2017.



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

LYRICA®
PREGABALIN

hämmare), fortsätter samtidigt att vara relativt hett. Hittills finns ett preparat mot PI3-kinas, idelalisib (Zydelig), som är godkänt för behandling av follikulära lymfom och KLL. I Atlanta presenterades flera andra PI3-kinashämmare som ska hämma PI3-kinas olika isoformer bredare än idelalisib, vilket potentiellt kan ge bättre effekt och mindre biverkningar. Exempel på detta är duvelisib (abstract 439), copanlisib (abstract 2777, 4042), umbralisib (abstract 4037) och INCB5046 (abstract 410).

Dessutom sågs 48 procent kompletta remissioner med en kombination av PD-1-hämmaren pembrolizumab och rituximab för recidiverande follikulära lymfom (abstract 414), så det finns gott om nya möjligheter för dessa patienter.

MANTELCELLSLYMFOM

Mantelcellslymfom är en sjukdom där forskningen skördat stora framgångar under 2000-talet. Dels har prognosen efter primärbehandling förbättrats mycket kraftigt med tillägg av rituximab, cytarabin och autolog-transplantation uppför och dels har B-cellsreceptor-hämning med Brutons tyrosinkinas-hämmare visat sig effektivt vid återfall.

Den nyhet som kanske tydligast påverkar den kliniska rutinen redan på kort sikt kom också i år inom området mantelcellslymfom. I en uppdatering av fas III-studien för äldre mantelcellslymfom-patienter (abstract 153) visas att de tidigare rapporterade resultaten håller. I denna studie gavs rituximab i standarddos varannan månad i 3 år efter R-CHOP (eller R-FC). Både progressionsfri och total överlevnad var signifikant bättre med underhållsbehandling efter R-CHOP. Liknande resultat har visats även i andra studier för yngre patienter och det förefaller som att underhållsbehandling har en särskilt bra effekt just vid mantelcellslymfom.

Vid mantelcellslymfom har sedan tidigare hämning av B-cellsreceptor-signaler genom Brutons tyrosinkinas-hämmare (fr a ibrutinib) visat sig effektivt. En ny Brutons tyrosinkinas-hämmare, acalabrutinib (abstract 155, 498) presenterades på ASH. Den verkar vara en starkare hämmare av Brutons tyrosinkinas och kommer att vara en utmanare för ibrutinib i framtiden.

NYHETER PÅ MYELOMOMRÅDET

Ett par nyheter inom området myelom var så viktiga att ett kapitel om dessa är befogat även i denna sammanställning av nyheter med lymfomfokus.

CAR-T-celler som beskrivs ovan under högmaligna B-cellslymfom har testats även för behandling av myelom (abstract 740). I dessa CAR-T-celler används antigenet BRC-MA (B-cell maturation antigen), som uttrycks på myelomceller, som måltavla. Remission uppnåddes hos 17/18 patienter varav 9/10 som undersöktes dessutom var minimal residual disease (MRD)-negativa. Biverkningarna var likande som vid annan CAR-T-cells-terapi men inga dödsfall rapporterades. Denna studie är viktig då den visar att CAR-T-

cellstekniken kan användas mot andra diagnoser än CD19-positiva B-cells maligniteter.

Daratumumab är en antikropp mot CD38 som uttrycks på plasmaceller. En fas III-studie med bortezomidb+melfalan+prednisolon +/- daratumumab (LRA4) presenterades och fick mycket uppmärksamhet. Tillägget med daratumumab gav i denna studie kraftigt förbättrad progressionsfri överlevnad. Dessutom presenterades uppdateringar av två andra fas III-studier med daratumumab tillsammans med annan behandling. Dels presenterades Pollux-studien med lenalidomid+dexametason +/- daratumumab (abstract 739) och dels Castor-studien med bortezomib+dexametason +/- daratumumab (abstract 739).

Daratumumab ensamt förefaller för övrigt också vara ett av de mest aktiva läkemedlen mot amyloidosis (abstract 507, 508, 1819).

KONKLUSION

Sammanfattningsvis presenterades inte många nyheter som direkt kommer att påverka hur vi behandlar våra patienter idag. Underhållsbehandling med rituximab vid mantelcellslymfom är dock något som är direkt tillämpligt i den kliniska vardagen. Att man inte såg sämre prognos vid låga stadier av double expression lymfom är sannolikt också något som bör styra den kliniska rutinen men i detta fall genom att inte anpassa behandlingen för dessa jämfört med andra med låga stadier.

En av de mest upphaussade nyheterna inom lymfomområdet var ECHELON-1 för Hodgkins lymfom. Resultaten från den studien bör dock inte påverka hur vi behandlar avancerade stadier primärt. Vi får istället invänta resultat från andra studier, som HD21, innan vi kan börja använda brentuximab vedotin i primärbehandlingen.

CAR-T-celler var kanske det största på detta ASH-möte. Det finns mycket kvar att lära när det gäller både att få ut maximalt vad gäller effekt och att hantera biverkningar men klart är att sådan immunterapi tillsammans med immun-checkpointhämmare kommer att få en stor roll i framtiden. Resultaten inom myelom visar också att denna behandlingsprincip inte kommer att vara begränsad till CD19-positiva B-cells maligniteter.

Bcl-2 hämmaren Vencleox konkurrerar med CAR-T om att vara den största nyheten, då det utgör ett nytt verktyg i behandlingsarsenalen och dessutom visade mycket goda resultat i kombination med rituximab.

Det stora intresset för CAR-T och immun-checkpointhämmare återspeglar de senaste årens framgångar för immunterapi och dessa utgör säkert en stor del av framtiden inom onkologin.

DANIEL MOLIN, DOCENT, EXPERIMENTELL OCH KLINISK ONKOLOGI,
INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET,
ÖVERLÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET,
DANIEL.MOLIN@IGP.UU.SE





Atlanta stod som värd för ASH-mötet 2017,
världens största blodcancerkongress.

Virtuell multidisciplinär konferens ska ge bättre bäckencancer-rehabilitering i norr

Rehabilitering för patienter som behandlats för cancer i bäckenet har varit ett eftersatt område med många dolda problem. Den hjälp som funnits har helt enkelt inte varit tillräcklig. Här beskriver processledare **Anette Lundqvist** och rehabiliteringskoordinator **Åsa Sandström** hur RCC Norr valt att arbeta med problemet. Det centrala kan beskrivas som att det är patientens symtom och besvär som ska styra rehabiliteringsinsatserna, inte ursprungsdiagnosen. Kompetensen ska inte vara klinikbunden och insatserna ska på alla nivåer kunna gå över diagnosgränserna.

Samtliga sex RCC startade under 2016 ett projekt i syfte att förbättra omhändertagandet för dessa patienter. Utvecklingen pågår nu i hela landet, men sker på lite olika sätt.

I den norra regionen behöver särskild hänsyn tas till de långa avstånden. Tidigt i RCC Norrs projekt förespråkade verksamhetschefer och processledare uppbyggnad av en virtuell multidisciplinär konferens (MDK) för pa-

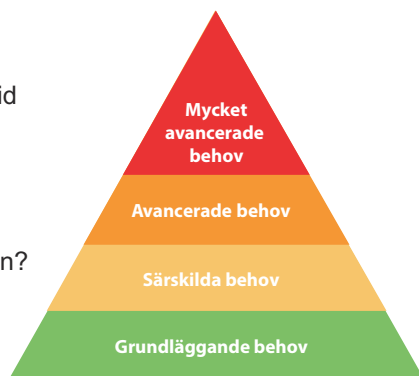
tienter med särskilda eller avancerade rehabiliteringsbehov. Parallellt har man också byggt upp lokala rehabiliteringsnätverk för att samutnyttja funktioner och kompetenser inom de olika diagnosprocesserna.

”Kontaktsjuksköterskan har det övergripande ansvaret för att identifiera patientens behov av rehabilitering under hela vårdkedjan och för att ge patienten ett grundläggande stöd.”



Rehabiliteringsbehov kan finnas på olika nivåer

- Alla patienter är unika
- Behoven skiftar över tid
- Insatser sker utifrån behov
- Var finns du i din profession med din kompetens i pyramiden?



"Det är patienternas symtom och besvär som ska styra rehabiliteringsinsatserna, inte ursprungsdiagnosen."

PATIENTMEDVERKAN EN NATURLIG DEL

Projektet inom den norra regionen leds av undertecknad, Anette Lundqvist, som varit med sedan starten 2016. I höstas anställdes Åsa Sandström som rehabiliteringskoordinator. Patientmedverkan har varit en naturlig del genom hela projektet där syftet är att rehabiliteringen ska skötas strukturerat för att bli likvärdig och jämlik för befolkningen.

De diagnoser som omfattas är kolorektal, anal, urologisk och gynekologisk cancer samt allogent transplanterade inom hematologin. I stort sett alla personer som behandlas för bäckencancer drabbas av komplikationer i form av besvär från mage, tarm, urinblåsa, könsorgan, hud, lymfsystem eller skelett. Det innefattar att även psykologiska, sociala och existentiella behov behöver tillgodoses. Besvärna påverkar både personen som drabbas och de närståendes vardag och livskvalitet. To-

talt tillkommer omkring 1 600 nya sjukdomsfall årligen i den norra regionen som omfattar fyra landsting/regioner med tillsammans tolv sjukhus. Det finns ungefär 23 500 personer i regionen som idag överlevt cancerbehandling inom de aktuella diagnoserna och som kan ha åsamkats olika typer av besvär. Hur många av dessa som önskar stöd och hjälp är inte undersökt.

REGIONAL REHABILITERINGS-MDK

Grundläggande rehabilitering ska kunna erbjudas lokalt, i första hand på den egna kliniken eller sjukhuset. För att underlätta bedömningen av behoven har en konkret nivåstrukturering av rehabiliteringsinsatserna utarbetats. Tänkbara rehabiliteringsinsatser har placerats in i det vi kallar rehabpyramidens fyra nivåer (se bild). Gränserna kan av naturliga skäl vara flytande beroende på lokala skillnader beträffande kompetens och resurser.

Vid särskilda eller avancerade behov som inte kan tillgodoses lokalt ska patienten remitteras till regional MDK-rehab. Den multidisciplinära konferensen utgår från Cancercentrum vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå varannan vecka och vidare via video-uppkoppling ut i regionen. Remiss skickas med uppgifter enligt en utarbetad remissmall och en ifylld så kallad Distresstermometer (se faktaruta). Den regionala rehabiliteringskoordinatoren förbereder rondan och kallar de kompetenser som behövs för respektive patient – i samråd med rondordföranden som är gyn- eller kolorektalkirurg. Strävan är att patienterna ska få rehabiliteringsinsatser vid närmsta sjukhus i den mån kompetens finns att tillgå. I första hand medverkar rehabiliteringskompetenser från patientens hemortssjukhus. Rondan gör sedan en samlad bedömning av den aktuella patientens besvär och behov och skriver ett förslag på rehabiliteringsplan. Kontaktsjuksköterskan informerar patient/närstående om rondans bedömning och erbjuder rehabiliteringsinsatser enligt planen.

KOMPLEXA OCH SVÅRA BESVÄR

Den första konferensen hölls i mitten av oktober 2017. Remissinflödet har än så länge varit lågt i förhållande till befintliga resurser, en utveckling av rondan förväntas ske efter hand. De ärenden som hittills varit aktuella har varit komplexa med flera olika typer av svåra besvär. De långvariga besvärerna orsakar patienterna stort lidande och nedsatt livskvalitet. Vikten av att kontinuerligt fråga patienten om besvär och behovet av att samordna rehabiliteringsresurserna har visats tydligt sedan införandet av MDK-rehab och fall där patienter "fallit mellan stolarna" har framkommit.

Alla professioner har ansvar för att erbjuda rehabilitering – våga fråga, använda Distresstermometern och remittera till MDK-rehab.

Remiss kan skrivas av den som identifierar besvär hos en patient, vanligast är att kontaktsjuksköterska eller läkare skriver remiss. De personer som lever



Projektledare Anette Lundqvist, till vänster, och rehabiliteringskoordinator Åsa Sandström arbetar för bättre rehabilitering av patienter med bäckencancer inom RCC Norr.

med besvär efter cancerbehandling och önskar stöd och hjälp uppmuntras till kontakt med den sjukhusklinik där cancerbehandlingen genomfördes. Söker personer hjälp i primärvården skickas remiss från hälsocentralen till berörd sjukhusklinik.

Kontaktsjuksköterskan har det övergripande ansvaret för att identifiera patientens behov av rehabilitering under

hela vårdkedjan och för att ge patienten ett grundläggande stöd. Grunden för en framgångsrik rehabilitering är att patienternas besvär och behov uppmärksammas på ett strukturerat sätt. Det är inte säkert att patienten själv tar upp besvären utan vårdgivaren måste fråga. Här har kontaktsjuksköterskan en nyckelroll och användandet av screeninginstrumentet Distresstermome-

tern rekommenderas för att identifiera de besvär patienten har och önskar få hjälp med. Dokumentation ska göras i ”Min vårdplan” och patienten sedan erbjudas rehabiliteringsinsatser utifrån sina behov. Regionens kliniker och diagnosprocesser har kommit olika långt med införandet av det här arbets sättet.



MODELL OCH ARBETSSÄTT

Det är patienternas symtom och besvär som ska styra rehabiliteringsinsatserna, inte ursprungsdiagnosen. Vi eftersträvar en helhetssyn som innebär att kompetensen inte behöver vara klinikbunden utan insatserna ska på alla nivåer kunna gå över klinikgränserna. Arbetsättet med samsyn och öppenhet inom organisationerna upplevs som delvis nytt och tar tid att implementera.

Den modell som har utarbetats innebär att befintliga kompetenser

inom bäckenrehabilitering bildar lokala nätverk med kontaktpersoner för varje region/landsting. Nätverket inom sitt/sina egna sjukhus utgör stöd för professionerna. Det är även ett forum för samråd, att lära oss av varandra kring olika fall och olika former av rehabiliteringsinsatser. Kontaktpersonerna, projektledaren och rehabiliteringskoordinatören utgör det regionala nätverket som möts via video varje månad då angelägna frågor som rör regionen diskuteras.

LÄGESRAPPORTEN VISADE PÅ BEHOVET AV KONTINUERLIGT FÖRBÄTTRINGSARBETE

Den lägesrapport för regionen som gjordes 2016 visade att bäckenrehabiliteringens utformning varierade beroende på regionernas och landstingens olika förutsättningar och organisationer, något som i hög grad påverkat omhändertagandet inom de olika diagnosprocesserna. Kompetensen har använts på ett ostrukturerat och fragmenterat sätt och detta är fortfarande en utmaning. Samtliga befintliga kompetenser och resurser inventerades i den kartläggning som ligger till grund för de lokala nätverk som nu kan samnyttja funktioner och kompetenser inom de olika diagnosprocesserna.

Här behövs ett kontinuerligt arbete för att förutse vilka funktioner som behöver förstärkas och även identifiera behov av kompetensutveckling. Vi kunde konstatera kompetensbrister inom området sexologi. En grundläggande distansutbildning har genomförts där två personer från varje landsting har erbjudits att delta på RCC Norrns bekostnad. En nyhet inom regionen är också att en sexologisk mottagning har öppnats för alla patienter inom region Norrbotten.

DISTRESSTERMOMETER

– ETT HJÄLPMEDEL

Den så kallade distresstermometern är ett hjälpmedel för att bedöma och kartlägga rehabiliteringsbehov vid cancersjukdom. Formuläret innehåller olika områden som ofta upplevs som problematiska i samband med cancersjukdom. Det är tänkt som ett hjälpmedel att användas under samtalet för att bedöma patientens eventuella behov av rehabiliterande insatser. Uppgifterna handlar om patientens upplevelser från den senaste veckan, inklusive idag. Patienten kan antingen ha med sig sitt formulär färdigifyllt till mottagningen eller få hjälp att fylla i det på plats på mottagningen.

Distress definieras som "en multi-faktoriell obehaglig, emotionell upplevelse av psykologisk (kognitiv, beteendemässig eller känslomässig), social och/eller andlig natur som kan försämra möjligheten att hantera cancersjukdomen, dess fysiska symtom och dess behandling." Då det inte finns någon svensk direktöversättning av begreppet distress brukar det användas som ett samlingsbegrepp för känslomässiga reaktioner av varierande grad.

ANETTE LUNDQVIST, PROJEKTLEDARE RCC,
ANETTE.LUNDQVIST@VLL.SE



ÅSA SANDSTRÖM, REHABILITERINGSKOORDINATOR,
ASA.SANDSTROM@VLL.SE



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

OPDIVO VID NSCLC AV SKIVEPITELTYP 2L

- Rekommenderat som ett av förstahandsvalen vid NSCLC av skivepiteltyp¹
- Nästan tre gånger bättre överlevnad jämfört med docetaxel vid 3-års uppföljning (HR 0,62 (95% CI: 0,47–0,80))²
- Inget krav för test för PD-L1³

OPDIVO VID NSCLC AV ICKE-SKIVEPITELTYP 2L

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

HÖGSTA BETYGG FÖR OPDIVO I ESMO-MCBS⁴

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

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

² Felip E, et al. Ann Oncol. 2017;28 (Supple 5): Abstract 1301PD.

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin.
- skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.
- lokalt avancerad icke-resektabelt eller metastaserande urotelcancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

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

en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepitelial typ och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 12 januari 2018. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.COM/SE JANUARI 2018 15065E18PR00208-01

OPDIVO
(nivolumab)

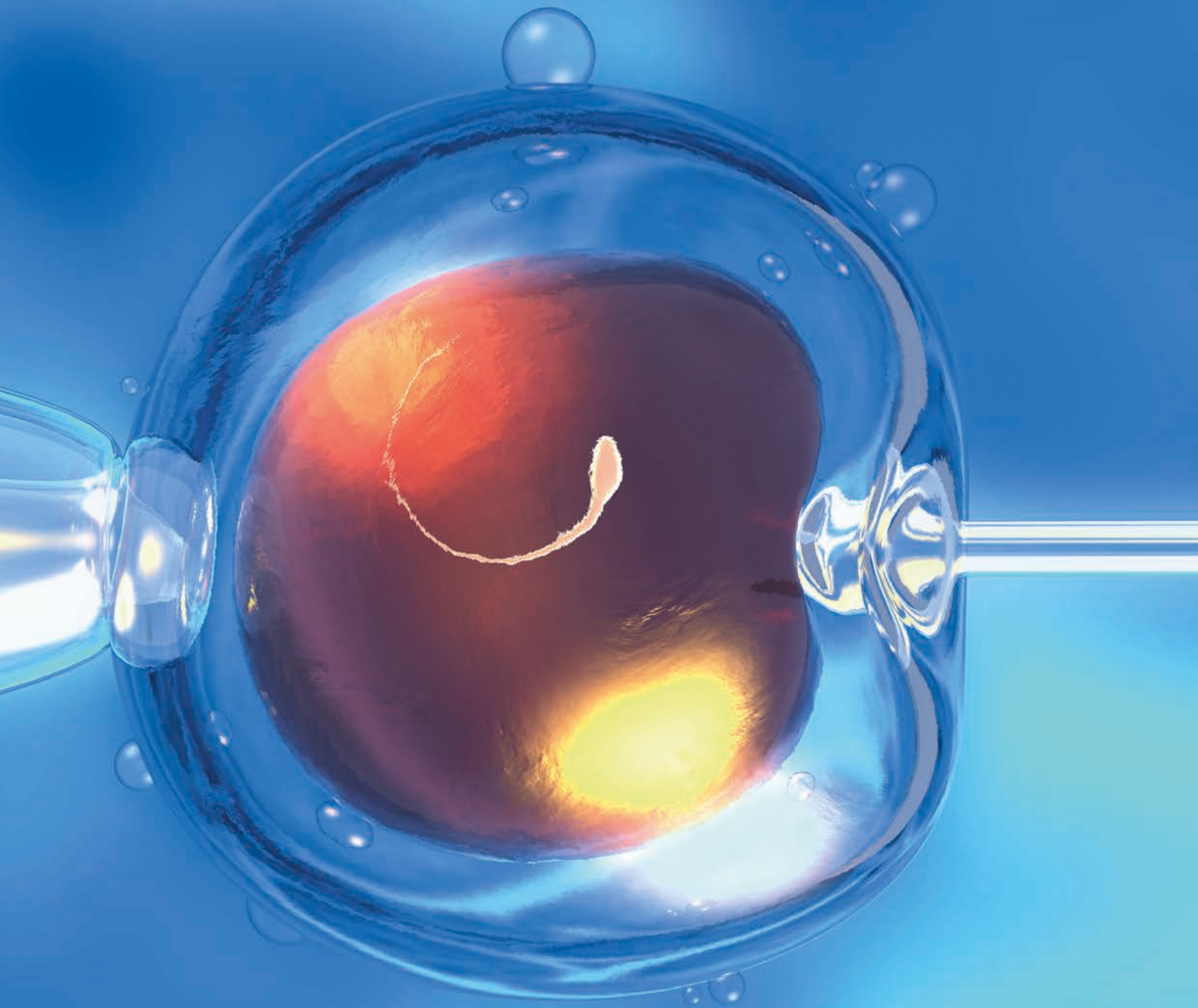
Fertilitetsbevarande med **HORMONSTIMULERING** – ingen ökad risk för återfall i bröstcancer

Kvinnor som fick hormonstimulering som fertilitetsbevarande behandling drabbades inte av återfall i bröstcancer oftare än kvinnor som inte fick denna behandling. De positiva resultaten från en ny studie kan komma att påverka de kliniska riktlinjerna för unga cancerpatienter som önskar bevara sin fertilitet. Det skriver **Kenny Rodriguez-Wallberg**, forskare och universitetslektor vid Karolinska Institutet i en redogörelse för studien som i slutet av 2017 publicerades i tidskriften *Breast Cancer Research and Treatment*.

I Sverige drabbas årligen cirka 2 000 unga patienter av cancer¹. Samtidigt har chansen att bota cancer ökat de senaste årtiondena och vi har fått allt fler överlevare²⁻⁴. Dock kommer många av dessa personer att utveckla en för tidig gonadinsufficiens som biverkan av kemo- eller radioterapi och riskerar därmed att bli infertila.

Infertilitet efter cancerbehandling har beskrivits av många canceröverlevare som en sorglig och allvarlig skada, som påverkar deras livskvalitet negativt⁵⁻⁹. Därför står interventioner för att bevara chanser till fertilitet i framtiden nuförtiden i fokus. I Sverige och internationellt har dessa överlevnadsfrågor hittat en plats även i flera vårdprogram för behandling av cancer hos unga och hos barncancerpatienter. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har initierat ett arbete för att främja att dessa åtgärder kommuniceras och genomförs likvärdigt över hela landet¹⁰.

De första internationella riktlinjerna för bevarande av fertilitet hos patienter med cancer gavs ut redan 2006 av American Society of Clinical Oncology, ASCO¹¹ och dessa uppdaterades 2013¹². Termen ”Fertilitetsbevarande åtgärder”, eller ”fertility preservation” på engelska, beskriver ett modernt medicinskt fält där kunskapen om reproduktionsmedicin och assisterad reproduktionsteknik används inom ramen för olika kliniska tillstånd men även maligna sjukdomar, för att skapa möjligheter för att få genetiskt egna barn senare i livet¹¹. I originalpublikationen från ASCO 2006, reviderade en internationell expertarbetsgrupp 1 675 artiklar tillgängliga fram till 2005 om fertilitetsbevarande åtgärder och identifierade samtliga arbeten som rapporterade fertilitetsresultat. Gruppen kunde presentera evidensbaserade riktlinjer, vilka gäller fortfarande. Den vanligaste indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder är systembehandling



med cytostatika på grund av cancer, men även onkologisk kirurgi och strålbehandling över reproduktionsorganen, särskilt om gonaderna befinner sig direkt i strålningsfältet¹³, Figur 1¹⁴.

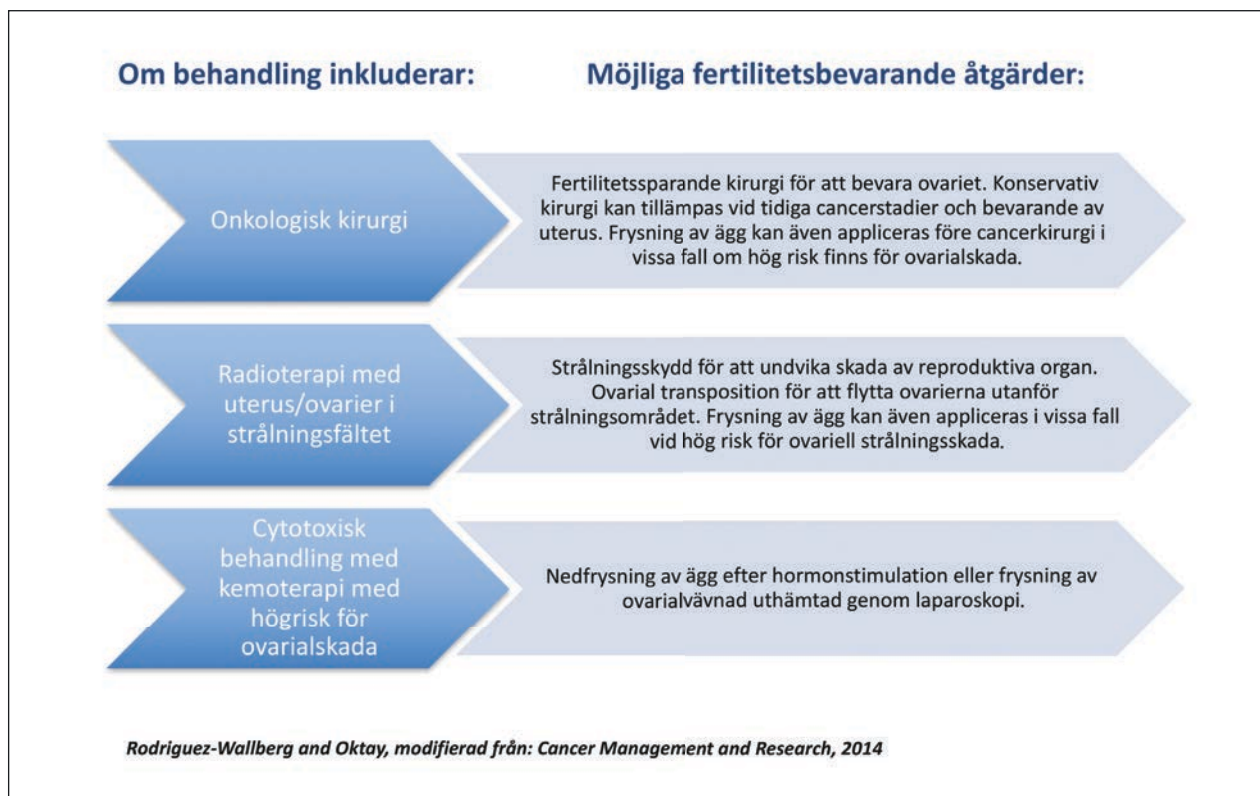
Vid systembehandling med cytostatika är det framförallt de så kallade alkylerande ämnena i höga doser som är förknippade med gonadskada och infertilitet hos både kvinnor och män. I tabell 1 sammanfattas cytostatika och dess association med känd risk för infertilitet hos båda könen¹⁵.

ASSISTERAD REPRODUKTIONSTEKNIK

Assisterad reproduktionsbehandling erbjuds i Sverige och de nordiska länderna i offentlig regi och frysning av gameter, spermier eller ägg, embryon, eller gonadalvävnad för fertilitetsbevarande behandlingar är möjliga att erbjuda när

en medicinsk indikation finns¹⁶. Svensk forskning har dock visat att tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor i Sverige är mer begränsad än för män¹⁷. Möjliga förklaringar är att fertilitetsbevarande åtgärder för män är enkla och i stort sett okontroversiella och det är klart bevisat att frysning av spermier och deras användning i senare fertilitetsbehandlingar är effektivt och det finns många barn födda efter dessa åtgärder. För kvinnor är situationen annorlunda, till skillnad från män där spermiereproduktion kan bevisas även för äldre, eftersom den kvinnliga äggreserven minskar med åldern. Det är dessutom så att för att möjliggöra att flera befruktning dugliga ägg kan erhållas samtidigt behövs en hormonell behandling med gonadotropiner och det måste finnas tid för hormonell stimulering. Kvinnor med partner har länge erbjudits denna möjlighet i fertilitets-

●●● bröstcancer och fertilitet



Figur 1.

Cytostatika som används i cancerbehandlingar och preparatets risk för påverkan på fertilitet HÖG RISK Cyklofosamid (används exempelvis i högdos för behandling av bröstcancer) Melfalan Busulfan Nitrogen mustard Prokarbazin MEDEL RISK Cisplatin i lägre kumulativ dos Carboplatin i lägre kumulativ dos Adriamycin LÅG RISK Behandlingar för Hodgkins lymfom utan alkylerande substanser Bleomycin Actinomycin D Vinkristin Metotrexat 5-fluorouracil Radiojodbehandling för sköldkörtelcancer OKÄND RISK Paclitaxel och docetaxel för behandling av bröstcancer Oxaliplatin Irinotecan Trastuzumab Imatinib Erlotinib Bevacizumab Modifierad från: Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: impact on reproduction. Adv Exp Med Biol 2012; 732:1-8 (Referens 13).	
--	--

bevarande syfte, och äggen har kunnat befruktas genom IVF och sedan frysas ned som embryon. Eftersom metoden för nedfrysning av embryon är etablerad sedan 1980-talet är dess effektivitet hög, och frysning av embryon har erbjudits i fertilitetsbevarande syfte under mer än 20 år. Äggen kan även frysas ned obefruktade, men dessa metoder utvecklades långsamt och den mest effektiva metoden, så kallad vitrifikation, är relativt ny. Efter att man visat effektivitet av vitrifikationsmetoden och också användning av upptinade ägg med bra resultat vid fertilitetsbehandling kunde även äggfrysning år 2013 bli erkänd som en etablerad metod för fertilitetsbevarande åtgärder¹².

För att kunna genomföra de så kallade etablerade metoderna för fertilitetsbevarande syfte, som nedfrysning av oocyter eller embryon behöver en hormonell stimulationsbehandling inledas på samma sätt som vid fertilitetsbehandling med in vitro-fertilisering (IVF).

SÄRSKILD KOMPLEXITET HOS KVINNOR MED HORMONKÄNSLIG BRÖSTCANCER

Kvinnor med bröstcancer, den mest frekventa cancerdiagnosen hos unga patienter i reproduktiv ålder, kan ha särskilda svårigheter när fertilitetsbevarande möjligheter diskuteras.

Det är känt att de cytostatika som används vid bröstcancerbehandling ofta leder till allvarlig skada i ovarierna och

Tabell 1.

**LÅNGTIDSDATA
BEKRÄFTAR
LÅNGVARIG
EFFEKT JÄMFÖRT
MED PLACEBO¹**



Långtidsdata bekräftar att Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdomsprogression och signifikant minskar risken för död jämfört med placebo hos patienter med mCRPC.^{1,2}

**Xtandi®**
enzalutamid

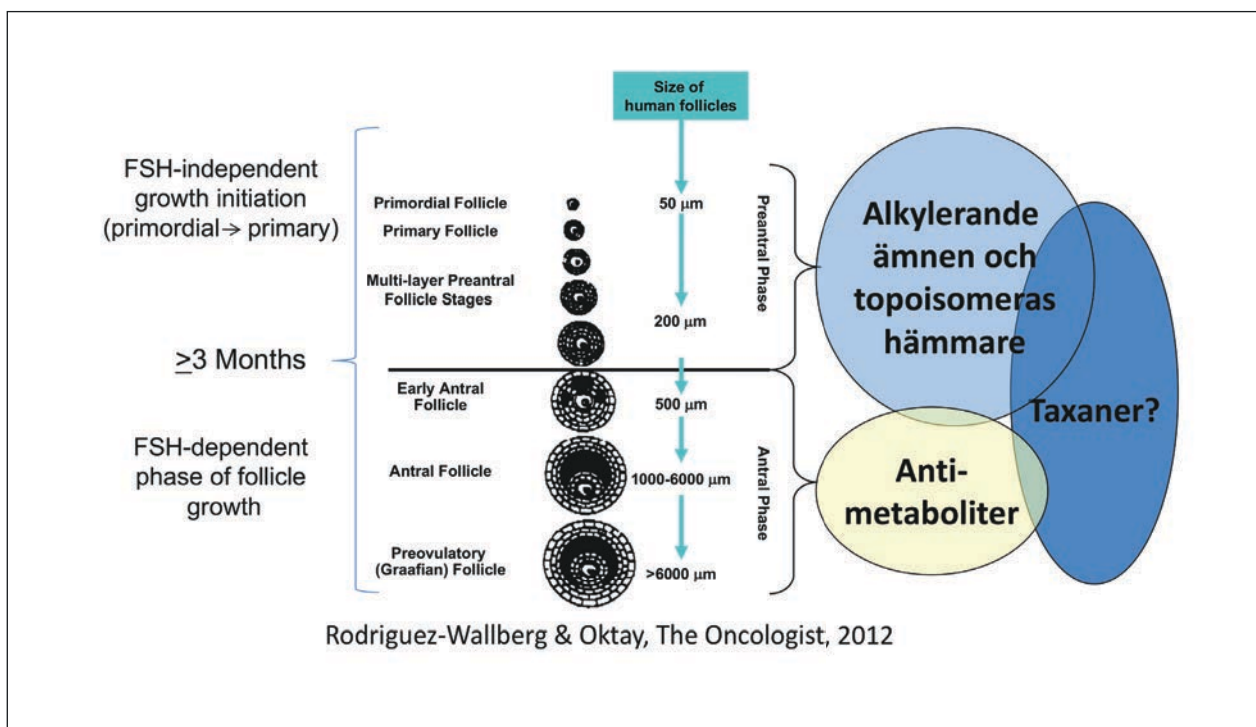
A targeted approach in mCRPC²

Referenser: 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017;71(2):151–54. 2. Xtandi® SPC 2017.

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

••• bröstcancer och fertilitet

BETYDELSE AV KEMOTERAPI VID BRÖSTCANCER FÖR FOLLIKELNS SPECIFIKA UTVECKLINGSSTADIER



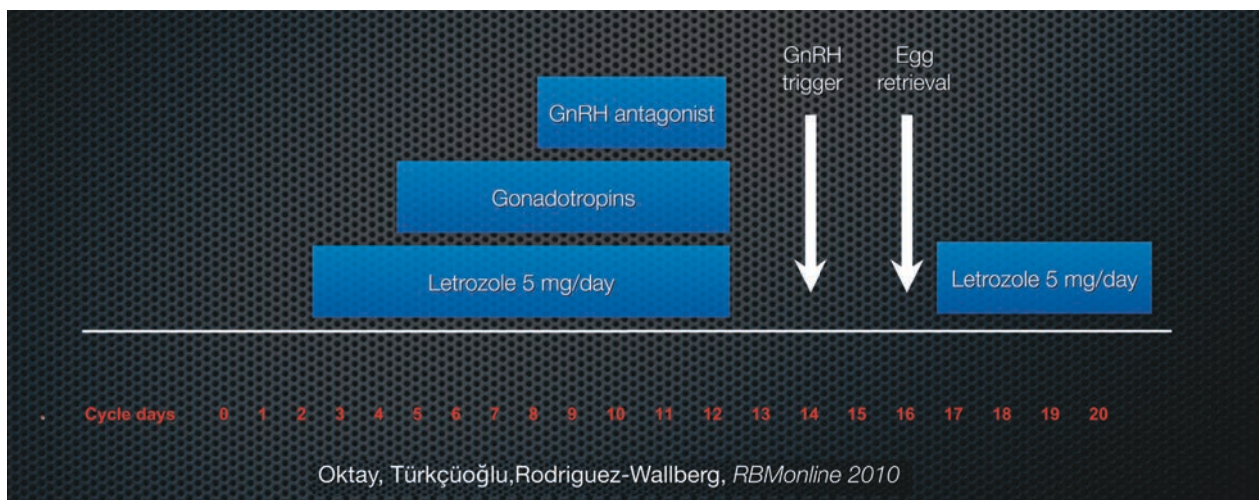
Figur 2.

till kraftig sänkning av antalet folliklar. Det är framförallt alkylerande ämnen som orsakar detta och därmed leder till infertilitet – även hos unga kvinnor som före cancerbehandlingen haft en hög ovarialreserv. Figur 2 visar cytostatika vid bröstcancerbehandling och dess påverkan på specifika follikelstadier hos kvinnor¹⁵.

Hos kvinnor med bröstcancer är det viktigt att veta om tumören är hormonkänslig, eftersom i dessa fall kan en hormonell stimulationsbehandling med utökad endogen östrogenproduktion betraktas som farlig. För dessa specifika fall

har stimulering med tamoxifen eller aromatashämmare i parallellbehandling till själva stimulationsbehandlingen etablerats och god erfarenhet finns idag av detta på flera centra i Sverige och i världen. För cirka tio år sedan initierades detta tillvägagångssätt på Karolinska Universitetssjukhuset och därefter på flera andra centra i Sverige. (Figur 3)¹⁸. Eftersom den endogena östrogenproduktionen pressas ner under stimuleringen och efter äggaspirationen möjliggör detta att patienten oftast kan påbörja en planerad cytostatikabehandling dagen efter^{18,19}.

COST-LESS PROTOCOL (CONTROLLED OVARIAN STIMULATION WITH LETROZOLE SUPPLEMENTATION) AND GNRHA TRIGGER TO REDUCE ESTROGEN EXPOSURE IN BREAST CANCER PATIENTS



Figur 3.

▼ 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.

Subventioneras endast för:

1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer 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 kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Xtandi 40 mg kapslar (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04).
Indikationer: Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer 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 kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *Risk för kramp-anfall:* Försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Dessutom kan risken för krampfall öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampfall tas från fall till fall. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:* Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi. PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, 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. 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 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. *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 läkemedlet 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 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 Class) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 45\%$, bradykardi eller okontrollerad hypertension. 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, bör forskrivare 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; en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. *Hjälpämnen:* Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. *Överkänslighetsreaktioner:* Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, tungödem, läppödem och faryngealt ödem har observerats med enzalutamid. **Biverkningar:** *Sammanfattning av säkerhetsprofilen:* De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, huvudvärk och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, icke patologiska frakturer, kognitiv störning och neutropeni. Krampfall inträffade hos 0,5% av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1% av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3% av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter. *Tabellsammanfattning av biverkningar:* Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas

från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

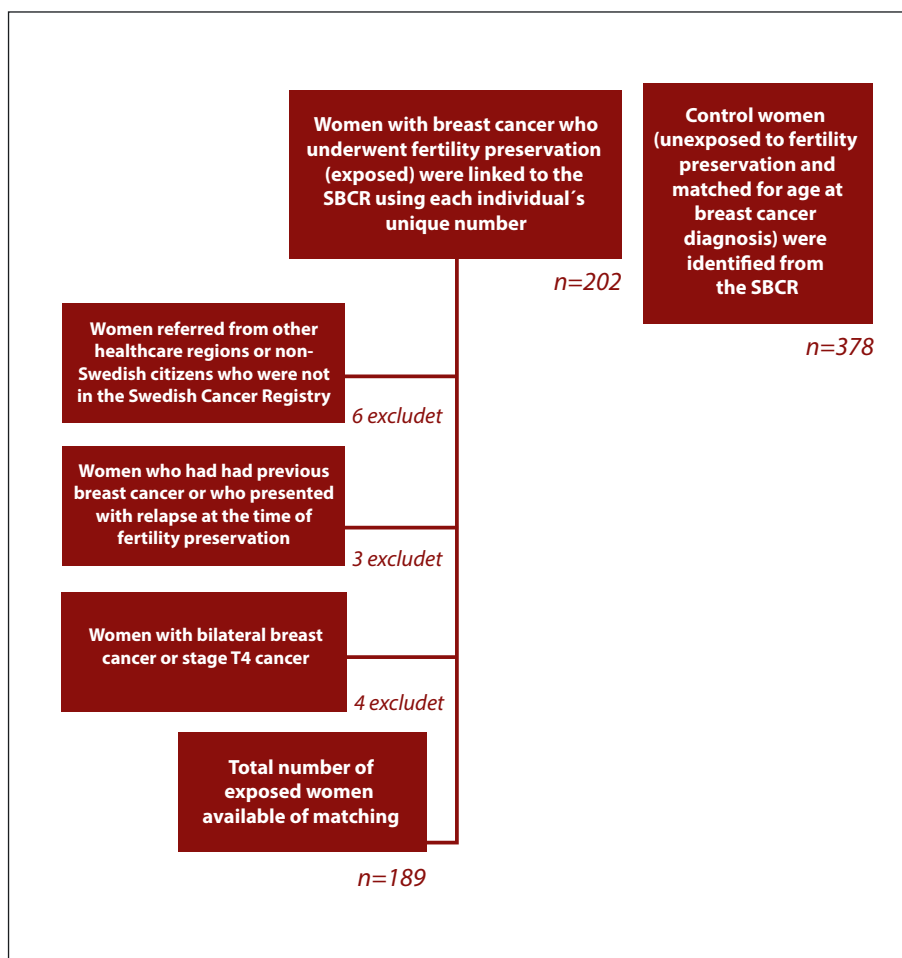
Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: tungödem, läppödem, faryngelat ödem
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuella hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga: huvudvärk vanliga: nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampfall ingen känd frekvens*: posteriot reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	ingen känd frekvens*: QT-förlängning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Blodkär	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	vanliga: frakturer** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

** Inkluderar alla frakturer med undantag för patologiska frakturer

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampfall: I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 10 av 2051 patienter (0,5%) av ett krampfall 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 krampfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampfall eller riskfaktorer för krampfall. I AFFIRM-studien upplevde 7 av 800 behandlade patienter (0,9%) som fått kemoterapi ett krampfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid, medan inga krampfall inträffade hos patienter som fick placebo. Flera av dessa patienter hade andra möjliga bidragande faktorer som oberoende ökade risken för krampfall. I PREVAIL studien upplevde en patient (0,1%) av 871 kemoterapi-naiva patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, och en patient (0,1%) som fick placebo, ett krampfall. I bikalutamid-kontrollerade studier upplevde 3 av 380 (0,8%) kemoterapi-naiva patienter behandlade med enzalutamid och 1 bikalutamidbehandlad patient av 387 (0,3%), ett krampfall. I en enarmad studie avsedd att utvärdera incidensen av krampfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampfall (varav 1,6% hade en anamnes med krampfall), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampfall. Medianen för behandlingslängd 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. *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. Webplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer 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 kastrationsresistent prostatacancer 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 2017-09. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.



Figur 4.

Kvinnor som utvecklar bröstcancer i ung ålder bör dessutom screenas för mutationer i BRCA-gener, som kan bidra till tidig utveckling av bröstcancer, men också ökad risk för äggstockscancer och dessutom risk att föra mutationen vidare till sina barn. Tidigare studier har också visat att kvinnor med bröstcancer och BRCA-mutationer har en reducerad ovarialreserv redan vid ung ålder²⁰.

SÅ DESIGNADES STUDIEN

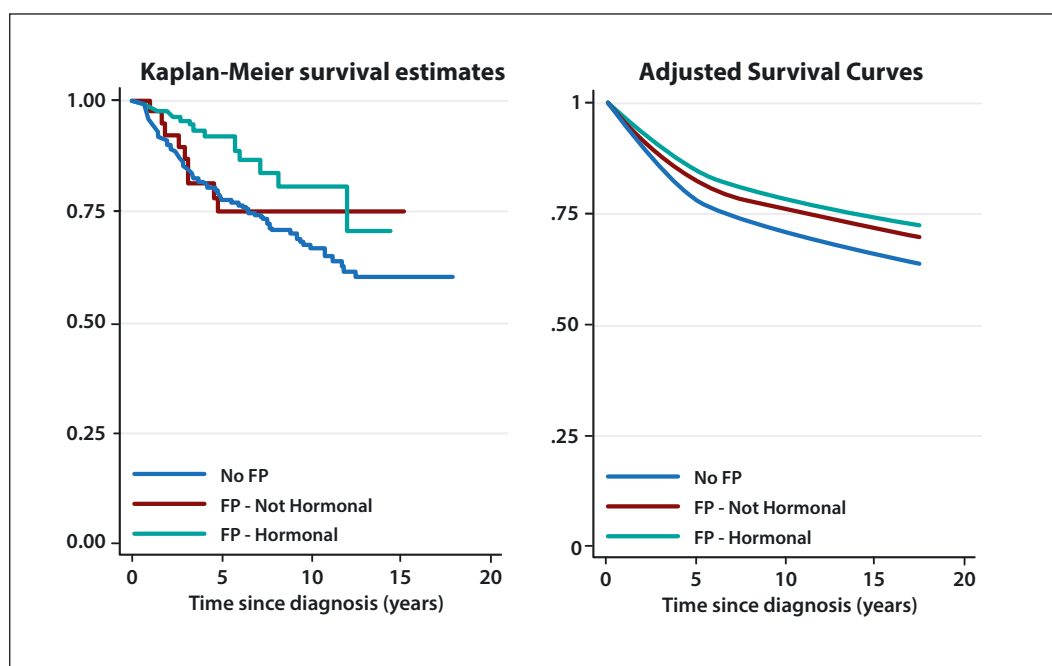
Historiskt sett har kvinnor med bröstcancer fått begränsade möjlighet till fertilitetsbevarande åtgärder, särskilt på grund av rädsla för att de hormonbehandlingar som krävs för att kunna ta ut ägg eller embryo för infrysning skulle kunna påverka risken för canceråterfall, även om dessa hormonbehandlingar ges endast under en kort tid av högst två veckor^{21,22}.

Vi designade en kohortstudie för att undersöka om fertilitetsbevarande åtgärder påverkar återfallsrisken i bröstcancer hos kvinnor som har genomgått dessa åtgärder genom att följa upp vår kohort av patienter med bröstcancer som genomgått fertilitetsbevarande behandlingar. I denna kohort ingick 188 kvinnor som hade bröstcancer och som genomgått fertilitetsbevarande åtgärder mellan 1999 och 2013 i Stockholms läns landsting. I kontrollgruppen ingick data från 378 kvinnor som hämtades från det regionala bröstcancerregistret Stockholm-Gotland (Figur 4). Med

hjälp av dessa data kunde vi följa förloppet både för kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande behandling och de som inte fått någon fertilitetsbevarande åtgärd under samma period. Studien publicerades nyligen (november 2017) och den är tillgänglig för alla genom open access²³.

I gruppen av kvinnor som genomförde fertilitetsbevarande åtgärder ingick både kvinnor som stimulerades hormonellt och de som genomgick åtgärder som inte kräver någon hormonell stimulation. Denna sista gruppen består av kvinnor som genomgick nedfrysning av ovarieävnad framtagna under en laparoskopi. Kvinnor som genomgick hormonell stimulation före 2010 behandlades oftast med vanligt stimulationsprotokoll som liknar dessa som vanligtvis användes för provrörsbehandling, men sedan 2010 har flera av patienterna behandlats med det protokoll som använder aromatashämmare som vi har utvecklat¹⁸, för att undvika hög estrogenproduktion under stimulationsbehandling och öka säkerheten.

Resultatet av vår studie visade att kvinnor som fått hormonell stimulering i fertilitetsbevarande syfte för att kunna frysa ägg eller embryo, inte drabbades av återfall oftare än de icke-exponerade kvinnorna som inte genomgick någon fertilitetsbevarande behandling (kontrollgruppen). Resultaten gällde även efter justering för ålder och datum för diagnos, tumörstorlek, östrogenreceptorstatus, tumörspridning till lymfkärl och cellgiftsbehandling (Figur 5).



Figur 5.

Resultaten från vår studie kan komma att påverka de kliniska riktlinjerna för unga cancerpatienter som vill genomföra fertilitetsbevarande behandlingar. Möjligheten att kunna bilda familj anses idag vara en mycket viktig faktor för livskvaliteten hos unga människor som överlevt cancer²⁴.

För kvinnor som genomgår fertilitetsbevarande åtgärder genom nedfrysning av ovarieävnad, finns det idag endast möjlighet att återfå fertilitet genom retransplantation av ävnaden (se tidigare artikel i Onkologi i Sverige: nummer 1, 2015). Även om vårt team har kunnat påvisa ett bra re-

BAVENCIO® (avelumab) is the FIRST approved immunotherapy for adult patients with metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC)^{1,2}

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 Serono. 2017

BAVENCIO® ▼(avelumab), Rx, EF, L01XC31. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor, lever, tarmar, hormonutsöndrande körtlar, njurar och andra organ. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén:** December 2017.

▼ 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 | Telefon 08-562 445 00, www.merck.se
Pfizer Innovations AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna | Tel. 08-550 520 00, www.pfizer.se
SE/AE/IM/1017/0007 | PP-ONC-SWE-0200 DEC 2017

MERCK

Pfizer

sultat med lyckad graviditet och barn som fötts efter ovariävnadstransplantation²⁵, är ytterligare forskning nödvändig för vidare utveckling av dessa åtgärder.

Acknowledgements: Detta forskningsprojekt har finansierats genom medel från Vetenskapsrådet, Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning, Svenska Läkaresällskapet, Cancerfonden, Radiumhemmets Forskningsfonder, Stockholms läns landsting (ALF) och Karolinska Institutet. Kenny Rodriguez-Wallberg erhåller också ett kliniskt forskningsbidrag från Stockholms läns landsting samt Cancerfondens forskarmånader för kliniker.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2013. Populärvetenskapliga fakta om cancer. 2013; <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>.
2. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2011. 2012; <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18919/2012-12-19.pdf>.
3. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Factsheets. <http://ecoiarcfr/EUCAN/>. 2013.
4. SIGN Guidelines. Long term follow up of survivors of childhood cancer A national clinical guideline. <http://www.signacuk/pdf/sign-132pdf>. 2013.
5. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Medical and pediatric oncology*. 1999;33(1):53-9.
6. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86(4):697-709.
7. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J*. 2009;15(1):27-33.
8. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2009;25(4):268-77.
9. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):386-405.
10. SKL AUpua. Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga - främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet. 2016; <http://vavnad.se/wp-content/uploads/2016/11/framjande-av-reproduktionsformaga-unga-v1-00.pdf>.
11. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2917-31.
12. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013.
13. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2012;732:1-8.
14. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014;6:105-17.
15. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(11):1409-17.
16. Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(9):1015-26.
17. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Hoglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2147-53.
18. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reproductive biomedicine online*. 2010;20(6):783-8.
19. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4347-53.
20. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172):172ra21.
21. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2010 Dec;53(4):753-62.
22. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in young breast cancer patients: addressing individual patient needs. *Breast Cancer Management*, 2013; 2 (2) March: 135-147.
23. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017, E-publication ahead of print Nov 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/29098528>
24. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2010;32(5):390-6.
25. Rodriguez-Wallberg KA, Karlstrom PO, Rezapour M, Castellanos E, Hreinsson J, Rasmussen C, et al. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(3):324-8.

KENNY A. RODRIGUEZ-WALLBERG, UNIVERSITETSLEKTOR I REPRODUKTIV ONKOLOGI, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH PATIENTOMRÅDE GYNEKOLOGI OCH REPRODUKTION, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, KENNY.RODRIGUEZ-WALLBERG@KI.SE



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

Komposition*

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

Indikation*

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

Dosering och administreringsätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

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

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

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

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

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

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

Fertilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

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

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

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

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

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypostesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögonorrhöi, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytm, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutjätning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalg, buccal polypp, tandköttblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvallnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletala smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit. Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som fått Lonsurf efter marknadsintroduktion i Japan.

Överdoserings*

Egenskaper*

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

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

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

Senast godkända SPC: Augusti 2017.

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

▼ 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. Biverkningar rapporteras till: Läkemedelsverket, Box 26751, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

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



TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

IMP-17-LON-040-FF 2017 Oct

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Ändra berättelsen om
tidigare behandlad mCRC





DET PALLIATIVA TEAMET I GÄVLE:

Vårt mål är att patienterna ska ha en bra sista tid i livet

Om du hade en dödlig sjukdom som inte gick att bota – vad skulle då vara viktigt för dig? Många som hamnar där vill allra helst få leva så vanligt som möjligt. Kunna vara hemma i sin egen miljö, leva nära vänner och familj och fortsätta med aktiviteter som känns roliga och meningsfulla. Runt om i Sverige finns palliativa team som hjälper till att möjliggöra detta. Vi fick följa delar av det palliativa teamet i Gävle under en arbetsdag.

Det palliativa teamet vid Gävle sjukhus har hand om sammanlagt ett 100-tal patienter – de flesta med cancer i obotligt skede, några med ALS.

– Många av dem som är inskrivna hos oss skulle behöva vårdas inneliggande om inte vi fanns, säger överläkare Stefan Bergström, en av de två läkarna – båda onkologer – i teamet.

– Vi vill att de som själva önskar det ska få vårdas och dö hemma. Vårt mål är att de ska få en bra sista tid i livet. Ibland handlar det om dagar eller veckor och ibland om år, men för det mesta brukar patienterna vara inskrivna hos oss några månader innan de går bort.

Det är vintermorgon och mörkret är ännu tätt utanför sjukhusfönstren. Arbetsdagen har precis börjat och hela teamet samlas för morgonrapport. Medarbetarna slår sig ned i några slitna skinnsoffor med knäckemackor och kaffemuggar i händerna.

Sjuksköterskan Maria Jansson som ansvarade för telefonrådgivningen föregående dag berättar om de samtal som kom in. Inskrivna patienter och deras anhöriga kan ringa rådgivningen när de vill under 8–16 på vardagar (övrig tid finns andra journummer).

FÄRDEN GÅR VÄSTERUT

Efter morgonrapporten följer Onkologi i Sverige med läkaren Stefan Bergström och sjuksköterskan Gunnel



Stefan Bergström använder en del av lunchpausen i Hofors till att diktera journalanteckningar.



Wretblad ut till bilen. De ska göra flera hembesök först i Hofors och sedan i Sandviken i dag och vi åker de 5,5 vint-riga milen västerut mot Dalagränsen.

Vid hembesöken kommer även distriktssköterskor från hemsjukvården att vara med. Det palliativa teamet samarbetar nära med dem. Det är de som gör det mesta av det praktiska och träffar patienterna oftast.

– Vår roll är främst att bistå med specialistkunskaper om palliativ vård så att patienterna får bästa möjliga symptomlindring och så att de och deras anhöriga får information och annat stöd, berättar Stefan.

Av de totalt omkring 100 inskrivna patienterna är det för närvarande ett 80-tal som teamet brukar besöka.

– En del patienter tycker att det räcker att vi håller telefonkontakt eller att bara veta att de kan ringa om de behöver oss, säger Gunnel.

– Andra kan vi besöka två gånger i veckan eller oftare ändå. Om patienter och anhöriga har mycket oro så kan det

behövas tät kontakt. I andra fall är det lagom med besök kanske var fjärde eller var sjätte vecka.

Inskrivningen av en ny patient börjar med att det palliativa teamet får en remiss. I sina instruktioner till remiss-skrivare framhåller teamet att patienten måste ha fått ordentlig information om sitt tillstånd och godkänna att bli remitterad till palliativa teamet.

– Vi vill att ett brytpunktssamtal har genomförts. Det är viktigt för en bra kontakt mellan oss och patienten, särskilt i början, säger Stefan.

När en remiss kommit, ringer en sjuksköterska patienten för att boka ett inskrivningsbesök.

– De flesta är positiva när vi ringer. Men det finns också de som är skeptiska och inte vill ha kontakt med oss. De känner sig pigga och säger att de ”inte är där än”. Då informerar jag om att de kan ringa när de vill och att teamet hör av sig igen om någon vecka. Jag berättar även att besöken inte behöver vara regelbundna utan att vi kan ha



Gunnel Wretblad och Stefan Bergström anländer till dagens första Hoforspatient som bor i en trivsamt stuga vid sjön Edskens strand.



Stefan Bergström avslutar besöket hos Ilkka Saukkoriipi med en kroppsundersökning.

Sjuksköterskan Gunnel Wretblad för egna anteckningar under besöket.

enbart telefonkontakt om så önskas. Och så får kontakterna bestämmas vartefter, säger Gunnel.

ALLVAR OCH VARDAGSPRAT BLANDAS

Åsynen av stålverkets höga byggnader och skorstenar innanför det höga stängslet alldeles intill E16 berättar att vi kommit till bruksorten Hofors. Deras första hembesök i dag är ett inskrivningsbesök.

– Det är alltid spännande att komma till en patient första gången. Fast jag läser journaler och förbereder mig på det medicinska så är det så mycket jag inte vet om personen vi ska träffa, säger Stefan.

– Det gäller att försöka förstå vad som är viktigt för just den personen och hur vi kan hjälpa till med det.

På andra sidan av samhället tar skogen vid igen och då är det dags att svänga in på en snöig skogsväg som tar oss nästan ända fram till den röda stugan som ligger för sig själv vid sjön Edskens strand. Här bor Ilkka Saukkoriipi



sedan tolv år. Han flyttade hit tillsammans med sin hustru, som tyvärr gick bort i cancer efter några år. Nu har han själv diagnostiserats med spridd cancer och är sjukskriven från jobbet som plattsättare.

När Gunnel och Stefan knackar på möts de av ett färdigdukat kaffebord.

Distriktssköterskan Anders Hansson från hemsjukvården i Hofors är redan på plats, liksom Ilkkas vuxna dotter Sabine. Det blåser ordentligt ute och det har börjat snöa allt ymnigare också.

– Hmm, vad ska det bli av det här? kommenterar Ilkka vädret medan Sabine håller upp kaffe i kopparna.

Utanför de stora köksfönstren strävar en ensam traktor med snöplog runt på Edskens snötäckta is. På det stora furubordet står tulpaner i vas och tända ljus sprider extra värme. Samtalet

Sabina Saukkoriipi håller upp kaffe. Hon har kommit för att vara med när pappa Ilkka Saukkoriipi (mitten)

får besök av det palliativa teamet från Gävle.





Gunnel Wretblad dokumenterar under besöket hos dagens andra Hoforspatient.

pendlar mellan allvarliga ämnen och vardagligt småprat. Ilkka berättar att hans stora intressen är jakt och fiske och att han har många vänner i trakten. Stefan frågar om olika symtom och dokumenterar svaren så att de kan följas upp. Ilkka säger att han har mycket dålig ork, men i övrigt mår han bra. Som det palliativa teamets alla patienter får han en röd pärm med all möjlig viktig information. Stefan informerar om möjligheten för Sabine och andra närstående att få närståendepenning om de vill ta ledigt för att vara med Ilkka. Stefan tar också reda på vilka intyg som Ilkka och hans familj behöver och lovar att ordna dessa. Mot slutet av pratstunden får Ilkka frågan om han kan tänka sig att bli kontaktad för att delta i en pågående forskningsstudie om patienters användning av komplementär medicin. Han säger ja direkt:

– Det är inga problem. Det går ju inte att ta reda på något om ingen vill hjälpa till.

När Stefan ska undersöka Ilkka går de till sovrummet och sedan är det dags att säga hejdå för denna gång. Gunnel har bokat in en tid för återbesök och Stefan påminner Ilkka om att han ska höra av sig om han får ont eller har något annat som han behöver hjälp med:

”Vi vill skapa trygghet för våra patienter. De ska känna att de är viktiga och att vi finns här för dem.”

– Ring hellre en gång för mycket än en gång för lite! Om jag inte hör något från dig så tror jag att allt är okej.

MELLAN SORG OCH HOPP

I bilen efteråt säger Stefan att det där han sade till Ilkka på slutet nästan är det viktigaste i jobbet.

– Vi vill skapa trygghet för våra patienter. De ska känna att de är viktiga och att vi finns här för dem.

Vi kör in mot centrum och en tidig lunch på ett matställe där Stefan hejar på flera av de andra gästerna. Han är visserligen numera gävebo, men född

och uppvuxen i Hofors och igenkänd av många här. Efter maten är det en stund kvar till nästa hembesök och Stefan går före ut till den nu översnöade bilen, som även används som kontor under resorna till patienter runt om i Gästrikland. Han passar på att diktera journalanteckningar medan rutorna



I Sandviken går de två i teamet på separata besök. Sjuksköterskan Gunnel Wretblad (till höger) hälsar på hemma hos Helga Schreiber (mitten). Även hemsjukvårdens distriktssköterska Emma Porsmyr är på plats.

immar igen allt mer. Han gör gärna klart så mycket som möjligt av det administrativa medan de är hos patienterna eller mellan besöken. Tack vare en dator och en bärbar router kan han även skriva och skicka in recept och intryg på resande fot.

Arbetsdagen fortsätter med ett hembesök till i Hofors och sedan två i Sandviken, där Stefan och Gunnel delar på sig och går till en patient vardera. Gävleteamet har infört ett arbetssätt där sjuksköterskorna ibland gör patientbesök utan läkare.

Innanför varje ny dörr de ringer eller knackar på, väntar människor i en svår situation på dem. Samtidigt som patienter och anhöriga behöver – och får – konkret hjälp med smärtor, förstoppning och andra kroppsliga symtom, kämpar de med att försöka hantera oro, ångest, sorg, ilska, förnekelse och alla andra känslor och tankar som sjukdomen väcker. Sätten att hantera dem varierar mycket. ”Den kommer att gnaga ned mig”, säger någon sakligt om sin spridda cancer, medan andra försiktigt håller fast i ett hopp om att, kanske i alla fall för ett tag, bli som förut igen.

Stefan och Gunnel lyssnar på tankar och oro och försöker svara så sakligt som möjligt på konkreta frågor. Det händer ibland, berättar Stefan, att pa-



PALLIATIVA TEAMET I GÄVLE

Ger stöd till patienter med svår, obotlig sjukdom och deras anhöriga samt till distriktssköterskor i primärvård och kommun som arbetar med dessa patienter.

Medarbetare: 2 läkare, 5 sjuksköterskor (4 tjänster) och en medicinsk sekreterare. Även en präst och en kurator är knutna till teamet.

Upptagningsområde: Gästrikland (kommunerna Gävle, Sandviken, Hofors och Ockelbo)

Antal patienter: Ett 100-tal patienter är inskrivna och får stöd i varierande omfattning.

”Visst kan det vara svårt ibland. Det här jobbet blir aldrig slentrian, vi har hela tiden nya möten med människor i kris. Det kan inte bara rulla på, man måste ha empati.”

tienter frågar om de inte ”kan få en spruta” för att förkorta livet.

– Då berättar jag att det inte är möjligt enligt lagen, men att det finns mycket hjälp och lindring vi kan ge och att vi kommer att finnas med hela vägen.

GIVANDE MITT I DET TUNGA

I de flesta fall vore det i längden omöjligt för patienterna att vårdas hemma utan anhörigas insatser. För det palliativa teamet är det viktigt att stödja även de anhöriga på olika sätt. Teamet erbjuder bland annat anhörigträffar på sjuk-

huset. Träffarna leds av en präst och en sjuksköterska och ger anhöriga möjlighet att diskutera med andra i en liknan-

de situation. Någon från teamet brukar också ringa upp anhöriga en tid efter att en patient har gått bort.

– Vi vet att det kan dyka upp frågor efter dödsfallet och vill gärna försöka svara på dem, säger Gunnel.

De egna känslorna och tankarna då? Hur klarar hon, Stefan och deras kollegor att möta svårt sjuka personer och deras närstående varenda dag på jobbet utan att själva bli nedstämda och rädda?

– Visst kan det vara svårt ibland. Det här jobbet blir aldrig slentrian, vi har hela tiden nya möten med människor i

kris. Det kan inte bara rulla på, man måste ha empati, säger Stefan.

– Men samtidigt får man inte lägga på sig.

Periodvis har teamet haft regelbunden handledning i organiserad form för att hjälpa medarbetarna att bearbeta erfarenheter i jobbet.

– Just nu tycker vi att det räcker att prata med varann när vi behöver, men den som vill ha handledning kan få det, säger Stefan.

Han skulle trots det tunga och svåra inte vilja byta bort sitt jobb.

– Det finns skämt och skratt mitt i allvaret och mötena med patienter och anhöriga ger så enormt mycket, säger han och Gunnel instämmer:

– Jag tycker om att det ger en lite annan syn på livet – jag tar inte saker för givet på samma sätt längre.

HELENE WALLSKÄR



FOTO: SÖREN ANDERSSON



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

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

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

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

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

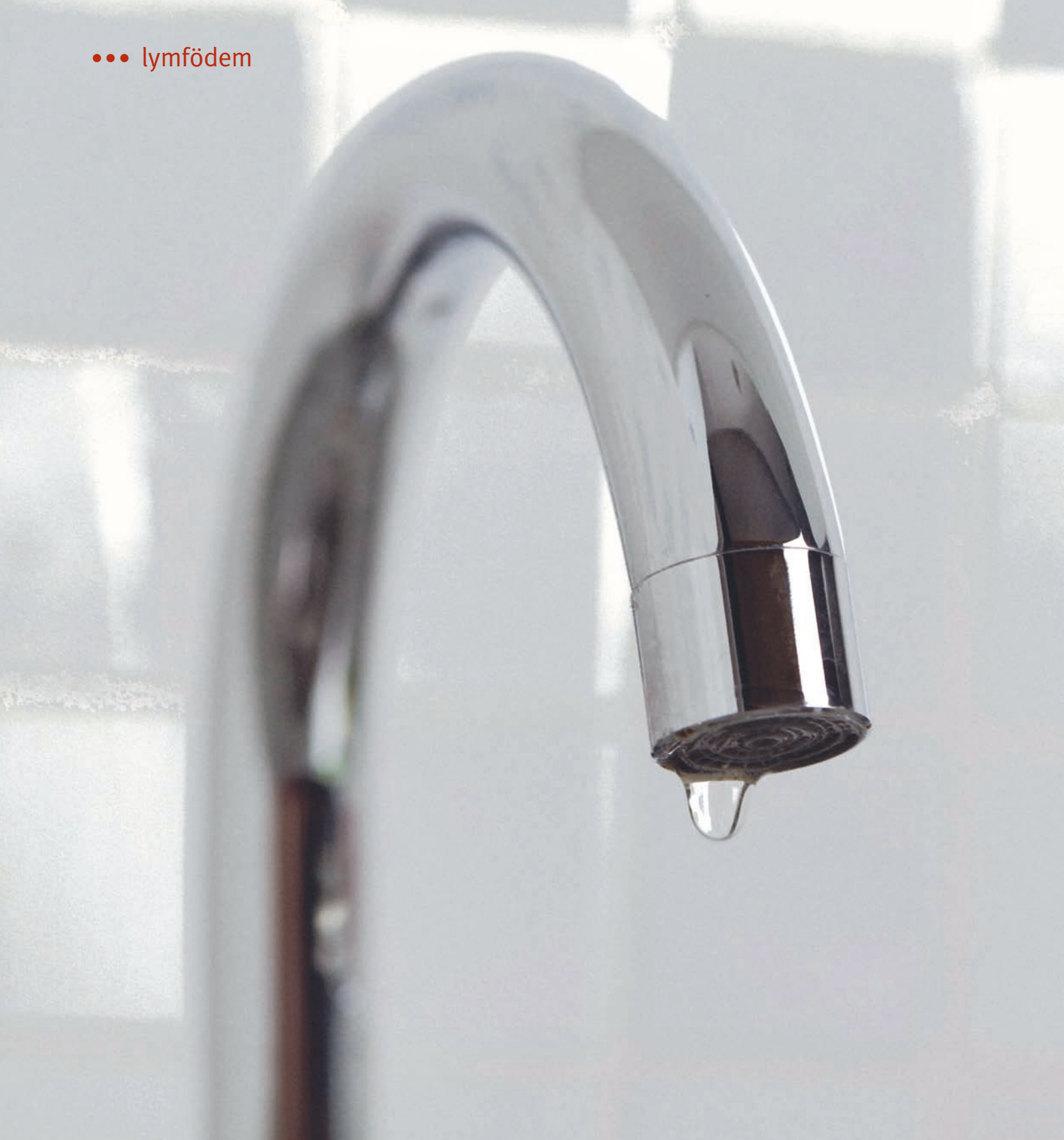
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.08.2017.2907



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

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



Tyngdkänsla. Svårt att röra sig. Oro för försämring.

Att leva med den kroniska sjukdomen lymfödem påverkar det vardagliga livet. Men ny forskning visar att rätt behandlingar kan förbättra den hälsorelaterade livskvaliteten hos denna patientgrupp, skriver **Pia Klernäs**, diplomerad lymfterapeut och disputerad fysioterapeut vid Lunds universitet.

”Den vanligaste orsaken till sekundära lymfödem i Sverige är cancerbehandling som till exempel bröstcancer, gynekologisk cancer, prostatacancer, malignt melanom eller tumörer i huvud/halsregionen.”

Ny studie visar: Rätt **behandling** kan förbättra livskvaliteten **vid lymfödem**

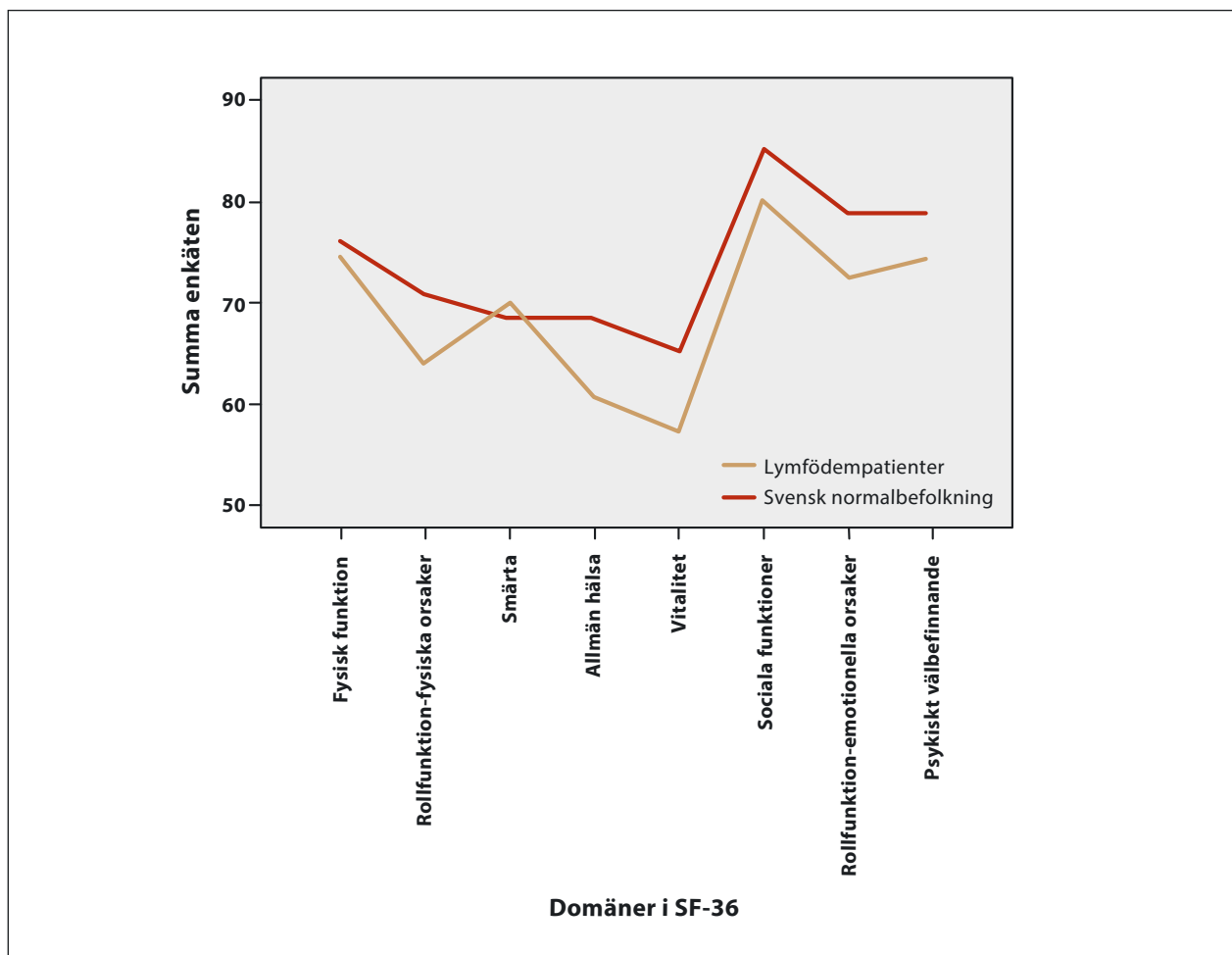
Lymfödem är en svullnad som kan manifesteras i olika delar av kroppen. Svullnaden uppkommer på grund av att lymfvätska inte hinner dräneras bort i tillräcklig takt, utan blir kvar i vävnaden. Lymfödem brukar delas in i två grupper, primära eller sekundära. Primära (medfödda) lymfödem har en genetisk orsak och kan leda till dåligt utvecklade lymfkärl med exempelvis avsaknad av klaffar¹. De primära lymfödemerna är relativt ovanliga, man har uppskattat att ett barn på 6 000 föds med detta². Båda könen kan

drabbas. Svullnaden sitter oftast i nedre extremiteter, men även andra delar av kroppen kan vara involverade. Ibland finns ödemet redan vid födseln, men vanligare är att det uppträder senare i livet.

Sekundära lymfödem är vanligare än primära och beror på en skada på lymfsystemet orsakat av exempelvis operation, infektion, inflammation eller trauma. Den vanligaste orsaken till sekundära lymfödem i Sverige är cancerbehandling som till exempel bröstcancer, gynekologisk cancer, prostatacancer, malignt melanom eller tumörer i huvud/halsregionen. Beroende på hur många lymfknutor som tas bort och om området strålas, varierar incidenten av lymfödem från 0 procent till 40–78 procent^{3,4}.

TYNGD OCH SPÄNNINGSKÄNSLA

Lymfödem kan medföra fysiska, psykiska, sociala och/eller praktiska problem, som kan påverka patientens hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL)⁵. Många patienter upplever tyngd och spänningsskänsla samt minskad rörlighet eller styrka i den svullna kroppsdelen. Risken för att få infektioner, som exempelvis erysipelas, i den drabbade kroppsdelen ökar också.



Figur 1. Medelvärdet av lymfödempatienternas (n=129) svar på SF-36 jämfört med svensk normalbefolkning (n=8850).

Behandling av lymfödem syftar i första hand till att minska svullnaden, men ett annat viktigt behandlingsmål kan vara att förbättra patientens HRQoL. Tidig upptäckt av ödemet och behandling med kompression är de viktigaste faktorerna för att hålla nere svullnaden, oavsett orsak³. Om inte kompression och egenvård räcker till kan patienten få remiss till en rehabiliteringsperiod med konservativ behandling. Konservativ behandling kan, förutom behandling med kompressionsstrumpa, bestå av manuellt lymfdränage (massage) och bandagering av den svullna kroppsdel, rörelse- och styrketräning samt information om lymfsystemet och om egenvård⁶.

På sikt kan det ske en fettomvandling av lymfödemet vilket gör att kompressionsstrumpa och annan konservativ behandling inte kan minska svullnaden. Då kan behandling med fettsugning kombinerat med livslång användning av kompressionsstrumpa vara en effektiv metod⁷.

NYTT MÄTINSTRUMENT PÅ SVENSKA

Det huvudsakliga syftet med denna avhandling var att ta fram ett instrument på svenska för att mäta HRQoL hos personer med lymfödem oavsett var på kroppen svullnaden sitter. I delstudie I utvecklades the Lymphedema Quality of Life Inventory (LyQLI) genom reduktion av en svensk



VENCLYXTO® (venetoklax) den första och enda godkända BCL-2-hämmaren för behandling av KLL

SIKTA HÖGT med VENCLYXTO

- Venclyxto är en BCL-2-hämmare som verkar genom att återställa apoptosen¹⁻⁴
- Venclyxto visar på 79% ORR hos patienter med recidiverande/refraktär KLL och 17p-deletion⁵
- Venclyxto visar på 64% ORR hos patienter som sviktat på en B-cellsreceptorhämmare⁶

Venclyxto uppnådde ORR på 79% (95% CI: 70.5, 86.6, N=107, bedömd av IRC) eller 77% (95% CI: 69.9, 83.5, N=158, bedömd av prövaren) i en enarmad, oblandad fas-II-studie, som genomfördes på flera kliniker, med patienter med recidiverande/refraktär KLL och 17p-deletion. I en andra, pågående, oblandad fas-II-studie, som genomförs på flera kliniker, utvärderas patienter med KLL efter terapivikt på ibrutinib eller idelalisib. I denna studie har Venclyxto uppnått en kombinerad ORR på 64% (95% CI: 51.1, 75.7, N=64).

Referenser: 1. Cory S, et al. Oncogene 2003; 22:8590–8607. 2. Plati J, et al. Integr Biol (Camb) 2011; 3:279–296; 3. Deng J, et al. Cancer Cell 2007; 12:171–185. 4. Certo M, et al. Cancer Cell 2006; 9:351–365. 5. Stilgenbauer S, et al. Lancet Oncology. 2016;17:768-78. 6. Jones J, et al. Abstrakt 637. Presenterat på ASH 2016.

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 som monoterapi är indicerat för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare. Venclyxto som monoterapi är indicerat för behandling av KLL hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunterapi. **Dosering:** Startdosen är 20 mg en gång dagligen i 7 dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på 5 veckor, upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg. Behandlingen ska pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar den. **Varningar och försiktighet:** Venclyxto kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dosititeringsfasen på 5 veckor. Venclyxto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 28 april 2017. För fullständig information, se www.fass.se. Det är ännu ej beslutat om Venclyxto kommer ingå i läkemedelsförmånen.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter

HRQoL-enkät, från 188 frågor till 45⁸. LyQLI (frågeformulär om hur lymfödemet påverkar din livskvalitet) innehåller 45 frågor, varav 41 är indelade i tre domäner: fysisk, psykosocial och praktisk. Frågan om hur problemet/besväret påverkar ens livskvalitet besvaras på en 4-gradig skala, ”Inget=0, Lite = 1, En del = 2, Mycket = 3. Poäng beräknas på medelvärde, som kan variera från 0–3. Vid en dikotomisering antas poäng < 2.0 som ”liten påverkan på livskvaliteten”, medan > 2.0 räknas som ”stor påverkan på livskvaliteten”. Den sista delen av enkäten innehåller fyra generella frågor om hur livskvaliteten upplevts de senaste fyra veckorna. Därefter testades enkätens reliabilitet (n=126) och validitet (n=129) på patienter med lymfödem i armar eller ben eller i huvud/halsregionen⁸.

I den andra delstudien testas enkätens responsivitet och sensitivitet på två patientgrupper med lymfödem i arm eller ben, som fick olika behandlingar. Den ena gruppen (n=18) hade små till medelstora lymfödem och de fick konservativ behandling på Bräcke diakoni Rehabcenter Sfären i Solna. Behandlingen omfattade 2–3 veckors daglig konservativ behandling. Den andra gruppen (n=50) hade medelstora till stora fettomvandlade lymfödem och opererades med fettsugning (liposuction) med efterföljande kompressionsbehandling. Patienter i Australien, Skottland och Sverige inkluderades. I Sverige skedde behandlingen på Skånes universitetssjukhus i Malmö (MAS)⁷.

LÄGRE GENERELL LIVSKVALITET

Delstudie III var en tvärsnittsstudie där man utvärderade hur de 129 patienterna från delstudie I skattade HRQoL, med hjälp av LyQLI och SF-36. Resultaten från LyQLI visade att 20 procent av patienterna skattade stor negativ påverkan på sin livskvalitet. En närmare analys visade att det var yngre personer, personer med lymfödem i benen och/eller i underlivet eller personer som arbetade deltid som upplevde allra störst negativ påverkan. Svaren från SF-36 jämfördes med svensk normalbefolkning och resultaten visade att patienterna med lymfödem skattade lägre generell livskvalitet än normen (Figur 1).

I delstudie IV ville vi ta reda på om livskvaliteten förbättrades efter konservativ behandling (n=18) respektive fettsugning (n=57) och därför fick patienterna fylla i LyQLI före och 1, 3, 6 och 12 månader efter respektive behandling. Mätningar före interventionen visade att de patienter som skulle behandlas med fettsugning mätte sämre, där skattat 45 procent stor negativ påverkan från lymfödemet på livskvaliteten, medan samma siffra var 21 procent hos de som skulle få konservativ behandling. Efter behandlingen minskade lymfödemet och HRQoL förbättrades signifikant i båda grupperna. Resultaten visade en förbättring i alla tre domäner av LyQLI, såväl inom det fysiska (som tyngdkänsla och rörelseförmåga), psykosociala (som rädsla för att till-

ståndet ska förvärras) och praktiska (som att klä på sig och fungera väl på jobbet). I fettsugningsgruppen minskade andelen som skattade stor påverkan på livskvaliteten till 19 procent och vid 12-månaderuppföljningen hade det minskat till 5 procent. Motsvarande siffror i konservativa gruppen var 11 procent och 28 procent.

Sammanfattningsvis är enkäten LyQLI valid och reliabel nog att användas i tvärsnittsstudier för att skatta HRQoL på patienter med lymfödem oavsett vilken del av kroppen som är affekterad. Den är också tillräckligt responsiv och sensitiv för att användas i longitudinella studier på patienter med lymfödem i extremiteter. Avhandlingen visade också att patienter med lymfödem kan uppleva en försämrad livskvalitet och att den kan förbättras med behandling.

Länk till avhandlingen: [http://portal.research.lu.se/portal/en/publications/lymphedema-and-healthrelated-quality-of-life\(46bf92a1-6d64-4665-b9c4-3444850813f6\).html](http://portal.research.lu.se/portal/en/publications/lymphedema-and-healthrelated-quality-of-life(46bf92a1-6d64-4665-b9c4-3444850813f6).html)

REFERENSER:

1. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(3):915-21.
2. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2013;32(6):541-74.
3. Johansson K, Branje E. Arm lymphoedema in a cohort of breast cancer survivors 10 years after diagnosis. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2010;49(2):166-73.
4. Dunberger G, Lindquist H, Waldenstrom AC, Nyberg T, Steineck G, Avall-Lundqvist E. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors-effect on daily life functioning. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21(11):3063-70.
5. Klernas P, Johnsson A, Horstmann V, Johansson K. Health-related quality of life in patients with lymphoedema - a cross-sectional study. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2017.
6. The International Society of Lymphology. THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL LYMPHEDEMA: 2016 CONSENSUS DOCUMENT OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY [Internet]. The university of Arizona; 2016 [cited 2017 Okt 2]. Available from: <https://journals.uair.arizona.edu/index.php/lymph/article/view/20106/19734>.
7. Brorson H. From lymph to fat: liposuction as a treatment for complete reduction of lymphedema. *The international journal of lower extremity wounds*. 2012;11(1):10-9.
8. Klernas P, Johnsson A, Horstmann V, Kristjansson LJ, Johansson K. Lymphedema Quality of Life Inventory (LyQLI)-Development and investigation of validity and reliability. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015.

PIA KLERNÄS, DIPLOMERAD LYMFTERAPEUT, BRÄCKE DIAKONI, OCH DISPUTERAD FYSIOTERAPEUT, LUNDS UNIVERSITET, PIA.KLERNAS@BRACKEDIAKONI.SE



ORAL BEHANDLING VID RELAPS AV MULTIPLE MYELOM

NINLARO® (ixazomib) –den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

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

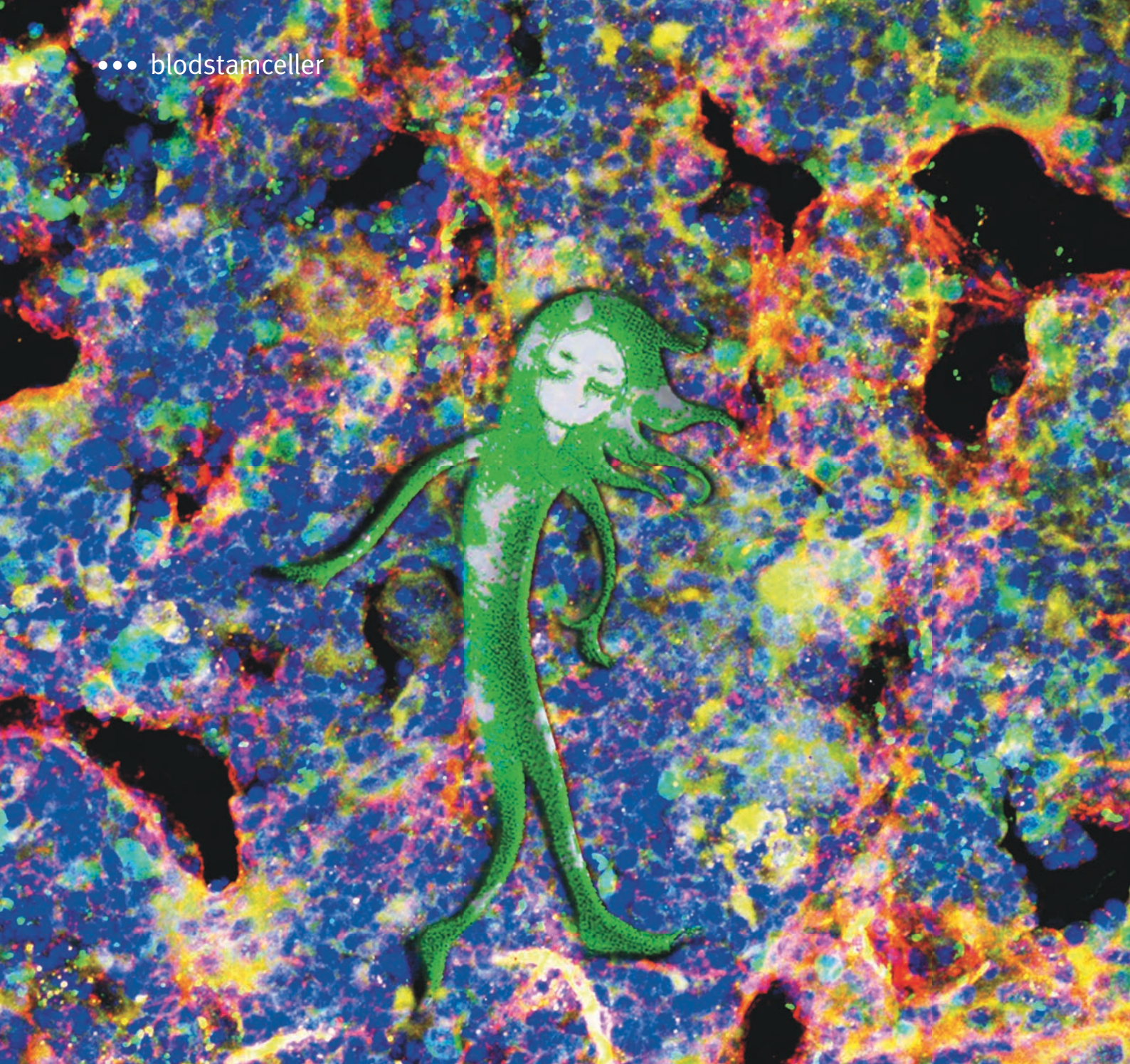
^alen = lenalidomid, dex = dexametason ^bdel(17),t(4;14),t(14;16) ^c1,9 mån för placebo+len+dex.¹ ^d47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.² ^eDoseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

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

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

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, receptbelagt. **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.

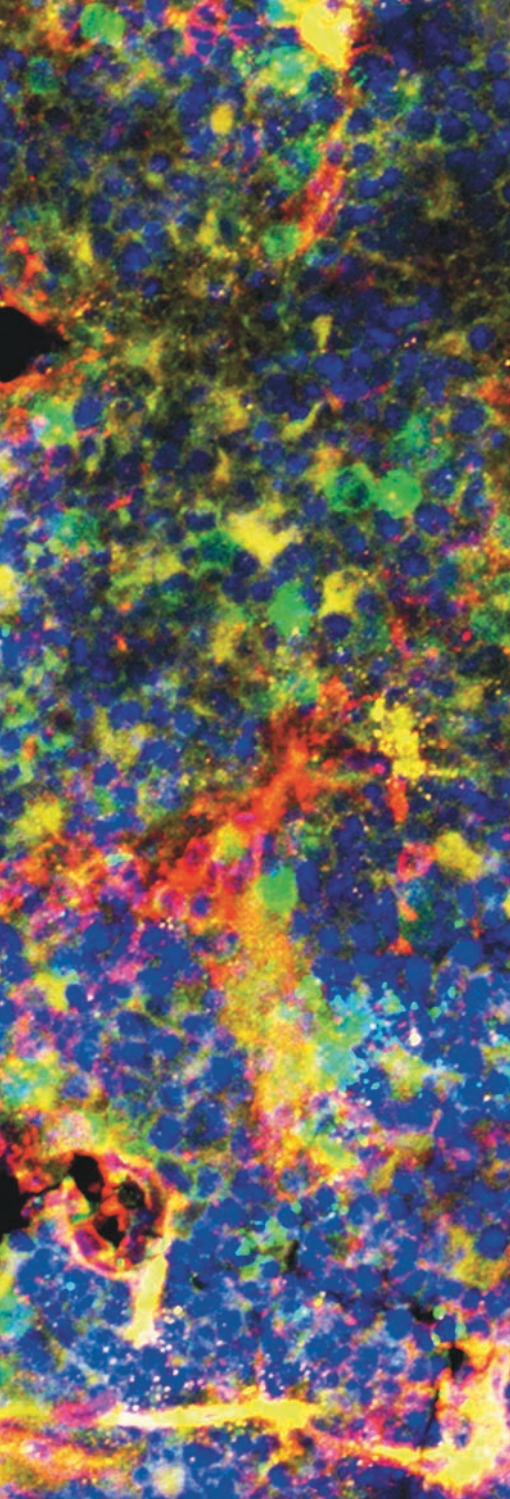
VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET: Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttallet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har 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:** Plånboks-förpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 12 december 2017.



Figur 1. Mattias Magnussons team har funnit att HLF-genen är nödvändig för att skydda blodstamcellerna mot stress genom att bibehålla dem i vila. Flickan symboliserar den sovande blodstamcellen i benmärgen. Bild: T. Velasco-Hernández, M. La Rosa, D. Tornero and K. Komorowska.

HLF-genen skyddar

HLF är en viktig regulator av blodstamcellsfunktion och kan ge värdefull information om hur stamceller regleras normalt, men även vid uppkomst av leukemi. Det skriver **Mattias Magnusson** och **Karolina Komorowska** vid Lunds universitet i en ny studie som bekräftar tidigare fynd vad gäller HLF-genens centrala roll i regleringen av blodstamceller. Nästa steg är att identifiera genom vilka signaler HLF-genen skyddar stamcellerna för att kunna manipulera deras aktivitet i både normal blodbildning och vid leukemi.



HLF-genen är nödvändig för att bibehålla våra blodstamceller i ett vilande stadium (Figur 1), något som är avgörande för att säkerställa normal blodproduktion under stress. Det visar vår nya forskningsstudie från Lunds universitet som nyligen publicerats i *Cell Reports* (Komorowska et al., 2017). Studien bekräftar flera tidigare studier som visar på en central roll för HLF-genen i regleringen av blodstamceller. Resultaten kan ha viktiga tillämpningar för såväl benmärgstransplantationer som för att förstå hur leukemi utvecklas.

STAMCELLERS SJÄLVFÖRNYELSE

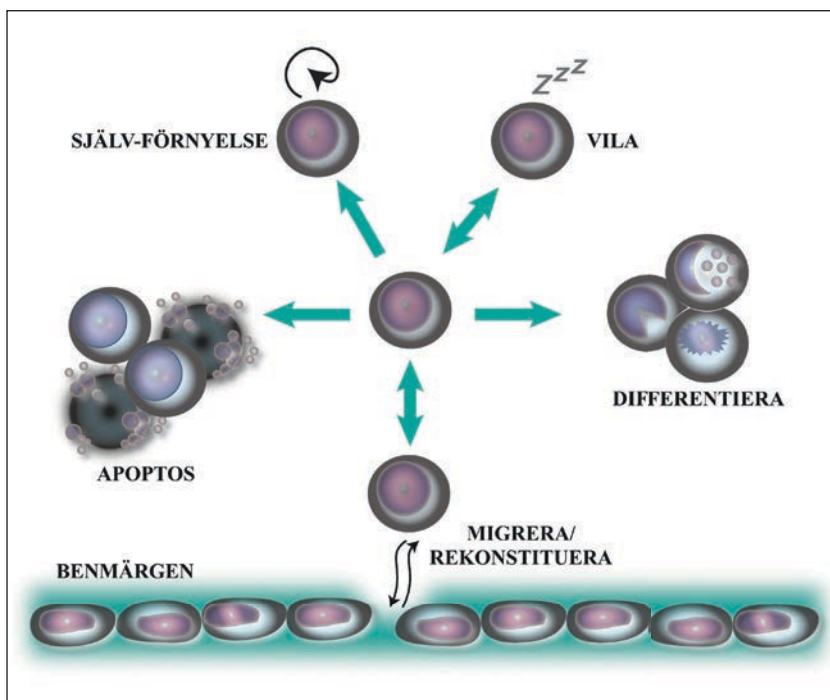
Stamceller har den unika potentialen att kunna dela sig i två identiska dotterceller som har exakt samma kapacitet som modercellen, så kallad självförnyelse, samt kapacitet att mogna ut till flera celltyper (Weissman, 2000). Idag har forskning identifierat vävnadspeci-

fika stamceller i många av våra organ, såsom i blod, hud och tarm (Moore and Lemischka, 2006). Dessa stamceller är nödvändiga för att tillgodose det stora behov av nya celler som kroppen behöver varje dag genom en individs hela livslängd, speciellt i blodet, tarmarna och huden. Denna enorma potential gör att stamceller utgör ett stort hopp för den framtida sjukvården genom så kallad cellterapi.

BLODSTAMCELLER OCH TRANSPLANTATION

Cellerna i blodet är nödvändiga för att tillgodose kroppen med syre, näring och för att transportera bort restprodukter, men också för att skydda oss mot bakterier och virus (Weissman, 2000). Dessa celler är oftast kortlivade och behöver nybildas kontinuerligt från ett litet antal celler i benmärgen, de så kallade blodstamcellerna. Blodstamceller har förmågan att ge upphov till alla typer av blodceller, och har

blodstamceller genom att bevara dem **i vila**



Figur 2. Bilden beskriver de unika förmågor som blodstamcellerna har.

även potential att självförnya sig (Figur 2)(Weissman, 2000). Detta innebär att de kan förse kroppen med nästan 1 000 miljarder nya blodceller varje dag genom hela livet. Dessutom har blodstamcellerna förmågan att migrera från benmärg ut i blod samt hitta tillbaka till sina specifika platser i benmärgen (Figur 2). För att säkerställa ett livslångt underhåll av normal blodstamcellsfunktion hålls de flesta blodstamceller i ett vilande (icke delande) tillstånd (Figur 2). Detta skyddar dem mot utmattning och yttre påverkan och minimerar skada på arvsmassan och därmed risken för uppkomst av blodcancer (Eliasson and Jonsson, 2010) Blodstamcellerna kan dock snabbt rekryteras för att rekonstruera blodsystemet vid trauma, varefter de återvänder till sitt viloläge (Anne Wilson 2008). Dessa egenskaper har gjort att transplantation av blodstamceller idag är en rutinbaserad cellterapi i kliniken för behandling av patienter med blodcancer (leukemi), genetiska blodsjukdomar och autoimmuna sjukdomar som multipel skleros (MS). I mer än 50 år har man genomfört lyckade transplantationer av blodstamceller, men ett kvarstående problem är dock att antalet blodstamceller är få och behovet av donato-

”Det är viktigt att identifiera centrala faktorer som styr blodstamcellernas självförnyelse för att framgångsrikt kunna expandera dem i laboratoriet, men även för att förstå initiering och progression av leukemi.”

rer är stort. Därför har det stora målet inom blodstamcellsområdet länge varit att lära sig expandera blodstamcellerna i laboratoriet vilket skulle öka tillgången till blodstamcellsbehandling och möjliggöra genredigering av livshotande medfödda genetiska sjukdomar som drabbar blodet. Trots mycket forskning finns det dock inget säkerställt protokoll som tillåter expansion av blodstamceller in vitro. Detta beror på att vi idag inte vet tillräckligt mycket om de mekanismer som styr självförnyelse av humana blodstamceller. Därför är det viktigt att identifiera centrala faktorer som styr blodstamcellernas självförnyelse för att framgångsrikt kunna expandera dem i laboratoriet, men även för att förstå initiering och progression av leukemi. Detta är särskilt viktigt ef-

tersom leukemiska stamceller (LSC), som är kända för att driva sjukdomen, också har självförnyelsekapacitet liksom normala blodstamceller. Identifiering av specifika skillnader mellan LSC och blodstamcellerna blir kritiskt för att framgångsrikt kunna utveckla nya terapeutiska strategier som specifikt riktar sig mot LSC och skadar de normala stamcellerna och därmed reducerar de farliga bieffekterna vid dagens behandlingar.

HEPATISK LEUKEMIFAKTOR

Hepatisk leukemifaktor (HLF)-genen har vid flera transkriptionsprofileringar av blodstamceller och LSC identifierats som en potent kandidat vid normal och malign stamcellsfunction (Dorn et al., 2009; Gazit et al., 2013; Ivanova et al., 2002; Magnusson et al., 2013; Shojaei et al., 2005). HLF är en PAR bZip (proline and acidic amino acid-rich basic leucine zipper) transkriptionsfaktor

som identifierades initialt i en relativt sällsynt translokation med genen E2a i pediatrik akut lymfatisk leukemi (ALL)(Inaba et al., 1992). Dock i kontrast till de flesta fall av ALL har patienter med E2A-HLF en extremt dålig prognos, mindre än två års överlevnad efter diagnosen på grund av resistens mot cytostatika och möjligen via aktivering av Bcl2 (Inukai et al., 2007). Studier har i andra organsystem visat att HLF också är involverad i regleringen av cirkadisk rytm och har en viktig roll i metabolismen av cytostatika i levern, vilket båda är viktiga parametrar vid benmärgstransplantation och behandling av cancer (Gachon et al., 2004; Gachon et al., 2006). I blodet uttrycks HLF specifikt i blodstamcellerna och nedregleras snabbt under diffe-

rentiering i både människor och möss (Magnusson et al., 2013; Wahlestedt et al., 2017). Om inte HLF stängs ner i tid under differentiering blockeras utmogningsprocessen av vårt långsiktiga immunförsvar, vilket kan vara ett förstadium till leukemi (Wahlestedt et al., 2017). Vidare har flera studier visat att överuttryck av HLF i både humana och musblodstamceller har en positiv effekt på självförnyelsen av stamcellerna och förbättrar stamcellernas kapacitet att återskapa blodsystemet efter transplantation (Gazit et al., 2013; Shojaei et al., 2005). Den förbättrade kapaciteten förklarades av att HLF hämmade apoptos av de humana blodstamcellerna (Shojaei et al., 2005). Dessa resultat stöds vidare av att HLF tillsammans med fem andra transkriptionsfaktorer kan omprogrammera lymfoida celler till blodstamceller i möss (Riddell et al., 2014). Tillsammans tyder dessa resultat på att HLF spelar en nyckelroll för att bevara blodstamcellernas regleringsprogram.

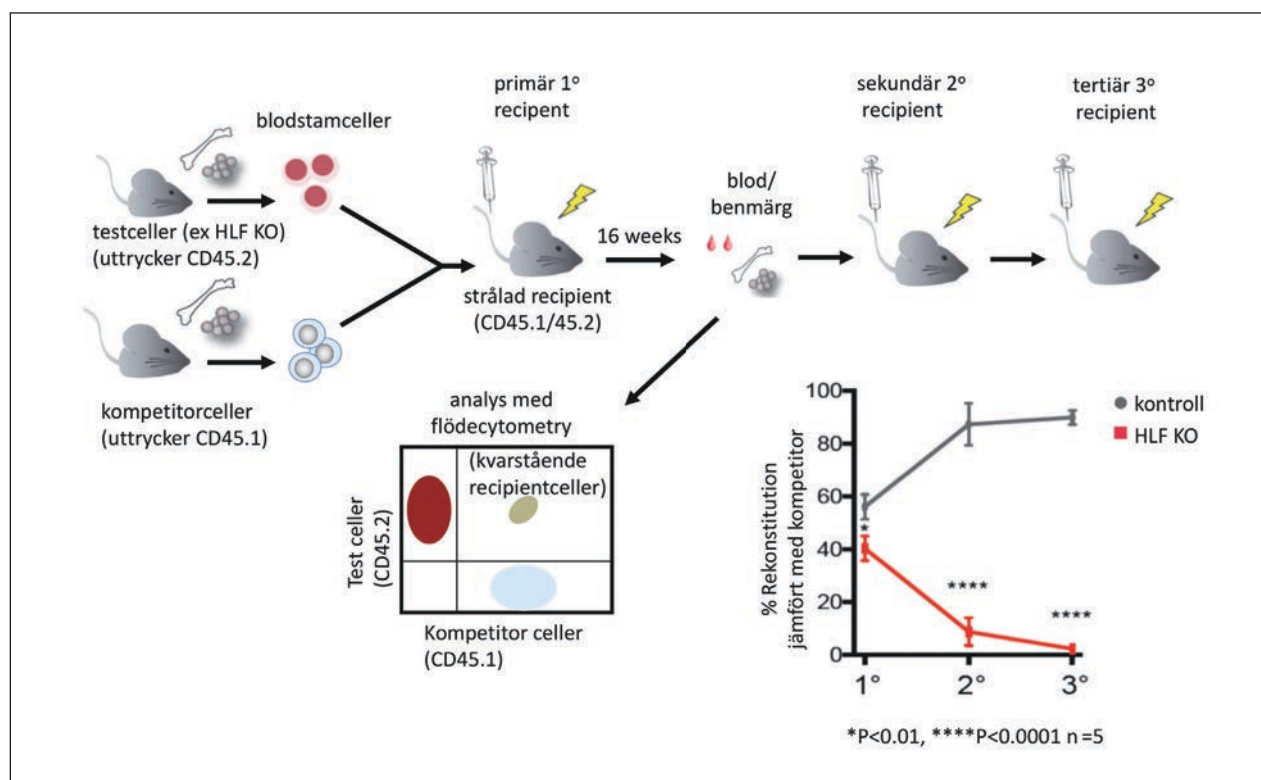
Förutom i ALL har man också rapporterat om ökade nivåer av HLF just

i LSC vid akut myeloisk leukemi (AML), framförallt i translokationer med HOX-gener (Dorn et al., 2009). I samma linje har vi och andra visat på ökade nivåer av HLF vid överuttryck av HOXA-klustergener som bland annat expanderar blodstamceller in vitro (Magnusson et al., 2007; Palmqvist et al., 2007), Palmqvist 2007 PLoSone). Rollen av de ökade nivåerna av HLF i LSC är fortfarande oklar, men möjligen kan HLF bidra till läkemedelsresistens hos LSC genom att direkt reglera multidrogresistensgenen Mdr1 (Murakami et al., 2008) eller via hämmad apoptos som visas i ALL. Trots mycket forskning är den fysiologiska rollen av HLF okänd och ytterligare studier behövs för att utreda hur HLF reglerar LSC i jämförelse med normala blodstamceller för att utvärdera dess terapeutiska potential i leukemi och stamcellsexpansion.

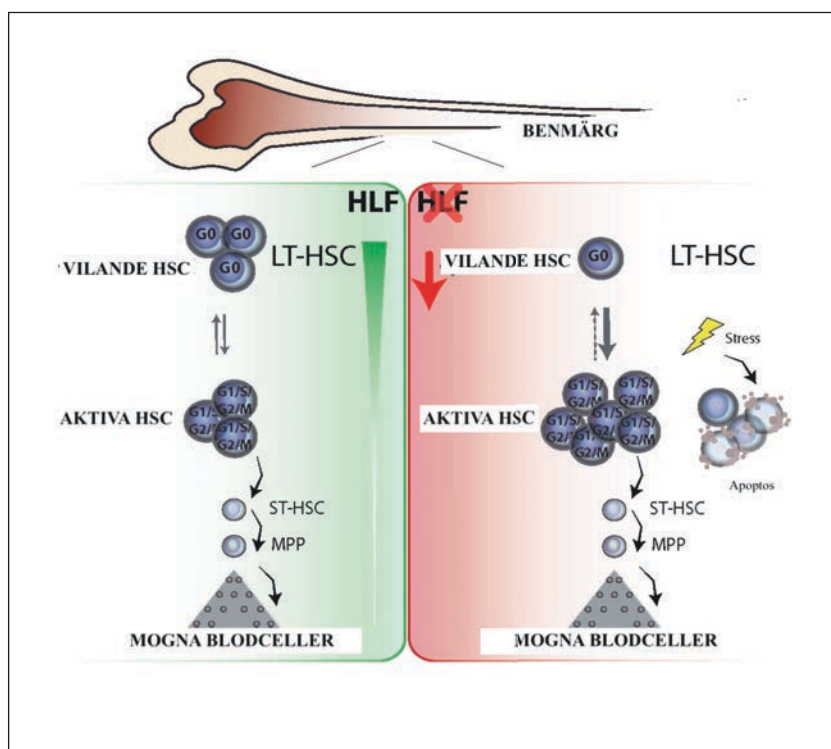
HLFs ROLL I BLODSTAMCELLREGLERING

För att undersöka HLFs fysiologiska roll i blodbildningen och speciellt regleringen av blodstamceller analyserade

vi möss som saknar HLF-genen (konventionell HLF knockout (KO)). Förvånande nog uppvisade HLF-KO-mössen inga defekter på varken vikt, storlek, livslängd och överraskande nog inte heller på distribueringen av blodceller i blodet och i benmärgen inklusive antalet immunfenotypiska blodstamceller (definierat via flödescytometer med följande antikroppar (Lin-Sca1+cKit+CD34-FLt3-). Detta visar på att HLF är umbärlig för bildandet av blod och blodstamceller under normala förhållanden. Dock för att funktionellt utvärdera HLFs roll i regleringen av blodstamceller transplanterade vi blodstamcellerna från HLF-KO i konkurrens med normala blodstamceller till strålade recipientmöss (Figur 3). Det visade sig att HLF-KO cellerna var betydligt sämre på att återskapa blodsystemet än normala celler och när vi sedan seriellt transplanterade HLF-KO stamcellerna till sekundära och tertiära recipientmöss bidrog HLF-KO celler ej längre till blodbildningen vilket är bevis på en minskad självförnyelsekapacitet (Figur 3). Re-



Figur 3. Bilden beskriver kompetitiv seriell transplantation för att mäta funktionen av blodsamceller. Grafen till höger summer resultatet från HLF-KO-stamcellerna. Experimentet visar att HLF-blodstamcellerna har kraftigt försämrad kapacitet att återskapa blodsystemet jämfört med kontrollcellerna.



Figur 4. Summering av HLF-genens roll i regleringen av blodstamceller. LT-HSC (Blodstamceller), ST-HSC och MPP (Progenitorer), G0 (Vilande), G1/G2/S/M (Cyklende).

sultaten visar att HLF-genen är en viktig regulator för blodstamcellsaktivitet och en viktig faktor för att upprätthålla stamcellens förmåga att bilda nytt blod. För att mekanistiskt förstå hur HLF reglerar blodstamcellerna genomförde vi RNA-sekvensering på sorterade blodstamceller från HLF-KO möss mot normal kontroll. Analysen visade att HLF-KO blodstamcellerna hade uppregerat gener som är aktiva i cellcykeln vilket indikerar att dessa stamceller inte är i viloläge vilket vi funktionellt kunde verifiera genom att mäta hastigheten av hur cellerna cyklar i mössen genom att färga DNA med BrDU. Detta visade klart att de flesta HLF-KO blodstamcellerna var mer aktiva och inte i sitt viloläge.

För att bevisa vår hypotes om att HLF-KO blodstamcellerna är mer aktiva och inte i sitt viloläge behandlade vi mössen med cytostatika (5-fluorouracil) som specifikt avdödar alla celler som är i cellcykel i benmärgen. Detta leder då till en snabb aktivering av de vilande stamcellerna för att återbilda blodsystemet. Det skulle innebära att KO mössen skulle vara mer känsliga och ta längre tid att återhämta sig efter

behandlingen då färre stamceller skulle överleva behandlingen. Effekten var förbluffande stark och mössen som saknade HLF-genen överlevde inte cytostatikabehandling till följd av att alla blodstamcellerna hade slagits ut eftersom de inte var i sitt viloläge. Utan HLF-genen skyddades alltså inte längre blodstamcellerna mot cytostatika eller mot annan stress som vid transplantation.

DISKUSSION

Våra resultat visar att HLF-genen är en viktig regulator för blodstamcellsaktivitet och en viktig faktor för att upprätthålla stamcellens förmåga att bilda nytt blod genom att bibehålla blodstamcellerna i vila (Figur 4). I linje med detta fann vi via RNA-sekvensering och överlappande kromatin immunoprecipitation (chip-seq) sekvensering generella mönster associerade med ökad cellcykel och vi identifierade också ett antal kända HSC-regulatorer som var förändrade på grund av bristen av HLF, såsom GFI1 och IRF2, vars brist

har rapporterats resultera i reducerad blodstamcellsaktivitet (Hock et al., 2004; Sato et al., 2009; Zeng et al., 2004). Dessutom fann vi att HLF binder till promotorn av IRF2 och reglerar dess uttryck. Med tanke på den viktiga roll som rapporterats om IRF2 i blodstamcellregleringen var det reducerade uttrycket av Irf2 i HLF knockouter en stor bidragande faktor till fenotypen i HLF-KO. Sedan IRF2 är en känd regulator av immunförsvaret skulle HLFs roll kunna vara att skydda stamcellerna från stressresponser aktiverade av immunförsvaret.

Ett annat scenario är att HLF direkt reglerar blodstamcellsprogrammet och utan HLF bibehålls inte stamcellerna längre. Denna hypotes skulle dock lätt till att HLF-KO möss ej kan upprätthålla blodbildningen vilket de faktiskt kan. Dock har nya rön gått emot den gamla dogmen och antytt att under normala förhållanden bidrar blodstamcellerna väldigt lite till blodbildningen (Busch et al., 2015; Schoedel et al., 2016; Sun et al., 2014). Detta skulle kunna förklara att HLF-KO mössen har normal blodbildning under normala förhållanden men under stresslika förhållanden då stamcellerna behövs för att återskapa blodsystemet klarar de sig inte. Detta korrelerar med nedreglering av HLF under normal stamcellsutveckling (Gazit et al., 2013) och till minskningen av HLF-uttrycket vid in vitro-kultur av blodstamceller (Magnusson et al., 2013), händelser som båda är kopplade till reducerad stamcellsaktivitet.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar vi att HLF är en viktig regulator av blodstamcells-funktion som kan ge värdefull information om hur stamceller regleras normalt men även vid uppkomst av leukemi. Nästa steg är att identifiera genom vilka signaler HLF skyddar stamcellerna för att kunna manipulera deras aktivitet i både normal blodbildning och vid leukemi.

REFERENSER

- Busch, K., Klapproth, K., Barile, M., Flossdorf, M., Holland-Letz, T., Schlenner, S.M., Reth, M., Hofer, T., and Rodewald, H.R. (2015). Fundamental properties of unperturbed haematopoiesis from stem cells in vivo. *Nature* 518, 542-546.
- Dorn, D.C., Kou, C.A., Png, K.J., and Moore, M.A. (2009). The effect of cantharidins on leukemic stem cells. *Int J Cancer* 124, 2186-2199.
- Eliasson, P., and Jonsson, J.I. (2010). The hematopoietic stem cell niche: low in oxygen but a nice place to be. *J Cell Physiol* 222, 17-22.
- Gachon, F., Fonjallaz, P., Damiola, F., Gos, P., Kodama, T., Zakany, J., Duboule, D., Petit, B., Tafti, M., and Schibler, U. (2004). The loss of circadian PAR bZip transcription factors results in epilepsy. *Genes Dev* 18, 1397-1412.
- Gachon, F., Olela, F.F., Schaad, O., Descombes, P., and Schibler, U. (2006). The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab* 4, 25-36.
- Gazit, R., Garrison, B.S., Rao, T.N., Shay, T., Costello, J., Ericson, J., Kim, F., Collins, J.J., Regev, A., Wagers, A.J., et al. (2013). Transcriptome analysis identifies regulators of hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports* 1, 266-280.
- Hock, H., Hamblen, M.J., Rooke, H.M., Schindler, J.W., Saleque, S., Fujiwara, Y., and Orkin, S.H. (2004). Gfi-1 restricts proliferation and preserves functional integrity of haematopoietic stem cells. *Nature* 431, 1002-1007.
- Inaba, T., Roberts, W.M., Shapiro, L.H., Jolly, K.W., Raimondi, S.C., Smith, S.D., and Look, A.T. (1992). Fusion of the leucine zipper gene HLF to the E2A gene in human acute B-lineage leukemia. *Science* 257, 531-534.
- Inukai, T., Hirose, K., Inaba, T., Kurosawa, H., Hama, A., Inada, H., Chin, M., Nagatoshi, Y., Ohtsuka, Y., Oda, M., et al. (2007). Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia* 21, 288-296.
- Ivanova, N.B., Dimos, J.T., Schaniel, C., Hackney, J.A., Moore, K.A., and Lemischka, I.R. (2002). A stem cell molecular signature. *Science* 298, 601-604.
- Komorowska, K., Doyle, A., Wahlestedt, M., Subramaniam, A., Debnath, S., Chen, J., Soneji, S., Van Handel, B., Mikkola, H.K.A., Mi-harada, K., et al. (2017). Hepatic Leukemia Factor Maintains Quiescence of Hematopoietic Stem Cells and Protects the Stem Cell Pool during Regeneration. *Cell Rep* 21, 3514-3523.
- Magnusson, M., Brun, A.C., Miyake, N., Larsson, J., Ehinger, M., Björnsson, J.M., Wutz, A., Sigvardsson, M., and Karlsson, S. (2007). HOXA10 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and erythroid/megakaryocyte development. *Blood* 109, 3687-3696.
- Magnusson, M., Sierra, M.I., Sasidharan, R., Prasad, S.L., Romero, M., Saarikoski, P., Van Handel, B., Huang, A., Li, X., and Mikkola, H.K. (2013). Expansion on stromal cells preserves the undifferentiated state of human hematopoietic stem cells despite compromised reconstitution ability. *PLoS One* 8, e53912.
- Moore, K.A., and Lemischka, I.R. (2006). Stem cells and their niches. *Science* 311, 1880-1885.
- Murakami, Y., Higashi, Y., Matsunaga, N., Koyanagi, S., and Ohdo, S. (2008). Circadian clock-controlled intestinal expression of the multidrug-resistance gene *mdr1a* in mice. *Gastroenterology* 135, 1636-1644 e1633.
- Palmqvist, L., Pineault, N., Wasslavik, C., and Humphries, R.K. (2007). Candidate genes for expansion and transformation of hematopoietic stem cells by NUP98-HOX fusion genes. *PLoS One* 2, e768.
- Riddell, J., Gazit, R., Garrison, B.S., Guo, G., Saadatpour, A., Mandal, P.K., Ebina, W., Volchkov, P., Yuan, G.C., Orkin, S.H., et al. (2014). Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. *Cell* 157, 549-564.
- Sato, T., Onai, N., Yoshihara, H., Arai, F., Suda, T., and Ohteki, T. (2009). Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type I interferon-dependent exhaustion. *Nat Med* 15, 696-700.
- Schoedel, K.B., Morcos, M.N., Zerjatke, T., Roeder, I., Grinenko, T., Voehringer, D., Gothert, J.R., Waskow, C., Roers, A., and Gerbaulet, A. (2016). The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. *Blood*.
- Shojaei, F., Trowbridge, J., Gallacher, L., Yuefei, L., Goodale, D., Karanu, F., Levac, K., and Bhatia, M. (2005). Hierarchical and ontogenic positions serve to define the molecular basis of human hematopoietic stem cell behavior. *Dev Cell* 8, 651-663.
- Sun, J., Ramos, A., Chapman, B., Johnnidis, J.B., Le, L., Ho, Y.J., Klein, A., Hofmann, O., and Camargo, F.D. (2014). Clonal dynamics of native haematopoiesis. *Nature* 514, 322-327.
- Wahlestedt, M., Ladopoulos, V., Hidalgo, I., Sanchez Castillo, M., Hannah, R., Sawen, P., Wan, H., Dudenhofer-Pfeifer, M., Magnusson, M., Norddahl, G.L., et al. (2017). Critical Modulation of Hematopoietic Lineage Fate by Hepatic Leukemia Factor. *Cell Rep* 21, 2251-2263.
- Weissman, I.L. (2000). Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 100, 157-168.
- Zeng, H., Yucel, R., Kosan, C., Klein-Hitpass, L., and Moroy, T. (2004). Transcription factor Gfi1 regulates self-renewal and engraftment of hematopoietic stem cells. *EMBO J* 23, 4116-4125.

MATTIAS MAGNUSSON, GRUPPLEDARE OCH FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH GENTERAPI, LUNDS STAMCELLSCENTER, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS.MAGNUSSON@MED.LU.SE



KAROLINA KOMOROWSKA, FORSKARSTUDERANDE VID AVDELNINGEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH GENTERAPI, LUNDS STAMCELLSCENTER, LUNDS UNIVERSITET, KAROLINA.KOMOROWSKA@MED.LU.SE





Texter av och filmer
med ledande läkare
inom området.

LITEN MYELOMSKOLA

Myelomskolan består av en bok och sex filmer som fokuserar på att utbilda både patienter och sjukvården om myelom. Det är ett utbildningskoncept som tar ett helhetsgrepp om sjukdomen, från bakgrund och symtom till diagnostik och behandling samt hur myelom påverkar livet för de drabbade och deras anhöriga.

Boken och filmer finns att se på www.myelomskolan.se

Där kan du också beställa materialet.

För inloggning till www.myelomskolan.se kontakta Amgen på 08-695 000 eller medinfonb@amgen.com

AMGEN®

Box 706, 169 27 SOLNA, 08 695 11 00, www.amgen.se

Livskraft

En föreläsningsserie från Pfizer onkologi



RÖKNING



KOST



TRÄNING

PP-ONC-SWE-0228, Mar 2018

Vad kan jag svara mina cancerpatienter när de frågar om råd gällande rökning, kost eller träning under pågående behandling? **Livskraft** är en kostnadsfri föreläsningsserie som Pfizer onkologi anordnar under 2018, där experter ger dig verktyg för att hantera frågeställningar som kan dyka upp under en cancerpatients behandling och som kan vara svåra att besvara.



Mer information:
[www.pfizermedica.se/
utbildning/onkologi](http://www.pfizermedica.se/utbildning/onkologi)



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

Kurs

Molekylär onkologi- från organ till signalväg i klinisk vardag

Denna kurs arrangeras av Roche (Roche AB och Roche Diagnostics Scandinavia AB)



Steningevik Konferens 6 – 7 september 2018

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom tumörbiologi, diagnostik, patologi och kliniska data inom onkologin. Kursen riktar sig till läkare som är i slutet av sin ST-utbildning eller är färdiga specialister inom onkologi, patologi och lungmedicin.

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2 000 kronor. För de deltagare som önskar logi, bokas detta på anmälningsblanketten. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost är 1 500 kronor, och faktureras av Roche AB samtidigt med deltagar-avgiften. Deltagaren bokar och betalar sin resa själv. Roche AB står för alla måltider under utbildningen. Inbjudan med anmälningsblankett är utskickad till berörda kliniker.

Med vänlig hälsning Roche AB

Föreläsare

Professor Åke Borg, Lund

Docent Fredrik Enlund, Göteborg

MD PhD Jens Enoksson, Lund

MD PhD Daria Glaessgen, Stockholm

MD PhD Helga Hagman, Lund

MD PhD Karin Holmsten, Stockholm

Docent Mikael Johansson, Umeå

MD PhD Marie Klintman, Lund

Docent Max Levin, Göteborg

Vid frågor är ni välkomna att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-postadress ulla.klinga@roche.com

Mats Gudmundsson *Ulla Klinga*
Mats Gudmundsson Ulla Klinga
Medicinsk terapiområdeschef Medicinsk projektledare

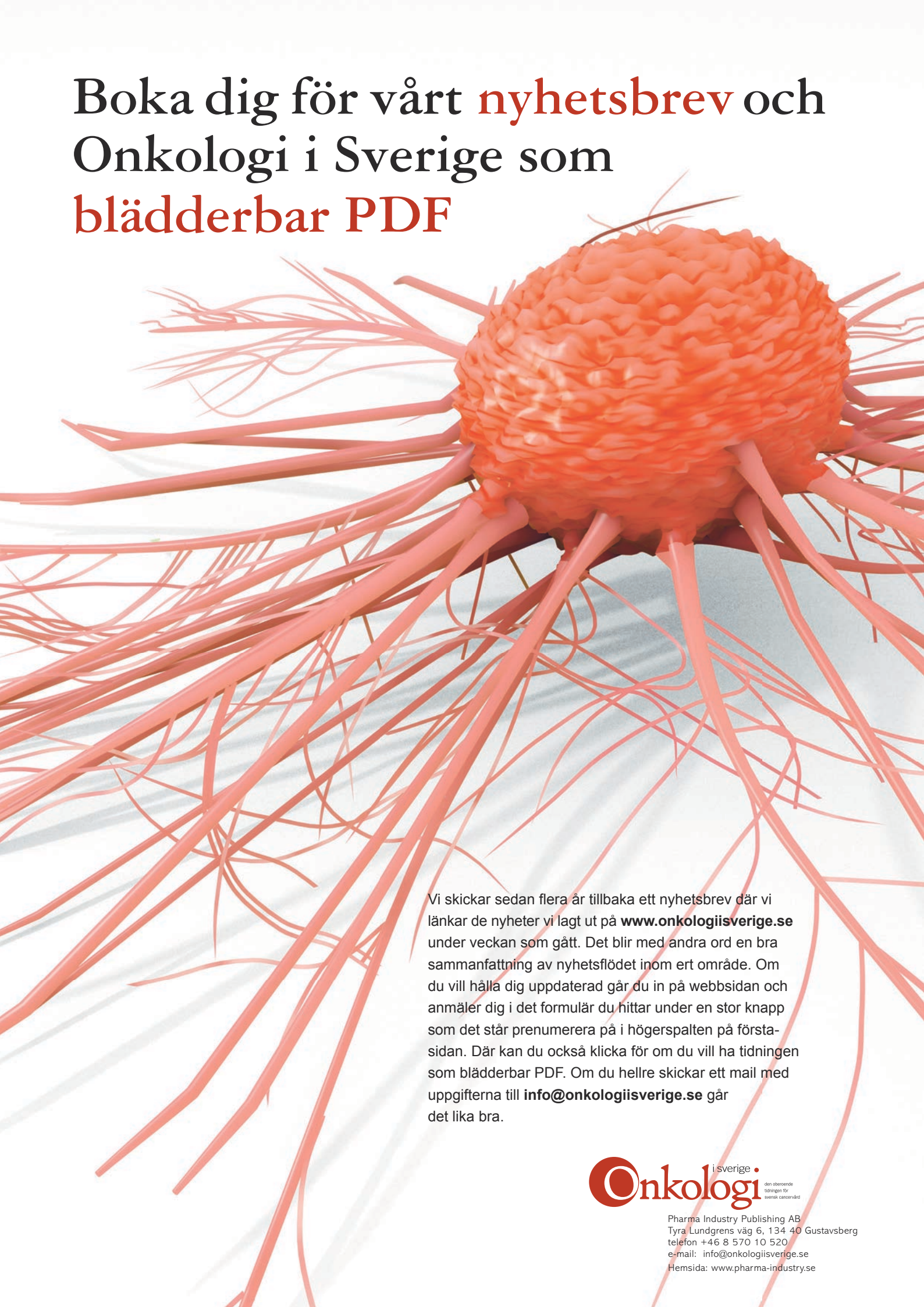
Torsdag 6 september

09.30 – 10.00 Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.05 Välkomna samt praktisk information
10.05 – 12.00 Allmän tumörbiologi, mekanismer och signalvägar
12.00 – 13.00 Lunch
13.00 – 13.45 Tumörimmunologi
13.45 – 14.30 Molekylär patologi
14.30 – 15.00 Kaffe
15.00 – 16.30 Malignt melanom
16.30 – 18.00 Lungcancer

Fredag 7 september

08.30 – 10.00 Urologiska tumörer
10.00 – 10.30 Kaffe
10.30 – 12.15 Bröstcancer
12.15 – 13.00 Lunch
13.00 – 14.30 Gastrointestinala tumörer
14.30 – 15.15 Sammanfattning, reflektion
15.15 Samling/avslut

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



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

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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



Dags för
FORTBILDNING?

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

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

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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