i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

The Hellströms
– nu skriver de själva om sin
forskargärning

Höga förväntningar på
CELLFRITT TUMÖR-DNA

IMMUNTERAPI
mot ärftlig hudcancer

KOLONCANCER:
Modern kirurgi minskar recidivrisk

Så kan aggressiv
BRÖSTCANCER
bli behandlingsbar

Har en stark drivkraft att utveckla
CANCERVÅRDEN

nr 1-19

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

IBRANCE®
palbociklib

IBRANCE har i kombination visat mPFS >2 år* till kvinnor med lokalt avancerat eller spridd bröstcancer[2,3]

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).

*mPFS 24,8 månader (CI 22,1–kan ej beräknas) vs 14,5 månader (CI 12,9–17,1) för letrozol + placebo, hazard ratio 0,576 (CI 0,46–0,72) p<0,000001 (ensidigt), i en randomiserad fas III studie med HR+/HER- postmenopausala kvinnor inte tidigare behandlade för mBC. mBC = spridd bröstcancer, mPFS = median progressionsfri överlevnad, HR+/HER2- = hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ, 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 2018-07.** 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 **3.** Finn RS, Martin M, Rugo HS, et. Al Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-1936

PP-IBR-SWE-0227, Nov-2018

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

Pfizer

redaktörens rader

Uthålliga forskare och en outtröttlig entreprenör

Nu drar vi igång ett nytt utgivningsår och startar med något alldeles extra – en lång och imponerande forskargärning där huvudpersonerna själva skriver i första utgåvan 2019. Det är Karl-Erik och Ingegerd Hellström som lämnade Sverige på 60-talet och sedan dess arbetat sida vid sida i Seattle.

Hans Hägglund i Onkologi i Sveriges redaktionsråd träffade det inspirerande forskarparet under en resa på den amerikanska västkusten i somras och lyckades övertyga dem att summera sina mer än sex decennier i forskningens tjänst för Onkologi i Sveriges läsare. Bland annat insåg de tidigt immunförsvarets roll vid cancer, något som inte alls var självklart vid denna tidpunkt. Läs Hans Hägglunds introduktion och paret Hellströms artikel på sidorna 32–40.

På årets första omslag möter du Johan Löf, något av en outtröttlig innovatör som brinner för att utveckla cancervården. Han grundade RaySearch Laboratories och beskriver sig själv som en envis, analytisk och emotionell humanist. Inspiration hämtar han från cancerklinikers väntrum världen över och karriären startade med framgångsrik våffelförsäljning under uppväxtårens sommarlov. Möt 2019 års första cancerprofil på sidan 46.

Som brukligt bjuder det här numret också på kunskap från flera vetenskapliga möten. Nyheter från ESMO summeras på sidorna 26–31 och på sidan 42 refereras det första mötet i sitt slag för att driva på utvecklingen av nya effektiva strategier för diagnostik och behandling inom det neuro-onkologiska fältet.

På sidan 76 redogör Kristian Pietras och Sophie Lehn för nya möjligheter att omvandla aggressiv bröstcancer till behandlingsbar sjukdom. Missa inte heller en artikel av Hildur Helgadottir, som på sidan 14 skriver om immunterapi vid ärftlig hudcancer.

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

Med hopp om lärorik och intressant läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Petter Karlberg

redaktionsråd

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

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

Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet,
Karolinska Universitets-sjukhuset

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

Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare
Verksamhet urologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

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

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

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

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 7 500 exemplar

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.

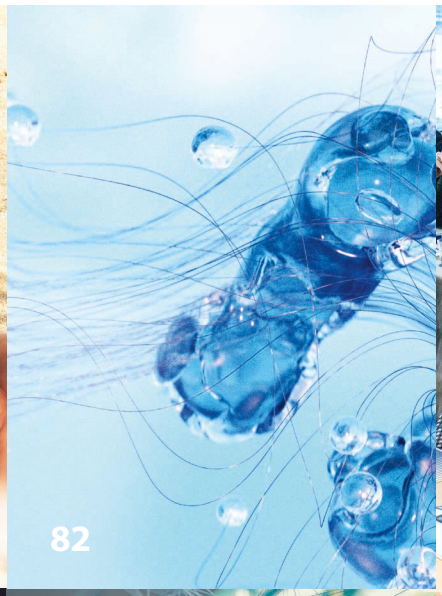
Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Pamorelin är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer.
Pamorelin är även indicerat 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-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iakttas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2017-07-10. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

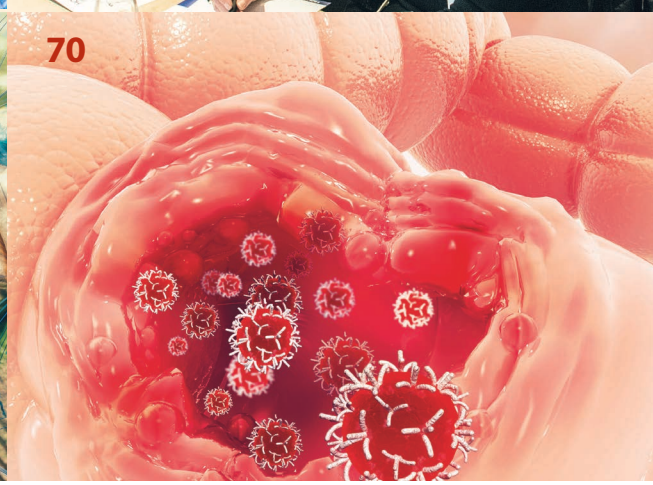
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Tel. +46 8 451 60 00, Färögatan 33, S-164 51 Kista, SWEDEN

IPSEN
Innovation for patient care

TRI-SE-000038

innehåll





Diagnostik

Bättre förstärkarteknik kan öka effektiviteten 66
Dragos Dancila

Forskningsfronten

ESMO-fokus på nya indikationer 26
Åke Berglund med flera

Koloncancer

Minskad recidivrisk efter modern kirurgi 70
Erik Osterman

Cancerprofilen

Möt Johan Löf – envis humanist 46
Evelyn Pesikan

Kliniska verktyg

Vad ger analyser av cellfritt tumör-DNA?
Christoffer Vannas

Ärftlig hudcancer

God effekt av immunterapi 14
Hildur Helgadottir

Neuro-onkologi

Nya grepp driver på utvecklingen 42
Anna Dimberg med flera

Cervixcancer

Expert: Metoder för screening likvärdiga 52
Anders Nystrand

Lång forskargärning

Svenska nestorer skriver själva i OiS 32
Karl-Erik och Ingegerd Hellström

Bröstcancer

Aggressiv form kan bli behandlingsbar 82
Kristian Pietras, Sophie Lehn

Celler blir invasiva genom ny identitet 76
Jonas Fuxe

Fyllig rapport om precisionsmedicin 58
Anders Nystrand

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

KISQALI®

Genom att behandla med KISQALI tillsammans med valfri aromatashämmare kan du som bröstonkolog ge dina patienter med

METASTASERAD BRÖSTCANCER**

25,3 månaders PFS i median med bibehållen livskvalitet[1,2] Jämfört med 16 månader med enbart letrozol hos postmenopausala kvinnor med spridd bröstcancer.
(HR 0.568; 95% CI 0.457–0.704; $P = 9.63 \times 10^{-8}$)

Enkel administrering för patienten[3,4]
Upptaget av Kisqali är ej beroende av födointag. Tabletterna kan tas med eller utan mat och är även filmdragerade vilket gör dem enklare att svälja.

Förenklad doshantering utan läkemedelsspill[3]
Då KISQALI endast finns i en tablettstyrka så innebär en eventuell dosjustering pga biverkan eller intolerabilitet inget kostsamt läkemedels-spill eller ny ordination mitt i en kur.

**** Behandlingsindikation**[5]
KISQALI® i kombination med en aromatashämmare är indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor med HR⁺/ HER2⁻ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, som initial endokrinbaserad behandling.[1]

* Cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6.
HR⁺ = hormonreceptor-positiv
HER2⁻ = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ

Referenser:
1. Produktresume avsnitt 5.1 **2.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Apr 27 **3.** Produktresume avsnitt 4.2 **4.** Produktresume avsnitt 5.2 **5.** Produktresume avsnitt 4.1

KISQALI®
ribociklib

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

Vill du veta mer om KISQALI?
Kontakta oss gärna på
medinfo.se@novartis.com

KISQALI® (RIBOCIKLIB)
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** KISQALI i kombination med en aromatashämmare är indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2- negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, som initial endokrinbaserad behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. KISQALI ska användas tillsammans med 2,5mg letrozol eller annan aromatashämmare. KISQALI kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med KISQALI och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. KISQALI ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 12 april 2018. (L01XE42, Rx, F). Novartis Sverige AB, BOX 1150. 183 11 Täby. Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

SE1807853435

Foto: Martina Butorac/Chalmers

Vill förstå mekanismerna bakom bröstcancer

Hon vill skaffa ny kunskap om de molekylära mekanismerna bakom spridd bröstcancer, och därmed lägga grund för framtida läkemedel. Stéphanie Blockhuys får nu ett anslag från Edlers stiftelse för att fortsätta sitt arbete.

– Vi vet att en progression av bröstcancer sammanfaller med en ökning av kopparhalter i patientens blod och tumör. Koppar är också känt för att vara inblandat i andra typer av cancermetastaser, men de exakta molekylära mekanismerna är inte kända, säger Stéphanie Blockhuys, postdoc vid institutionen för biologi och bioteknik.

Kollagen typ 1 är ett matrisprotein som omger cancerceller. Stéphanie Blockhuys har tidigare kunnat visa att fiberriktningen hos kollagen typ 1 – närmare bestämt en omorganisation av fibrerna som gör att de blir parallella mot varandra – är en indikator för spridning av cancerceller. Men hon såg också en stor variation i de specifika migrationsparametrarna, vilket pekar mot en mer komplicerad molekylär reglering av cancercellsmigration.

– Om vi ska kunna utveckla nya läkemedel och förbygga att cancer sprider sig, behöver vi djupare kunskap om de här mekanismerna. På så sätt kan vi hitta nya molekylära mål som går att rikta in sig på med framtida mediciner, säger hon.

– Vår hypotes är att det kopparbindande proteinet SPARC, som utsöndras av tumörer, skapar kontakt mellan kollagenfibrerna och cellmembranproteinet integrin β1. Detta stimulerar ett mer aggressivt migrationsmönster hos cancercellerna. Eftersom stället där SPARC binder till koppar antas förmedla interaktionen med integrin β1, tror vi att just SPARCs kopparberoende kan vara ett nytt mål att rikta in sig på för att förhindra att cancercellerna migrerar och orsakar metastaser.

Studien är alltså tänkt att ge kunskap om SPARCs molekylära och funktionella roller, och hur dess kopparberoende hänger ihop med att bröstcancer sprider sig. Med denna nya kunskap i bakfickan kan sedan nya experiment utformas, som i slutändan leder till innovativa sätt att utveckla cancermedicin som stoppar SPARCs cancerfrämjande aktiviteter.

– Märk väl att även om min hypotes är fel, kommer jag kunna visa andra viktiga aspekter av hur bröstcancerceller migrerar, säger Stéphanie Blockhuys.

Källa: Chalmers

Karolinska: Kombinerad superkamera kan ge mer detaljerade undersökningar

Med den nya PET/MR-kameran blir Karolinska Universitetssjukhuset tredje sjukhus i Sverige att erbjuda denna teknik. PET/MR-kameran, som ger bättre vävnadsdistinktion och mer detaljerad visualisering, kommer att användas både inom vård och forskning.

PET/MR-kameran ger en stor mängd anatomisk och funktionell information – i en och samma undersökning av cancer, hjärt-kärlsjukdom, generella ämnesomsättningsrubbningar eller neurologiska skador. Den höga precisionen, att visa exakt var tumören eller sjuka nervbanor sitter, kan också göras med mindre stråldos än vad som tidigare var möjligt.

Traditionell PET-teknik innebär att spårsubstans injiceras i patienten som sedan undersöks med hjälp av skiktröntgen (PET/Datortomografi). Med den kombinerade PET/MR-kameran kan den injicerade spårsubstansen visualiseras betydligt mer detaljerat i kroppens vävnader.

– Vi får en bättre möjlighet till vävnadsdistinktion och en bättre uppfattning om var cancern finns och svarar på behandling, säger Lennart Blomqvist, professor och FoU-chef inom Bild och Funktion.

PET/MR-kameran ska användas kliniskt till cirka 40 procent, och till övriga 60 procent för forskning, framför allt för avancerad utvärdering av nya behandlingsmetoder.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Sjöbergstiftelsen: Stora anslag till cancerforskning

I årets utdelning från Sjöbergstiftelsen, instiftad av affärsmannen Bengt Sjöberg, får forskare vid Lunds universitet drygt 22 miljoner till forskningsprojekt inom cancer.

Sjöbergstiftelsen instiftades 2016 av affärsmannen Bengt Sjöberg för att främja vetenskaplig forskning med huvudsaklig inriktning på cancer, hälsa och miljö. I samband med instiftandet donerade Bengt Sjöberg större delen av sin förmögenhet, cirka två miljarder kronor till stiftelsen, en av de största donationerna i Sveriges historia.

I årets tilldelning går flera stora anslag till Lunds universitet. Fem projekt får anslag under tre år. Mattias Belting, professor i klinisk onkologi, är Sjöbergstiftelsens kontaktperson vid Lunds universitet och oerhört tacksam och nöjd med utfallet.

– Sjöbergstiftelsen är en ny, viktig finansiär av cancerforskningen med ett tydligt fokus på de största kliniska utmaningarna där det finns ett särskilt stort behov av nya behandlingar och diagnostiska verktyg. Det goda utfallet för Lunds universitet återspeglar framgångsrika samarbeten mellan experimentella och kliniska cancerforskare tack vare närheten mellan akademi och sjukvård, säger han.

– Medicinska framsteg kräver samverkan, både inom ett universitet och med omvärlden utanför. För att kunna lösa de hälsoutmaningar vi står inför idag måste vi vara många som arbetar tillsammans för att hitta nya möjligheter. Vi är oerhört tacksamma för Sjöbergstiftelsens engagemang för forskning som möjliggör angelägen forskning som annars inte hade blivit gjord, säger Medicinska fakultetens dekan Erik Renström.

Källa: Lunds universitet

Roche

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[1]

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 och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

SE/TCN/0158/0001(1)

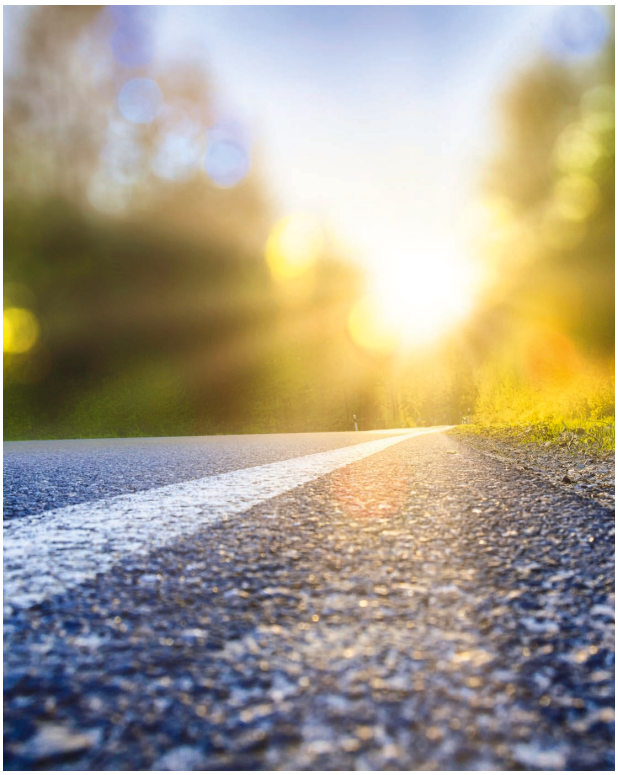
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till 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 2018-07-02. För fullständig information se www.fass.se

1. www.janusinfo.se

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

TECENTRIQ®
atezolizumab



Kartläggning av sällsynt cancertyp öppnar nya vägar för forskningen

Odifferentierat sarkom i livmodern, en mycket sällsynt men dödlig cancersjukdom, kan indelas i fyra grupper med olika egenskaper av viktig klinisk betydelse, visar en kartläggande studie vid Karolinska Institutet. Resultaten, som publiceras i tidskriften Clinical Cancer Research, visar också att överlevnaden hos patienter med en viss typ av tumören är bättre än väntat.

Sarkom är samlingsnamnet för cirka 50 olika cancersjukdomar i kroppens stödjevävnader. Odifferentierat sarkom i livmodern är en tumör med mycket dålig prognos och oftast är överlevnaden kortare än två år. Den enda behandling av betydelse för överlevanden är operation, medan strålning och cellgifter inte har någon större verkan. Eftersom tumörtypen är så ovanlig är kunskaperna om den mycket begränsade.

I den aktuella studien undersökte forskarna tumörmaterial från 50 patienter med hjälp av både avancerade molekylära analyser och mer traditionella kliniska laboratorieanalyser. Målet var att skaffa ny kunskap om tumörens biologiska egenskaper och relatera dessa till patientens överlevnad och de rutinmetoder som används i laboratoriet.

Genom en molekylär kartläggning med analys av genuttryck och arvsmassa kunde tumörerna delas upp i fyra tidigare okända grupper. De fyra grupperna hade olika biologiska egenskaper som forskarna tror kan vara av betydelse för patienterna.

Med hjälp av ytterligare analyser identifierade forskarna dessutom nya potentiella mål för behandling.

– Det är för tidigt att tänka sig en ny behandling som kan komma patienterna till nytta idag, men studien öppnar nya vägar för vidare forskning, som förhoppningsvis på sikt kan ge nya behandlingsmöjligheter för kvinnor som drabbas av dessa sällsynta tumörer, säger Joseph Carlson, docent vid institutionen för onkologi-patologi på Karolinska Institutet, som lett studien.

Källa: Karolinska Institutet

Proteiner: Kartläggning delas i öppen databas

Forskare vid Karolinska Institutet och SciLifeLab har utvecklat en ny analysmetod som kartlägger var i cellen proteiner befinner sig och sammanställt informationen i en databas tillgänglig för forskare i hela världen. Analysmetoden, som beskrivs i en publikation i tidskriften Molecular Cell, kan även ge fördjupad kunskap om störd cellfunktion vid cancer och andra sjukdomar.

– Metoden som vi har utvecklat kan även användas för att studera om olika sjukdomar, som till exempel cancer, beror på att vissa proteiner befinner sig på fel ställe och därmed stör cellens normala funktion. Det går också att studera hur cellens proteiner förflyttar sig från en plats till en annan när cellens omgivning ändras, säger Janne Lehtiö, professor vid Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, som lett studien.

Ett exempel på det senare är att forskarna studerat hur ett flertal proteiner direkt flyttar sig när cancerceller behandlas med specifika läkemedel. Detta ger viktig information om vilka proteiner som är involverade i cellens svar på behandlingen och därmed kunskap om läkemedlets verkningsmekanismer.

Tillsammans med forskningsprojektet Human Protein Atlas, inriktat på att systematiskt kartlägga det mänskliga proteomet (nätverk av proteiner), ger studien en ökad förståelse av cellen och en omfattande karta av cellens proteiner.

Databasen: http://www.subcellbarcode.org

Källa: Karolinska Institutet

Akademiska först i Sverige med robot för cytostatikaberedning

Som första sjukhus i Sverige installerar Akademiska en robot för beredning av cytostatika. Sedan mitten av december 2018 är roboten på plats i den nya vård- och behandlingsbyggnaden (ingång 100/101) där de första patienterna tas emot från och med februari 2019. Ökad automatisering anses gynna både patientsäkerhet och arbetsmiljö.

– Det handlar om stora volymer läkemedel. Totalt bereds cirka 17 500 cytostatikainfusioner per år här på sjukhuset. Att personalen slipper blanda till cytostatika manuellt har många fördelar, inte minst för arbetsmiljön. Beredningen kommer att ske i en sluten säkerhetsbänk vilket gör att man inte riskerar att exponeras för giftiga ångor. Automatiseringen gör också att spårbarheten ökar vilket är positivt för patientsäkerheten, säger Hans Sjöberg, avdelningschef läkemedel och farmaci, Akademiska sjukhuset.

Fysiskt är den nya roboten placerad på sjukhusets nya centrala beredningsenhet förlagd till andra våningen i den nya vård- och behandlingsbyggnaden (öppenvårdsplanet). Tidigare hade sjukhuset avtal med Apoteket AB om driften av cytostatikaberedning, men från och med 1 februari 2019 drivs verksamheten i egen regi.

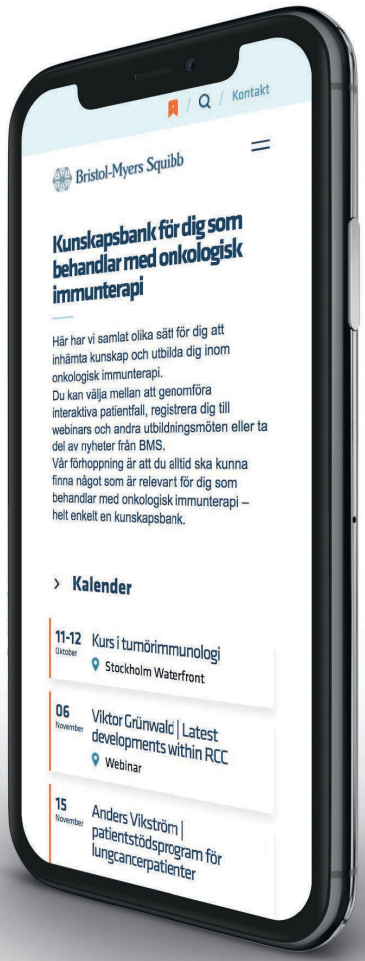
– Alla cytostatikadoser kommer att vägas före leverans och alla steg i iordningställandet övervakas av kameror och vågar. En annan fördel är färre monotona arbetsuppgifter och att tid frigörs för farmaceuter, som kan arbeta mer ute på vårdavdelningarna som konsulter i läkemedelsfrågor, framhåller Mattias Paulsson, apotekare som arbetar med införande av automation i läkemedelshanteringen.

Totalt kommer 22 personer att arbeta på den nya beredningsenheten, dels med roboten, dels ute på vårdavdelningar. Inom enheten finns ett renrum med fler beredningsrum än tidigare.

Källa: Akademiska sjukhuset

THE GO TO PLACE

Nu finns det du behöver veta för att behandla med våra onkologiska immunterapier, samlat på ett och samma ställe.



IMMUNONKOLOGI.SE

QRE | NOVEMBER 2018 1506SE18PR06033

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb AB • Box 1172 • 171 23 Solna

Antalet cancerfall ökar – AI öppnar nya möjligheter

Antalet cancerfall i Sverige fortsätter att öka. Under 2017 rapporterades 66 775 cancerfall, en ökning med 4 procent jämfört med 2016 och med 27 procent sedan 2007. Detta framgår av ny statistik från SCB som kommenteras av stiftelsen Forska!Sverige.

Varje år drabbas över 60 000 människor i Sverige av cancer. Under 2017 ställdes närmare 180 cancerdiagnoser per dag. Bröstcancer och prostatacancer är fortfarande de vanligaste cancerformerna, hudcancer är den form som ökar mest. Det höga antalet cancerfall i Sverige beror delvis på att vi fått bättre metoder för att upptäcka cancer, men också på en reell ökning av antalet drabbade. Om utvecklingen fortsätter kommer antalet personer som lever med en cancerdiagnos att nästan fördubblas till år 2040, enligt en prognos från Folkhälsomyndigheten och Cancerfonden.

Samtidigt finns det hopp, tack vare forskning och utveckling. Till exempel ger digitala verktyg idag helt nya möjligheter att generera värdefull kunskap som leder till nya effektiva behandlingar, förbättrad diagnostik och effektivare vårdflöden. Artificiell intelligens (AI) möjliggör analys av stora mängder data och spelar därmed en viktig roll för kunskapsutveckling och som beslutsstöd vid diagnostik och uppföljning av behandlingsresultat.

– Forskare vid Uppsala universitet menar att om AI användes som beslutstöd vid till exempel prostatacancer skulle en mycket stor andel av alla prover som inte visar på en cancerdiagnos kunna uteslutas direkt, samtidigt som verktygen hjälper till att uppmärksamma specialistläkarna på misstänkta elakartade tumörer. Det är till stor nytta för patienterna och innebär dessutom att värdefull tid kan sparas inom vården, vilket skulle bidra till minskade vårdköer och kostnader, säger Anna Nilsson Vindefjärd, generalsekreterare för Forska!Sverige.

Det krävs dock en rad åtgärder för att den fulla potentialen av digitala hjälpmedel som AI ska kunna nyttjas och leda till en ljusare framtid för cancerpatienter. Steget till att få in metoderna i vården upplevs fortfarande som stort och onödigt svårt. Det saknas tillgång till strukturerade hälsodata.

– Vi vill att regering och regioner arbetar tillsammans för att möjliggöra insamling, användning och delning av hälsodata i realtid. Det saknas även utrymme i vården för forskning och utveckling, med syfte att föra in nya metoder som rutin. För varje skattekrona som läggs på vård avsätter staten endast 2 öre till medicinsk forskning som bidrar till bättre prevention, diagnostik och behandling för framtiden. Vi vill att de statliga investeringarna i medicinsk forskning på sikt fördubblas och motsvarar 4 öre per vårdkrona. En sådan investering skulle rädda många liv, i såväl Sverige som globalt, säger Anna Nilsson Vindefjärd, generalsekreterare för Forska!Sverige.

Källa: Forska!Sverige

110 miljoner till biologiska läkemedel

Vinnova, RISE, Lunds universitet, Malmö universitet och tolv företag satsar 110 miljoner under sex år på ett forskningscentrum för att utveckla biologiska läkemedel. Satsningen bedöms kunna bli en injektion för den svenska life science-sektorn, men också vara till gagn för alla de patienter som behöver den här typen av läkemedel.

I biologiska läkemedel hämtas den verksamma substansen från naturen eller kroppen. Bakterier eller insulin är två exempel. Biologiska läkemedel är ett växande läkemedelssegment eftersom de visat sig vara effektiva i behandling av cancer och ett antal kroniska sjukdomar såsom reumatism. Nackdelen är att de är instabila vilket skapar många problem, bland annat kort hållbarhet och att vissa proteiner aldrig blir en färdig läkemedelsprodukt. Men kanske framför allt att det är svårt att utveckla produkter som är lätta för patienterna att hantera.

– Det nya sättet att utveckla läkemedel idag innebär ofta att de stora företagen köper delar av utvecklingskedjan från mindre företag med specialistkompetens. Vi ser att de här företagen har en kapacitet att växa, säger Marie Wahlgren, professor i läkemedelsteknologi vid LTH, Lunds universitet och centrumföreståndare.

Källa: Lunds universitet

Upptäckt ifrågasätter modeller av cellytan

Kroppens cellytor är som planeter – släta när man ser dem på håll men kuperade när man närmar sig. I en studie publicerad i Communications Biology beskrivs hittills okända konsekvenser av att data från cellytor normalt tolkas som om de inte hade någon topografi.

När jorden studeras från rymden ser den ut att vara slät, men när vi zoomar in märker vi att den har såväl berg som dalar. Det samma gäller för celler som utan förstoring ser släta ut, men vid inzoomning visar sig ha såväl åsar som kratrar.

Det är forskare vid Göteborgs och Uppsala universitet som studerat hur denna variation i cellens topografi påverkar det som kallas diffusion, alltså hur ämnen rör sig i cellmembranet, något som studeras för att ta fram modeller för hur membranet är organiserat och öka vår förståelse för hur olika cellkomponenter interagerar med varandra.

Till grund för studien finns forskarnas tidigare upptäckter som visat att inte en enda av 70 studerade celltyper har en slät yta.

– Dagens dominerande modeller för hur cellens omgivande plasmamembran är organiserat bygger på att mätdata tolkas tvådimensionellt. Vår studie visar att det ger helt felaktiga slutsatser eftersom cellytan är tredimensionell, säger Ingela Parmryd, docent i cellbiologi vid Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, och seniorförfattare till artikeln.

När molekylernas rörelser studeras kan cellens topografi ge upphov till både stor underuppskattning av rörelse i membranet, och avvikande rörelsemönster, visar den aktuella studien som är banbrytande i sitt fält.

– Målet med vår forskning är att ta det stora steget från nuvarande tvådimensionella till tredimensionella membranmodeller vilken kommer att ändra vår syn på fundamentala biologiska processer som cellsignalering, cell-cellkontakter och cellmigration, processer som ändras vid patologiska tillstånd som till exempel cancer, säger Ingela Parmryd.

Källa: Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet

NY INDIKATION!

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

Tafinlar® + Mekinist® – ny indikation för adjuvant behandling av melanom

Som adjuvant behandling minskade Tafinlar® + Mekinist® risken för återfall eller död med 53% jämfört med placebo*,1,2

*HR 0,47 (95% CI 0,39-0,58); p-värde $1,53\times10^{-14}$

Kontakta oss på medinfo.se@novartis.com om du vill veta mer.

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

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

Beredningsform: Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-08-27.

Mekinist® (trametinib) Rx, F, ATC-kod: L01XE25

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-08-27.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.

Referenser: 1. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib for Stage III BRAF V600E/K– Mutant Melanoma. New England Journal of Medicine. 2017. **2.** Tafinlar produktresumé, 2018-08-27, www.fass.se.

NOVARTIS Novartis Sverige AB. Box 1150, 183 11 Täby.
Tel 08-732 32 00. Fax 08-732 32 01. www.novartis.se

SE1810898914

God effekt av **immunterapi** mot

Medfödda mutationer i genen CDKN2A är den starkaste kända riskfaktorn för att drabbas av ärftlig hudcancer. Individer som insjuknar i melanom och bär på mutationer i denna gen har också sämre sjukdomsprognos jämfört med andra. Den typ av immunterapi som belönades med 2018 års Nobelpris i fysiologi eller medicin fungerar dock särskilt bra i denna patientgrupp, visar ny forskning från Karolinska Institutet.

Det skriver **Hildur Helgadottir** i en sammanfattning av en ny studie som kartlagt hur effektiv immunologisk checkpoint-terapi är hos individer med nedärvd CDKN2A-mutation som har metastaserat malignt melanom.

Bland melanompatienter med nordeuropeiskt påbrå har 5–10 procent nära släktingar med melanom. I början på 1990-talet blev det känt att nedärvda mutationer i tumörsuppressorgenen CDKN2A förekommer bland vissa sådana melanomfamiljer[1]. CDKN2A-genen kodar för två viktiga tumörsuppressorer och cellcykelreglerare, p16 och p14ARF. I melanomtumörer och även i andra tumörformer förekommer ofta förvärvade mutationer i CDKN2A-genen. Förvärvade mutationer i CDKN2A är ofta mutationer som är pådrivande i den process som leder till att celler blir elakartade. Det är därför inte så förvånade att individer som har en nedärvd mutation, som förekommer i kroppens alla celler, har mycket ökade risker för tumörer. Kort efter att nedärvda CDKN2A-mutationer hade beskrivits började det testas för sådana mutationer i Sverige och inom kort hittades ett antal familjer som var bärare av genmutationer [2, 3].

CDKN2A-mutationer påträffas i 5–20 procent av melanomfamiljer, frekvensen varierar mellan olika länder och populationer, samt påverkas av hur man definierar en melanomfamilj. Efter att kopplingen mellan melanom och nedärvda CDKN2A-mutationer blev känd, började man se att det inom en del familjer med mutationer ofta förekom

”Något oväntat visade det sig att mutationsbärarna svarade väldigt bra på immunterapi. Bland de nitton patienter med CDKN2A-mutationer som ingick i studien svarade närmare två tredjedelar på behandlingen så att tumörerna minskade och hos en tredjedel försvann tumörerna helt.”

andra tumörer. Bärare av CDKN2A-mutationer har ökad risk för bukspottkörtelcancer samt även för annan, ofta rökningsassocierad cancer, speciellt lung-, munhåla- och svalg-, mag- och matstrupscancer[4]. Medianålder för första melanomdiagnos är cirka 40 år, vilket är dryga 20 år tidigare än det som ses i den allmänna svenska befolkningen. Mer än hälften utvecklar dessutom fler än ett primärt hudmelanom[5]. I 80-årsåldern har 95 procent av bärarna drabbats av någon form av cancer, 75 procent har drabbats av melanom

en form av ärftlig **hudcancer**

och 75 procent har drabbats av annan cancer [4]. Vi har även sett att melanompatienter som bär på nedärvda CDKN2A-mutationer har signifikant sämre överlevnad i melanom jämfört med melanompatienter utan CDKN2A-mutation. Denna överrisk var oberoende av kön, ålder, hudmelanomets tjocklek, antal diagnostiserade melanom eller diagnos av annan cancer [6]. Det verkar som att CDKN2A-mutation bidrar till att melanomtumörer blir aggressiva, men mer forskning behövs om den bakomliggande biologin.

INTERNATIONELL KOHORT

Överlevnadsstudien där CDKN2A-bärarna ingick pågick till och med år 2011. Ingen av bärarna i studien hade därför behandlats med de nya effektiva målriktade terapierna (BRAF- och MEK-hämmare) eller immunchekpointhämmarna (CTLA-4 och PD-1-hämmare) som kom senare. Vi var därför mycket intresserade av att se om vi kunde få vetskap om hur CDKN2A-bärare som fått spritt melanom svarar på dessa nya behandlingar. Vi kunde konstatera att det inte var så lätt att få ihop en stor kohort av dylika individer. Detta beror på att dessa behandlingar har funnits tillgängliga relativt kort tid och att CDKN2A-mutationen är ovanlig. Hos oselekterade melanompatienter är det cirka en av hundra som har mutationen (jämfört med mindre än en av tusen i normalbefolkningen). Dessutom saknar den onkolog som behandlar patienten ofta informationen om eventuella ärftliga mutationer. De CDKN2A-mutationsbärare som är kända har ofta strikt dermatologisk uppföljning vilket också bidragit till att melanom opereras bort i ett tidigt eller premalignt skede hos dessa individer som följaktligen ganska sällan utvecklar spridd sjukdom. För att få ihop en kohort kontaktade vi center som har uppföljning för individer med CDKN2A-mutation i Nederländerna, Italien, Spanien och Australien. På så sätt fick vi ihop tillräckligt stora kohorter av dessa patienter för att få en fingervisning om hur CDKN2A-mutationsbärare svarade på behandlingarna.

Ett annat problem var att patienterna hade fått olika typer och kombinationer av dels BRAF- och MEK-hämmare och dels CTLA-4- och PD-1-hämmare samt att vi inte hade någon kontrollgrupp. För att kunna estimera behandlingsrespons jämförde vi med behandlingsrespons som rapporterats i fas III-prövningar för de olika läkemedlen[7-13]. Vi jämförde således med ett förväntat behandlingssvar som var beroende av hur många bärare som fått de olika typerna av behandlingar.

OVÄNTAT POSITIV EFFEKT

De nitton CDKN2A-muterade melanompatienterna som fått BRAF±MEK hämmare visade sig svara som förväntat på behandlingen (Tabell 1). CDKN2A-genens proteiner verkar nedom (”downstream”) MAPK-signalvägen och en dysfunktion i p16 eller p14ARF skulle därför potentiellt kunna vara en källa till resistens mot BRAF/MEK-häm-

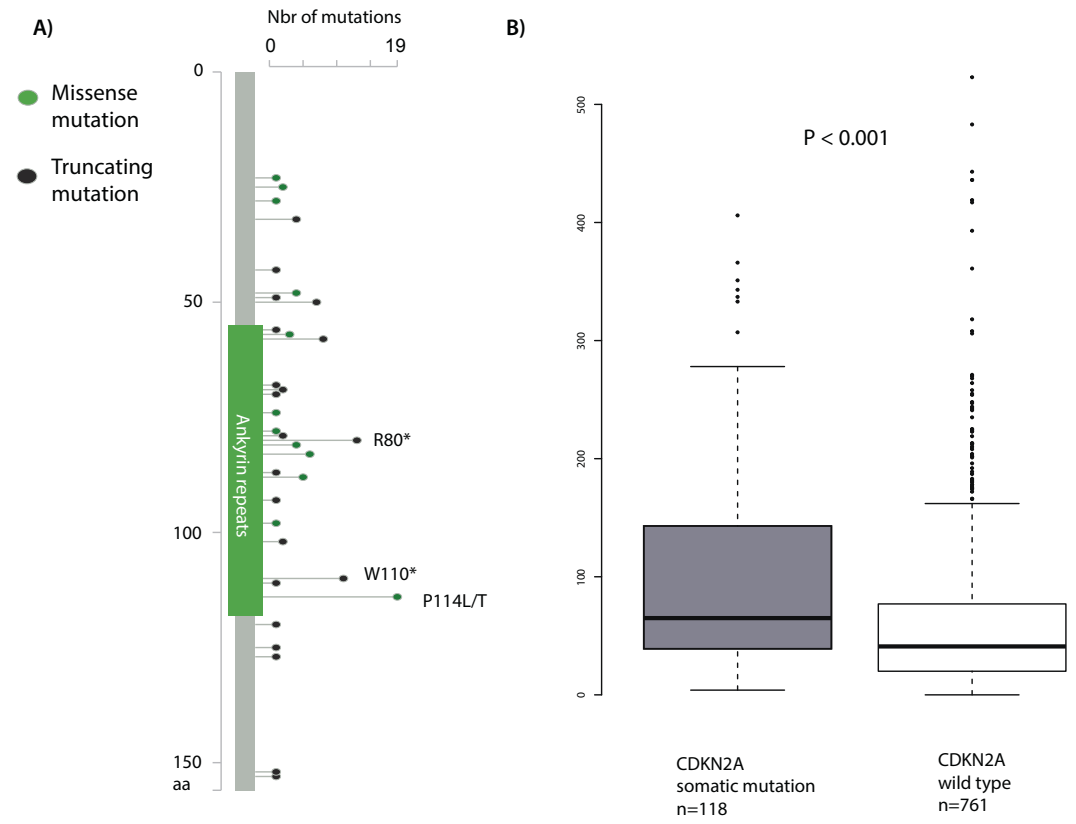
Tabell 1.
Terapisvar hos CDKN2A-mutationsbärare med spritt melanom som fått BRAF/MEK hämmare eller immuncheckpointhämmare

	BRAF/MEK hämmare[1]			Immuncheckpointhämmare[2]		
	CDKN2A mut bärare (n=19)	Förväntad respons		CDKN2A mut bärare (n=19)	Förväntad respons	
Procent med terapirespons	68%	64%	P = 0.18	58%	37%	P = 0.03
Procent med komplett terapirespons	0%	13%	P = 0.07	32%	7%	P = 0.01

[1]BRAF-hämmare: Vemurafenib, dabrafenib eller encorafenib; MEK-hämmare: Trametinib eller binimetinib

[2]CTLA-4-hämmare: Ipilimumab eller tremelimumab; PD-1-hämmare: Pembrolizumab, nivolumab or spartalizumab

Figure 1



Figur 1: CDKN2A-mutationer och mutationsbörda i melanomtumörer. A) Distribution av mutationer i CDKN2A-genen. B) Mutationsbörda i 879 melanomtumörer, varav 118 med CDKN2A-mutation.

mare (Figur 1). Det var därför positivt att de CDKN2A-muterade patienterna svarade på en förväntad nivå. Något oväntat visade det sig att mutationsbärarna svarade väldigt bra på immunterapi. Bland de nitton patienter med CDKN2A-mutationer som ingick i studien svarade närmare två tredjedelar på behandlingen så att tumörerna minskade och hos en tredjedel försvann tumörerna helt[14]. Förväntad respons utifrån tidigare studier var att drygt en tredjedel skulle svara på behandlingen och att tumörerna helt skulle försvinna hos var femtonde patient. Viktigt i detta sammanhang är också att poängtera att CDKN2A-mutationsbärarna som fick immunterapi hade, jämfört med i de kliniska prövningarna, signifikant högre frekvens av individer med mer avancerat tumörstadium. Fem av nitton mutationsbärare (26 procent) hade hjärnmetastaser, vilket är en särskilt ogynnsam faktor som till stor del exkluderar patienter från kliniska prövningar. CDKN2A-bärarna hade således, trots ogynnsamma prognostiska faktorer, fått en hög responsfrekvens.

”Benägenheten för att samla på sig många mutationer kan vara kopplad till det att CDKN2A-muterade celler har en dysfunktionell cellcykelreglering som kan bidra till att celler med skadat DNA tillåts passera cellcykel-kontroller och fortsätta proliferera.”

MUTATIONSBÖRDA I MELANOMTUMÖRER

Under de senaste åren har det kommit flera studier som visat att mängden eller bördan av mutationer i tumörer påverkar svar på immunterapi. Många mutationer gör att tumörcellen presenterar antigener (”neoantigener”) på sin yta som är tillräckligt olika kroppens friska celler så att immunsystemet kan känna igen den som främmande och attackera. Vi var därför intresserade av att undersöka närmare om tumörer med CDKN2A-mutation har mycket mutationer. Vi undersökte mutationsförekomst i 879 tumörer varav 118 tu-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För vuxna patienter efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar

FÖRHINDRA ÅTERFALL
FÖR PATIENTER MED MELANOM

KEYTRUDA reducerade risken för återfall med 44%*

» KEYTRUDA är även indicerat för behandling av avancerat melanom

» 30 min infusion, var 3:e vecka

▼ 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 12/2018

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna: • efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar. 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 ≥ 50 % av tumörcellerna • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna (TPS ≥ 1%) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim • 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 urotelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS) • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 med TPS ≥ 50 % och som progredierat under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter:
• i kombination med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed vid metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi • Vid användning av pembrolizumab i kombination med kemoterapi för patienter med NSCLC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna
Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

För fullständig information se www.fass.se

Referens: KEYTRUDA SPC 12/2018

*i jämförelse med placebo (HR=0.56 [98% CI, 0.44-0.72]; P<0.0001).

MSD ONKOLOGI

msd.se 08-5871 35 00
Copyright © 2018 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
12-19-ONCO-1278763-0000 dec 2018

MSD INVENTING FOR LIFE

mörer hade CDKN2A-mutation. Det visade sig att tumörer med CDKN2A-mutation hade signifikant fler mutationer i sitt genom jämfört med tumörer utan CDKN2A-mutation (Figur 2). Benägenheten för att samla på sig många mutationer kan vara kopplad till det att CDKN2A-muterade celler har en dysfunktionell cellcykelreglering som kan bidra till att celler med skadat DNA tillåts passera cellcykel-kontroller och fortsätta proliferera.

UTSATT PATIENTGRUPP

Vår slutsats från studien är att CDKN2A-mutationsbärare som får spritt melanom har bra möjligheter att svara på målriktad terapi och i synnerhet immunterapi vilket är glädjande och mycket positivt för denna annars så utsatta patientgrupp. Den oväntat höga responsen för immunterapi kan vara kopplad till att tumörer med CDKN2A-mutation verkar ha en tendens att samla på sig ännu fler mutationer. Denna koppling måste dock undersökas ännu närmare. Det ska även nämnas att PD-1-inhibitorer har visat sig vara mycket effektiva som adjuvant behandling där de kraftigt minskar risken för återfall hos individer som opereras för lymfkörtelmetastaserat (stadium III) melanom. Med tanke på att CDKN2A-bärarna i vår studie svarade så bra vid spridd sjukdom är det inte osannolikt att tro att de även skulle ha god nytta av adjuvant behandling. Ytterligare, CDKN2A-mutationsbärare har även hög risk för att drabbas av cancer i lunga, munhåla och svalg som är cancerformer som även visat sig svara bra på immunterapi. Det är därför möjligt att immunterapi även skulle kunna vara särskilt effektiv hos de CDKN2A-bärare som insjuknar i dessa cancerformer.

Referenser

1. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, Clark WH, Jr., Tucker MA, Dracopoli NC. Germline p16 mutations in familial melanoma. Nat Genet 1994;8: 15-21.

2. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, Lagerlof B, Linder S, Lundqvist E, Sevigny P, Inganas M, Ringborg U. Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. Journal of the National Cancer Institute 1997;89: 697-702.

3. Borg A, Johannsson U, Johannsson O, Hakansson S, Westerdahl J, Masback A, Olsson H, Ingvar C. Novel germline p16 mutation in familial malignant melanoma in southern Sweden. Cancer Res 1996;56: 2497-500.

4. Helgadottir H, Hoiom V, Jonsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, Olsson H, Hansson J. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. J Med Genet 2014;51: 545-52.

5. Helgadottir H, Tuominen R, Olsson H, Hansson J, Hoiom V. Cancer risks and survival in patients with multiple primary melanomas: Association with family history of melanoma and germline CDKN2A mutation status. Journal of the American Academy of Dermatology 2017.

6. Helgadottir H, Hoiom V, Tuominen R, Nielsen K, Jonsson G, Olsson H, Hansson J. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. Journal of the National Cancer Institute 2016;108.

7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364: 2507-16.

8. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Jr., Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380: 358-65.

9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014;371: 1877-88.

10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363: 711-23.

11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372: 320-30.

12. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372: 2521-32.

13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373: 23-34.

14. Helgadottir H, Ghiorzo P, van Doorn R, Puig S, Levin M, Kefford R, Lauss M, Queirolo P, Pastorino L, Kapiteijn E, Potrony M, Carrera C, et al. Efficacy of novel immunotherapy regimens in patients with metastatic melanoma with germline CDKN2A mutations. J Med Genet 2018.

HILDUR HELGADOTTIR, MED DR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH BITR ÖVERLÄKARE, TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HILDUR.HELGADOTTIR@SLL.SE

ORAL BEHANDLING VID RELAPS AV MULTIPELT MYELOM[1]

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA* [2,3]

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren[1]

En behandling som kan tas hemma[1]

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex: †[1]
  - ~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 (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad. ‡[1]
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar. §[4]
- En kapsel en gång i veckan. ᵖ[1]

NINLARO®▼
ixazomib kapslar

***Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom** †len = lenalidomid, dex = dexametason ‡1,9 mån för placebo+len+dex.[1] §47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.[2] ᵖDoseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.[1]

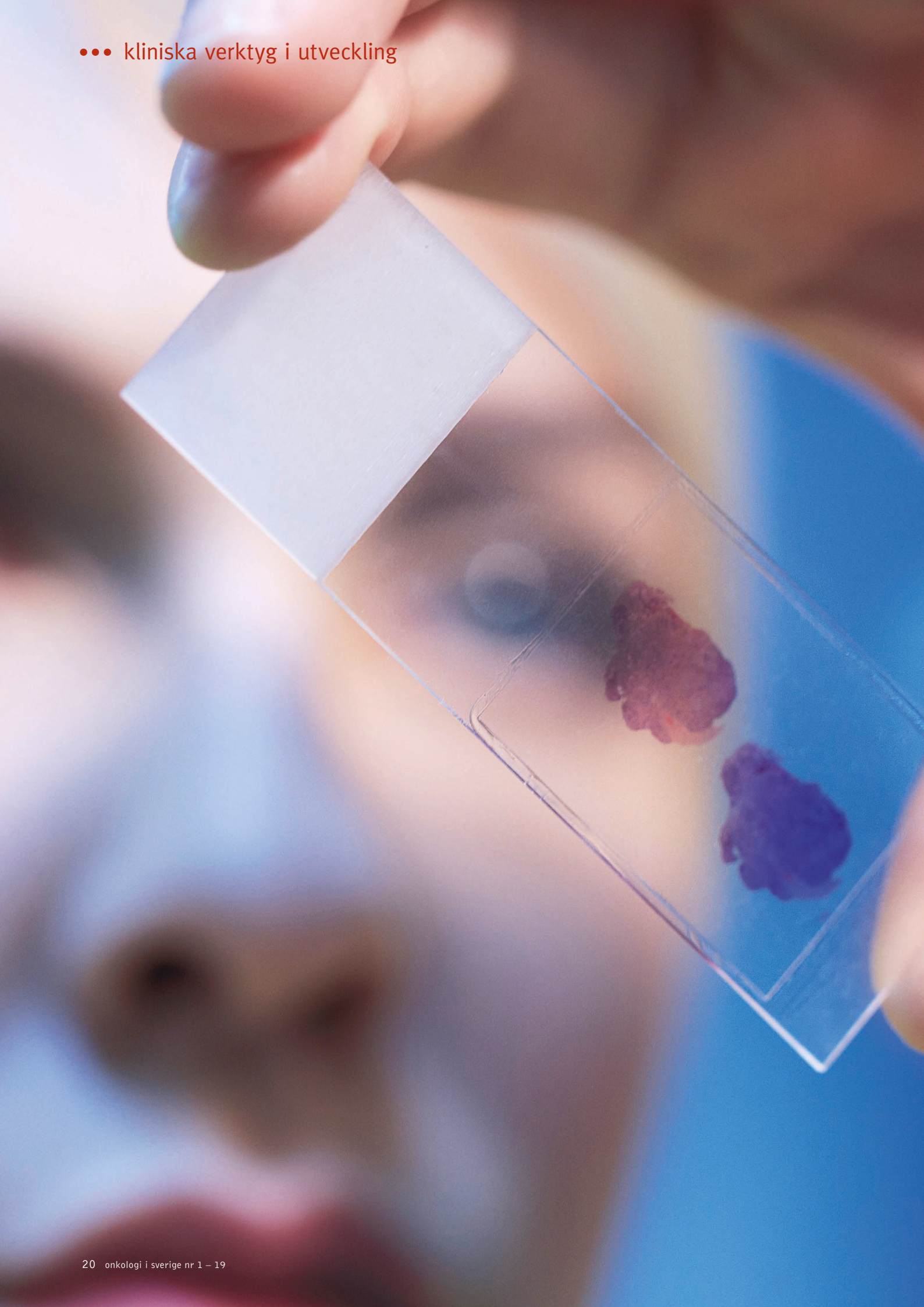
REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se **2.** www.tlv.se **3.** www.janusinfo.se **4.** Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

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

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2.3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lägst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttalet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Begränsad subvention: Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 12 december 2017. Takeda Pharma AB, Björnstigen 87, 169 03 Solna, 08-7312800, www.takeda.se.

Takeda ONCOLOGY Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00. www.takeda.se

SE/IXA/0518/0033



HÖGA FÖRVÄNTNINGAR:

Vad kan analyser av cellfritt tumör-DNA bidra med?

Det återstår mycket arbete innan analys av cellfritt tumör-DNA går att använda som ett värdefullt kliniskt verktyg. Däremot är det uppenbart att många av de möjligheter som metoden medför, som en bättre och säkrare patientuppföljning samt möjligheter till en mer individanpassad behandling, är något som kommer att efterfrågas allt mer inom den närmaste framtiden. Det skriver **Christoffer Vannas**, ST-läkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och doktorand vid Cancercentrum, Göteborgs universitet, i en aktuell översikt av fältet.

Vid behandling av cancer är det av central betydelse att vi har markörer att följa för att utvärdera behandlingsrespons. För detta har vi ett flertal olika metoder som vi använder oss av i vår kliniska vardag. Några exempel är klinisk utvärdering med inspektion och palpation, radiolo-

gisk utvärdering, eller mätning av tumörspecifika biomarkörer. Några vanliga tumörrelaterade biomarkörer är till exempel PSA för diagnostisk hjälp och behandlingsutvärdering i samband med prostatacancer, eller CA199 vid pankreas- och gallgångscancer. Biomarkörer är ett stort hjälpmedel i vår kliniska vardag, men användningen och tolkningen av dem är inte okomplicerad. Ett vanligt problem med biomarkörer är att de har en låg specificitet, det vill säga uttrycks även i en frisk population och påverkas av andra orsaker som inte har med cancern att göra. PSA kan bland annat stiga vid prostatiter eller vid benign prostatahyperplasi (BPH), medan CA199 kan stiga vid alla former av gallstas.

Då en stor andel av alla tumörformer inte har någon tillförlitlig biomarkör för utvärdering av behandlingsrespons, och då många av nuvarande biomarkörer inte är tillräckligt tillförlitliga för att vi ska våga basera våra kliniska beslut på dem, är vi för de flesta patienter beroende av radiologisk utvärdering för bedömning av behandlingsrespons. Detta är ett problem, dels på grund av doserna joniserande strålning patienterna utsätts för vid upprepade DT- och slätröntgenundersökningar, dels på grund av det ökade remissflödet till en redan pressad röntgenverksamhet, då patienter med onkologiska sjukdomar blir allt fler och lever allt längre. Det finns således ett stort behov av att finna nya metoder för mer specifik, säkrare och billigare uppföljning av våra patienter. Frågan är om analys av cellfritt tumör-DNA är en möjlig metod för att lösa detta problem?

Sjuksköterskan Anna Bursell tar prov på en patient på den onkologiska mottagningen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

”Det finns ett stort behov av att finna nya metoder för mer specifik, säkrare och billigare uppföljning av våra patienter. Frågan är om analys av cellfritt tumör-DNA är en möjlig metod för att lösa detta problem?”

KLINISKA APPLIKATIONER

Varje sekund dör och återskapas ungefär en miljon celler i vår kropp. När celler dör skickas fragment av deras DNA ut i blodbanan och bildar så kallat cirkulerande cellfritt DNA. DNA i blodomloppet har en kort halveringstid på under en timme, innan det bryts ned av nukleaser eller avlägsnas via det renala systemet. Förekomsten av cellfritt DNA upptäcktes av två forskare vid namn Mandel och Métais redan 1948 och används idag för ett flertal kliniska applikationer. Den mest kända är sannolikt ”Non-invasive Prenatal testing” (NIPT) för screening av trisomier vid fosterdiagnostik, via ett blodprov från modern. Analys av cellfritt DNA kan dock användas även för detektion av avstötningsreaktioner hos immuntransplanterade individer, samt som en prognostisk markör vid trauman och brännskador, där höga nivåer av cellfritt tumör-DNA generellt kopplas till en sämre prognos [1,2].

År 1977 kom en studie som visade att cancerpatienter har högre nivåer av cellfritt DNA i sitt blodomlopp. Dessutom noterades det att patienter med metastaser och större tumörbörda hade större mängd cellfritt DNA i sitt blod. 12 år senare kom man fram till att detta beror på att cancerpatienter har ytterligare en källa av cellfritt DNA i sin blodbana, vilket är det DNA som utsöndras från tumörceller som genomgår apoptos eller nekros, så kallat cirkulerande cellfritt tumör-DNA (ct-DNA)[1]. Det som särskiljer ct-DNA från friska cellers cellfria DNA är att ct-DNA innehåller de tumörspecifika mutationer som driver tumörutvecklingen. Dessa mutationer går med olika metoder att detektera och kvantifiera, vilket är det som är bakgrunden till att analys av ct-DNA idag är en kliniskt användbar applikation. Analys av ct-DNA är dock inte helt oproblematiskt. Det största problemet är att mängden ct-DNA i blodplasman ofta är mycket låg i förhållande till den som kommer från friska celler. Exakt hur stor mängd

ct-DNA utgör av den totala mängden cellfritt DNA varierar i olika studier beroende på tumörform och mätmetod. En studie på 30 kvinnor med metastaserad bröstcancer som publicerades 2013 visade till exempel att fraktionen ct-DNA låg på medianvärdet fyra procent, medan andra studier har visat både högre och lägre resultat [1, 3].

håller kirurgisk och onkologisk behandling, screening av högrisktumörer med kända drivande mutationer, samt prognostisk bedömning efter avslutad behandling[2]. Användning av ct-DNA för prognostiska bedömningar har visat mycket spännande resultat. I en studie från 2016, på 230 patienter som opererats för stadium 2 kolorektalcancer erhöll 178 adjuvant kemoterapi. Av dessa patienter hade 14 detekterbart ct-DNA postoperativt. Efter att patienterna hade följts upp i mediantid 27 månader hade 11 av dessa 14 patienter (79 %) fått ett återfall i sin sjukdom, jämfört med enbart 16 av de 164 patienter (9,8 %) som inte hade mätbart ct-DNA postoperativt[5]. Studier har visat att ct-DNA i många tumörformer går att detektera 7,9-11 månader innan patienterna utvecklar ett lokalt recidiv, eller insjuknar med metastaserad sjukdom[2]. En fråga som kvarstår är dock om man kan förbättra överlevnaden för dessa patienter genom att komma in med tidigare behandling, något som ter sig rimligt, men som ännu inte kunnat visas i studier som fokuserar på analys av ct-DNA.

”En fråga som kvarstår är dock om man kan förbättra överlevnaden för dessa patienter genom att komma in med tidigare behandling, något som ter sig rimligt, men som ännu inte kunnat visas i studier som fokuserar på analys av ct-DNA.”

NY TEKNIK HAR ÖKAT INTRESSET

Vedertaget är att lokaliserad sjukdom, samt tumörformer som skiljs från blodbanan genom anatomiska barriärer, som till exempel hjärntumörer, ofta har påtagligt lägre nivåer av ct-DNA[4]. Trots att två olika forskningsgrupper redan 1994 lyckades med att detektera en specifik NRAS-mutation i ct-DNA hos en patient med metastaserad pankreascancer respektive en patient med AML[1], är det inte förrän de senaste åren som analys av ct-DNA fått ett ökat intresse, till följd av en snabb teknikutveckling, som möjliggör allt bättre detektion av låguttryckta subpopulationer av celler. Idag finns det ett flertal olika metoder och strategier för analys av ct-DNA. En sökning på clinicaltrials.gov visar att det pågår över 100 studier för primär analys av ct-DNA på olika tumörformer och ytterligare ett hundratal studier som använder analys av ct-DNA som ett sekundärt utfallsmått. En pubmedsökning visar dessutom att det de senaste åren publicerats cirka 1 000 artiklar årligen som handlar om ct-DNA.

Det finns ett flertal applikationer som ct-DNA kan användas för. Några av de mest lovande applikationerna är primär diagnostik av tumörer som är svåra att biopsera, monitorering av behandlingsrespons hos patienter som er-

FLERA OLIKA ANALYSMETODER

Idag finns det ett flertal olika metoder för analys av ct-DNA. Generellt kan metoderna delas in i de targetspecifika metoderna, som framförallt är PCR-baserade, samt de target-ospecifika metoderna, som använder sig av sekvensering. Förenklat kan man säga att PCR-specifika metoder med hög sensitivitet kan finna en i förvald känd mutation på en specifik nukleotid, men är dåligt lämpade för screening av bredare genpaneler eller för detektion av okända mutationer. I en studie som publicerades i Nature medicine 2014 visade man till exempel att digital PCR för detektion av mutationer i ct-DNA hos 95 patienter med metastaserad koloncancer med kända KRAS- eller BRAF-mutationer, uppvisade en sensitivitet på 92 % och en specificitet på 98 %[6]. Sekvenseringsspecifika metoder är i sin tur bättre när man screenar efter okända mutationer, eller för analys av förbestämda, bredare genpaneler. Dessa metoder har dock en lägre sensitivitet och behöver en större mängd DNA för att kunna ge tillförlitligt resultat. Om man söker muterade alleler som utgör <1 % av den totala allelpoolen är det nästan omöjligt att med klassiska sekvenseringsmetoder få tillförlitligt resultat[2]. Till följd av detta har det utvecklats ett flertal olika sekvenseringsmetoder, som på olika sätt försöker att höja sensitiviteten i analyserna.

En ny metod för sekvensering av cellfritt tumör-DNA, som för närvarande används i ett flertal olika projekt på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg är SimSen-seq (Simple, multiplexed, PCR-based barcoding of DNA enables sensitive mutation detection in liquid biopsies using sequencing). SimSen-seq är en sekveseringsmetod, där bland annat specialkonstruerade hairpin-primers används för barcode-inmärkning av targetgener, för att höja sensitiviteten av sekvenseringen (fig 1). Metoden, som utvecklats av Anders Ståhlberg (docent på Cancercentrum, Göteborgs universitet) i samarbete med kollegor på Boston Universitet, är snabb, billig och sensitiv, och möjliggör parellell detektion av multipla muterade alleler som utgör <0,1 % av den totala allelpoolen[7]. Med Anders Ståhlberg som ansvarig prövare pågår just nu ett flertal projekt som syftar till att analysera ct-DNA hos patienter med olika tumörsjukdomar. För närvarande pågår provinsamling hos patienter med bröstcancer, kolorektalcancer, prostatacancer, lungcancer, melanom, sarkom och pediatriska maligniteter.

ÄVEN VID LOKALISERAD SJUKDOM

En av de stora styrkorna med SimSen-seq är möjligheten att monitorera patienter med relativt liten tumörbörda, vilket möjliggör monitorering av pa-

”Ett exempel på hur man kan tillämpa metoden är att utgå från patientspecifika mutationer, som framtagits genom sekvensering av patientens primärtumör, och följa dem i ct-DNA före, under och efter behandling.

tienter även med lokaliserad sjukdom. Ett exempel på hur man kan tillämpa metoden är att utgå från patientspecifika mutationer, som framtagits genom sekvensering av patientens primärtumör, och följa dem i ct-DNA före, under och efter behandling. Ett annat alternativ är att analysera patienter utifrån tumörspecifika genpaneler. Maligna melanom har till exempel ofta drivande MAPK- eller PI3K-mutationer (BRAF, NRAS, PTEN, MEK1 etc.). Genom att analysera en genpanel med gener som ofta är muterade i melanom, kan man få värdefull information om tumörcellsheterogenitet, då en biopsi, eller en bortopererad tumör, inte alltid är representativ för hela tumörbördan. Tumörer kan ha olika subpopulationer både mellan och inom olika tumörnedslag, där värdefull information om lämplig målriktad behandling kan tillföras genom analys av ct-DNA. Genom analys av tumörspecifika genpaneler kan SimSen-seq även visa tecken till resistensmekanismer mot målriktad terapi. Vid kombinerad BRAF/MEK-inhibition av BRAF-muterade melanom är några vanliga resistensmekanismer uppströms mutation av NRAS, amplifiering av muterat BRAF eller MEK, eller nytillkomna mutationer av PTEN eller AKT[8]. De här genetiska förändringarna kan fångas upp och hjälpa till att styra fortsatt terapi. Genpanelerna man analyserar metoden med kan i princip göras hur stora som helst, begränsande faktor är att sekvenseringskostnaderna går upp ju större genpaneler man väljer att analysera.

Innan analys av cellfritt tumör-DNA kommer att kunna införas i klinisk praxis finns det även en del praktiska problem att lösa, framförallt i samspelet mellan labb och klinik. För att kunna få tillförlitligt sekvenseringsresultat från patientens primärtumör finns det ett stort värde av färskfrusen biopsivävnad eller operationspreparat. Formalinfixering av vävnad, som ofta görs i klinisk rutin, korslinkar DNA, vilket påtagligt försvårar sekvensering av primärtumörer. Provhanteringen är också ett kritiskt steg där mycket kan gå fel. Det är till exempel viktigt att använda heparinfria rör vid provtagning, då heparin negativt påverkar senare analyser, samt att man centrifugerar fram plasma snabbt, då hemolys av vita blodkroppar ökar på den totala mängden cellfritt DNA, och späder ut mängden ct-DNA ytterligare. Det är även viktigt att ha en i förväg genomtänkt provtagningsstrategi, provtagningsrutin, samt att tajma provtagningen väl under behandling, då ct-DNA har kort halveringstid i blodomloppet.

Mycket arbete återstår innan analys av ct-DNA går att använda som ett värdefullt kliniskt verktyg. Däremot är det uppenbart att många av de möjligheter som metoden medför, som en bättre och säkrare patientuppföljning samt möjligheter till en mer individanpassad behandling, är något som kommer att efterfrågas allt mer inom den närmaste framtiden. Förväntningarna på vad analys av ct-DNA kan bidra med är höga, och det kommer att bli spännande att se om analyserna kan leva upp till förväntningarna.

REFERENSER

1. Volik, S., et al., Cell-free DNA (cfDNA): Clinical Significance and Utility in Cancer Shaped By Emerging Technologies. Mol Cancer Res, 2016. 14(10): p. 898-908.

2. Stewart, C.M. and D.W.Y. Tsui, Circulating cell-free DNA for non-invasive cancer management. Cancer Genet, 2018.

3. Dawson, S.J., N. Rosenfeld, and C. Caldas, Circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2013. 369(1): p. 93-4.

4. Bettegowda, C., et al., Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med, 2014. 6(224): p. 224ra24.

5. Tie, J., et al., Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med, 2016. 8(346): p. 346ra92.

6. Thierry, A.R., et al., Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. Nat Med, 2014. 20(4): p. 430-5.

7. Stahlberg, A., et al., Simple, multiplexed, PCR-based barcoding of DNA enables sensitive mutation detection in liquid biopsies using sequencing. Nucleic Acids Res, 2016. 44(11): p. e105.

8. Spagnolo, F., P. Ghiorzo, and P. Queirolo, Overcoming resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated metastatic melanoma. Oncotarget, 2014. 5(21): p. 10206-21.

CHRISTOFFER VANNAS, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET
OCH DOKTORAND VID CANCERCENTRUM, GÖTEBORGS UNIVERSITET,
CHRISTOFFER.VANNAS@VGREGION.SE

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 behandling**[2]

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 tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (R_x; (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

SOM-2015-19

ESMO I MÜNCHEN

Fokus på behandling med

Hösten 2018 stod München värd för ESMO med cirka 28 000 kongressbesökare på plats i Bayern.

Sammanfattningsvis stod fler behandlingar med nya indikationer samt personalised medicine i fokus för många sessioner. Det presenterades uppdaterade överlevnadsdata för CK-4/6-hämmare med förlängd överlevnad och även immunologisk behandling vid avancerad bröstcancer. Nya studier med efterföljande diskussioner visade att man ska vara betydligt mer behandlingsintensiv i ett tidigt skede vid avancerad prostatacancer.

På GI-området bjöds det på mängder av presentationer och hela 220 postrar. Det blev en hel del fokus på HCC med nya och gamla preparat men med tidiga resultat och framför allt i asiatiska populationer. Återigen inga riktiga kioskvältare, men det är ju förstås spännande att möjliga behandlingar vid denna svårbehandlade sjukdom i avancerat stadium visar på framsteg.

Det visades stort intresse för CheckMate 142-studien där patienter med MSI high vid avancerad kolorektalcancer som behandlades i en fas II-studie med nivolumab och lågdos ipilimumab. Responsraten var drygt 50 procent hos obehandlade patienter och man fann en tydlig platå både vad gäller progression och total överlevnad, men studien har endast ett drygt år i median uppföljning varför man ej kan dra förhastade slutsatser av detta.

ATTRACTION 2-studien vid avancerad ventrikelcancer med nivolumab vs placebo vid tredje linjens behandling har tidigare presenterats med en blygsam men ändock signifikant median överlevnadsvinst med 5,3 månader mot 4,1 månader för placebo. Vid uppdatering såg man att kurvorna gick isär till fördel för nivolumab med 11 procent överlevare jämfört med 3 procent vid två år. Ett antal patienter är fortfarande i livet men kurvan lutar tyvärr ned med noll.

Vad göra vid progress efter två linjers kemoterapi vid avancerad ventrikel- och cardiacancer? Patienter i den randomiserade TAGS fas III-studien behandlades 2:1 med trifluridine/tipiracil (TAS-Lonsurf) eller placebo. Studien mötte signifikant (HR = 0,69) sitt primära endpoint med 5,7 månaders överlevnad jämfört med 3,6 månader i placebogruppen. Patienterna hade WHO = 0–1 och var i genomsnitt 64 år gamla och de hade tidigare i medeltal erhållit tre linjers tidigare systembehandling. Objektiv response var 4 procent för TAS-behandlade patienter.

nya indikationer på ESMO

ANALCANCER – BRIST PÅ STUDIER

Det råder tyvärr brist på randomiserade studier vid analcancer, men vid årets kongress presenterades resultat av en randomiserad multinationell fas II-studie vid avancerad analcancer – InterAACT. Patienter med metastatisk analcancer randomiserades till Cisplatin 60mg/m^2 D1 och infusion 5FU 1 000 mg/m^2 D1-4 var fjärde vecka eller Karboplatin AUC5 D1 och Paclitaxel 80mg/m^2 D1, 8 och 15 var tredje vecka. Patienterna var 61 år i medeltal och de allra flesta i god funktionsklass (WHO = 0-1). Progressionsfri överlevnad (cirka 7 månader) och responsfrekvensen var ungefärligen lika med knappt 60 procent. Dock visade experimentarmen med Karbo/Pac signifikant förbättrad överlevnad med 20 månader jämfört med 12 månader och likaså var biverkningsprofilen till fördel för Karbo/Pac. Denna regim konkluderas av efterföljande discussant som numera standard of care.

BEGRÄNSAT KUNSKAPSLÄGE

Sist men inte minst presenterades resultaten av den nionde gemensamma nordiska studien – Nordic 9. Medelåldern för patienter med avancerad kolorektalcancer i Sverige är 73 år och hur ska man behandla äldre och mer vulnerabla patienter? Kunskapsläget är för närvarande förhållandevis begränsat. Patienter över 70 år med WHO = 0–2 som bedömdes ej klara av full dos palliativ kombinationscytostatika inkluderades i denna randomiserade fas II-studie. Studien omfattade 161 patienter i Danmark, Sverige, Norge och Finland som fick i Arm A full dos S1 30 mg/m^2 och vid secondline Irinotecan 250 mg/m^2. Patienter i Arm B fick 80 procent SOX (Oxaliplatin 100 mg/m^2 och S1 20 mg/m^2) och vid progress 80 procent SIRI. Det var möjligt att ge Bevacizumab vid första linjen och detta beslutades av prövare före start av behandling. Progressionsfri överlevnad visade signifikant till fördel för kombinationsbehandling (HR = 0.71, p = 0.04), likaså en trend till fördel för kombinationsbehandling vad gäller överlevnad (15,3 m vs 11,5 m, p = 0.22) samt response rate (43 % vs 34 %, p = 0.22). Även biverkningsprofilen var till klar fördel för kombinationsbehandlingen.

Bevacizumab gavs till 28 procent av patienterna och dessa patienter hade en tydlig trend till bättre PFS, OS och response rate, men alltför starka växlar kan ej dras av detta på grund av få patienter och selektionen vilka patienter som fick tilläggsbehandling kan vara betydande.

För att försöka prediktera behandlingsutfall och toxicitet utfördes flera vedertagna geriatriska tester, men tyvärr gav dessa inte något tydligt svar på frågan om vilka åldrade patienter som kan dra nytta av behandling.

ÅKE BERGLUND, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE,
UPPSALA UNIVERSITET OCH AKADEMISKA SJUKHUSET,
AKE.BERGLUND@IGP.UU.SE

ESMO I MÜNCHEN

Bröstcancer – nu på väg in i

Under den stora presidential-sessionen på lördagen presenterades tre intressanta bröstcancerstudier.

Den första, IMPASSION130, bedömdes som steget in i immunoterapin för bröstcancer.

Studien, som presenterades av professor Peter Schmid från Barts cancer institute i London, var en randomiserad studie i första linjen för metastaserande trippelnegativ bröstcancer.

Atezolizumab+nab-paklitaxel jämfördes med enbart nab-paklitaxel och primära end-points var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Atezolizumab är en PD-L1-hämmare och är godkänd för urotelial cancer och lungcancer. IMPASSION130 randomiserade 902 patienter och hazard ratio (HR) för Atezolizumabtillägget var 0.80(CI95% 0.69–0.92) med en mediantid till PFS som ökade från 5.5 månader med bara nab-Paklitaxel till 7.2 månader med Atezolizumabtillägget.

I subgruppen av patienter med PD-L1-uttryck ≥1% var HR 0.62(CI95% 0.49-0.78). Medianöverlevnaden för patienter med PD-L1-uttryck ≥1% var för Atezolizumab-armen 25 månader att jämföras med 15 månader i icke Atezolizumab-armen. Möjligen kan i denna grupp finnas en platå i överlevnadskurvan. Längre tids uppföljning behövs dock för att dra sådana slutsatser.

Massiomo Cristofanelli presenterade överlevandsdata från Paloma-3-studien. Denna studie jämförde Palbociclib+Fulvestrant med enbart Fulvestrant, hos patienter med hormonreceptorpositiv och HER2-negativ metastaserande bröstcancer. Studien har tidigare presenterats

immunonkologin

med god effekt avseende PFS. Tidigare totalöverlevnadsanalyser efter 28 och 112 händelser har inte visat signifikant effekt på överlevnaden. Nuvarande analys efter 310 händelser hade en prespecificerad 1-sidig signifikansgräns på 0.0235 för att justera för tidigare interrimsanalyser. Med en medianuppföljning på 44.8 månader noterades nu en medianöverlevnad på 34.9 månader i Palbociclib-armen jämfört med 28 månader utan Palbo. I den stratifierade analysen var p= 0.043 och i den ostratifierade analysen var p=0.024 och man nådde därmed inte formellt upp till den prespecificerade gränsnivån för signifikans, även om utfallet var mycket nära den primärt uppsatta signifikansgränsen. En intressant subgruppsobservation var att patienter som tidigare svarat på endokrin terapi hade en bättre HR för OS med Palbo (HR 0.72, CI95% 0.55-0.94) än patienter som tidigare inte svarat på endokrin terapi (HR 1.13 CI95% 0.70–1.83). Gruppen som tidigare inte svarat på endokrin terapi kanske istället bör bli aktuella för kemoterapi.

En tredje spännande studie under symposiet var SOLAR-1, som presenterades av Fabrice Andre från Gustave Roussy i Paris. Studien gällde PI3K-hämmaren Alpelisib. Tidigare studier med pan-PI3K-hämmare har visat besvärliga biverkningar men Alpelisib är specifik mot bara alfaisoformen av PI3K och har i fas Ib-studier visat god tolerabilitet och viss noterad effekt bland patienter med mutation i PI3K. SOLAR-1, randomiserade 572 patienter med hormonreceptorpositiv och HER2-negativ metastaserande bröstcancer mellan Fulvestrant+Alpelisib eller bara Fulvestrant. Studiekohorten stratifierades beroende på mutationsstatus av PI3K i tumören. Primärt utfallsmått var PFS ibland muterade i PI3K och som ett ”proof of concept” förväntades ingen effekt bland dem med wild-type PI3K.

I gruppen med mutation i PI3K, förlängde Alpelisib mediantiden till PFS med 5.3 månader, från 5.7 månader i kontrollarmen till 11 månader i Alpelisabarmen (HR 0.65, CI95% 0.50-0.85). I gruppen utan mutation i PI3K noterades ingen PFS-skillnad med Alpelisib. Detta tolkades som bevis för verkningsmekanismen. De vanligaste biverkningarna med Alpelisib var hyperglykemi (totalt 63%, varav grad 4, 3.9%) och utslag 36% (inga grad 4). Man framhöll att dessa ofta kunde hanteras med dosjustering och i vissa fall understödjande medicinering. Man konkluderade att Alpelisab och Fulvestrant kan bli en ny behandlingsmöjlighet hos patienter som sviktat på endokrin terapi och CKK4/6 hämmare.

PER KARLSSON, PROFESSOR OCH ÖVERLÄKARE,
SAHLGRENSKA AKADEMIN OCH SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
PER.KARLSSON@ONCOLOGY.GU.SE

ESMO I MÜNCHEN

Ny kunskap påverkar behandling

Vid 2018 års möte presenterades en del stora studier som kan komma att påverka behandlingspraxis, särskilt för avancerad prostatacancer, där trenden tycks vara mer tidig behandling. Några stora överraskningar bjöds det dock inte på.

Redan 2014 presenterades CHAARTED-studien som visade att tillägg av docetaxel (cytostatikum) gav förlängd överlevnad vid kastrationskänslig skelettmetastaserad prostatacancer, vilket ändrade praxis. Tidigare rekommenderades inte ytterligare systembehandling så länge kastrationsbehandling (vanligen med GnRH-analog) höll nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA) nere. Nu fanns indikation för att ge docetaxel tidigare i förloppet; dock var nyttan enbart visad vid stor volym av metastaser. Tre år senare visade LATITUDE-studien liknande effekter med abirateron (utökad hormonell behandling), också som tillägg till kastrationsbehandling, vid högrisk metastaserad prostatacancer.

STAMPEDE, som är ett pågående projekt där stora kohorter av patienter med prostatacancer randomiseras till olika behandlingar, presenterades en ny studie på årets möte (abstract LBA4). 901 patienter med kastrationskänslig skelettmetastaserad prostatacancer randomiserades till att få tilläggsbehandling med antingen abirateron (plus kortikosteroid som alltid ska ges samtidigt) eller placebo. Här sågs en vinst i totalöverlevnad för samtliga subgrupper, men effekten var klart mindre vid lågrisk-/lågvolymssjukdom (3-årsöverlevnad vid lågrisk ökade från 78,0 % till 82,4 %, motsvarande siffror för högrisk: 45,0 % utan och 64,7 %). Studien talar för att utökad systembehandling ska sättas in tidigare än i dag och användningen av abirateron lär öka. Det är dock inte klart exakt när i förloppet medlet ska sättas in, särskilt då användningen nu kan bli mångårig, eller hur docetaxel och abirateron ska kombineras eller växlas.

STRÅLBEHANDLING I FOKUS

En annan randomiserad studie från STAMPEDE som också presenterades undersökte effekten av strålbehandling mot enbart prostata vid prostatacancer med skelettmetastaser (abstract LBA5). 2 061 patienter randomiserades till antingen enbart gängse systembehandling (kastrationsbehandling, eventuellt med tillägg av docetaxel) eller systembehandling och strålbehandling. Här gavs 6 Gy × 6, en fraktion per vecka eller 2,75 Gy × 20, fem fraktioner per vecka, till enbart prostata trots känd spridning till andra lokaler. Primär endpoint var totalöverlevnad, där någon skillnad inte sågs mellan grupperna. I en förplanerad subgruppsanalys sågs dock vinst för strålbehandling vid låg volym av metastaser. I den subgruppen (819 patienter) var skillnaden 3,6 månader i medianöverlevnad. Dessutom var risken för svåra lokala symtom mindre efter strålbehandling, även om den totala förekomsten av lokala besvär var större, åtminstone i början. Någon säker förklaring till varför överlevnaden förbättrades, trots kända kvarlämnade metastaser, gavs inte, men troddes bero på antingen minskad tumörbörda eller aktivering av immunförsvaret (abskopal effekt). Studien talar för att vissa patienter med spridd prostatacancer bör få strålbehandling mot prostata. Om detta då bör ske snart efter diagnos eller om man bör vänta

av avancerad prostatacancer

till progress för att undvika överbehandling besvarar inte studien. Inte heller säger studien något om värdet av strålbehandling mot lymfkörtlar eller skelettmetastaser.

Radium-223-diklorid är ett radioaktivt medel som används mot skelettmetastaser vid prostatacancer. Den aktiva substansen radium-223 anrikas i skelettmetastaser och avger α-strålning. Tidigare har ALSYMPCA-studien visat att medlet ger fördröjd tid till symtom från skelettmetastaser och förlängd totalöverlevnad, givet som tillägg till kastrationsbehandling.

SKA INTE GES SAMTIDIGT

I den nya studien ERA 223 jämfördes radium-223-diklorid mot placebo hos 806 patienter under behandling med kastration + abirateron + kortikosteroid (abstract LBA30). Här fanns ingen säker skillnad i totalöverlevnad, men en trend till sämre utfall med radium-223. Dessutom sågs fler frakturer med radiumbehandling, i och utanför skelettmetastaser. Skelettstärkande behandling minskade antalet frakturer, men radiumbehandling fortfarande mer än fördubblade risken. Studien visar att abirateron och radium-223 inte ska ges samtidigt, men ändrar inte praxis i övrigt.

Det presenterades på kongressen längre uppföljningsdata från GETUG-12, som är en studie av neoadjuvant cytostatikabehandling av högriskprostatacancer utan fjärrmetastaser (abstract 7910). Patienterna fick olika typer av botande behandling, men de allra flesta genomgick strålbehandling efter lymfkörtelutrymning. Samtliga stod på kastrationsbehandling från tre månader före kurativ behandling och i totalt tre år, vilket är vedertaget vid strålbehandling av högriskprostatacancer. Experimentarmen fick dessutom docetaxel och, det i dag knappast använda, estramustin före kurativ behandling. Vid 12-årsuppföljningen syntes fortfarande ingen skillnad i totalöverlevnad eller i fjärrmetastasfri överlevnad, men en liten vinst i återfallsfri överlevnad. Studien ger inget stöd för cytostatika vid kurativ behandling av prostatacancer.

SPRIDD NJURCANCER – NYA STUDIER

För spridd njurcancer presenterades flera studier med olika läkemedelsregimer oftast jämförda med tyrosinkinashämmaren sunitinib, som kanske inte längre är bästa etablerade behandling. I flera presentationer rekommenderades en kombination av två antikroppar med immunstimulerande effekter: CTL-4-hämmaren ipilimumab och PD-1-hämmaren nivolumab. Denna kombination har dock den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA vägrat att godkänna, då effekten inte ansetts visats vara bättre än med nivolumab ensamt.

En ny kombinationsbehandling redovisades i studien JAVELIN Renal 101, där PD-L1-hämmande och därmed immunstimulerande antikroppen avelumab kombinerades med tyrosinkinashämmaren axitinib, som binder till tillväxtfaktorsreceptorer, med återigen sunitinib som kontroll (abstract LBA6). Några överlevnadsdata fanns ännu inte, men skillnaden var påtaglig i progressionsfri överlevnad, både för hela patientpopulationen och, mer uttalat för de med PD-L1-positiva tumörer. Studien kan komma att etablera en ny standard för behandling av spridd njurcancer, åtminstone om överlevnadsdata ger lika tydligt utslag. Dock pågår många studier med andra kombinationer som kanske visar sig vara ännu bättre.

DAVID KUDRÉN, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, DAVID.KUDREN@AKADEMISKA.SE

THE HELLSTRÖMS – ett intressant möte

Karl-Erik och Ingegerd Hellström delar arbetsrum och har inga tankar på att sluta forska och skriva. Efter mer än 50 år i USA pratar de fortfarande svenska med varandra.

Under min vistelse i Seattle sommaren 2018 hade jag förmånen att få träffa Ingegerd och Karl-Erik Hellström för första gången. Dessa inspirerande och framgångsrika forskare har arbetat sida vid sida under hela sin karriär. En av anledningarna att jag fascineras av deras arbete är att de tidigt insåg immunförsvarets betydelse vid cancer, något som långt ifrån alltid setts som en självklarhet.

Vi träffas i parets kontor, i en byggnad mitt emot det kända traumasjukhuset Harbour View Medical Center (förebilden till Grey´s Anatomy), där Karl-Erik och Ingegerd Hellstrom delar rum. Vi pratar svenska, efter drygt 50 år i USA talar de fortfarande svenska med varandra. Vi har inför mötet haft mailkontakt och stämt träff i entrén till Harbour View Research Building, och tjugo minuter före avtalad tid får jag ett mail med en påminnelse om vårt möte och en bifogad review-artikel om deras arbeten i olika mustumörmodeller.

Karl-Erik möter mig i lobbyn på exakt avtalad tid och berättar hur viktigt det alltid har varit för honom att hålla tider, något han lärde sig av gymnastikdirektören kapten Montan på Södra Latin. Vid försening bestraffades nämligen eleverna med en snärt av Montans florett.

Flera äldre svenska cancerforskare känner väl till paret Hellström. De träffades under sina studieår på Karolinska Institutet där intresset för cancer och immunförsvaret väcktes tidigt, och efter studierna fortsatte båda att forska hos Georg och Eva Klein. I slutet av 60-talet emigrerade familjen med två små barn till Seattle för tjänst vid University of Washington (UW). Karl-Erik berättar att de kom till Seattle med i princip tomma händer. De beviljades lån till sitt första hus och den första dammsugaren köptes på avbetalning. På den tiden anställde inte UW kvinnliga forskare och med stolthet berättar Ingegerd att detta ändrades efter deras ankomst. Paret skapade ett labb som fortfarande bedriver framgångsrik verksamhet.

I Seattle lanserade Karl-Erik och Ingegerd ”The Hellstrom paradox” som de båda framhåller som sitt största och viktigaste bidrag till cancerforskningen.

Efter flera år på universitetet lämnade de tryggheten för att pröva på att arbeta inom ett mindre biotechbolag och senare inom läkemedelsindustrin. Efter 15 år återvände de sedan till universitetet där de båda är fortsatt aktiva.

Det var ett spännande möte med två passionerade och hängivna forskare vilkas arbete startade för mer än 50 år sedan och som beskrivs mer i detalj i deras egen text här intill. Vi har valt att publicera artikeln på engelska för att behålla deras beskrivning så autentisk som möjligt.

Det handlar om en imponerande forskning som delvis har bidragit till den utveckling vi nu ser inom immunterapin med bland annat PD1-hämmare och CAR T-celler.

HANS HÄGGLUND
PROFESSOR

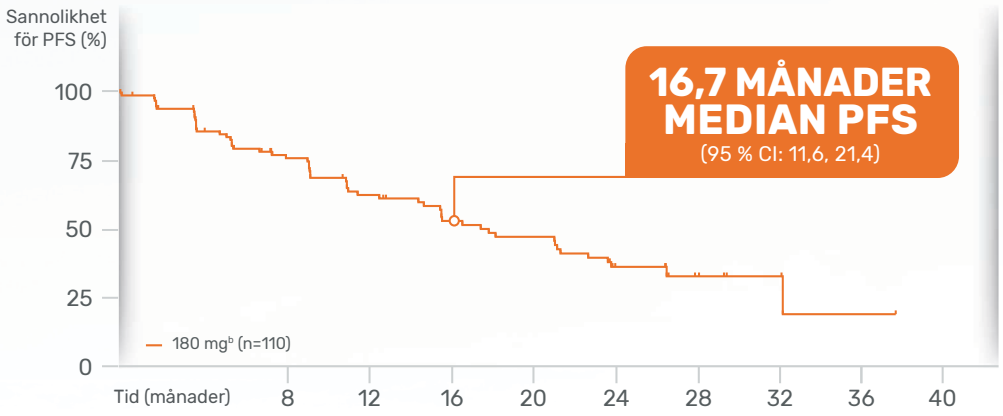
INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN

NY ALK-HÄMMARE

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

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

16,7 MÅNADERS PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD[1,2]



56 % av patienterna svarade på behandlingen[1]

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

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

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

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

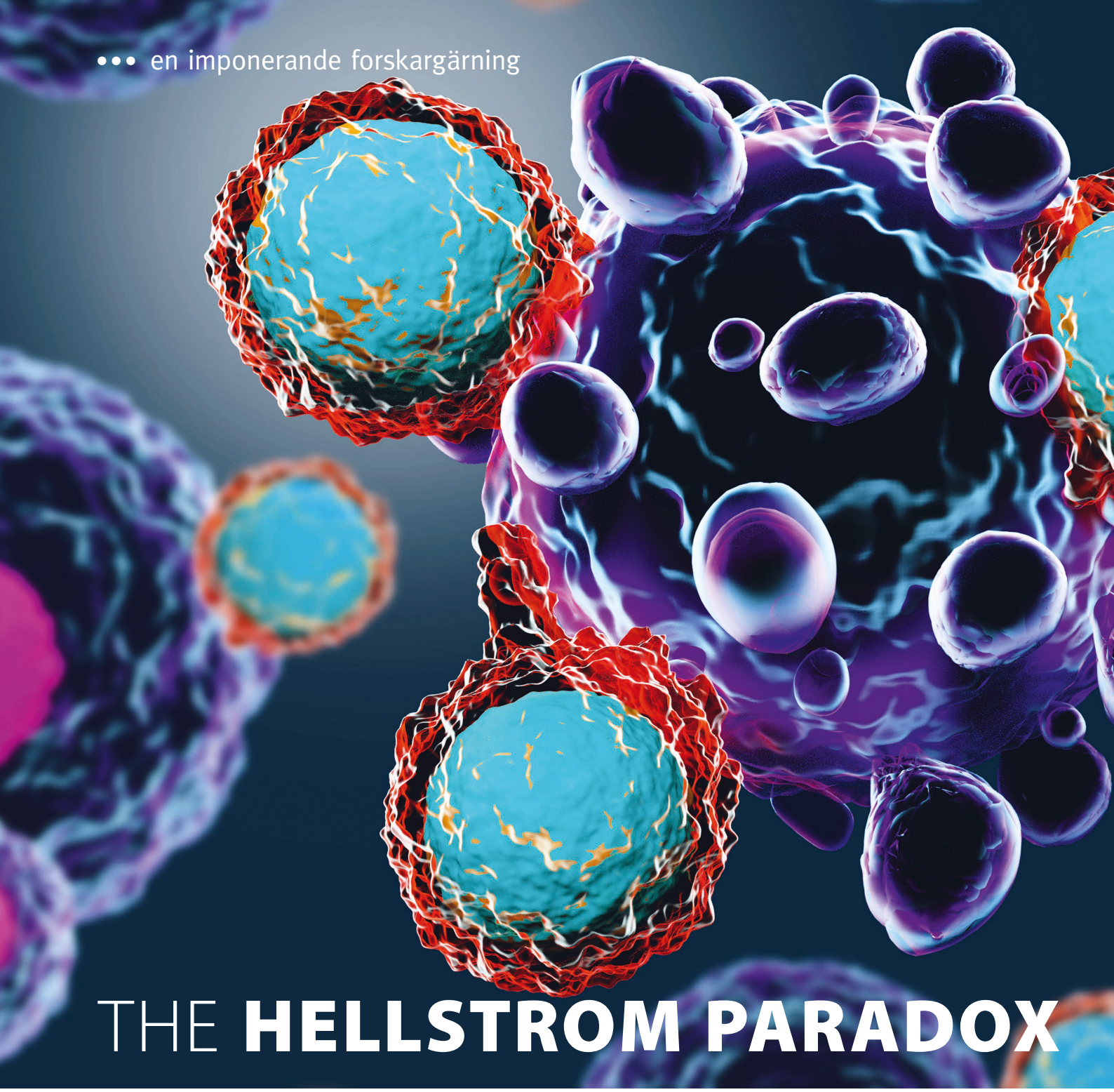
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

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

SE/ALU/1118/0021

Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00.

ALUNBRIG®
BRIGATINIB



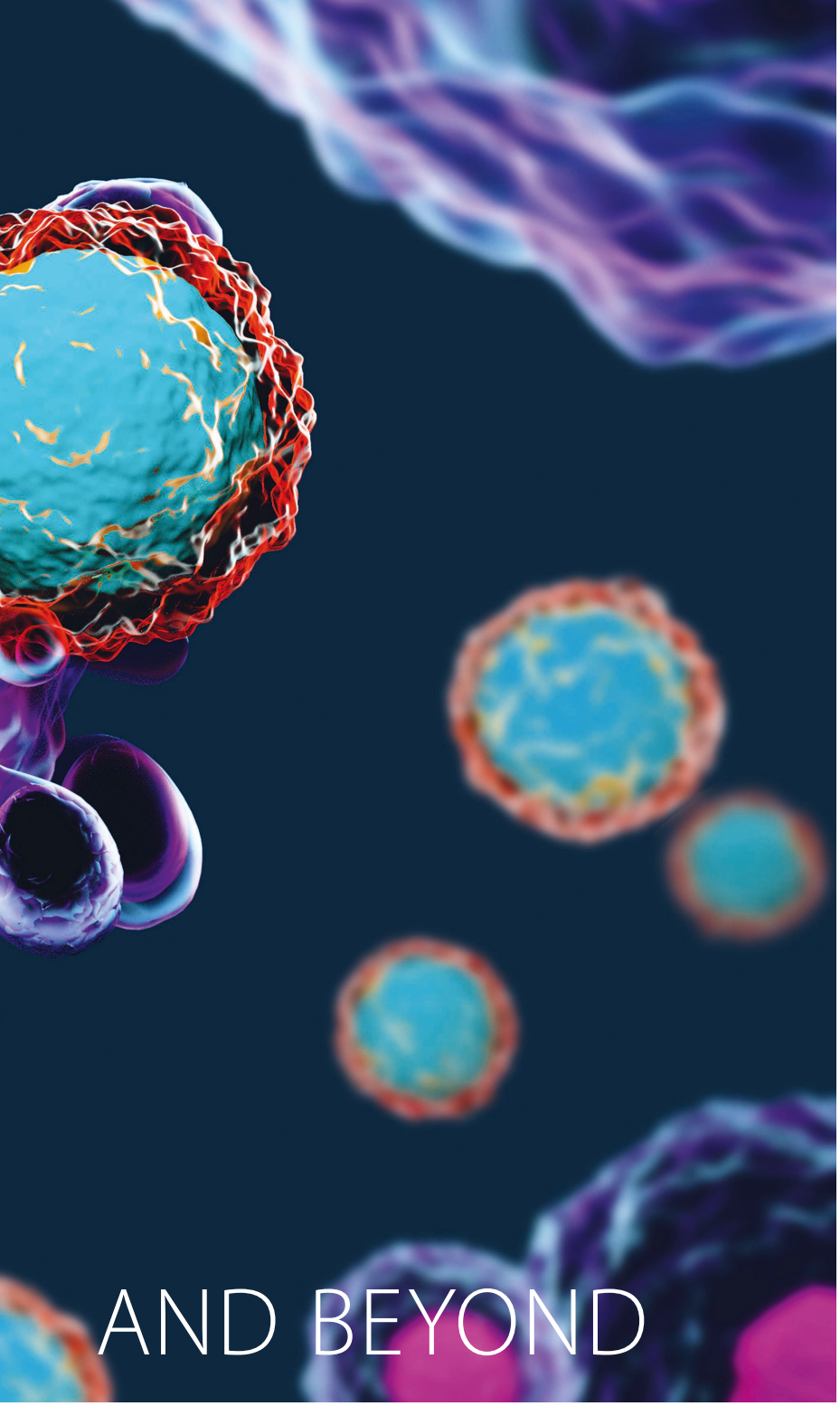
THE HELLSTROM PARADOX

Immunotherapy of cancer now attracts much attention. Cancer immunology has a long and not always flattering history, beginning more than 100 years ago when Dr William Coley[1] reported that some human cancer patients whose tumors had been injected with bacterial toxins underwent long-lasting complete remission. However, there was not much interest in this area until some 50 years later[2-6], and it was not until in the new millennium that immunotherapy for cancer began to attract much attention[7-10]. Dramatic responses have been achieved during the past decade, particularly after treatment with monoclonal antibodies (mAbs) to checkpoint inhibitors[9, 11-14], and although relatively few patients have been cured, it is likely that further developments will produce many cures by engaging the patients' immune system.

There are several reasons why immunotherapy is attractive. It can destroy tumors by cytolytic T lymphocytes[15,] NK cells[16] and macrophages[17] as well as by antibodies in conjunction with NK cells, macrophages or complement[18,] and also by TNFα and other cytokines[19] and by interference with tumor vascularization. Furthermore, the high mutability of cancer cells[20, 21] while causing problems for chemotherapeutics creates new epitopes as targets for the immune system[21].

EARLY STUDIES PAVED THE WAY

In the mid-1960s the two of us were recruited to the faculty of University of Washington in Seattle after having been among George and Eva Klein's



AND BEYOND

first doctoral students at the Karolinska. In Seattle, we started a series of experiments which showed that lymphocytes from mice, whose primary chemically induced sarcoma had been removed, could inhibit the plating efficiency of cultured cells from the same tumor[22]. The in-vitro data mirrored the in-vivo demonstration that these tumors have individually unique antigens which are targets for their rejection by immunized syngeneic mice[23]. Surprisingly, the colony formation by plated tumor cells was also inhibited when the lymphocytes came from a mouse with an established tumor.

We next performed similar experiments plating cells from short term cultures of human carcinomas together with leukocytes from the respective patients' autologous blood. The plating efficiency was inhibited and also when the lymphocytes were derived from patients who had large tumors[24-26]. Using techniques related to those we applied, these findings were soon confirmed[27-32], also at a public workshop with coded patient samples[33], but nevertheless the conclusion that human cancers can be recognized by the patients' immune system remained controversial for many years[34-36] "supported" by the belief that spontaneous tumors cannot be immunogenic[37, 38],

The surprising fact that even large tumors can be recognized as immunologically foreign has sometimes been referred to as the Hellstrom paradox[39, 40] and is related to the ability of a tumor-bearing subject to reject a small number of cells from the same tumor when transplanted outside the original tumor site[41, 42]. The paradox implies that the tumor microenvironment is highly immunosuppressive[43] and that the immunosuppression must be overcome for immunotherapy to be successful. It is noteworthy that Haydon Dong, one of the co-discoverers of PDL-1, stated that the initial goal had been to overcome the Hellstrom paradox[39].

Experiments with mouse tumors indicated that tumor antigens and antigen-antibody complexes in tumor-bearers' sera were primarily responsible for the immunosuppression by inhibiting a tumor-destructive immune response[44-50], and a high concentration of 'blocking factors' was detected at the tumor site[51]. Administering antibodies to tumor antigens could induce tumor regression in mice with Moloney virus induced sarcoma[51] and in rats with primary or transplanted polyoma virus induced tumors which supported the hypothesis that tumor antigen and complexes in antigen excess can 'block' the immune response[47, 52].

Subsequent work showed that the situation is more complex than original-

ly anticipated. For example, neoplastic cells make a variety of immunosuppressive factors[53], which include the PDL-1 and -2 ligands to the PD-1 receptor[54, 55], members of the transforming growth factor (TGFβ) family[56], IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase)[57, 58], prostaglandin[59], AhR (blockade of IDO-kynurenine-AhR [aryl hydrocarbon receptor metabolic circuitry], NO, and others.

Furthermore, most neoplastic cells do not express the key costimulatory molecules CD80 and CD86[60] and thus display their antigens in a way that can downregulate the immune response, and engaging costimulatory signals by vaccination with tumor cells transfected to express costimulatory CD80 molecules[61, 62], or by administering agonistic anti-CD137 mAb[63] can sometimes induce tumor rejection. The power of a costimulated immune response was also demonstrated by experiments in which lymphoid cells from the blood of human patients with advanced cancer could proliferate in vitro and produce high levels of tumor necrosis factor alpha (TNFα) and IFNγ if cultured together with autologous tumor cells and stimulated by a combination of mAbs to CD28 and CD3. Importantly, they also generated tumor-destructive cytolytic T cells (CTL)[64].

TH2-TYPE INFLAMMATION PROMOTES CARCINOGENESIS

There is strong support for Virchow's postulate that inflammation promotes carcinogenesis and tumor progression[65-67]. We felt that Invasive cervical cancer (ICC) provides an ideal system to further investigate this inflammation. The etiological agent, high risk human papillomavirus (hr-HPV), is known[68], its E6 and E7 genes encode tumor specific epitopes that can be recognized by immune T lymphocytes to cause cell destruction[69-72], expression of these epitopes is intimately associated with the neoplastic transformation[73], and the lesions preceding ICC are well defined, including cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grades 1, 2, and CIN3/carcinoma in situ (CIS)[74-78]. Chronic Th2-type inflammation is commonly seen during persistent infection with hr-HPV and promotes tumor progression[79], and immunological markers have been reported to predict regression of CIN2-3 lesions[80].

We applied immunohistochemistry to archived cervical samples to characterize the local immunological environment during the gradual progression from hr-HPV infected epithelial cells to ICC[81]. Lymphoid cells were examined for the expression of FoxP3, a marker of regulatory T cells[82, 83], CD20, a marker for B lymphocytes[84], CD138[85], a marker expressed on plasma cells and some epithelial cells, and CD32B [86], which is expressed primarily by antigen presenting cells and can downregulate an immune response after uptake of immune complexes[87]. Epithelial cells were examined for the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1), an enzyme that induces immunosuppression[57, 88].

Already at the stage of cervical intraepithelial neoplasia (CIN1), the mucosa was infiltrated by CD20+and CD138+cells and infiltration increased in cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3)/carcinoma in situ (CIS) and invasive cervical cancer (ICC), where it strongly correlated with infiltration by CD32B+ and FoxP3+ lymphocytes. GATA3+ and T-bet+ lymphoid cells were increased in ICC compared to normal, and expression in epithelial cells of the Th2 inflammation-promoting IDO1 was higher in CIN3/CIS and ICC. Thus, hr-HPV initiates a local Th2 inflammation at an early stage, involving antibody forming cells, and fosters an immunosuppressive microenvironment that aids tumor progression.

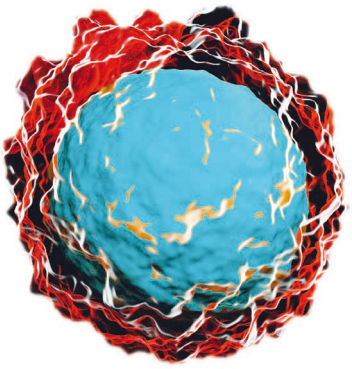
SHIFTING A TH2 TO A TH1 ANTI-TUMOR RESPONSE TO ACHIEVE TUMOR REJECTION

We found that subcutaneous transplantation of the SW1 or B16 melanoma or TC1 lung carcinoma significantly increases the number of CD19 cells in tumor-draining lymph nodes (TLN) as early as 1 day later[89]. This was in agreement with published evidence for a tumor-promoting role of B lymphocytes[90] and is reminiscent of the fact that HPV-infected human cervix uterus was infiltrated by B lymphocytes already at the CIN1 state[81]. The number of CD3 and CD8 cells concomitantly decreased[89], and there was a significantly increased number of CD11Gr-1 myeloid derived suppressor cells. RNAs were extracted from TLN 2 days after transplantation of B16 cells and evaluated by quantitative PCR. There was a statistically significant 2-fold decrease in RNA levels for IFNγ and TNFα and a 2-fold increase in the RNA level for IL4, while mice transplanted with cultured fibroblasts were not different from naïve mice according to flow cytometry or PCR. Transplanted tumor cells thus rapidly induced changes typical of a Th2 type inflammation.

We hypothesized that shifting the Th2 response to the Th1 type would promote tumor destruction. To test this hypothesis, we first performed experiments with the ID8 mouse ovarian carcinoma which shares many characteristics with human ovarian cancer[91, 92]. Mice were implanted intraperitoneally (i.p.) with ID8 cells and developed small nests of tumor cells within 10–15 days at which time they were injected with various immunomodulating mAbs i.p. or a mAb to an irrelevant control antigen. Control mice rapidly developed solid tumors and malignant ascites and were dead 24 days after tumor implantation, while injection of a combination of mAbs to CD137[63] and PD-1[93] increased survival to 55 days, and inclusion also of a mAb to CTLA4[94] further increased survival to 74 days. No survival benefit was obtained with mAbs to several other immunoregulatory (TIM-3, LAG-3) or costimulatory (OX40, GITR, CD40) molecules, as single agents and in various combinations[91, 92] and none of the tested mAbs prolonged survival when used alone.

COMBINING MONOCLONAL ANTIBODIES TO EVOKE STRONGER TH1 RESPONSE

In another experiment, mice were implanted i.p. with ID8 cells as in the therapy experiments and injected i.p. 10 days later with a combination of anti-PD1/CD137 mAbs or either mAb alone. Seven days later, the percentage, absolute numbers, and effector function markers of lymphocytes in the spleens were analyzed by flow cytometry [92]. Administration of the two mAbs resulted in a significantly increased frequency and number of



CD3+ and CD8+ T cells and decreased numbers of CD4+ and FoxP3+ Treg cells as well as of GR-1+CD11b+ myeloid-derived suppressor cells (MDSC). The levels of CD44+CD62L- effector/memory cells and of CD44+CD62L+ central memory cells were also elevated as was the number of IFNγ-producing effector CD8+ T cells, and there were decreased numbers of CD8+ T cells producing IL-10. The data thus indicated that combining the two mAbs generated a systemic Th1 type response dominated by significantly increased numbers of CD8+ effector T cells and decreased numbers of immunosuppressive cells.

Administration of anti-CD137 mAb as a single agent also increased the population of CD8+ T cells, but these cells had an 'exhausted' phenotype, failing to produce effector cytokines upon polyclonal stimulation [92]. Combined administration of anti-PD-1/CD137 mAbs blocked the upregulation of PD-1 and TIM-3 molecules on peritoneal C4 and CD8 T cells [92]. Administration of anti PD-1 mAb as a single agent had little effect on CD4+ and CD8+ T cells or on CD19+ B cells but significantly decreased the populations in spleens of immunosuppressive Treg and MDSC[92].

Tumor rejection after administration of the 3 mAb combination to mice with ID8 tumors was associated with an even stronger Th1 response with a decreased number of CD19+ cells and an increased number of CD3+, CD4+, and CD8+ cells, the last of which made large amounts of IFNγ upon polyclonal stimulation. The frequency of IFNγ+ TNFα+ CD4+ T cells in the peritoneal lavage tripled and that of CD8+ cells doubled as did the frequency of IFN-g+ TNFα+ CD4+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphoid cells (TIL). The ratio of CD4+Foxp3- to CD4+Foxp3+ Treg cells increased as did that of CD4+Foxp3- cells to either CD8+Foxp3+ Tregs or CD11b+Gr-1+ MDSC, and the CD86+CD11c+ dendritic cells increased 5 times relative to the control.

The ID8 tumor expresses a mouse homologue of human mesothelin, which is one of the biomarkers of human ovarian carcinomas, allowing us to investigate whether the induced immune response has antigen specificity. Splenocytes from treated mice and controls were cultured in the presence of H-2Db-restricted mesothelin-specific peptide or a control HPV-E7 peptide for 3 days, after which the culture supernatants were assayed for IFNγ. Splenocytes from the treated mice, as compared to controls, secreted increased levels of IFNγ when stimulated with the mesothelin peptide as compared to the HPV peptide[91, 95]. Furthermore, splenocytes from anti-PD-1/CD137 treated mice were cytolytic to EL4 cells pulsed with mesothelin but not to cells pulsed with HPV-E7 peptide. Pre-incubation with anti-CD8 antibody suppressed the killing[92]. Other evidence that the therapy-induced response has a tumor antigen-specific component comes from studies applying the tetramer technology with the TC1 lung carcinoma[96].

These studies were expanded to include three additional models, the SW1 clone of the K1735 melanoma, the B16 melanoma, and the TC1 lung carcinoma[91]. We found anti-tumor activity including long-term tumor complete regression in all 3 models after i.p. injection of the 3 mAb combination. In most of these experiments, mice were injected with mAbs 7-10 days after subcutaneous transplantation of 106 tumor cells, at which time they had tumor nodules with a mean diameter of 4-5 mm.

INTRATUMORAL INJECTIONS FOR IMPROVED THERAPEUTIC EFFICACY

We compared the therapeutic efficacy of injecting mAbs i.p. or intratumorally (i.t.) to mice that had a subcutaneous SW1 melanoma. Given i.t., the 3 mAb combination induced CR in 65% of mice as compared to 20% CR in mice injected i.p.[89]. The i.t. injection had the best therapeutic activity both against an injected and an untreated tumor in the same mouse[89, 91].

To investigate the role of CD4+, CD8+, and NK cells in the therapy-induced antitumor response, mice injected with the 3 mAb combination were injected i.p. with mAbs to the respective cell populations. In the ID8 model, depletion of CD4+ or CD8+ cells abrogated the antitumor effect, while depletion of NK cells had a marginal effect. In the SW1 model, CD4+ cells were needed for therapeutic efficacy while the differences were not statistically significant for CD8 and NK cells.

TLNs and spleens were harvested from mice whose B16 melanoma either had completely regressed ("regressors") or were growing progressively ("progressors") after three i.t. administrations of the 3 mAb combination. Regressors had significantly more CD44CD62L- effector memory cells than progressors, which is consistent with shifting of the tumor microenvironment from an immunosuppressive Th2 to an immunostimulatory Th1 type[91]. Further evidence that a therapeutic response was caused by such a shift came from experiments in which the 3 mAb combination was injected once i.t. into SW1 tumors of 4–6 mm diameter and the mice euthanized 7 days later. TLN and spleens were enlarged as compared to controls and there was a dramatic increase in the number of CD3, CD8 and CD4 cells and of CD11CD86 mature DC in both TLN and spleen. The number of cells expressing CD137 was also increased, while the populations of cells expressing PD-1 or CTLA-4 was unaffected. The treated mice had significantly increased numbers of CD4 and CD8 cells producing IFNγ and TNFα and significantly increased numbers of CD11CD86+ mature DCs. Infiltration by CD19 cells was decreased compared to controls.

RESPONDERS AND NONRESPONDERS

In another series of experiments, we compared tumor-infiltrating lymphoid (TIL) cells from B16 melanomas which had either started to regress ('responders') or were growing progressively ('nonresponders') when the mice were

euthanized 7 days after the second i.t. injection of the 3 mAb combination. Responding tumors contained much fewer CD19 cells and more CD3, CD4, and CD8 cells of which 90% were CD44CD62L- effector memory cells as compared to nonresponders and controls which were similar. Moreover, responding tumors had 6-fold higher mRNA levels of IFNγ and TNFα, 2-fold higher mRNA levels of perforin and a 15-fold increase of granzyme B mRNA and they had significantly decreased numbers of CD19+ cells, increased IFNγ and TNFα producing CD4+ and CD8+ T cells and mature CD86+ DC and increased ratios of effector CD4+ and CD8+ T cells to CD4+Foxp3+ Treg and to CD11b+Gr-1+ MDSC.

According to PCR array analysis of TLN from mice with SW1 tumors, the 3 mAb combination upregulated transcription of the Th1-related molecules IFNγ, Stat4, and TBX21 and downregulated transcription of the Th2 molecules IL-4, Stat6, and GATA3[91], which is consistent with an increased percentage of IFNγ producing T cells according to intracellular cytokine staining. There was also an increase of the Th1-associated chemokine/receptor CXCL9-11/CXCR3 and a decrease of the B-cell chemotactic chemokine/receptor CXCL13/CXCR5, which is concordant with an increase of CD4+ and CD8+ cells and decrease of B cells in TLN. Upregulation of CXCL9 and of CXCL10 and CXCL11 was confirmed by qPCR in both tumors and TLN from treated mice demonstrating a shift of the immune response toward Th1 type by the 3 mAb treatment[91].

COUNTERACTING TUMOR-PROMOTING ROLE OF B CELLS

As in the ID8 ovarian cancer model, regression of SW1, B16 and TC1 was associated with a significantly decreased number of CD19 cells in tumors, TLN and spleen [89, 91], probably because of the anti-B cell activity of agonistic mAbs to CD137[97], and we hypothesized that the therapeutic efficacy could be improved by also including a mAb to CD19. To test this hypothesis, mice with a 4–5 mm SW1 tumor on the right side of the back and a 2–3 mm such tumor on the left (to investigate whether there was a systemic effect) were injected with either the 3 mAb combination or anti-CD137/PD-1/CTLA4/CD19 ("the 4 mAb combination") into the right tumor. Treatment with the 4 mAb combination produced an overall survival of 59 days compared to 35 days with the 3 mAb combination and 18 days in controls, and 60% of mice receiving the 4 mAb combination were alive, tumor free, 100 days after the first treatment. Subsequent studies showed that the 4 mAb combination also was more effective in the B16 and TC1 models[89, 98].

Experiments were also performed with mice whose s.c. SW1 melanoma had a mean diameter around 8-9 mm at the onset of therapy[89] and showed that the 3 and 4 mAb combinations produced 10 % and 60% CR respectively. In mice with B16 tumors of approximately the same size, the 3 mAb combination only prolonged survival from 10 to 30 days while the 4-mAb combination induced long-lasting CR (and probably cure) in 50% of the mice. However, it was much easier to induce regression of small tumors which is reflected by a greater difficulty in inducing a shift from a Th2 to a Th1 response as tumors are larger[96].

Mice whose SW1 tumors had undergone CR were transplanted s.c. with SW1 cells 140 days after the first treatment, as were age-matched naïve controls. The SW1 cells were rejected by 80% of regressor mice, which remained tumor free when the experiment was terminated after more than 200 days[98], i.e. treatment had induced a long-term response.

We then investigated the immunological profiles of mice whose B16 tumors were injected 7 days previously with either the 3 or 4 mAb combinations, to compare the two combinations, or with individual mAbs[96]. There were more CD3, CD4, CD8, and CD80CD11c cells and fewer CD19 cells in TLN from mice whose tumors were injected with the 4 mAb combination and this combination also induced more CD8 cells in the spleen, a higher frequency of T effector to Treg cells in tumors. Furthermore, it more effectively increased the number of TIL which expressed CD137 and CD86 and the number of CD44CD62L central memory CD8 T cells as compared to the 3mAb combination, and better increased the shift from a Th1 to a Th2 response with an increased Tbx21/Gata3 ratio, higher mRNA expression of IFNγ, and lower mRNA expression of IL4[96].

The therapy-induced Th1 response declined within weeks after mAb administration, which probably explains why approximately 20% of macroscopically regressed tumors relapsed within 2 months following treatment. The relapsed tumor cells retained full sensitivity to the original treatment protocol, while TIL, TLN, and spleen of relapsing mice had the characteristics of a Th2 type inflammation, i.e., the relapses were caused by failure of the immune system to retain a tumor-destructive Th1 tumor environment[96].

SYNERGISTIC EFFECT COMBINING IMMUNOMODULATORY MABS WITH CISPLATIN

Stimulated by the report that anti-CD137 mAb synergizes with cisplatin to induce regression in a mouse colon cancer model[99], Wei et al. investigated whether cisplatin synergizes with a combination of immunomodulatory mAbs[92] to obtain preclinical data which could be translated to a clinical protocol for such patients. The approach was encouraged by the demonstration that i.p. injection of mAbs to CD137 plus PD-1 doubled survival of mice with the ID8 ovarian carcinoma[91].

Ten days after implanting C57BL mice with ID8 cells the mice were injected i.p. with 10 mg/kg cisplatin followed by 2 doses of anti-PD-1/CD137 mAbs at a 4-day interval. Controls received the same protein dose of an irrelevant mAb. Confirming previous data, a doubled survival time was observed with the mAb combination, but there were no long-term survivors, and no survivors among mice only given the drug. However, 8 of 10 mice receiving both cisplatin and the 2 mAb combination survived healthy and tumor free when the experiment was terminated after a 100 days observation period[92, 100]. The surviving mice rejected challenge with ID8 cells while cells from the syngeneic but antigenically

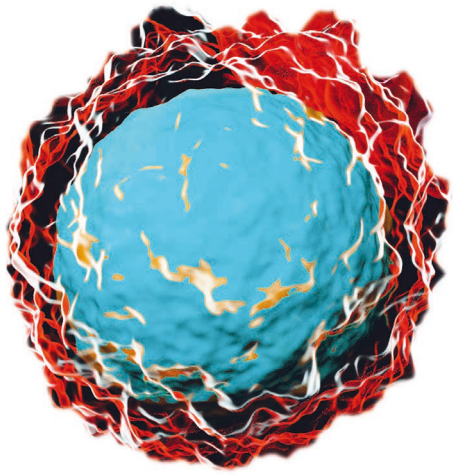
different TC1 lung carcinoma grew progressively.

Treated mice had a significantly increased total number of CD8+ T cells in the peritoneal lavage and spleens and these cells were functional, as demonstrated by antigen-specific cytolytic activity and IFNγ production, and by the demonstration that removal of CD8+ T cells abrogated the anti-tumor effect[92, 96]. Administration of anti-CD137 mAb as a single agent similarly increased CD8+ T cells but these had no functional activity due to upregulation of co-inhibitory PD-1 and TIM-3. Combined CTLA4 blockade and CD137 triggering was not therapeutically effective either, indicating that PD-1 mediated negative signaling plays a more important role than immunosuppression via CTLA-4 in the evasion of ID8 cells from immunological control.

In another set of experiments, mice with s.c. TC1 tumors of 4–5 mm diameter were injected i.p. with cisplatin, 10 mg/kg, immediately followed by various mAb combinations given i.t. and repeated 2 times weekly. Combination of mAbs to CTLA4 plus PD-1 with cisplatin induced long term CR in most of the mice[96]. The ability of cisplatin to counteract the immunosuppressive tumor microenvironment[101], including a population of tolerogenic and IDO positive MDSC[102] probably contributed to the beneficial effects[96]. We speculate that the therapeutic efficacy can be further improved by drugs that counteract the induction of IDO by IFNγ, whose level is increased by the immunomodulating mAbs [103], and that therapeutic vaccination, radiotherapy, or various other drugs can synergize with mAbs to checkpoint inhibitors. Combination of radiotherapy with immunomodulatory mAbs has already been shown to act synergistically[104–106].

Translation of these findings to the clinic should be considered. Although no toxicity beyond occasional hair loss was observed in treated mice, caution must be exercised particularly since anti-CD137 agonistic antibodies have been observed to cause toxicity in both preclinical models[107] and clinical trials [108]. Restricting the biodistribution of the mAbs to the peritoneal cavity, e.g., by entrapment in nanoparticles, may provide a targeted approach to elicit effective antitumor immunity while minimizing systemic toxicity[109].

Abstract. Carcinogenesis and tumor progression are associated with Th2 mechanisms and regression with a shift



to a Th1 response. This shift is more difficult to achieve with larger tumors, and one is reminded of the fact that rejection of transplanted tumor cells by an immunized mouse is commonly overcome by just increasing the number of transplanted cells with a couple of logs, i.e. tumor-related immunosuppression is very effective. Importantly, the Th2 to Th1 shift can be facilitated by combining immunomodulatory mAbs with cisplatin which, in addition to killing tumor cells, also impacts the immune system[43, 110], and a combination of the clinically approved anti-PD1, anti-CTLA4 and cisplatin induces a Th1 type response with CR when neither the drug nor the mAbs were effective[96] by themselves. It will be important to learn whether combination of immunomodulatory mAbs with inhibitors of IDO, AHR, PDL-1 or -2, TGFβ and/or other immunosuppressive molecules, drugs or mAbs will further increase the efficacy. The most impressive clinical responses to immunomodulating mAbs have been seen with mAbs to PD-1, PD-L1 and CTLA4, i.e., with mAbs that target tumor-related immunosuppression. Agonistic mAbs to costimulatory receptors such as CD28 have been less therapeutically beneficial and display much toxicity.

In our studies, i.t. injection of immunomodulatory mAbs was superior to systemic delivery to obtain both a local and a systemic effect. For i.t. delivery, enclosing the injected material in nanoparticles[109] may prolong its stay at the tumor site, and for targeting to tumors the surface of nanoparticles may be 'decorated' by anti-tumor mAbs. If small molecules can be identified with similar functions as the respective immunomodulating mAb, it may be possible to make immunoconjugates for systemic delivery with tumor targeting by coupling to an anti-tumor mAb.

Relapse of treated TC1 carcinoma was seen in about 20% of cases[96]. Importantly relapse was associated with a shift from a tumor-inhibitory Th1 response to one of the Th2 type while the relapsing tumor cells retained their sensitivity to treatment with immunomodulatory mAbs. It will be important to investigate whether one can decrease the frequency of relapses by prolonging the treatment with mAb and/or drug or by combination it with therapeutic vaccination or adoptively transferred T cells.

Major efforts should be devoted to investigating side-effects. Although toxicity has not been a large problem in our studies, a concern is that immunomodulatory mAbs can cause autoimmune reactions[111–113], and there is a need to detect and treat autoimmune side-effects early. There is a need for highly effective mAbs or other therapeutic agents to shift the tumor-promoting Th2 response to one of the Th1 type.

A review article covering our work in this area with more detailed presentation is being published[114].

Acknowledgments. We appreciate contributions by Drs Huafeng Wei and Min Dai, skillful technical contributions by Yuen Yee Yip, and valuable suggestions by Drs Hans Olov Sjögren and Paul Abrams. There were no conflicts of interest.

REFERENCES

1.Coley, W., Further observations upon the treatment of malignant tumors with the toxins of erysipelas and Bacillus prodigiosus with a report of 160 cases. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1896. 7: p. 157-.

2. Gross, L., Intradermal immunization of C3H mice aggainst a sarcoma that originated in an animal of the same line. Cancer Res, 1943. 3: p. 326-333.

3. Prehn, R.T. and L.M. Prehn, The flip side of immune surveillance: immune dependency. Immunol Rev, 2008. 222: p. 341-56.

4. Klein, G., et al., Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. Cancer Res, 1960. 20: p. 1561-1572.

5. Sjögren, H.O., Transplantation methods as a tool for detection of tumor-specific antigens. Prog Exp Tumor Res, 1965. 6: p. 289-322.

6. Hellstrom, K.E. and G. Moller, Immunological and immunogenetic aspects of tumor transplantation. Progr. in Allergy, 1965. 9: p. 158-245.

7. Prendergast, G.C. and E.M. Jaffee, Cancer immunologists and cancer biologists: why we didn't talk then but need to now. Cancer Res, 2007. 67(8): p. 3500-4.

8. Chen, D. and I. Mellman, Oncology meets immunology: the cancer immunity cycle. Immunity, 2013. 39: p. 1-10.

9. Pardoll, D. and C. Drake, Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. J Exp Med, 2012. 209(2): p. 201-9.

10. Rosenberg, S.A., J.C. Yang, and N.P. Restifo, Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nat.Med., 2004. 10: p. 909-915.

11. Brahmer, J.R., et al., Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med, 2012. 366(26): p. 2455-65.

12. Topalian, S.L., et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med, 2012. 366(26): p. 2443-54.

13. Lipson, E.J., et al., Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. Clin Cancer Res, 2013. 19(2): p. 462-8.

14. Sznol, M. and L. Chen, Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. Clin Cancer Res, 2013. 19(5): p. 1021-34.

15. Yee, C. and P.D. Greenberg, Monitoring T-cell immunity to tumoours: new strategies for monitoring T-cell responses. Nature Reviews, 2002. 2: p. 409-419.

16. Karre, K., Express yourself or die: peptides, MHC molecules, and NK cells. Science, 1995. 267(5200): p. 978-9.

17. Fidler, I.J. and G. Poste, Macrophage-mediated destruction of malignant utmor cells and new strategies for the therapy of metastatic disease. Springer Seminars in Immunopathology, 1982. 5: p. 161-174.

18. Fagerberg, J., et al., Tumor regression in monoclonal antibody-treated patients correlates with the presence of anti-idiotype-reactive T lymphocytes. Cancer Res, 1995. 55(9): p. 1824-7.

19. Kolb, W. and G. Granger, Lymphocyte in vitro toxicity: Characterization of human lymhotoxin. Proc Natl Acad Sci, 1968. 61: p. 1250-1255.

20. Bielas, J.H., et al., Human cancers express a mutator phenotype. Proc.Natl. Acad. Sci., 2006. 103: p. 18238-18242.

A complete list of references (1–114) is avaliable on www.onkologiisverige.se

KARL ERIK HELLSTROM AND INGEGERD HELLSTROM,
DEPARTMENT OF PATHOLOGY, UNIVERSITY OF WASHINGTON,
HARBORVIEW MEDICAL CENTER, SEATTLE, WA 98104,
HELLSK@UW.EDU

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 administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m^2/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/m^2 två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

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

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

Nedsatt njurfunktion: Rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienter med 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 leverenzymer, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutgjutning 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, proktalgi, buckal polyp, tandköttsblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, 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 partiel, 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.

Överdosering*

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.

SERVIER TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

M-PRO-17-LON-040-PF 2017 Oct

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

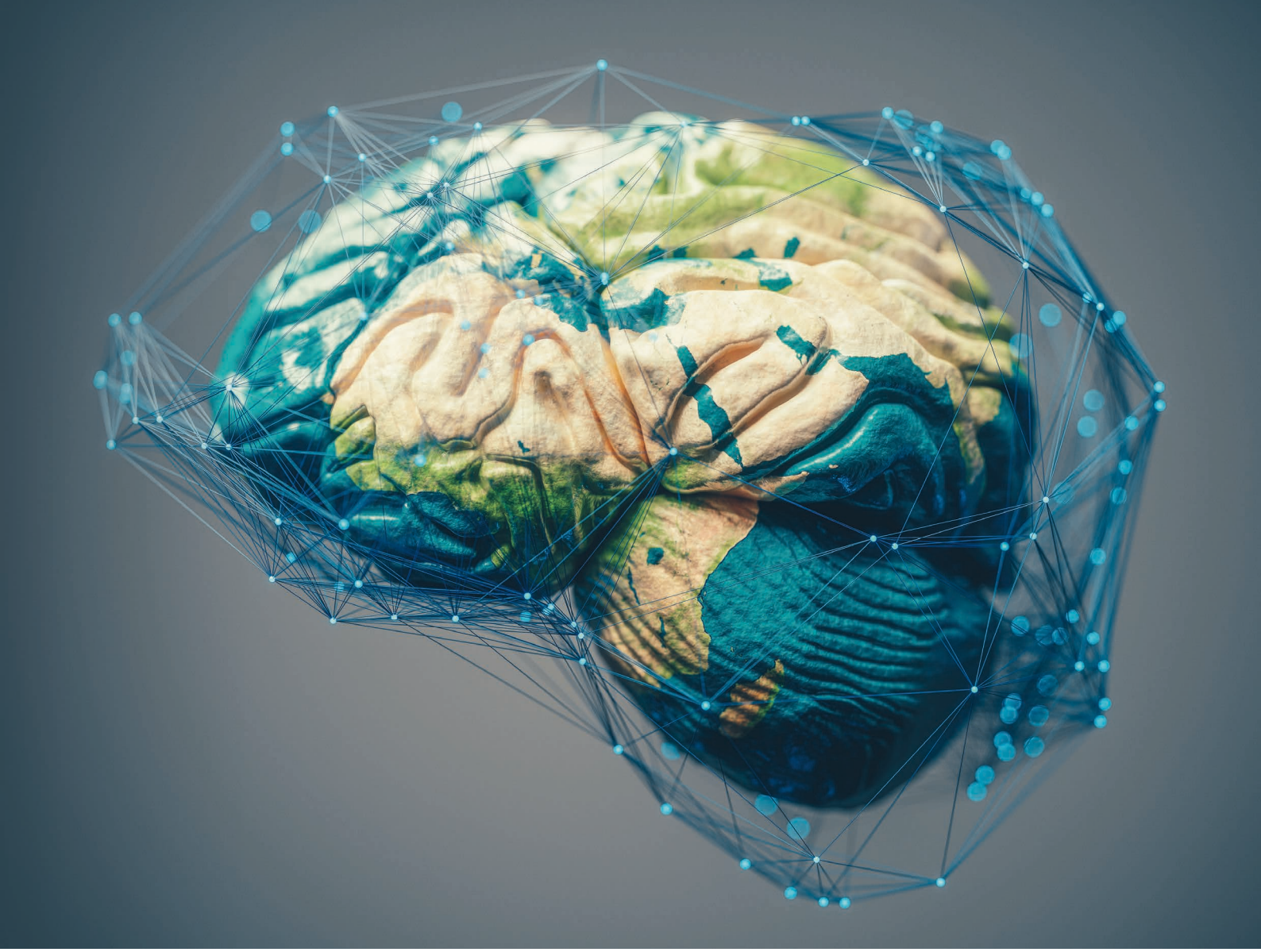
Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Ändra berättelsen om tidigare behandlad mCRC

Nytt grepp för effektivare diagnostik och behandling

Elakartade hjärntumörer fortsätter att vara mycket svårbehandlade och drabbar såväl vuxna som barn. Ett exempel är glioblastom, där medianöverlevnaden inte har ökat markant sedan temodal infördes som standardbehandling för ungefär tio år sedan – trots stor mängd ny kunskap om hur dessa tumörer uppstår. Här ger **Anna Dimberg**, **Mattias Belting** och **Karin Forsberg-Nilsson** en resumé av vad som diskuterades vid ett första möte mellan kliniker och grundforskare i Arild hösten 2018 – ett viktigt steg på vägen för fortsatt utveckling inom området.

Entusiasmen var stor bland deltagarna vid det allra första mötet i Arild mellan kliniker och grundforskare på området elakartade hjärntumörer där nya angreppssätt behövs för att föra utvecklingen framåt.



Sverige har en stark tradition inom hjärntumörforskningen som är väl finansierad främst genom Cancerfonden och Barncancerfonden, men nya angreppssätt behövs. I skärningspunkten mellan experimentell och klinisk forskning kan nya idéer växa fram och testas. En förutsättning för detta är att kliniker och grundforskare möts för att utbyta hypoteser och dela erfarenheter i större utsträckning än vardagen oftast tillåter, i synnerhet för personer som arbetar i sjukvården. Med detta som utgångspunkt samlade **Mattias Belting** och medarbetare neuro-onkologiska forskare från Lund och Uppsala för ett gemensamt möte under två septemberdagar i Arild. Mötet samlade ett 40-tal deltagare från forskargrupper inom klinisk onkologi, neurokirurgi, tumörmikromiljö, grundläggande tumörbiologi, avancerad proteomik och immunterapi.

PATIENT GAV NYTTIG INSIKT

Mötet inleddes med att **Mattias Belting** presenterade ett av sina patientfall där en ung man med en PTPR-tumör (Papillary Tumor of the Pineal Region) efter flera recidiv effektivt behandlats med mTOR-hämmaren everolimus[1]. Detta utmärkta exempel på hur molekylärbiologisk kunskap och neuropatologi kan leda till förbättrad behandling av patienter (”precisionsmedicin”) följdes sedan av ett mycket starkt framträdande av patienten själv. Här fick vi en nyttig insikt om hur det är att diagnostiseras med en ovanlig typ av hjärntumör där prognosen är oklar och kliniska prövningar inte utförs.

Patientfallet följdes sedan av **Sara Kinhults** utmärkta genomgång av aktuella behandlingsrutiner och pågående kliniska studier för hjärntumörer. Bland annat presenterades ***Optune***, en ny behandlingsform som bygger på alternerande elektriska fält, genom daglig användning av en elektrodhjälm, som inom kort kommer att erbjudas svenska patienter med glioblastom som primär standardbehandling. Därtill pågår flera intressanta immunterapistudier med nya angreppssätt, bland annat en vaccinationsstudie där behandlingen riktar sig specifikt mot mutationsinducerade neoepitoper.

NYA VERKTYG PRESENTERADES

Under mötet presenterades flera nya verktyg som kan öka relevansen av experimentell hjärntumörforskning. **Tobias Bergström** redogjorde för cellbiobanken HGCC (Human Glioma Cell Culture) med mer än 100 cellinjer från glioblastompatienter, som har etablerats i Uppsala[2]. Cellinjerna representerar samtliga molekylära subtyper av glioblastom och utgör en öppen resurs för forskare och företag. Genom att studera enskilda kloner av dessa cellinjer visade **Mia Niklasson** att känsligheten för experimentella läkemedel varierar och att de mer resistenta klonerna har ett ökat uttryck av

mesenkymala gener. Med stöd från SciLifeLab har pilotfaciliteten Centrum för Preklinisk Cancerbehandling startats och den erbjuder liknande diagnostik (MRI, PET) och behandling (riktad strålning) för möss som den hjärntumörpatienter erhåller i kliniken. Ett ytterligare framsteg är förbättringen av experimentella tumörmodeller. Flera nya musmodeller för medulloblastom har tagits fram i **Fredrik Swartlings** grupp, och används nu för grundläggande tumörbiologi och för att finna nya behandlingsformer. **Matko Cancer** visade hur SHH-medulloblastom kan studeras experimentellt med hjälp av tumörer som etablerats från iPS-celler och embryonala stamceller. **Mats Hellström**, som just återkommit från en sabbatical på UCSF, visade att studier på immunterapi av gliom kan förbättras genom att använda en ny cellinje som har en mutationsfrekvens som i högre grad efterliknar humana glioblastom än de klassiska kemiskt inducerade syngena modellerna. **Sven Nelander** och **Cecilia Krona** demonstrerade hur systembiologi kan sammanföra data från olika storskaliga analyser för att ge ny relevant kunskap om tumöruppkomst och drogkänslighet. Ett exempel på hur flera modellsystem kan integreras visades av **Lene Uhrbom** och hennes medarbetare **Yuan Xie** och **Prathysha Muturi**, som kombinerar studier i avancerade musmodeller av gliom och humana cellinjer med expressionsdata från tumörvävnad från patienter för att undersöka hur ursprungscellen för tumören påverkar subtyp och prognos.

SAMSPEL MED MIKROMILJÖN

Olika aspekter av hur tumörer samspelar med mikromiljön var ett viktigt fokus på mötet. **Mattias Belting** visade nya data på hur tumörer anpassar sig till cellulär stress, via sekretion av extracellulära vesikler och upptag av lipider från omgivningen, och föreslog att dessa adaptiva förändringar kan användas för terapi eller diagnostik. Ett protein som ökar i uttryck efter hjärnskada och som också kan kopplas till stressrespons är alarminet IL-33, som **Grzegorz Wicher** studerar i samband med gliomutveckling. Betydelsen av hur proteoglykaner påverkar signalering både i maligna celler och tumörstroma i gliom och medulloblastom diskuterades av **Karin Forsberg Nilsson**. **Anna Dimbergs** forskning är inriktad på hur blodkärlen påverkar tumörutveckling, immunrespons och behandling. Hennes medarbetare **Roberta Lugano** och **Luuk van Hooren** visade data på hur tumörkärlens fenotyp kan påverka organisationen av extracellulärt matrix och immunologiska reaktioner i hjärntumörer. **Sebastian Braun**, från Kristian Pietras grupp, presenterade ett nytt spännande projekt om hur blodkärlens pericyter samverkar med maligna celler i gliom. Mikromiljön kan också bidra till resistens mot strålning, och **Alexander Pietras** visade data som föreslår att astrocyter kan utsöndra ämnen som förbättrar möjligheterna för tumörcellerna att överleva radioterapi. Gemensamt för flera av dessa presentationer var betydelsen av den extracellulära miljön för signalering och intracellulär kommunikation.

Nya spännande möjligheter att behandla hjärntumörer presenterades på mötet. **Johan Bengzon** visade att mesenkymala eller neurala stamceller kan användas för att föra in virusvektorer i tumören. När dessa celler injicerades i hjärnan infiltrerade de tumören och dess närmiljö specifikt men återfanns inte i omgivande, normal hjärnvävnad. **Peter Siesjö** presenterade data på hur intratumoral kemoterapi signifikant kan förbättra överlevnaden i experimentella modeller av gliom. **Julio Enriquez** i Siesjös grupp demonstrerade att detta var associerat med en ökad immunrespons mot tumören. En annan möjlig angreppspunkt är via neutralisering av antisecretory factor, intressanta resultat som visades av **Jan Kopecky.**

För att yttterligare öka på möjligheterna till samverkan presenterade **Carol Nilsson** ett utbytesprogram mellan Sverige (Lund, Malmö), USA och Brasilien som finansierats av ett STINT Internationalization grant. Programmet kommer att innefatta konferenser, workshops och korttidsutbyten inom neuro-onkologifältet.

Reflektioner från deltagarna visade värdet av att sammanföra kliniskt verksamma och forskare med experimentella angreppssätt för att öka möjligheten för translation av forskningsresultaten. Hur man kan göra patientkopplade data mer tillgängliga för forskare och hur handhavande av vävnad från operation ska förbättras för att möjliggöra proteinbaserade analyser var två frågor som lyftes. Alla var överens om att ökade interaktioner mellan pre-klinik och klinik var centralt för att finna nya strategier för diagnostik och behandling, och att även neuroradiologer och neuropatologer bör inkluderas i framtida möten. Detta ”1st Lund-Uppsala Neuro-Oncology meeting” var mycket lärorikt och uppskattat och visade på en god återväxt för den neuro-onkologiska forskningen i Uppsala och Lund. Vi ser fram emot uppföljningsmötet som planeras i Uppsala under hösten 2019!

REFERENSER:

1. Belting M, Bång-Rudenstam A, Englund E, Pietsch T. Durable response to mTOR inhibition in a patient with relapsing papillary tumor of the pineal region.Neuro Oncol. 2018 Oct 5 .[Epub ahead of print]

2. Xie Y, Bergström T, Jiang Y, Johansson P, Marinescu VD, Lindberg N, Segerman A, Wicher G, Niklasson M, Baskaran S, Sreedharan S, Everlien I, Kastemar M, Hermansson A, Elfineh L, Libard S, Holland EC, Hesselager G, Alafuzoff I, Westermark B, Nelander S, Forsberg-Nilsson K, Uhrbom L.The Human Glioblastoma Cell Culture Resource: Validated Cell Models Representing All Molecular Subtypes. EBioMedicine. 2015 Aug 15;2(10):1351-63.

KARIN FORSBERG NILSSON, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, PATOLOGI OCH IMMUNOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, KARIN.NILSSON@IGP.UU.SE

ANNA DIMBERG, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, PATOLOGI OCH IMMUNOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ANNA.DIMBERG@IGP.UU.SE

MATTIAS BELTING, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, PATOLOGI OCH IMMUNOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAMPRADLAB, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS.BELTING@MED.LU.SE

THE ONLY IMMUNOTHERAPY APPROVED IN STAGE III NSCLC FOLLOWING CRT*

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMPROVES OS AND PFS VS PLACEBO[1]

INDIKATION

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad bevakning

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

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

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

Senaste översyn av produktresumén: 2018-09-21. För ytterligare information och priser se www.fass.se

SE-4253-08-19-ONC

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • www.astrazeneca.se

AstraZeneca

Johan Löf vill inte använda uttrycket "the sky is the limit", men han blickar ständigt framåt och ser nya utvecklingsmöjligheter för företaget.

Inspiration från cancerklinikers väntrum bakom driftig entreprenörs innovationer

Emotionell intelligens, teknisk/matematisk begåvning och ett utpräglat sinne för affärer. När allt detta kombineras i en person kan det hända spännande saker. Troligen föddes entreprenören Johan Löfs planer på att någon gång förbättra vården redan när hans mamma gick bort i lungcancer 1985. Femton år senare grundade han företaget RaySearch Laboratories, som med hjälp av unik mjukvara effektiviserar strålbehandling av cancer. Nu har han utvecklat ett nytt onkologiinformationssystem som ska se till att cancerpatienternas vårdkedja blir mer sammanhängande.

Karriären för entreprenören Johan Löf började med en framgångsrik våffelförsäljning på sommarlovet i Uppland, där familjen hade ett lantställe.

– Jag minns att jag fick ihop 700 kronor en sommar, berättar han. Det var mycket pengar på den tiden.

Redan som ung var han driftig, påhittig och nyfiken med ett klart intresse för matematik, och Johan beskriver sin barndom som lycklig. Han bodde i Örnsköldsvik tills han var 14 år, med en pappa som var ingenjör och en mamma som var lärare. Strax efter att familjen flyttat till Sollentuna insjuknade hans mamma i lungcancer.

– Jag var 16 år när hon gick bort, ett och ett halvt år efter diagnosen. Hon fick bra vård på Karolinska, jag tycker att de lade manken till, säger Johan som då var utbytesstudent i USA, men fanns vid mammans sida under den sista tiden.

Bara två år senare avled hans pappa. Johan var 18 år och stod helt ensam i världen.

– Men jag hade en stark självkänsla och en mycket bra värdfamilj i USA som tog väl hand om mig när jag återvände dit. Min värdpappa Bob är idag 88 år och vi träffas fortfarande regelbundet. Han var forskare på Hewlett Packard och har under alla år varit en viktig förebild för mig. Numera är han något av en maskot på företaget och han är alltid med på våra årliga träffar.

MATEMATIK ETT STORT INTRESSE

Företaget är alltså RaySearch Laboratories, grundat av Johan för 18 år sedan.

RaySearch finns idag på 2 600 kliniker i 65 länder. Den snabba expansionen och den avancerade tekniken gör att grundaren Johan Löf ibland jämförs med Elon Musk.

– Jag hade tidigt planer på att bli forskare i fysik och har även alltid varit mycket intresserad av matematik. Efter min utbildning på Kungliga Tekniska högskolan (KTH) blev jag doktorand på Karolinska Institutet (KI) vid avdelningen för medicinsk strålningsfysik. Det var under de åren som jag utvecklade matematiska modeller och mjukvara för optimering av strålterapi, säger han.

– När jag läste teknisk fysik upptäckte jag att det gick att tillämpa matematik på cancerforskning, att det var möjligt att med hjälp av mjukvara kunna förbättra träffsäkerheten vid strålbehandling av en cancertumör – och därmed minska skadorna på den intilliggande friska vävnaden.

Att tänka i affärsmässiga termer var inget nytt för den före detta våffelmakaren Johan, men att plötsligt kunna kombinera det affärsmässiga tänket med att göra något riktigt nyttigt för fler, tilltalade honom väldigt mycket.

ENVIS OCH ANALYTISK HUMANIST

– Jag är en envis, analytisk och emotionell humanist. För mig har det hela tiden varit en genuin, stark drivkraft att få bidra till att utveckla cancervården. När jag startade företaget år 2000 var det inte riktigt rumsrent med entreprenörskap i den akademiska världen, allt kommersiellt betraktades med viss misstänksamhet. Nu är det helt andra tider, säger han och berättar hur han skickade in ett bidrag till affärsplanstävlingen Venture Cup där han drog upp riktlinjerna för företagets framtid.

Det hela började dock lite knackigt för det lilla startupbolaget. Från att ha haft 6 miljoner i riskkapital vid starten i augusti till att ha 200 000 kronor kvar på kontot i maj året därpå.

– I juni 2001 fick vi våra första intäkter via ett licensavtal med ADAC Laboratories och vi hade plötsligt 11 miljoner kronor på kontot. Sedan dess har vi varit vinstdrivande och det har gått ganska bra för oss, säger han blygsamt.

Efter en plågsam och dyr patentstrid som slutade med förlikning, fortsatte Johan målmedvetet – han beskriver sig inte helt oväntat som en viljestark person – att utveckla företaget som agerar på en snabbt växande marknad. Idag riskerar var tredje människa att få cancer någon gång under sin livstid. Men Johan har inte tid att grubbla över om han själv kommer att drabbas, utan kämpar hellre vidare för att uppfylla sitt företags motto: ”A world where cancer is conquered”.

Ständigt på väg någonstans i världen. Johan Löf gillar att resa, särskilt till Japan.

- **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

Medicininstruktioner Sverige AB
031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

– Nej, att jag ska få cancer är inget jag går och tänker på, men visst var det så att min mammas sjukdom bidrog till mitt engagemang för cancervården. Hon hade nog varit glad och stolt över det vi har åstadkommit på området.

”Steve Jobs synsätt och omsorg om både effektiv, lättanvänd teknik och vacker produkt-design tilltalar mig mycket.”

FÅR INSPIRATION I VÄNTRUM

RaySearch finns idag representerat på omkring 2 600 kliniker i fler än 65 länder. Och fortfarande används hans ursprungliga algoritmer i RaySearchs mjukvara.

När Johan är ute och reser i världen, vilket är väldigt ofta, brukar han alltid besöka cancerklinikernas väntrum.

– Där får jag inspiration för att utveckla nya idéer och möjligheter som kan få patienterna att gå starka igenom sin behandling och överleva med så få biverkningar som möjligt. Det är vad jag brinner för.

Den passionen har inte försvagats med åren, snarare tvärtom. För några år sedan togs ett nytt steg i bolaget i form av ett system för informationshantering inom cancervården, RayCare. Systemet släpptes för de första användarna i januari 2018, och är redan i klinisk drift på två världsledande cancerkliniker, en i Belgien och en i USA.

– En cancerklinik är den mest komplexa miljön på ett sjukhus, det är oerhört många olika saker som ska hanteras, flera olika behandlingar som ska kombineras och mycket avancerad teknik. Systemen som används idag är ofta fragmentiserade, data riskerar att gå förlorat och det är svårt att få en helhetsbild av vårdkedjan. Vi har skapat ett system som gör det lättare för vårdpersonalen att hålla ihop informationen och vi håller för närvarande även på att utveckla en app där patienten enkelt ska kunna ha kontroll över hela sin vårdplan.

2017 utsågs Johan Löf till Årets Entreprenör i Sverige och i slutet av 2018 utsågs RaySearch till årets mest innovationsrika företag av Noréns Innovator Indicator. Inte så förvånande att Johan därför ibland jämförs med den två år yngre innovatören Elon Musk.

– Nja, kanske finns det vissa likheter mellan oss. Jag är också orädd och alltid villig att testa nya saker, men min förebild är nog snarare Steve Jobs, Apples grundare. Hans synsätt och omsorg om både effektiv, lättanvänd teknik och vacker produktdesign tilltalar mig mycket. Precis som Steve Jobs är jag också väldigt petig med detaljer.

Det var länge sedan han ägnade sig åt forskning, men han är djupt involverad i all produktutveckling och är omtalat mån om sina anställda.

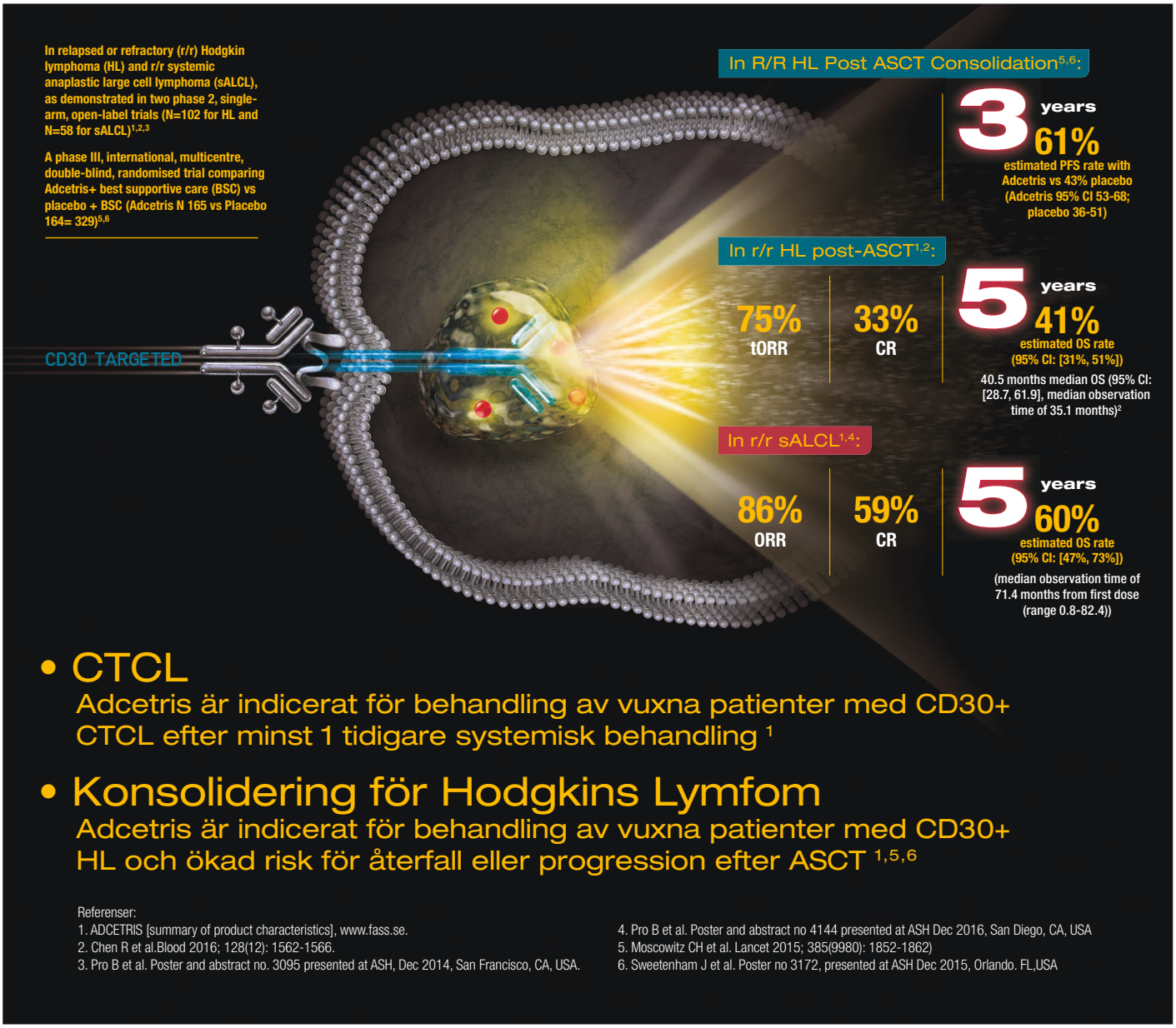
Någon trötthet eller mättnadskänsla finns det inga tecken på.

Detta är Johan Löf
Ålder: Fyller 50 i november 2019
Familj: Fyra barn
Bor: Stockholm
Yrke: Civilingenjör KTH, grundare av företaget RaySearch Laboratories, som bland annat utvecklat en mjukvara som effektiviserar strålterapi vid cancer och idag har 300 anställda.
Fritid: Gillar att resa både privat och i jobbet. Japan är ett favoritland.

– Nej, jag tycker fortfarande att det är jättekul och viktigt att arbeta med att driva på cancerforskningen på ett brett plan, det finns hur mycket som helst kvar att göra. Och att göra skillnad för cancerpatienterna är min största drivkraft, säger Johan Löf.

TEXT: **EVELYN PESIKAN**
FOTO: **PETTER KARLBERG**

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



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

Referenser:
1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al.Blood 2016; 128(12): 1562-1566.
3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.
4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA
5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862)
6. Sweetenham J et al. Poster no 3172, presented at ASH Dec 2015, Orlando. FL,USA

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

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

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

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

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

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin.▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.
För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 15 december 2017

SE/ADC/0119/0001 jan 2019

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

ADCETRIS®
brentuximab vedotin

Missar bakom ökning av cervixcancer

”DNA- OCH mRNA-METODER

– Nya studier visar att HPV-screening med mRNA-baserad teknik har likvärdig säkerhet på lång sikt som etablerade DNA-metoder och dessutom kan minska antalet kvinnor som behöver kontrolleras med kolposkopi. Det säger Thomas Iftner, professor i virologi vid universitetet i Tübingen, Tyskland. Men trots effektiv screening har det i Sverige under de senaste åren skett en oroande ökning av antalet fall av cervixcancer, något som framför allt har visat sig bero på att andelen missade cellförändringar har ökat inom den cytologiska diagnostiken.

Så gott som alla fall av livmoderhalscancer orsakas av vissa typer av humant papillomvirus, HPV. Enligt Socialstyrelsens rekommendationer från år 2015 och det nya vårdprogram för cervixcancerprevention som fastställdes av RCC (Regionala Cancercentrum i samverkan) i januari 2017 ska numera primär screening med HPV-analyser för kvinnor äldre än 30 år ersätta primär cytologisk undersökning av cellproverna, och endast vid HPV-positivitet görs cytologi (se exempelvis Onkologi i Sverige nr 2, 2017, sid 44–50). Experterna är eniga om att detta kommer att förbättra screeningens effektivitet, och man räknar med att ytterligare mellan 50 och 100 fall av livmoderhalscancer i Sverige kommer att kunna förebyggas varje år.

Men trots välorganiserad screening har antalet fall av livmoderhalscancer ökat i vårt land under senare år. Antalet nyupptäckta fall var i genomsnitt cirka 460 mellan år 2000 och 2013, men åren 2014–2016 diagnostiserades varje år omkring 550 fall. I en artikel i Läkartidningen[1] i juni 2018 konstaterades att den kraftigaste ökningen skett hos kvinnor som haft ett normalt cellprov i föregående screening. Det fanns också stora regionala skillnader, vilket tyder på att kvaliteten på den cytologiska diagnostiken varierar mellan de olika laboratorierna.

”Varje år bedöms mer än 600 000 gynekologiska cellprover vara normala, och det är fortfarande mycket sällsynt att cancer påvisas hos en kvinna som i föregående screening fått besked om att cellprovet var normalt – det gäller bara 0,026 procent av proven.”

OMGRANSKNING AVSLÖJADE MISSADE CELLFÖRÄNDRINGAR

I december 2018 hade 22 av de 27 laboratorierna eftergranskat cirka 1 500 cellprover, och resultaten bekräftade misstankarna om att laboratorier oftare än tidigare hade missat cellförändringar. Joakim Dillner, professor vid Karolinska Universitetslaboratoriet och registerhållare för det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention, kommenterade i Läkartidningen[2] att kvalitetsarbetet måste skärpas och att denna typ av nationell omgranskning bör göras varje år. Alla landsting bör också snarast möjligt gå över till screeningprogram med primär HPV-testning som Socialstyrelsen rekommenderade redan år 2015.

Samtidigt betonades – trots rapporterna om fler missade cellförändringar

LIKVÄRDIGA”

”En fördel med mRNA-baserade tester är att de mäter uttrycket av virus-onkgenerna E6 och E7, som är avgörande för cancerutvecklingen och som bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv”, säger Thomas Iftner.

– att den statistiska risken för sådana felbedömningar är liten. Varje år bedöms mer än 600 000 gynekologiska cellprover vara normala, och det är fortfarande mycket sällsynt att cancer påvisas hos en kvinna som i föregående screening fått besked om att cellprovet var normalt – det gäller bara 0,026 procent av proven. Under 2014 och 2015 var det ungefär 160 av cirka 550 cancerfall per år som uppstått hos kvinnor som hade deltagit i screeningen och fått beskedet att provsvaret var normalt vid den senaste kontrollen. De flesta cancerfall uppstår alltså hos kvinnor som inte testat sig regelbundet, och det bästa skyddet mot livmoderhalscancer är fortfarande att delta i cervixscreeningen.

TÄTARE KONTROLLER VID HPV-POSITIVITET?

Enligt en nyligen publicerad undersökning[3] kan det dock finnas skäl att vissa kvinnor med positivt HPV-test men normalt cellprov följs upp tätare än vad som rekommenderas i det nuvarande screeningprogrammet. Forskarna studerade drygt 9 000 normala cellprover som tagits under år 2005 till 2007 hos kvinnor mellan 20 och 60 år som deltagit i det svenska screeningprogrammet. Under uppföljningstiden fram till 2014 utvecklade 96 av dessa höggradiga cellförändringar, CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse) och, i ett fåtal fall, cervixcancer. Dessa patienters cellprover HPV-testades, och varje prov jämfördes med prover från fem åldersmatchade kontroller.

Resultaten visade att utveckling av höggradiga cellförändringar hade starkt samband med förekomsten av HPV i det ursprungliga cellprovet från 2005–2007, som alltså var cytologiskt normalt. För kvinnor yngre än 30 år var HPV 16 och HPV 18, men inte andra typer av högrisk-HPV, starkt associerade med framtida risk för CIN2+. För kvinnor mellan 30 och 60 år innebar förekomsten av såväl HPV 16 och HPV 18 som andra högrisk-HPV ökad risk; de hade åtta gånger större risk att få CIN2+ än kvinnor som testats negativt för HPV.

Enligt forskarna talar resultaten för att kvinnor som har testats positivt för högrisk-HPV men har normalt cellprov bör kallas tillbaka för förnyat test snabbare än vad som för närvarande rekommenderas. (Nuvarande screeningintervall är tre år för kvinnor mellan 23 och 49 år och sju år för kvinnor mellan 50 och 64 år. För kvinnor mellan 23 och 29 år görs dock inte primär HPV-analys utan enbart cytologisk analys av cellprovet.)

DNA- ELLER mRNA-BASERAD TEKNIK?

Det finns cirka 150 olika kommersiella tester för att detektera HPV, och ett tiotal av dessa har av en internationell expertgrupp bedömts uppfylla kvalitetskraven för att kunna användas i primär cervixcancerscreening[4]. Ett av kraven är att de ska detektera det dussintal typer av HPV som man vet kan orsaka eller bidra till cancerutveckling (så kallade högrisk-HPV), däribland HPV 16 och HPV 18 som beräknas orsaka cirka 70 procent av alla fall av livmoderhalscancer. Totalt finns mer än hundra olika typer av HPV.

Men trots att de bästa testerna uppfyller de högt ställda kraven har studier påvisat bristande överensstämmelse dem emellan[5,6]. Testresultaten överlappar alltså inte varandra helt utan metoderna har sina egna för- och nackdelar och lite olika profil, exempelvis när det gäller hur viruset detekteras och hur många typer av HPV-virus de påvisar. Detta får bland annat konsekvenser för testernas sensitivitet (känslighet) och specificitet (i detta fall att man helst bara vill upptäcka högrisk-HPV som kan bidra till canceruppkomst).

Två väletablerade tester som detekterar HPV-DNA är Hybrid Capture 2 (HC2) och Cobas 4800. De har i långtidsstudier visat sig ha hög tillförlitlighet och används ofta som referens-/jämförelsemetoder när kvaliteten på nyare tester ska utvärderas. Den vetenskapliga dokumentationen vad gäller resultat på lång sikt är mest omfattande för DNA-baserade tester, men nu har det kommit långtidsdata även för ett test som detekterar HPV-mRNA, Aptima.

En av dessa studier har letts av Thomas Iftner, professor i virologi vid universitetet i Tübingen, Tyskland, som i många år har bedrivit forskning om mRNA-baserade HPV-tester. OiS fick en intervju med honom i samband med konferensen ”Hologic Nordic Mole-

”Enligt forskarna talar resultaten för att kvinnor som har testats positivt för högrisk-HPV men har normalt cellprov bör kallas tillbaka för förnyat test snabbare än vad som för närvarande rekommenderas.”

Thomas Iftner redogjorde för sina forskningsrön på seminariet ”Hologic Nordic Molecular Symposium” i Stockholm den 8 november 2018.

cular Symposium” i Stockholm den 8 november 2018, där Thomas Iftner redogjorde för sin nyligen publicerade studie[7] som jämförde mRNA-testet Aptima med DNA-testet HC2.

RESULTATEN LIKVÄRDIGA

I studien (GAST, German AHPV Screening Trial) ingick totalt 10 040 kvinnor som testades med HC2 och Aptima samt cytologi. Av de som testade positivt i något avseende följdes 411 kvinnor upp i sex år, och efter sex år (mediantid) screenade man dessutom 3 295 kvinnor som varit trippelnegativa. Risken för dessa att utveckla cancerogena förändringar, CIN3+, efter sex år var 2,2 per 1 000 kvinnor för de som screenats med HC2, jämfört med 3,1 per 1 000 kvinnor som testats med Aptima.

Relativ CIN3+-sensitivitet för Aptima jämfört med HC2 var 91,5 procent. Negativt prediktivt värde (det vill säga den andel av de som testades som negativa som verkligen var negativa) var 99,8 procent för HC2 och 99,7 procent för Aptima. Forskarnas slutsats blev att de båda testerna är likvärdiga när det gäller longitudinell säkerhet över en sexårsperiod.

Thomas Iftner hänvisar också till en nyligen publicerad svensk studie[8] som kommit fram till liknande resultat. I en kohort på 95 023 kvinnor i Sverige vars cervix-cellprover hade frysts ned mellan år 2007 och 2012 identifierades 1 204 cellprover med CIN3+-förändringar. Av dessa var det möjligt att testa 1 172 prover med både det mRNA-baserade testet Aptima och det DNA-baserade Cobas 4800.

För kvinnor 30 år och äldre var den longitudinella sensitiviteten för att detektera de CIN3+-förändringar som uppkom inom 5–7 år 76,3 procent för Aptima jämfört med 82,5 procent för Cobas 4800. Negativt prediktivt värde var 99,97 procent respektive 99,98 procent. Forskarna konkluderar att HPV-mRNA-metoden inte är sämre än HPV-DNA-testning och att den för kvinnor över 30 år är säker att använda i cervixscreening med upp till 5–7 års intervall.

LÄGRE SENSITIVITET ETT PROBLEM?

I både den tyska och den svenska studien var sensitiviteten lägre hos det mRNA-baserade testet än för det DNA-baserade som det jämfördes med. Är inte det ett problem?

– Nej, inte i det här fallet, svarar Thomas Iftner. När det gäller HPV-analyser eftersträvar vi inte 100-procentig sensitivitet, eftersom det skulle innebära överdiagnostik. Att det DNA-baserade testet HC2 har så hög sensitivitet beror delvis på att det förutom högrisk-HPV-typer även detekterar mer än tjugo harmlösa HPV-typer. De allra flesta HPV-infektioner läker ut spontant, och vi vill bara påvisa de som

kan bli farliga och leda till cancerutveckling. Det är en helt annan situation än när man till exempel vill detektera aids-viruset HIV – då vill man ha 100-procentlig sensitivitet.

– Vi vill i första hand detektera aktiviteten av högrisk-HPV i levande celler, inte bara närvaron av HPV-virus, fortsätter Thomas Iftner. En fördel med mRNA-baserade tester är att de mäter uttrycket av virus-onkgenerna E6 och E7, som bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv. E6 och E7 är de enda relevanta onkgenerna för HPV och är helt avgörande för cancerutvecklingen. Onkgenen E6 attackerar suppressorgenen p53 så att cellen inte kan genomgå normal programmerad celldöd, apoptos, och E7 stimulerar cellproliferation genom att påverka proteinet Rb (retinoblastom). Effekten blir att de infekterade cellerna förlorar sina bromsar för celldelning.

– Uttrycket av E6 och E7 ökar med tilltagande infektion och cellförändringar, och mRNA-testet detekterar därför bara de HPV-infektioner som är potentiellt farliga. Det är en orsak till att mRNA-testet i ett flertal studier[9,10] har visat sig ha högre specificitet än de bästa DNA-testerna. I och med att det ger färre falskt positiva svar kan också antalet remitteringar för kolposkopi minska, vilket skulle innebära en besparing för sjukvården utan att säkerheten för kvinnorna äventyras, säger Thomas Iftner.

VIKTIGAST ATT KVINNOR DELTAR I SCREENINGEN

Oavsett vilken typ av HPV-test som används betonar Thomas Iftner att det allra viktigaste för att minska antalet fall av livmoderhalscancer är att fler kvinnor deltar i cervix-screeningen. Han uttrycker viss avund gentemot den allmänna och välfungerande svenska screeningverksamheten och betecknar Tyskland som ett u-land i detta avseende.

– I Tyskland är den oorganiserade screening som görs helt i händerna på privata gynekologer och cytologer, berättar Thomas Iftner. Det har bland annat lett till en överscreening av unga kvinnor och underscreening av äldre kvinnor. Verksamheten är lukrativ och omsätter varje år mer än 500 miljoner euro, vilket bidrar till att det är svårt att få till stånd förändringar.

– Vi har inte heller något befolkningsbaserat system för kallelse till screening, ingen tillförlitlig statistik för hur många kvinnor som testar sig, inga klara regler för hur screeningen ska gå till, inget komplett system för kvalitetssäkring, inget vaccinationsregister och inget nationellt cancerregister. Vi är ett antal läkare och forskare som länge har arbetat för förbättringar inom detta område, och möjligen kommer det år 2020 att starta viss organiserad screening, men vi ligger mycket långt efter er i Sverige, konstaterar Thomas Iftner.

”En fördel med mRNA-baserade tester är att de mäter uttrycket av virus-onkgenerna E6 och E7, som bara uttrycks när HPV-infektionen är aktiv.”

REFERENSER:

1. Dillner J, Sparén P, Andrae B, Strander B. Livmoderhalscancer ökar hos kvinnor med normalt cellprov. Skillnader mellan laboratorier tyder på att ökningen orsakas av faktorer som kan åtgärdas. Läkartidningen 2018; 24(115): 1035–7

2. Trysell K. Laboratorier missar för många cellförändringar hos kvinnor. Läkartidningen 2018; 49–50(115): 2030–1

3. Fröberg M, Östensson E, Belkic´, Ostrbenk A, Poljak M, Mints M et al. Impact of the human papillomavirus status on the development of high-grade cervical intraepethelial neoplacia in women negative for intraepithelial lesions or malignancy at the baseline: A 9-year Swedish nested case-control follow-up study. Cancer, online 10 december 2018, doi.org/10.1002/cncr.31788

4. Arbyn M, Sniujders PJ, Meijer CJ, Berkhjof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M. Which highrisk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? Clin Microbiol Infect, 2015; 21(9): 817-26

5. Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lynge E, Bonde J. Disagreement between Human Papillomavirus Assays: An Unexpected Challenge for the Choice of an Assay in Primary Cervical Screening. PLOS ONE 2014; January 20; 9(1): e86835

6. Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, Bonde J. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split sample study. BMJ Cancer 2016; 16:510

7. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Hermann A et al. The longitudinal clinical performance of the RNA-based AHPV Human Papillomavirus (HPV) Assay in comparision to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV Test in 2 consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. J Clin Microbiol 2018; Oct 24, doi: 10.1128/JCM.01177-18

8. Forslund O, Elfström KM, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. International Journal of Cancer 2018; August 19, doi: 10.1002/ijc.31819

9. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. J Clin Virol 2016; 76: Suppl 1: S40-S48

10. Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K. Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trail. J Clin Virol 2017; 87: 23–29

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

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**

Hur kan precisionsmedicin tillämpas på bröstcancer?

Ana Bosch ledde seminariet tillsammans med Jonas Bergh.

Hur kan precisionsmedicin användas för att göra diagnostik, prognostisering och behandling av bröstcancer alltmer träffsäker – idag och inom den närmaste tioårsperioden? Det var temat för ett seminarium som hölls i Göteborg den 3 oktober 2018 under ledning av Ana Bosch, onkolog och forskare vid Lunds universitet och Jonas Bergh, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Moderatorerna konstaterade inledningsvis att utvecklingen inom bröstcancerområdet går mycket snabbt, inte minst inom den translationella forskningen. Väsentliga rön från grundforskningen och kliniska prövningar omsätts allt snabbare i nya diagnostiska och terapeutiska tillämpningar, och det är därför mycket svårt att sia om vilka genombrott vi kan förvänta oss inom den närmaste framtiden.

Linda Lindström, docent och gruppledare vid Institutionen för biovetenskaper och näringslära, Karolinska Institutet, redogjorde för sin forskning om östrogen-receptorns heterogenitet. Hon betonade att bröstcancer i många avseenden är en heterogen sjukdom, till exempel när det gäller tumöraggressivitet, långtidsrisk för metastaser och hur östrogenreceptorn (ER) uttrycks i tumörerna. Hon listade några tumörkarakteristika som är viktiga för långtidsöverlevnaden hos kvinnor med bröstcancer.

Lymfkörtelstatus vid diagnosen är en avgörande faktor. Linda Lindström refererade en meta-analys[1] av 88 studier med sammanlagt 62 923 kvinnor med ER-positiv bröstcancer. De hade alla fått endokrin behandling i fem år och var sjukdomsfria när den avslutades. Resultaten visade bland annat att risken att inom 20 år drabbas av fjärrmetastaser var mer än dubbelt så hög för de som vid diagnosen hade 4–9 lymfkörtelmetastaser (N4-9) än för de som inte hade någon lymfkörtelspridning alls (N0).

ULTRALÅG RISK – TRÖSKELVÄRDE

Tack vare mammografi-screeningen upptäcks allt fler bröstcancrar i tidigt skede, men det medför också en ökning av andelen patienter som har långsamväxande tumörer med god prognos. Om man tidigt kunde identifiera sådan bröstcancer som innebär mycket låg risk för metastasering skulle en hel del överbehandling kunna undvikas.

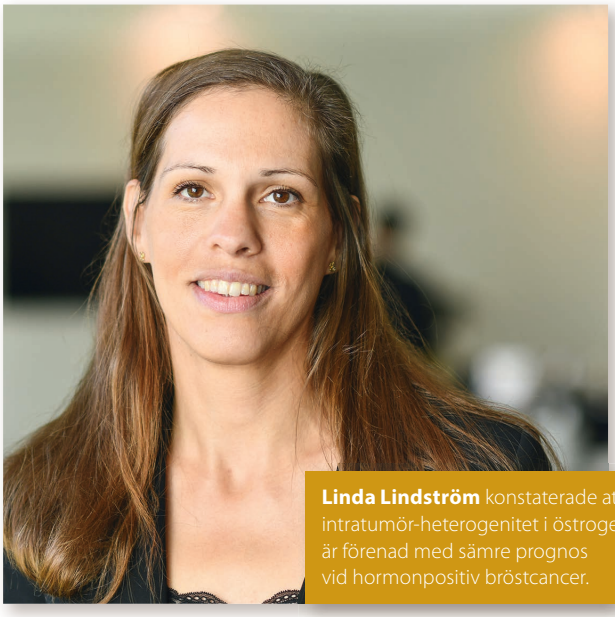
I en studie[2] användes testet MammaPrint, som mäter uttrycket av 70 gener, med huvudsyftet att identifiera bröstcancer där risken för återfall och spridning inom 20 år är mycket liten. Med MammaPrint analyserades prover från primärtumörerna hos kvinnor som deltagit i studien Stockholm tamoxifen (STO-3) mellan år 1976 och 1990. Kvinnorna, som alla var lymfkörtelnegativa, hade behandlats med mastektomi eller bröstbevarande kirurgi plus strålbehandling och sedan i två år fått antingen tamoxifen eller ingen systemisk behandling alls.

Därefter randomiserades de 652 kvinnor som inte fått något återfall till antingen ytterligare tre års behandling med tamoxifen eller ingen behandling. Enligt MammaPrint-testerna av de tidiga preparaten klassificerades 42 procent av bröstcancrarna som högrisk och 58 procent som lågrisk, varav 15 procent (98 av 652) bedömdes som ultralåg risk. Denna ”retrospektiva” analys jämfördes sedan med det verkliga utfallet efter 20 års uppföljning.

Resultaten visade att den bröstcancerspecifika överlevnaden efter 20 år var klart högst i gruppen med ultralåg risk, 97 procent för de som behandlats med tamoxifen respektive 94 procent för de som inte fått någon behandling. Linda Lindström, som är studiens sisteförfattare, konkluderade att tröskelvärdet för ultralåg risk enligt MammaPrint är en bra prediktor för god prognos samt att testet kan identifiera kvinnor som har synnerligen låg risk att på lång sikt avlida i sin bröstcancer efter enbart kirurgisk behandling.

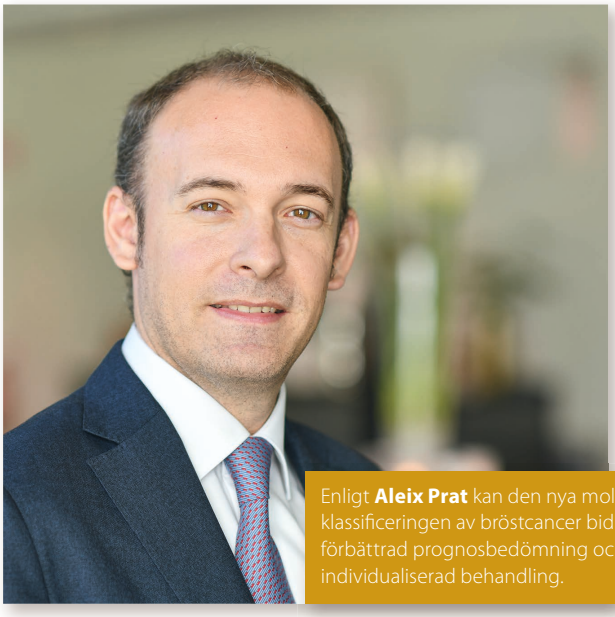
ÖKAD ER-HETEROGENITET FÖRSÄMRAR ÖVERLEVNADEN

Långtidsuppföljningar av exempelvis STO-3 visar att kvinnor med ER-positiv bröstcancer har en kontinuerligt ökande risk för återfall och metastasering även efter 20–25 år, men denna risk är mindre för de som fått endokrin behandling. När sjukdomen progredierar kan cancercellernas karakteristika förändras; Linda Lindström påpekade att hos en tredjedel av bröstcancertumörerna skiftar östrogenreceptor-statusen vid tumörprogression[3]. Detta har betydelse för prognosen, överlevnaden är sämst för de kvinnor som förlorar ER-positiviteten och för de som är ER-negativa både i primärtumör och metastaser.



Linda Lindström konstaterade att hög intratumör-heterogenitet i östrogenreceptorn är förenad med sämre prognos vid hormonpositiv bröstcancer.

Johan Hartman berättade att fjärrmetastaser skiljer sig genetiskt från såväl primärtumör som lymfkörtelmetastaser, vilket tyder på att cancercellerna sprids direkt till blodet och inte kommer från lymfkörtlarna.



Enligt **Aleix Prat** kan den nya molekylära klassificeringen av bröstcancer bidra till förbättrad prognosbedömning och mer individualiserad behandling.

I en nyligen publicerad studie[4] analyserades sambandet mellan intratumör-heterogenitet hos östrogenreceptorn och risken att avlida i bröstcancer på lång sikt, inom 25 år. I studien ingick postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ ER-positiv bröstcancer från STO-3. Kvinnornas tumörer klassificerades med avseende på bland annat hög eller låg heterogenitet hos cancercellernas ER. Resultaten visade att kvinnor med hög intratumör-ER-heterogenitet hade dubbelt så hög risk att avlida inom 25 år jämfört med patienter som hade låg intratumör-ER-heterogenitet. Detta gällde även patienter med bröstcancer av subtypen luminal A, som generellt anses ha god prognos.

Ingen av de övriga tumörmarkörer som analyserades visade något statistiskt samband med ER-heterogenitet. Forskarnas slutsats var att intratumör-heterogenitet hos östrogenreceptorn är en oberoende prognostisk faktor på lång sikt. Enligt Linda Lindström kan rutinmässig mätning av intratumör-ER-heterogenitet identifiera patienter med hög risk för dödlig bröstcancer på lång sikt och komma att förändra den kliniska handläggningen av framför allt luminal A-patienter.

BETYDELSEN AV GENETISK HETEROGENITET I METASTASER

Johan Hartman, docent och forskare vid Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, talade om betydelsen av den genetiska heterogeniteten i metastaser. Han konstaterade att mycket tyder på att bröstcancerdrivande genetiska händelser inträffar tidigt, redan i stadiet DCIS (ductal carcinoma in situ), och att påföljande mutationer kan leda till omfattande klonal evolution. Hög genetisk heterogenitet i primärtumören är också förenad med sämre prognos[5].

För att metastaser ska utvecklas krävs omfattande genetiska förändringar i cancercellen och många av dessa mutationer ses inte i primärtumören[6]. Johan Hartman presenterade analyser som visar att en del av de metastatiska klonerna är mer genetiskt lika varandra än primärtumören. Intressant nog visade sig fjärrmetastaser inte vara genetiskt relaterade till lymfkörtelmetastaserna, vilket tyder på att cancercellerna sprids direkt till blodet och inte kommer från lymfkörtlarna[7]. Det är stor genetisk variation mellan primärtumören och motsvarande metastaser; ungefär hälften av mutationerna är unika för metastaserna.

Kunskap om den genetiska heterogeniteten i metastaser kan användas för att förutsäga cancercellernas känslighet för olika läkemedel. Johan Hartman gav exempel på en rad metoder som kan användas för att screena olika substansers effektivitet mot bröstcancerceller med skiftande mutationer. Han presenterade en lista på mer än 50 olika cancerläkemedel som kan testas i sådan screening. Men heterogenitet hos bröstcancertumörer förekommer på många nivåer, och Johan Hartman summerade att det behövs betydligt mer data innan man till fullo förstår vilken betydelse som heterogeniteten har för effekten av olika behandlingar.

NYA MOLEKYLÄRA SUBTYPER AV BRÖSTCANCER

Dr Aleix Prat, chef för den medicinsk-onkologiska avdelningen vid Hospital Clinic i Barcelona och docent vid Barcelona universitet, talade om hur man kan använda olika verktyg för att på bästa sätt identifiera kliniskt relevanta typer av bröstcancer. Han konstaterade att de snabba framstegen inom genforskningen, till exempel ”gene-expression profiling”, avsevärt har ökat kunskaperna om bröstcancersjukdomarnas biologi. Det medför bland annat att klassificeringen av olika former av bröstcancer blir alltmer komplex och att man nu kan identifiera en mängd olika molekylära subtyper av bröstcancer[8].

De nya metoderna kan också användas för att bättre förutsäga patienternas prognos och effekten av olika typer av behandlingar[9,10]. Enligt Aleix Prat ger den molekylärgenetiska profileringen kliniskt relevant information om tumörernas inneboende egenskaper som går långt utöver det som kan uppnås med de histologiska/patologiska analyser som ligger till grund för den traditionella klassifikationen.

Aleix Prat redogjorde bland annat för en prognostisk modell där man använder en kombination av kliniska data, gentestet PAM50 (Prosigna) och SingleGeneExpression för att beräkna den progressionsfria överlevnaden (PFS). Ett syfte är att identifiera undergrupper av bröstcancerpatienter som har mycket god prognos med enbart endokrin terapi respektive HER2-blockad och som i framtiden kanske skulle kunna slippa gå igenom den tuffa cytostatikabehandlingen.

KLINISKA IMPLIKATIONER AV MOLEKYLÄR KLASSIFICERING

Aleix Prat refererade den studie[11] som för första gången avslöjade ett samband mellan molekylär subtyp och kliniskt förlopp hos kvinnor som fick första linjens behandling mot metastaserande hormonreceptorpositiv bröstcancer. I studien ingick 644 kvinnor med HER2-negativ och 157 kvinnor med HER2-positiv sjukdom. Median-PFS varierade bland kvinnorna med de HER2-negativa molekylära subtyperna: luminal A 16,9 månader, luminal B 11 månader, HER2-enriched (HER2-E) 4,7 månader och basal-like 4,1 månader. Median-OS (overall survival) följde samma mönster: 45, 37, 16 respektive 23 månader för de fyra ovan nämnda subgrupperna.

Det visade sig att kvinnor med HER2-negativ men HER2-E sjukdom hade stor nytta av behandling med både letrozol och EGFR/HER2-hämmaren lapatinib. Median-PFS för de med denna subtyp som fick både letrozol och lapatinib var 6,5 månader jämfört med endast 2,6 månader för de som fick letrozol plus placebo. För de övriga molekylära subgrupperna med hormonreceptorpositiv bröstcancer var det ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan lapatinib- respektive placebo-armarna. Forskarnas slutsats blev att kvinnor med hormonreceptorpositiv och HER2-negativ sjukdom med en HER2-E profil kan ha nytta av lapatinib i kombination med endokrin terapi.

Aleix Prat hänvisade också till en färsk översiktsartikel[12] där forskarna, baserat på 32 studier med totalt 13 091 prover, sammanfattar de hittillsvarande kliniska implikationerna av den nya molekylära bröstcancerklassifikationen, som är tämligen komplex. Där noteras bland annat att hormonreceptorpositiva HER2-negativa icke-luminala subtyper har associerats med östrogen-oberoende, känslighet för kemoterapi, resistens mot CDK4/6-inhibition och dålig prognos. EGFR/HER2-tyrosinkinashämmare som lapati-

nib kan vara av värde för kvinnor med subtypen HER2-E som är hormonreceptorpositiv och HER2-negativ. Den HER2-E-subtyp som är både hormonreceptorpositiv och HER2-positiv har associerats med känslighet för anti-HER2-terapi och kemoterapi men resistens mot CDK4/6-inbibition.

HUR KAN ENDOKRIN RESISTENS MOTVERKAS?

Per-Eystein Lønning, professor vid Bergens universitet och överläkare vid Haukeland University Hospital, diskuterade resistens mot endokrin behandling och hur den kan motverkas. Numera vet man bland annat att anti-HER2-läkemedel, inhibitorer av signalvägarna PI3K och mTOR samt CDK4/6-hämmare förstärker effekten av hormonell terapi. Mekanismerna är inte helt klarlagda, men en bidragande faktor anses vara att de olika signalvägarna delvis är integrerade med varandra.

Per-Eystein Lønning påpekade att metoder som RNA-sekvensering, whole-genome sequencing (WGS) och whole-exome sequencing (WES) har visat att det genomiska landskapet när det gäller endokrinresistent avancerad bröstcancer är mycket komplext. En rad mutationer i östrogenreceptorn i såväl primärtumörer som metastaser kan bidra till att resistens utvecklas mot endokrin behandling[13], och en del av mutationerna anses uppstå som en följd av den hormonella terapin[14]. Även faktorer som östrogenkoncentration och hormonets bindning till receptorn anses ha betydelse[15].

I en nyligen publicerad studie[16] gensekvenserades 1 918 bröstcancrar, däribland 1 501 hormonreceptorpositiva tumörer, där forskarna hade detaljerad information om behandling och kliniskt förlopp. I 692 tumörer som utsatts för endokrin terapi identifierades ökat antal förändringar i gener som ingår i signalvägen MAPK (mitogen-activated protein kinase) samt i östrogenreceptorns transkriptions-maskineri. Aktiverande ERBB2-mutationer och NF1-mutationer som leder till förlust av funktionen var mer än dubbelt så vanliga i endokrinresistenta tumörer. Man fann även ökat antal förändringar i andra gener i MAPK-signalvägen (bland annat EGFR och KRAS) och i gener som reglerar östrogenreceptorns transkription (MYC, CTCF, FOXA1 och TBX3). Sammanlagt förekom dessa förändringar i 22 procent av tumörerna, och de hade klart samband med kortare tids respons och försämrad effekt av den följande hormonella terapin.

EPIGENETIK OCH KROMOSOMFÖRÄNDRINGAR

En annan färsk studie[17] fokuserade på betydelsen av epigenetiska faktorer. Forskarna analyserade det så kallade epigenomet i prover från 47 primära och metastaserande östrogenreceptorpositiva bröstcancrar. De identifierade centrala regulatoriska molekyler som var vanliga bland patienterna och fann att transkriptionsfaktorn YY1 hade en nyckelroll. Den var avgörande för östrogenreceptorns transkriptionsaktivitet som gynnar tumörtillväxt hos de flesta tumörer av luminal typ.

YY1 bidrog också till uttryck av gener som förmedlade resistens mot hormonell behandling. Forskarna kunde även konstatera att endokrin terapi selekterar fram kloner som är underrepresenterade vid diagnosen. Deras slutsats blev att epigenetiska mekanismer signifikant bidrar till den tumörheterogenitet som utvecklas när bröstcancerpatienter får systemisk behandling.

Per-Eystein Lønning sade att såväl mutationer, epigenetiska mekanismer som kromosomförändringar bidrar till resistensutveckling mot endokrin terapi.

Johan Lundin redovisade forskningsresultat som tyder på att artificiell intelligens, algoritmer baserade på djupinlärning, kommer att få stor betydelse för framtida diagnostik och prognosbedömning vid bland annat bröstcancer.

Per-Eysten Lønning påpekade att även andra mekanismer än mutationer och epigenetiska faktorer har betydelse. I en studie[18] visades att kromosomförändringar är vanliga i humana bröstcancrars genom. Flera typer av rearrangemang förekommer, men enligt forskarna är så kallade tandemduplikationer särskilt vanliga i vissa tumörtyper, vilket kan tyda på defekter i exempelvis DNA-reparationen.

ARTIFICIELL INTELLIGENS FÖR BILD- OCH VÄVNADSANALYSER

Johan Lundin, forskningsdirektör vid Institutet för molekylär medicin i Finland (FIMM), Helsingfors och professor vid Institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska Institutet, talade om hur artificiell intelligens (AI) kan användas

för vävnadsanalys, diagnostisering och prognosbedömning. Han inledde med att påminna om den revolution som bildbaserad AI redan har inneburit för vårt vardagsliv, exempelvis våra smartphones ansikts-igenkänning och indexering av foton. Med hjälp av så kallade neurala nätverk och djupinlärning kan AI-program numera med hög säkerhet känna igen objekt som kan se ut på många olika sätt men som tillhör samma kategori, exempelvis trappor, broar, katter och hundar.

År 2017 rapporterades att ett AI-program, AlphaGo, hade besegrat världsmästaren i spelet Go, som är mycket mer komplicerat än schack. Genom att lära sig drag från mänskliga experter och sedan spela ett mycket stort antal partier mot sig självt upptäckte programmet nya kreativa sätt att vinna på som inte någon människa tidigare gjort. Redan detta betraktades som ett stort AI-genombrott, men några månader senare publicerades en studie[19] där det nya AI-programmet AlphaGo Zero hade besegrat AlphaGo med 100–0! Det mest anmärkningsvärda var att algoritmen för den nya överlägsna ”mästaren” AlphaGo Zero hade utvecklats enbart genom ”självinlärning”, helt utan mänsklig vägledning eller data från partier som människor spelat. Och detta i ett spel där människans kreativitet och intuition tidigare ansågs vara avgörande.

Enligt Johan Lundin kommer artificiell intelligens att få stor betydelse för all diagnostik där experterna gör en visuell tolkning av en bild, exempelvis inom radiologi, oftalmologi, dermatologi och patologi. Han refererade en studie[20] där man låtit ett AI-program av typen CNN (deep convolutional neural network) ”titta på” cirka 130 000 preparatbilder som representerade ett stort antal hudförändringar och hudsjukdomar. Man testade sedan programmet förmåga att skilja keratinocytkarcinom från benign seborroisk keratos respektive malignt melanom från benigna naevi. Programmets prestation jämfördes med 21 erfarna dermatologers bedömning, och för båda uppgifterna visade det sig att AI-programmets resultat var likvärdiga med de mänskliga experternas.

Johan Lundin nämnde också att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i juli 2018 godkände det första automatiska AI-baserade systemet för medicinsk diagnostik[21]. AI-programmet får användas inom primärvården för att tolka fotografier av ögonbotten för att diagnostisera diabetesretinopati och makulaödem. Johan Lundin förutspådde att AI-baserad bildanalys kommer att användas inom allt fler medicinska områden, till en början framför allt som ett komplement till patologernas visuella bedömningar. Några fördelar med automatiserad vävnadsanalys är att den blir mindre subjektiv, mer standardiserad och kvantitativ samt att den kan granska betydligt större delar av exempelvis en tumör. Han trodde inte att patologer kommer att ersättas, men de patologer som vägrar att använda AI kommer att få svårigheter i framtiden…

TRÄFFSÄKER PROGNOSTISERING AV BRÖSTCANCER MED AI?

Johan Lundins forskargrupp har bland annat utarbetat djupinlärnings-algoritmer för vävnadsanalyser i syfte att förutsäga prognosen vid colorektal cancer. I deras nyligen publicerade studie[22] testades systemet på prover från 420 patienter med colorektal cancer där data från det kliniska förloppet fanns tillgängliga. Det AI-baserade systemets klassificering av låg- respektive högrisk-patienter visade sig vara bättre än patologernas bedömning. Enligt forskarna tyder resultaten på att AI-djupinlärnings-tekniker kan extrahera mer prognostisk information från vävnadsprover från colorektal cancer än vad en erfaren mänsklig expert kan.

Forskargruppen arbetar även med AI-baserad prognostisering vid bröstcancer, och Johan Lundin presenterade några data som ännu inte publicerats. Ett djupinlärningssystem fick analysera ett litet vävnadsprov från tumörer och utifrån detta göra en prognostisk bedömning som jämfördes med ”facit”, det vill säga verkliga data om det kliniska förloppet för patienterna. AI-systemet kunde med hög säkerhet förutsäga både den sjukdomsfria överlevnaden (DSS) och den totala överlevnaden (OS) vid låg- respektive högrisk-bröstcancer. Det kunde också bedöma risken i olika subgrupper, exempelvis hos kvinnor med tumörer av grad 1, grad 2 eller grad 3 eller tumörer som var östrogenpositiva respektive östrogennegativa eller HER2-positiva respektive HER2-negativa.

Johan Lundin uttryckte själv viss förvåning över att djupinlärnings-systemet så bra kunde förutsäga prognosen bara genom att ”titta på” tumörvävnaden; han sade att man inte riktigt vet vad det är som systemet lär sig; det är lite av en ”black box”. Men uppenbarligen har AI-algoritmen (liksom AlphaGo Zero) förmåga att hitta nya vinnande strategier, i detta fall att upptäcka prognostiska kännetecken i bröstcancerproverna. Han betonade dock att algoritmens prestationer är helt beroende av att man kan ”mata” den med stora mängder aktuell klinisk information av hög kvalitet så att den ständigt kan träna upp sin förmåga. Johan Lundin summerade att framstegen inom djupinlärning har lett till AI-baserade metoder för vävnadsanalyser som har stor potential att förbättra diagnostik och prognostik vid cancer, vilket bland annat kan bidra till en mer individualiserad behandling av patienterna.

HUR SKA ALLA FÅ TILLGÅNG TILL DE NYA LÄKEMEDLEN?

Jonas Bergh, professor vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, talade om hur nya forskningsrön och effektiva behandlingsmetoder på bästa sätt kan implementeras i sjukvården. Han inledde med två frågor: ”Hur kan man identifiera de bästa läkemedlen för varje enskild patient?” och ”Hur ska alla patienter få tillgång till de bästa läkemedlen?”

Jonas Bergh gav några exempel på hur viktiga rön inom preklinisk forskning har lett till stora förbättringar för många cancerpatienter. Mest aktuellt är 2018 års Nobelpris i medicin, som tilldelades James Allison och Tasuku Honjo för deras upptäcker som ledde fram till immunterapeutiska läkemedel som har inneburit ett genombrott och förlängt överlevnaden för framför allt patienter med metastaserande malignt melanom. Resultaten från en fas 3-studie[23] av totalt 945 patienter med avancerat malignt melanom visade att

den totala överlevnaden (OS) efter 36 månaders behandling var 58 procent för de som fått en kombination av både PD1-hämmaren nivolumab och CTLA4-hämmaren ipilimumab. För de som hade behandlats enbart med nivolumab var treårsöverlevnaden 52 procent, och för de som fått bara ipilimumab 34 procent. Resultaten var ännu bättre i den subgrupp som hade BRAF-mutationer; bland dessa patienter var OS efter 36 månader 68 procent för de som hade behandlats med både nivolumab och ipilimumab.

Försäljningen av dessa läkemedel varierar stort mellan olika sjukvårdsregioner i Sverige, och Jonas Bergh visade statistik som tyder på att dödligheten i malignt melanom är lägst där användningen är högst. Det spelar alltså roll om patienter får eller inte får tillgång till nya effektiva läkemedel (som i detta fall dessutom har Nobelprisbelönats).

Jonas Bergh nämnde också att PD1-hämmaren pembrolizumab i en fas 3-studie[24] visat lovande resultat vid neoadjuvant behandling av invasiv bröstcancer. Pembrolizumab gavs som tillägg till standardbehandling med paklitaxel, och effekten var särskilt god vid trippelnegativ bröstcancer: hela 60 procent uppnådde patologisk komplett respons (pCR) jämfört med 20 procent för de som enbart fick paklitaxel. Motsvarande siffror för kvinnor med hormonreceptorpositiv men HER2-negativ invasiv bröstcancer var 34 respektive 13 procent.

ANTI-HER2-BEHANDLING OCH CDK4/6-HÄMMARE

Jonas Bergh sammanfattade de stora framgångar som under de senaste årtiondena har skett i behandlingen av metastaserande HER2-positiv bröstcancer, tack vare läkemedel som trastazumab, lapatinib, pertuzumab och trastazumab-emtasin. Han refererade en metaanalys[25] av 36 studier med sammanlagt 5 768 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som fått neoadjuvant behandling. Patologisk komplett respons var starkt associerad med förlängd överlevnad, och pCR är numera en etablerad så kallad surrogatmarkör för exempelvis händelsefri överlevnad (EFS, event-free survival).

Även här presenterade Jonas Bergh statistik över hur försäljningen av anti-HER2-läkemedel varierar mellan olika regioner i Sverige och att hög användning av läkemedlen är associerad med lägre dödlighet i bröstcancer. Han pekade också på regionala skillnader i förskrivningen av CDK4/6-hämmaren palbociclib och konstaterade att användningen av CDK4/6-hämmare är 4–5 gånger större i Norge och Danmark än i Sverige.

Enligt Jonas Bergh har det länge varit så att det i vissa regioner i Sverige dröjer lång tid innan man tar till sig medicinska innovationer och börjar använda nya effektiva läkemedel. Så var exempelvis fallet med anti-östrogenet tamoxifen på 1980-talet, och senare var det på vissa håll trögt innan den adjuvanta behandlingen av bröstcancer slog igenom. Han ansåg att detta delvis beror på att vi i vårt land har en tradition av lite överdriven försiktighet och skepticism mot nya läkemedel.

Men mer betydelsefullt är hur vår sjukvård är organiserad. Enligt Jonas Bergh hamnar Socialstyrelsens vårdprogram och riktlinjer om vad som är den bästa behandlingen i konflikt med landstingens och de lokala politikernas strävan att begränsa kostnaderna för att hålla sina budgetar. Och kostnaderna för nya läkemedel är ett stort problem. Han påpekade att Sverige, Tyskland och Österrike är de länder som betalar de högsta priserna för läkemedel i Europa och nämnde att sjukvården i vissa länder bara betalar cirka hälften av det pris som läkemedelsföretagen begär. Jonas Bergh efterlyste bättre samarbete med övriga Europa och åtgärder som leder till att alla patienter kan få tillgång till moderna läkemedel och bästa möjliga behandling.

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för ”Precision medicine today and in ten years time, with focus on breast cancer” utformades av Ana Bosch och Jonas Bergh, och seminariet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.

REFERENSER:

1. Pan H et al. N Engl J Med 2017; 377:1836-46

2. Esserman LJ, Lindström L et al. JAMA Oncol 2017, Nov 1, 3(11):1503-1510

3. Lindström L, Bergh J et al. Journal of Clinical Oncology 2012; 30(21):2601-8

4. Lindström L et al. Journal National Cancer Institutet 2018; 110(7): 726-33

5. Pereira B, et al. Nat Com June 2016; 7: 11479

6. Yates LR, Lœnning PE et al, Cancer Cell 2017; 32(2): 169-84

7. Ullah I et al. J Clin Invest 2018: 128(4): 1355-70

8. Prat A et al. Breast 2015; Suppl 2:S26-35

9. Cejalvo J et al. Cancer Treatment Rev 2018; 67: 63-70

10. Prat A et al. Clin Cancer Res 2016; 22(3): 560-6

11. Prat A et al. JAMA Oncology 2016; 2(10): 1287-94

12. Cejalvo J et al. Cancer Treat Rev 2018; 67:63-70

13. Segal CV et al. Clin Cancer Res 2014; 20(7): 1724-6

14. Yates LR et al. Cancer Cell 2017; 32(2): 169-84

15. Loenning PE et al. Clin Cancer Res 2011; 17: 4948-58

16. Razavi P et al. Cancer Cell 2018; 34(3): 427-38

17. Patten DK et al. Nature Med 2018; 24(9): 1469-80

18. Stephens PJ et al. Nature 2009; 462: 1005-10

19. Silver D et al. Nature 2017; 550(7676): 354-9

20. Esteva A et al. Nature 2017; 542: 115-8

21. Abràmoff MD et al. npj Digital Medicine 2018; 1: 39

22. Bychkov D et al. Scientific Reports 2018; 8(1): 3395

23. Wolchok JD et al. N Engl J Med 2017; 377(14): 1345-56

24. Nanda R et al. Journal of Clinical Oncology 2017; 35.15, suppl 506

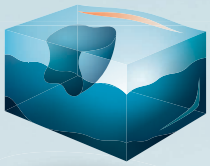
25. Broglio KR et al. JAMA Oncol 2016; 2(6): 751-60

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

NY INDIKATION

NT-RÅDET REKOMMENDERAR

adjuvant behandling av malignt melanom



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

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

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **OPDIVO®** (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** Intravenös infusion. *OPDIVO som monoterapi:* 3 mg/kg eller 240 mg nivolumab varannan eller 480 mg var fjärde vecka beroende på indikation. *OPDIVO i kombination med ipilimumab:* 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab ges var tredje vecka de första 4 doserna. Därefter ges nivolumab 240 mg varannan eller 480 mg var fjärde vecka. **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
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- 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 brentuximab vedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling

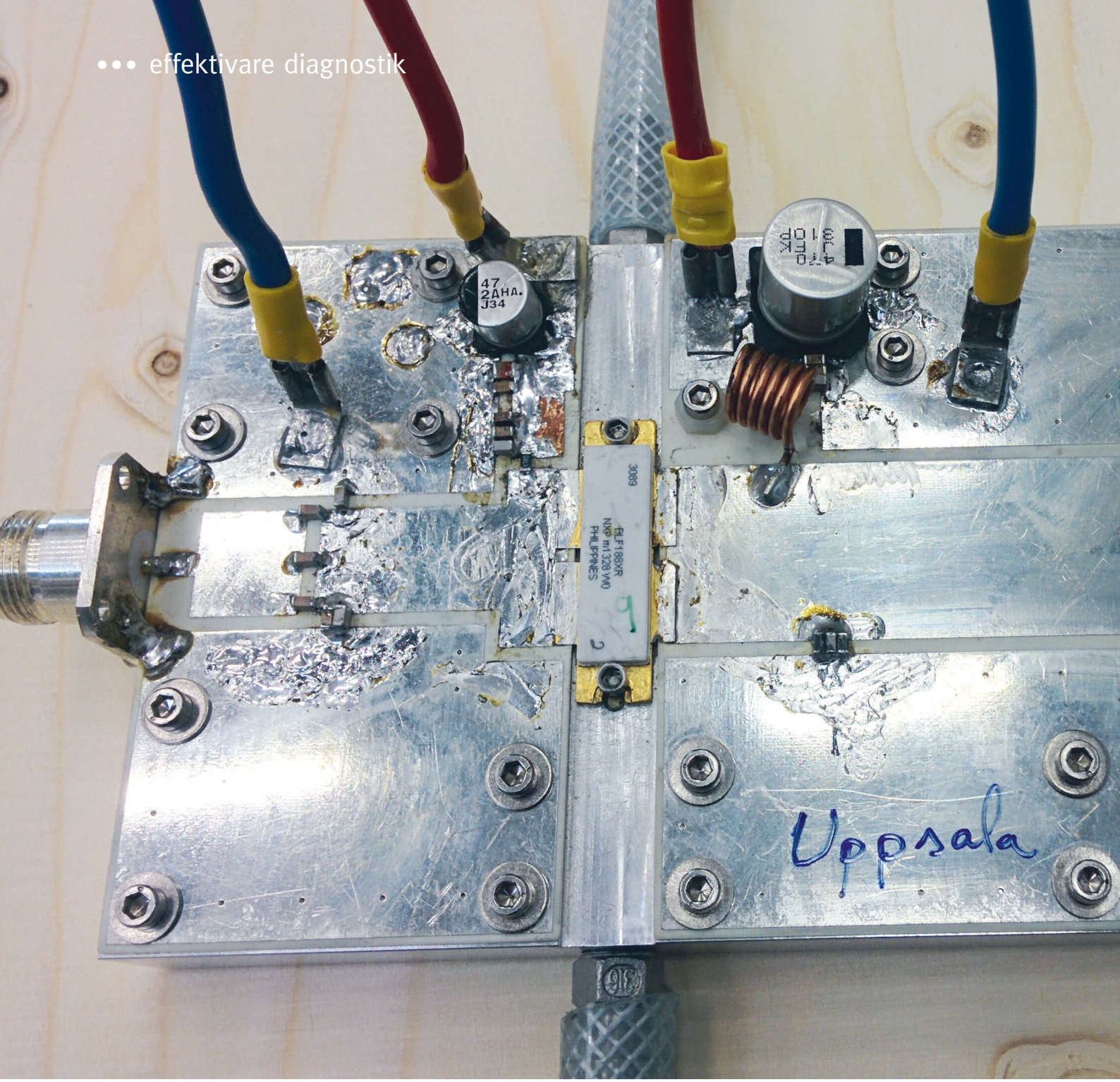
Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med 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 skivepitelial huvud- och halscancer:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av nivolumab före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 20 sep 2018.

Bristol-Myers Squibb AB,
Tel. 08-704 71 00
www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se NOV 2018 7356SE1807287

OPDIVO® (nivolumab)



Förbättrad förstärkarteknik ska

I EU-projektet ENEFRF, som står för energieffektiv diagnostik för Positron Emission Tomography (PET), arbetar forskare vid Ångströmlaboratoriet med att förbättra radiofrekvensförstärkare som används i partikelacceleratorer för bland annat PET-scanning. Här skriver **Dragos Dancila**, docent i teknisk fysik vid Uppsala universitet, om planen att utveckla radiofrekvensförstärkare för nya cyklotroner i samarbete med GE Healthcare i Uppsala. Partikelacceleratorer som cyklotroner används för att producera radioisotoper. Dessa tas sedan i bruk inom positronemissionstomografi, PET, för att spåra och kartlägga tumörer hos patienter.

10 kW radiofrekvensförstärkare, demo i FREIA.

ge effektivare cancerdiagnostik

I PET-scanning används en cyclotron som är en partikelaccelerator för att producera radioisotop-preparat, så kallade radioaktiva markörer. Dessa används för framtagning av tredimensionella bilder av exempelvis ämnesomsättningen i hjärnan, men även bilder på hur olika preparat, till exempel signalsubstanser, rör sig i kroppen för att spåra och identifiera tumörer hos patienter.

Vi ser en drastisk ökning av antalet undersökningar med PET-scanning och därmed högre kostnader för samhället. Med uppgraderad teknik kan kostnaderna för underhåll och

drift hållas på en lägre nivå. Cancerdiagnostik med PET blir effektivare, mer tillgänglig och även operativa kostnader kommer att minska. En bakgrund till projektet är att vi skulle kunna erbjuda PET-scanning på flera sjukhus, som av ekonomiska eller tekniska skäl i dagens läge inte har råd att förvärva och behålla en sådan dyr teknik. Ett sätt att hantera detta problem är därför att utveckla nästa generations RF-effektförstärkare, vilket minskar både kostnaden för infrastruktur och drift.

AVANCERAD TEKNIK FRÅN UPPSALA

Uppsala universitet har en lång tradition av att utveckla avancerad teknik för medicinska ändamål. Det var i Uppsala för 61 år sedan som en tumör för första gången behandlades med protonstrålning. Det skedde vid dåvarande Gustaf Werner-institutet för kärnkemi, GWI, dagens Svedberglaboratorium, TSL.

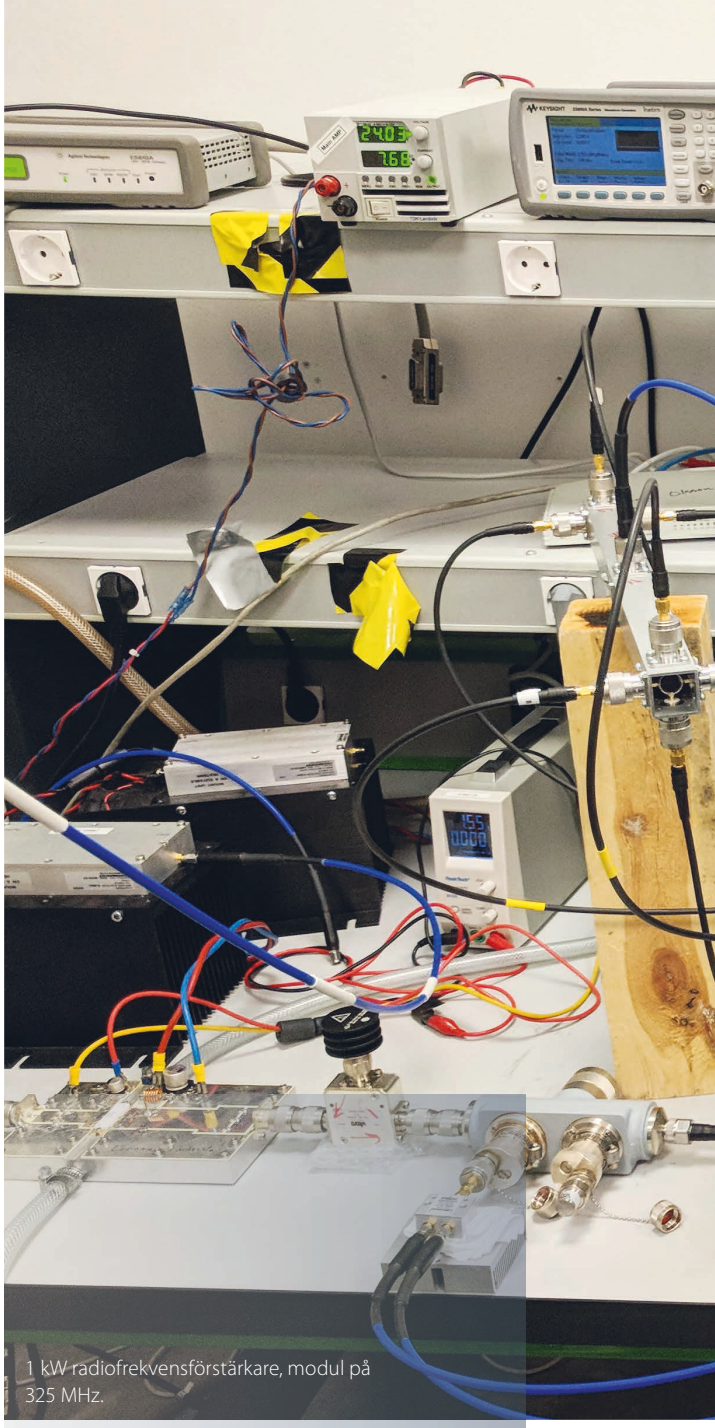
Undertecknad, Dragos Dancila, docent i teknisk fysik med inriktning mot mikrovågsteknik vid divisionen Solid State Electronics och FREIA-laboratoriet, är projektledare för Eurostars-projektet ENEFRF. Planen är att utveckla radiofrekvensförstärkare för nya cyklotroner i samarbete med GE Healthcare, Comheat AB i Uppsala och Ampegon AG i Schweiz.

Min forskning är inriktad på att ge svar på frågorna om ökad kraft i SSPA-baserade källor med hög effekt. Målet är att utveckla nästa generation av radiofrekvens-effektförstärkare, solid state power amplifier (SSPA), som presenterar högre effekt, högre effektivitet och det viktigaste ur vetenskaplig synpunkt – att göra tekniken tillgänglig för stora vetenskapliga projekt och avancerad grundforskning. SSPA är en viktig del av radiofrekvenssystem för olika applikationer, inklusive trådlös kommunikation, inom ett brett sortiment av industriell uppvärmning, torkning och bland annat när det gäller partikelacceleratorer som en cyclotron.

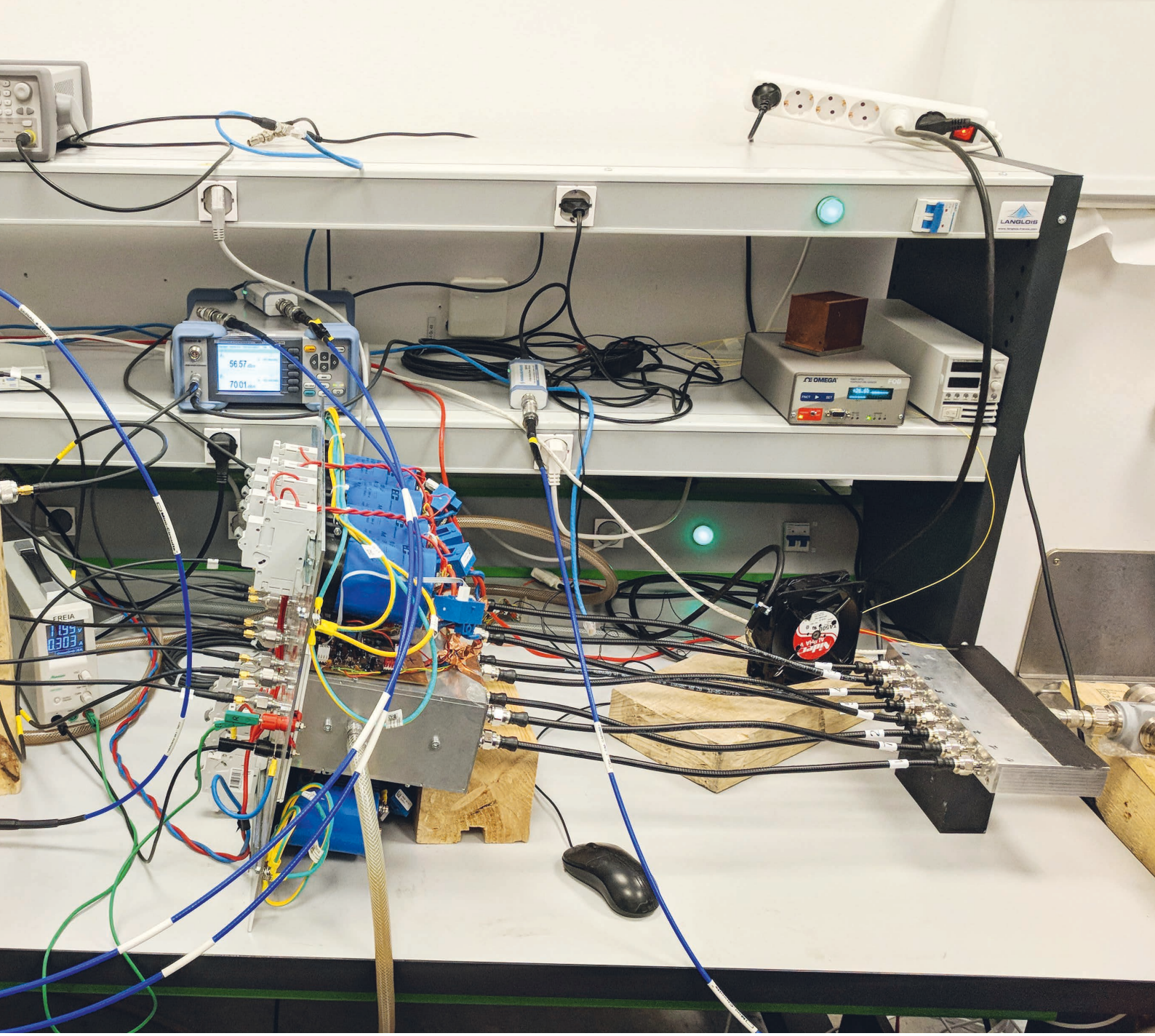
MODULER MÅSTE KOMBINERAS

För närvarande, beroende på frekvensområdet, producerar en SSPA-modul från hundratals watt upp till något över en kilowatt, som är lika med effekten av en mikrovågsugn. Detta innebär att hundratals eller tusentals SSPA-moduler måste kombineras för att producera den RF-kraft som krävs för att driva partikelaccelerator-applikationer.

Den ständiga förbättringen av transistorer möjliggör en ersättning av högvaktsvakuumrör i frekvensområdet 100 till 2 000 MHz. För närvarande används en föråldrad teknologi baserad på vakuumrör som ger relativt dålig effektivitet (cirka 40–50 procent). De viktigaste drivkrafterna för antagandet av solid state-teknik är att det inte kräver högspänningsaggregat (16 000 V) som annars krävs för rörteknik. Det bygger också på ett modulärt tillvägagångssätt. Ett visst antal transistorer måste kombineras för att nå motsvarande effektnivåer, vilket möjliggör en högre grad av pålitlighet genom att implementera redundans och är också effektivare. Sammantaget ger hög effekt transistorer som RF-strömkällor nya perspektiv – förbättrad driftsäkerhet, livslängd och högre effektivitet. Sammanfattningsvis visar SSPA-baserade källor en extrem modularitet, enkelt under-



1 kW radiofrekvensförstärkare, modul på 325 MHz.



håll, redundant design, frånvaro av högspänningsaggregat, ingen uppvärmningstid och enkla startprocedurer. Dessutom är SSPA mycket effektivare, en vanlig effektförbrukning per modul är cirka 70 procent.

TILLFÖRLITLIGHETEN FÖRBÄTTRAS

Därför är utvecklingen av högeffekt-RF-förstärkare av yttersta vikt för användningen av acceleratorteknik. Dessutom har kombinationen av ett visst antal SSPA-moduler fördelen att tillåta implementering av redundans och därför förväntas den totala tillförlitligheten förbättras. För acceleratorapplikationer på flera hundra kilowatt, speciellt för medelstora projekt, har transistor-förstärkare emellertid redan blivit attraktivare, ur teknisk synvinkel. Därför behöver nya högkapacitetsbaserade SSPA-källor, som implementerar den senaste transistortekniken och högeffektsstrategierna, undersökas ytterligare.

ENEFRF-projektet[1] var högt rankat på europeisk nivå med en total budget på cirka 20 MSEK. Forskningen syftar till utvecklingen av ny halvledarteknik, som leds av Comheat; bättre och mer robusta RF-effektförstärkare som leds av mikrovågsugruppen vid FREIA och industrialiseringen av nästa generationens RF-strömkällor för cyklotroner som används vid radioisotopproduktion, och som drivs av Ampegon med slutanvändaren GE Healthcare. Det finns en tydlig väg för att generera värde på alla nivåer av innovation inom projektet. Andra tillämpningar kan stämma överens med resultatet av detta projekt, till exempel användning av RF-effektförstärkare för materialbehandling, 3D-metalltryck och mikrovågsförstärkt kemi.

1. https://www.eurostars-eureka.eu/project/id/11654

DRAGOS DANCILA, DOCENT I TEKNISK FYSIK, INSTITUTIONEN FÖR TEKNIKVETENSKAPER, FASTA TILLSTÅNDETS ELEKTRONIK OCH FREIA LABORATORIET, UPPSALA UNIVERSITET, DRAGOS.DANCILA@ANGSTROM.UU.SE

Minskad recidivrisk efter modern

Recidivrisken i Sverige är mindre än de risker som presenteras i vårdprogrammet. Den absoluta vinsten av cytostatika är således mindre och stora patientgrupper behöver sannolikt mindre intensiv – eller ingen – cytostatika efter radikal operation för koloncancer. Det skriver ST-läkaren i kirurgi vid Gävle sjukhus, **Erik Osterman**, i en sammanfattning av en studie[1] som genomfördes då dagens vårdprogram saknar aktuella siffror för recidivrisken efter kirurgi.

KOLONCANCERKIRURGI

Risken för recidiv efter kirurgi för koloncancer har minskat de senaste decennierna tack vare bland annat introduktionen av adjuvant behandling samt förbättrade protokoll för denna.[2–4] Även den kirurgiska tekniken har förbättrats och förändrats, till exempel har introduktionen av mesokolisk excision och centrala kärlligatur medfört bättre onkologiska resultat samt mer precis diagnostik då ett bättre preparat når patologen.[5] Kvalitetssäkringsprogram och bättre pre- och postoperativ vård har också bidragit till den minskade risken.[6,7]

Den relativa nyttan av adjuvant behandling kvarstår, men den sjunkande recidivrisken medför att den absoluta nyttan minskar. För att kunna avgöra vilka patienter som gagnas av adjuvant behandling behöver alltså recidivrisken fortlöpande undersökas. Svenska och internationella behandlingsriktlinjer baserar sig vanligen på äldre studier där patienterna inkluderats i början av 2000-talet då recidivrisken var högre.[4,8,9] I det svenska vårdprogrammet anges recidivrisken i stadium II vara mellan 10 och 30 procent och i stadium III 35 – 70 procent, men siffrorna är osäkra.[9] En indelning baserad på riskfaktorer görs inom varje stadium för att försöka stratifiera ytterligare, dessa presenteras i tabell 1.

Syftet med studien var således att bidra med en uppdaterad bild av recidivrisken efter radikal operation för koloncancer. Som utfall valdes femårsrisken för recidiv i stadium I-III baserat på TNM och de riskfaktorer för recidiv som presenteras i de svenska behandlingsriktlinjerna. Sekundärt syfte var att validera de riskfaktorer som används kliniskt, men som inte nödvändigtvis ingår i riktlinjerna.

Riskfaktorer för recidiv
Akut kirurgi
pT4
pN2
<12 undersökta lymfkörtlar
Lågt diffrentierad cancer
Kärl eller perineural invasion
MSI (saknas i registret)
CEA (saknas i registret)

Tabell 1: Riskfaktorer för recidiv

”Den relativa nyttan av adjuvant behandling kvarstår, men den sjunkande recidivrisken medför att den absoluta nyttan minskar. För att kunna avgöra vilka patienter som gagnas av adjuvant behandling behöver alltså recidivrisken fortlöpande undersökas.”

METOD SOM VALDES

Studien godkändes av Uppsala universitets etikkommitté, dnr 2013/093/1 samt registergruppen för Svenska Kolorektalcancerregistret från vilket patientmaterialet kom.

Alla patienter diagnostiserade med koloncancer i stadium I-III mellan 2007 och 2012 inkluderades (16 659 patienter). Av dessa hade 14 325 patienter opererats radikalt utan neoadjuvant terapi och överlevt 30 dagar efter kirurgin, dessa patienter analyserades vidare.

Data klassificerades och beräknades enligt registrets variabelbeskrivning. Som utfall valdes överlevnad (total), recidiv (lokalt eller fjärr) samt tid till recidiv från operation (TTR).

Patienterna delades in baserat på stadium och antalet riskfaktorer (0, 1 och 2 eller flera). Femårsrisken för recidiv beräknades för varje grupp och ytterligare gruppering gjordes baserat på om patienterna fått cytostatika eller ej. Ojusterad och justerade Cox-regressioner beräknades för att ge hasardkvoter för potentiella riskfaktorer med recidiv och överlevnad som utfall. Data analyserades i SPSS Statistics version 24.0 (IBM Corp), korrelationer där $p < 0{,}05$ bedömdes som statistiskt signifikanta.

		Alla					
				Utan adjuvant		Med adjuvant	
Stadie	**RF a**	**N**	**5å RR**	**N**	**5å RR**	**N**	**5å RR**
I	**0**	1342	5%	1330	5%	12	38%
	1	891	5%	874	5%	17	19%
	≥2	118	5%	109	6%	9	0%
II	**0**	2862	9%	2743	9%	119	13%
	1	2147	11%	1836	11%	311	13%
	≥2	1146	22%	835	22%	311	23%
III	**0**	1075	17%	410	22%	665	14%
	1	1574	26%	627	29%	947	24%
	≥2	2563	44%	987	45%	1576	44%
Stadie II (pN0)							
pT3	**0**	2862	9%	2743	9%	119	13%
	1	1834	11%	1641	10%	193	12%
	≥2	637	19%	533	19%	104	15%
pT4	**0**	313	16%	195	15%	118	16%
	1	302	24%	190	24%	112	25%
	≥2	207	31%	112	31%	95	32%
Stadie III (pN1)							
pT1-3	**0**	1075	17%	410	22%	665	14%
	1	1020	22%	456	24%	564	21%
	≥2	557	27%	282	31%	275	24%
pT4	**0**	172	31%	65	35%	107	28%
	1	236	34%	101	36%	135	33%
	≥2	254	49%	103	52%	151	47%
Stadie III (pN2)							
pT1-3	**0**	382	34%	106	44%	276	30%
	1	466	38%	156	44%	310	35%
	≥2	495	55%	171	59%	324	54%
pT4	**0**	63	50%	15	52%	48	50%
	1	166	46%	42	41%	124	47%
	≥2	326	64%	117	58%	209	66%

Tabell 2: 5 års recidivrisk (RR) uppdelat på stadium och riskfaktorer. Riskfaktorer för recidiv enl. tabell 1. RF = Riskfaktor(-er). 5å RR = 5 års recidivrisk

SÅ BLEV RESULTATET

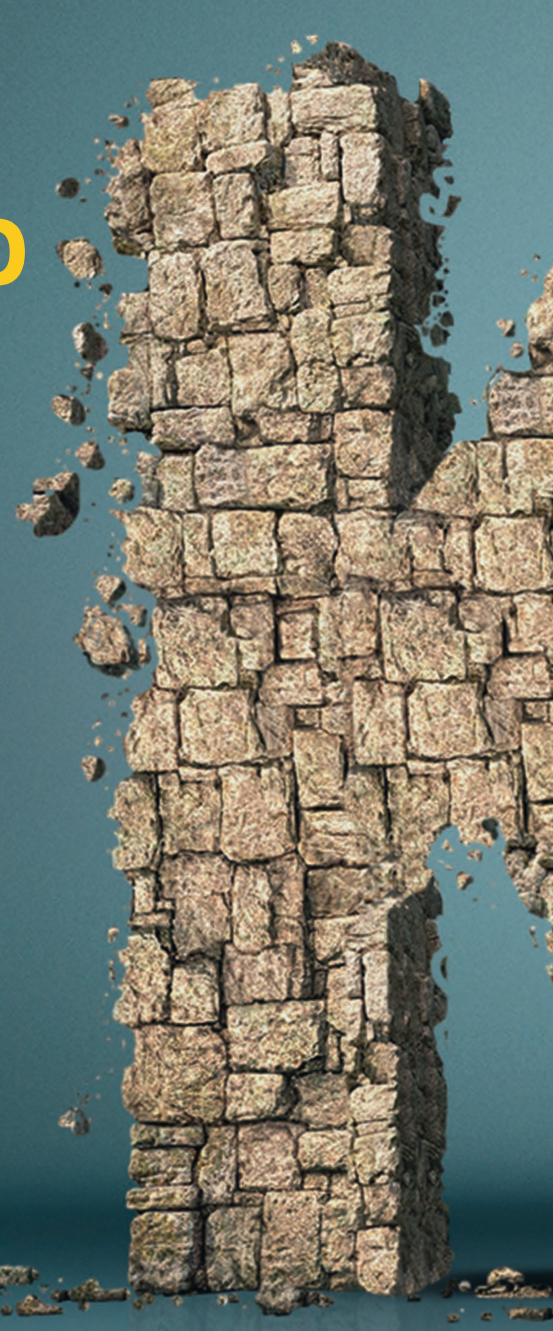
Kohortens medelålder var 74 år och medianuppföljningen var 77 månader för patienter utan recidiv eller död. Recidiv sågs hos 16 procent av patienterna och lokala recidiv sågs hos fyra procent av patienterna.

Recidivrisken inom fem år var 5 procent i stadium I, 12 procent i stadium II och 33 procent i stadium III, men inom stadierna fanns en stor heterogenitet. Risken för återfall presenteras i tabell 2 uppdelad efter stadium, antal riskfaktorer och om adjuvant behandling givits eller ej. I tabell 2 presenteras också hur många patienter som ingick i varje grupp. I stadium II där T3-subklassificering kunde ske var recidivrisken 9 procent bland de med T3ab mot 12 procent hos de med T3cd. Ingen skillnad i recidivfrekvens sågs i stadium II om patienterna fick cytostatika, däremot fanns en skillnad i stadium III.

I Cox-regressionen korrelerade följande faktorer med ökad recidivrisk: manligt kön, akut kirurgi, perifer kärlligatur, hög pT- och pN-klassifikation, kärl- och perineural invasion samt postoperativa komplikationer. Patienter med tumör på höger sida hade lägre recidivrisk i stadium II men ej i stadium III. Adjuvant behandling korrelerade med en minskad recidivrisk. Justerade hasardkvoter presenteras i tabell 3.

Utöver alla de ovan nämnda riskfaktorerna för recidiv korrelerade även lågt antal undersökta körtlar, fler positiva körtlar, hög ålder, lågt BMI och hög ASA-klass med mortalitet i justerade Cox-regressioner. Bättre överlevnad sågs hos patienter där man utrett tumörutbredning före operation, där den longitudinella resektionsmarginalen var mellan 50 och 90 mm och som fick adjuvant cytostatika.

VENCLYXTO® – NY UTÖKAD INDIKATION GODKÄND FÖR BEHANDLING AV KLL



Den nya indikationen för VENCLYXTO:

VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

VENCLYXTO är sedan tidigare indicerat och subventionerat för behandling i monoterapi av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling ska ingå i läkemedelsförmånen.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 13 december 2018. För fullständig information se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras endast som monoterapi för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling ska ingå i läkemedelsförmånen.

SE-VNCCLL-190001 v1.0

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

		TTR	95% CI		
		HK a	Nedre	Övre	p
Kön	**Man**	1,0	(Ref)		
	Kvinna	0,9	0,8	0,9	0,000
Operationstyp	**Elektiv**	1,0	(Ref)		
	Akut	1,6	1,5	1,8	0,000
Ligatur	**Central ligatur**	1,0	(Ref)		
	Perifer ligatur	1,1	1,0	1,2	0,023
	Polypektomerade b	0,2	0,0	1,2	0,072
	Saknas data	1,3	1,1	1,5	0,001
pT	**pT1**	1,0	(Ref)		
	pT2	1,6	1,1	2,3	0,011
	pT3ab	2,3	1,6	3,2	0,000
	pT3cd	3,3	2,4	4,7	0,000
	pT3 okänt subklass	2,7	1,9	3,8	0,000
	pT4a	5,0	3,5	7,2	0,000
	pT4b	4,3	2,8	6,4	0,000
	pT4 okänt subklass	4,8	3,4	6,7	0,000
	Saknas data	4,7	2,0	11,2	0,000
pN0	**pN0**	1,0	(Ref)		
	pN1	2,1	1,9	2,4	0,000
	pN2a	3,4	2,9	3,9	0,000
	pN2b	4,3	3,5	5,2	0,000
	Saknas data	1,5	0,8	2,7	0,249
Kärlinvasion	**Nej**	1,0	(Ref)		
	Ja	1,5	1,3	1,6	0,000
	Saknas data	1,2	1,1	1,5	0,006
Perineural invasion	**Nej**	1,0	(Ref)		
	Ja	1,3	1,2	1,5	0,000
	Saknas data	1,0	0,9	1,2	0,856
Antal körtlar	**Varje positiv**	1,0	1,0	1,0	0,004
Komplikationer	**Nej**	1,0	(Ref)		
	Ja	1,1	1,0	1,2	0,021
Adjuvant behandling	**Nej**	1,0	(Ref)		
	Ja	0,8	0,7	0,9	0,000

Tabell 3:Justerade hasardkvoter för återfall. Justerat för om preterapeutiskt stadieindelade, resektionsmarginal och differentieringsgrad.

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Recidivrisken i detta ”moderna” material är lägre jämfört med den som presenteras i vårdprogrammet, men den indelning efter TN-stadium och riskfaktorer som görs i vårdprogrammet ter sig rimlig.[9] Effekten av cytostatika ses i stadium III men ej i stadium II men studien är inte designad för att utvärdera detta.

I stadium II hade 77 procent av patienterna en recidivrisk kring 10 procent utan adjuvant behandling, medan resterande patienter i stadium II hade en recidivrisk kring 20 – 25 procent. Den relativa vinsten med adjuvant fluoropyrimidinbehandling (oralt eller intravenöst) beräknas till cirka 20 procent i studier, antalet recidiv minskar ytterligare med cirka 20 procent med tillägg av oxaliplatin. Totalt ger detta en relativ vinst på cirka 36 procent.

Används dessa relativa vinster i den aktuella kohorten kan den absoluta vinsten beräknas. Hos patienterna i stadium II med låg recidivrisk förhindras cirka två återfall per 100 behandlade med fluoropyrimidin, ytterligare ett återfall förhindras med tillägg av oxaliplatin.[10,11] Dessa vinster anses av de flesta vara för små för att motivera adjuvant cytostatika. Det dubbla antalet återfall förhindras bland de med högre risk och hos patienter i stadium III med låg risk. Det är dock svårt att skatta den äkta vinsten i stadium III då cytostatika användes frekvent. För många (44 procent) var risken dock i nivå med den för högriskstadium II. I dessa patientgrupper kan vinsten med oxaliplatin ifrågasättas mot risken för allvarliga komplikationer.

Utöver de kända riskfaktorerna var centrala ligatur och postoperativa komplikationer korrelerade med recidivrisken vilket talar för vikten av bra och säker kirurgi. Substadieindelning av T3 visade en skillnad i recidivrisk där T3cd var mer likt T4 än T3ab vilket talar för att den viktiga T-stadieindelningen kanske går mitt i T3. Detta diskuteras sällan, och i registret är det inte indelat i de fyra möjliga T3-substadierna.

Analyserna av överlevnad visar tydligt vikten av att ta hänsyn till patientens komorbiditet då detta och ålder var de starkast korrelerande faktorerna med överlevnad, före alla tumör- och recidivrelaterade faktorer.

Det Svenska kolorektalcancerregistret täcker 99 procent av alla kolorektalcancerpatienter i Sverige och möjliggör ett populationsbaserat estimat för recidivrisken.[12] Tyvärr innehåller det inte data om alla riskfaktorer som identifierats och används i klinisk vardag. Det är inte heller rimligt att hela tiden lägga till variabler och utöka datainsamlingen då täckningen och uppföljningen är minst lika viktigt vilket kan bli lidande av att registreringen blir mer komplicerad. Sista diagnosår i studien var 2012 och uppföljningen minst fem år, sannolikt är prognosen till och med bättre för patienter som diagnostiseras idag. Realtidsdata gällande recidivrisk och överlevnad kommer vi tyvärr aldrig ha då minst tre års uppföljning krävs för att ge en sanningsenlig bild.[13] Mindre kohorter där CEA, RAS, BRAF, MMR-protein och andra potentiella prognostiska faktorer registreras kommer således fortsatt att ha en roll. Studier med kortare adjuvant behandlingstid är pågående och de första resultaten är publicerade från dessa. I lågriskgrupperna kan detta tänkas vara ett alternativ.[14,15]

Recidivrisken i Sverige är mindre än de risker som presenteras i vårdprogrammet. Den absoluta vinsten av cytostatika är således mindre och stora patientgrupper behöver sannolikt mindre intensiv – eller ingen – cytostatika efter radikal operation för koloncancer.

”Recidivrisken i Sverige är mindre än de risker som presenteras i vårdprogrammet.”

REFERENSER

1. Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. Dis Colon Rectum 2018;61:1016–25. doi:10.1097/DCR.0000000000001158.

2. Birgisson H, Talbäck M, Gunnarsson U, Påhlman L, Glimelius B. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2005;31:845–53. doi:10.1016/j.ejso.2005.05.002.

3. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. Acta Oncol Stockh Swed 2013;52:919–32. doi:10.3109/0284186X.2013.764008.

4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24:vi64–72. doi:10.1093/annonc/mdt354.

5. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. Colorectal Dis 2009;11:354–64. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.

6. Iversen LH, Green A, Ingeholm P, Østerlind K, Gögenur I. Improved survival of colorectal cancer in Denmark during 2001–2012 – The efforts of several national initiatives. Acta Oncol 2016;55:10–23. doi:10.3109/0284186X.2015.1131331.

7. Liu VX, Rosas E, Hwang J, Cain E, Foss-Durant A, Clopp M, et al. Enhanced Recovery After Surgery Program Implementation in 2 Surgical Populations in an Integrated Health Care Delivery System. JAMA Surg 2017:e171032. doi:10.1001/jamasurg.2017.1032.

8. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:359–69. doi:10.6004/jnccn.2018.0021.

9. Vårdprogram n.d. http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm/vardprogram/ (accessed June 16, 2016).

10. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD005390. doi:10.1002/14651858.CD005390.pub2.

11. Påhlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, Sugihara K, Quirke P, Glimelius B. Should the Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Be Re-Evaluated? J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34:1297–9. doi:10.1200/JCO.2015.65.3048.

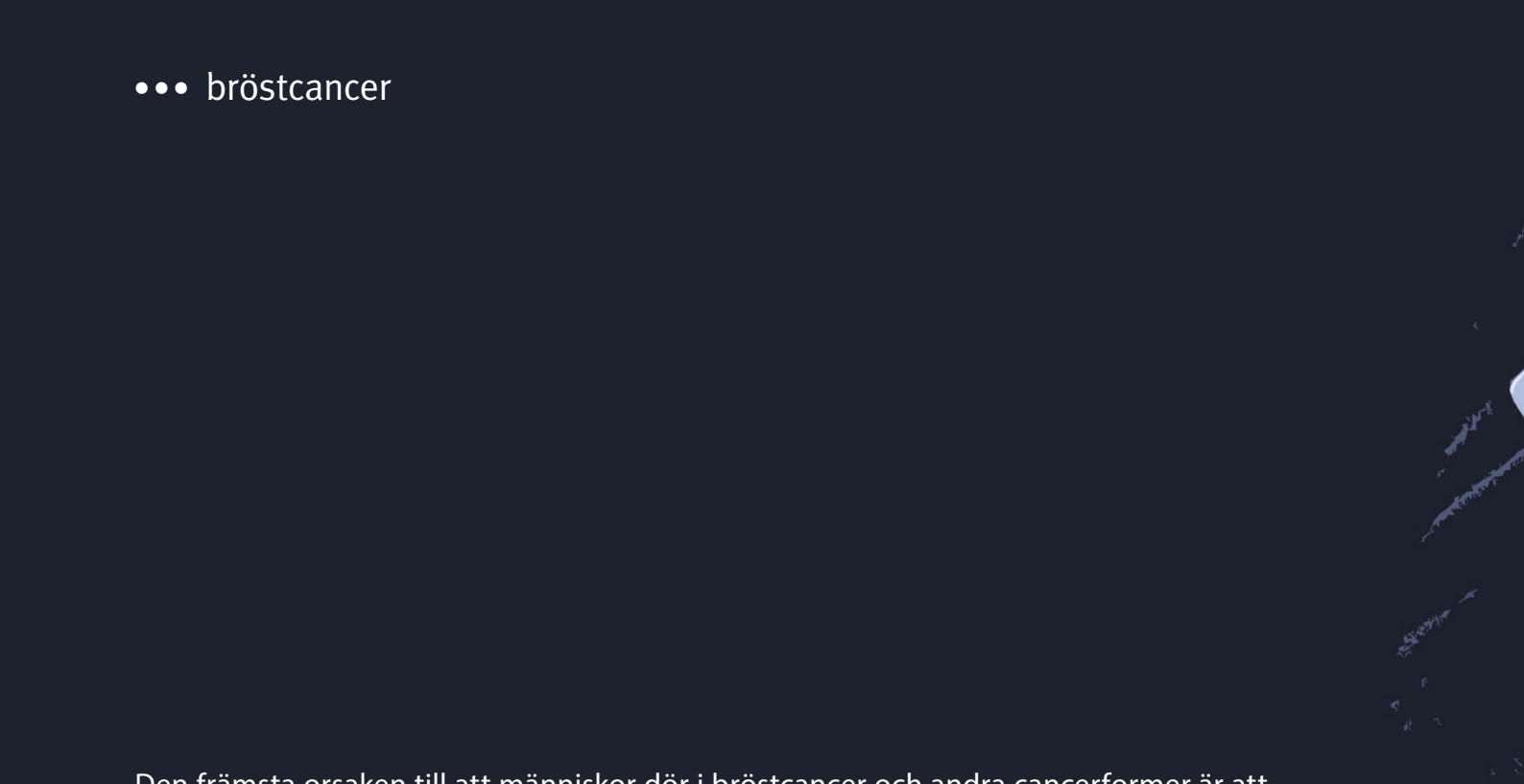
12. Kodeda K, Nathanaelsson L, Jung B, Olsson H, Jestin P, Sjövall A, et al. Population-based data from the Swedish Colon Cancer Registry. Br J Surg 2013;100:1100–7. doi:10.1002/bjs.9166.

13. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-Free Survival Versus Overall Survival As a Primary End Point for Adjuvant Colon Cancer Studies: Individual Patient Data From 20,898 Patients on 18 Randomized Trials. J Clin Oncol 2005;23:8664–70. doi:10.1200/JCO.2005.01.6071.

14. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2018;36:1469–77. doi:10.1200/JCO.2017.76.0355.

15. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. J Clin Oncol 2017;35:LBA1–LBA1. doi:10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA1.

ERIK OSTERMAN, ST-LÄKARE I KIRURGI, DOKTORAND VID UPPSALA UNIVERSITET, ERIK.OSTERMAN@IGP.UU.SE



Den främsta orsaken till att människor dör i bröstcancer och andra cancerformer är att sjukdomen sprider sig och börjar växa i viktiga organ som lungor och lever. Vi vet fortfarande ganska lite om hur och varför cancer sprider sig och det finns idag inga läkemedel som är specifikt inriktade på att förhindra spridning av cancerceller. Spridningsprocessen inleds med att cancerceller blir motila och invaderar närliggande vävnad. I en ny studie från Karolinska Institutet visas hur den invasiva förmågan hos bröstcancerceller är kopplad till förlust av cellidentitet[1]. Här beskrivs fynden av **Jonas Fuxe**, KI-forskare och associerad professor vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, som lett studien tillsammans med kolleger på Karolinska Institutet och forskare på Uppsala och Umeå universitet i Sverige, samt vid Weill Cornell Medicine i New York.

Bröstcancerceller blir invasiva

1. VAD ÄR CELLIDENTITET?

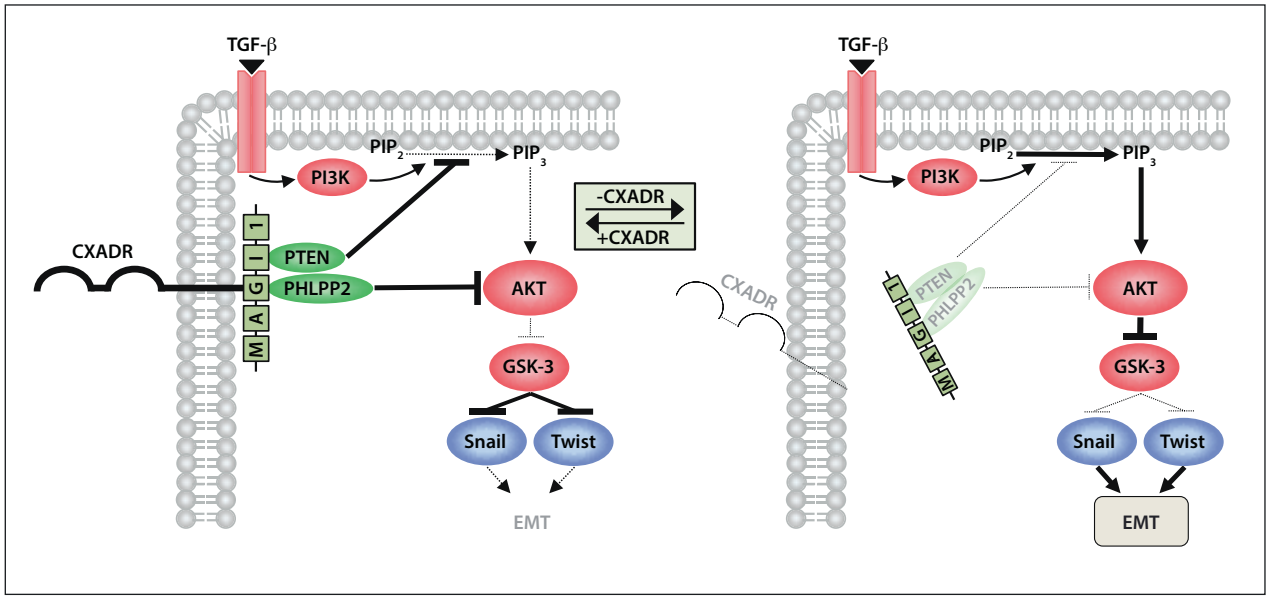
De stamceller som bildas under de första celldelningarna efter att spermien har befruktat äggcellen har kapacitet att bilda alla de olika celltyper som krävs för att skapa vävnader, organ och slutligen ett helt foster. När cellerna differentieras under fosterutvecklingen får de olika cellidentitet och specialiserade funktioner. Vissa blir muskelceller medan andra utvecklas till nervceller, immunceller, stödjeceller (till exexempel fibroblaster) etc. Man har länge trott att celler som blivit differentierade är fastlåsta i sin specialiserade identitet. För drygt 10 år visade dock forskare att även fullt differentierade celler har en viss plasticitet och att cellidentitet är något som kan förändras. Genom att överuttrycka några olika stamcellsfaktorer kunde Yamanakas och Gurdons forskarteam visa att differentierade celler från huden kan omprogrammeras till stamceller. Det var ett paradigmskifte inom medicinsk cellbiologi och upptäckterna belönades med Nobelpris 2012.

2. CANCER BILDAS OFTAST I EPITELCELLER

De flesta cancerformer som drabbar vuxna människor utgår från epitelceller, vilka bildar semipermeabla barriärer mellan vårt inre och det yttre. Epitelceller finns i huden samt utgör de cellager som kantar kroppens hålrum som luftvägar, urinvägar och magtarmkanalen. Även körtlar och körtelgångar är uppbyggda av epitelceller. En trolig orsak till att cancer ofta får sitt fotfäste i epitelceller är att dessa celler är i kontakt med vår omgivning. Epitelceller i luftvägar och i mag-tarmkanalen utsätts för cancerframkallande ämnen i luften vi andas och födoämnen vi äter. På liknande sätt är epitelceller i huden de som utsätts för solens ultravioletta strålar som kan orsaka DNA-skador.

Epitelceller i olika delar av kroppen har en del unika egenskaper men ett antal gemensamma karakteristika. Deras funktion som barriärer är kopplad till förmågan att interagera och kommunicera med varandra via olika cell junctions. Tight junctions, vilka identifierades mikroskopiskt

genom att ändra identitet



I den aktuella studien upptäcktes att tight junction-proteinet CXADR är viktigt för bildandet av ett signaleringsnätverk som hämmar AKT-signaleringsvägen och därmed reglerar epitelial identitet i bröstcancerceller. Vänster bild; Förutom CXADR och adaptorproteinet MAGI-1 identifierades de två fosfataserna PTEN och PHLPP2 som delar av tight junction-nätverket. PTEN fungerar som en uppströms broms av AKT-signaleringsvägen medan PHLPP2 är en direkt AKT-hämmare. Höger bild; Upptäckten gjordes att förlust av CXADR i bröstcancer leder till destabilisering av PTEN och PHLPP2 och som konsekvens – hyperaktivering av AKT-signaleringsvägen. Detta medför att cancercellerna lättare genomgår så kallad epithelial-mesenchymal transition (EMT) av cytokinen TGF-β, vilket innebär att de förlorar sin epiteliala identitet och blir mer invasiva.

om ”kissing points” mellan epitelceller, är multi-proteinkomplex belägna nära gränsen mellan den laterala och apikala ytan. Tight junctions är sammansatta av olika typer av transmembranproteiner som på utsidan av membranet bildar strukturella enheter genom att interagera med samma typer av proteiner på närliggande celler. På insidan av membranet bildar dessa proteiner nätverk med olika typer av så kallade adaptorproteiner. På senare tid har det visat sig att tight junction-baserade proteinnätverk spelar en viktig roll som kopplingsstationer för signaler som reglerar epitelcellers differentiering, polarisering och proliferation. Sammansättningen av dessa nätverk har dock inte varit kartlagd.

3. SPRIDNING AV CANCER ÄR KOPPLAT TILL FÖRLUST AV CELLIDENTITET

Ny forskning har visat att cancercellers förmåga att invadera omkringliggande vävnad och sprida sig är kopplad till förändrad cellidentitet. Genom en process som kallas epitelial-mesenkymal transition (EMT) kan bröstcancerceller och andra cancerceller med epitelialt ursprung förvandlas till celler med invasiva egenskaper[2]. EMT är en process som normalt är aktiv under fosterutvecklingen. Vissa epitelceller genomgår då EMT för att migrera till en annan del av fostret och bilda en ny typ av celler och vävnad. EMT-processen aktiveras av olika typer av cytokiner, framförallt medlemmar i transforming growth factor-beta (TGF-β) familjen. Ökade halter av TGF-β ses ofta i cancertumörer och är kopplat till reaktivering av EMT och spridning av bröstcancer. TGF-β kan produceras av cancerceller men en annan viktig källa är immunceller som infiltrerar tumörstroma.

Cancerceller som genomgår EMT förlorar sina epiteliala egenskaper och börjar efterlikna mesenkymala celler som fibroblaster. De får därvid en ökad kapacitet att sprida sig och metastasera. EMT är också kopplat till utvecklande av kemoresistens. Nyligen genomförda studier tyder på att EMT är en dynamisk process och att cancerceller kan röra sig mellan olika grader av epiteliala och mesenkymala tillstånd. Ett av de tidigaste kännetecknen av EMT är förlust av tight junctions. Det har därför föreslagits att tight junctions kan fungera som ”gatekeepers”, som reglerar förmågan hos cancerceller att genomgå EMT. Som sådana skulle tight junctions kunna vara användbara mål för att stärka epiteliala egenskaper och därigenom förhindra eller till och med reversera EMT för att hämma cancerinvasion, migration och metastasering. Kunskap om hur tight junction-baserade proteiner och signalnätverk kontrollerar EMT har dock saknats.

4: IDENTIFIERING AV CXADR SOM ETT TIGHT JUNCTION -PROTEIN SOM REGLERAR BRÖSTCANCERCELLERS IDENTITET

Målet med vår studie var att undersöka kopplingen mellan tight junctions och EMT i bröstcancer. Vi var specifikt intresserade av att identifiera tight junction-baserade signalnätverk som kontrollerar EMT. Vi studerade ett transmembranprotein som kallas för coxsackie- och adenovirusreceptor (CXADR). Proteinet fick ursprungligen sitt namn efter att ha identifierats som en receptor med hög affinitet för coxsackie B och adenovirus typ C. CXADR har visat sig kunna interagera med andra CXADR-molekyler på närliggande epitelceller och reglera cell adhesion och permeabilitet. En av anledningarna till att vi blev intresserade av just

Vid mCRPC

Förläng överlevnad[1]

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/m^2 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

SASE.CAB.18.02.0069_FEB 2018

CXADR-proteinet är att det till skillnad från många andra tight junction-proteiner har visat sig ha essentiell betydelse för normal fosterutveckling. Utslagning av CXADR-genen i musfoster leder till defekt utveckling av flera organsystem, inklusive hjärtat och det lymfatiska systemet. Förlust av CXADR resulterar även i förändrad epitelbarriär i tarmkanalen och atrofi av exokrina pankreas. Likt andra tight junction-proteiner blir CXADR nedreglerad när bröstcancerceller genomgår EMT. Förlust av CXADR har även kopplats till de-differentiering, invasion och sämre prognos i olika typer av cancer. Den molekylära funktionen för CXADR har dock inte varit känd och det har heller inte varit klarlagt huruvida CXADR har betydelse för EMT-processen.

För att undersöka detta använde vi oss av modellsystem där vi kan studera EMT i bröstcancerceller. Vi upptäckte att mängden CXADR i cellerna påverkade deras förmåga att genomgå EMT. Vid förlust av CXADR gick bröstcancerceller lättare in i EMT och fick ökad invasiv kapacitet. Motsatt fann vi att överuttryck av CXADR i celler som redan var i EMT ledde till att de återfick vissa epitelcellsegenskaper. Resultaten tydde alltså på att CXADR reglerar bröstcancercellers epiteliala identitet och förmåga att genomgå EMT samt utveckla invasiva egenskaper.

5. CXADR BILDAR ETT PROTEINNÄTVERK SOM REGLERAR EMT I BRÖSTCANCER

Med dessa resultat som utgångspunkt ville ta reda på mekanismerna för hur CXADR påverkar EMT. Vi upptäckte att CXADR reglerade AKT-signaleringsvägen, en av de mest hyperaktiva signaleringsvägarna i cancer och som reglerar en rad olika cellulära processer som proliferation, migration och överlevnad. AKT-signalering har även visat sig vara viktig för induktion av EMT och aktiveras genom att cytokiner som TGF-β binder och aktiverar serin- och tyrosinkinasreceptorer på cellernas yta. Detta leder till aktivering av fosfatidylinositol-3 kinaset (PI3K) som fosforylerar fosfatidylinositolbifosfat (PIP2) till trifosfat (PIP3). PIP3 i sin tur rekryterar AKT till cellmembranet där det blir fosforylerat och aktiverat av ett annat kinas som kallas PDK. Vad vi fann var att förlust av CXADR ledde till hyperaktivering av AKT-signaleringsvägen och motsatt blev AKT-signalering hämmad i celler när vi överuttryckte CXADR. Det tydde på att CXADR reglerar EMT genom att fungera som broms på AKT-signaleringsvägen.

För att försöka förstå på vilket sätt CXADR kunde reglera AKT-signaleringsvägen studerade vi CXADR-proteinets struktur. Vi visste att den intracellulära delen av CXADR-proteinet innehåller en viss speciell aminosyrasekvens som gör att det kan interagera med olika adaptorproteiner. Genom olika experiment kunde vi visa att CXADR och adaptorproteinet MAGI-1 bildar ett tight junction-baserat proteinnätverk tillsammans med två olika fosfataser; PTEN och PHLPP2, vilka båda fungerar som hämmare av AKT-signaleringsvägen. PTEN defosforylerar PIP3 till PIP2, vilket motverkar effekten av PI3-kinaset och fungerar som en broms som förhindrar att inkommande signaler triggar hyperaktivering av AKT-signaleringsvägen. PHLPP2, å andra sidan, defosforylerar AKT direkt och inaktiverar därmed AKT-molekyler som redan blivit aktiverade. Våra resultat visade alltså att CXADR bildar ett signaleringsnätverk med PTEN och PHLPP2 vid tight junctions och därmed hämmar AKT-signaleringsvägen på två nivåer; både preventivt och inaktiverande.

6: KAN MAN I FRAMTIDEN FÖRHINDRA SPRIDNING AV CANCER GENOM ATT PÅVERKA CELLIDENTITET?

Ytterligare studier visade att CXADR var nödvändig för bildandet och stabiliseringen av det tight junction-baserade nätverket och för kontroll av AKT-signaleringsvägen. När CXADR förlorades i bröstcancerceller blev PTEN och PHLPP2 destabiliserade, vilket ledde till hyperaktivering av AKT och att cellerna genomgick EMT och fick invasiva egenskaper. Ett intressant fynd var även att när CXADR återintroducerades i bröstcancerceller med låga CXADR-nivåer kunde cellerna återfå en mer epitelial identitet, och bli mindre invasiva.

Resultaten visar att CXADR fungerar som en gatekeeper, vilken kontrollerar AKT-signaleringsvägen och den epiteliala identiteten i bröstcancer. Förhoppningen är att dessa resultat ska leda till en ny behandlingsstrategi där CXADR kan användas som måltavla för att hindra bröstcancerceller att utveckla invasiva och metastatiska egenskaper. Man kan även tänka sig att det går att stärka den epiteliala identititeten hos cancerceller som redan påbörjat en spridningsprocess och därmed få dem att bli mer känsliga för standardbehandlingar som till exempel hormonterapi.

1. Nilchian A, Johansson J, Ghalali A, Asanin ST, Santiago A, Rosencrantz O, Sollerbrant K, Vincent CT, Sund M, Stenius U, Fuxe J. CXADR-mediated formation of an AKT inhibitory signalosome at tight junctions controls epithelial-mesenchymal plasticity in breast cancer. Cancer Res. 2019;79:47-60

2. Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. Nat Rev Cancer. 2018;18:128-134

JONAS FUXE, ASSOCIERAD PROFESSOR OCH FORSKARGRUPPSLEDARE "MECHANISMS OF TISSUE REMODELING IN INFLAMMATION AND CANCER", INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, JONAS.FUXE@KI.SE

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

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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

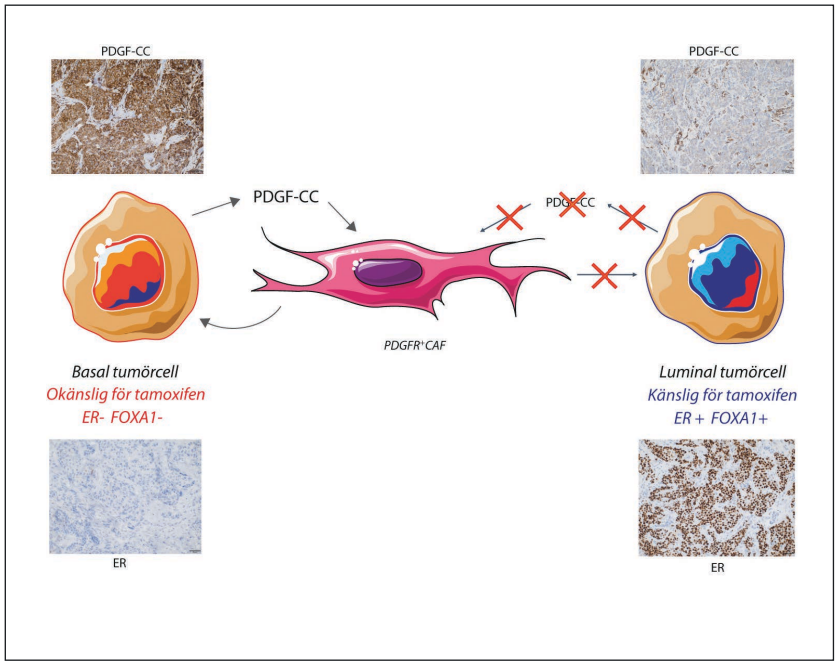
Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: info@onkologiisverige.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Nya möjligheter att omvandla **aggressiv bröstcancer** till **behandlingsbar sjukdom**

Ny forskning visar att cancercellers kommunikation med andra celltyper i den omkringliggande vävnaden, såsom bindvävs-, blodkärls- och immunceller, påverkar tumörers möjligheter att bildas, sprida sig och motstå behandling. Här beskriver professor **Kristian Pietras** och forskaren **Sophie Lehn** vid Lunds universitet fyndet av en tillväxtfaktor – PDGF-CC – som förmedlar information mellan tumörceller och bindvävsceller främst i basala brösttumörer. Den nya kunskapen öppnar upp för utveckling av nya läkemedel som manipulerar bindvävscellerna i tumören, vilket resulterar i att de mest svårbehandlade tumörformerna svarar på konventionell hormonterapi.

Bröstcancer är en heterogen sjukdom som består av flera olika subtyper med vitt skilda prognoser och behandlingsalternativ. Molekylärt kan bröstcancer delas in i främst fyra subtyper: Luminal A, Luminal B, HER2-positiv eller basal subtyp. Majoriteten av alla bröstcancerpatienter diagnostiseras med en av de två hormonberoende subtyperna, Luminal A eller B. På molekylär nivå kännetecknas dessa subtyper primärt av hög aktivitet i de genprogram som aktiveras av de intracellulära hormonreceptorerna för östrogen (ER) och progesteron (PR), samt av transkriptionsfaktorn FOXA1. Den senare är viktig för åtkomsten till det DNA som transkriberas i den hormonberoende subtypen, vilket är en förutsättning för att den luminala identiteten ska bibehållas.

Flertalet av de patienter som diagnostiseras med en luminal tumör kan idag behandlas framgångsrikt med hormonella terapier riktade direkt eller indirekt mot östrogenreceptorn (ER). Likaså finns det för patientgruppen med tumörer som överuttrycker HER2-receptorn effektiv behandling tillgänglig i form av terapier riktade specifikt mot HER2-receptorn. Men för patientgruppen som diagnostiseras med en tumör av den basala subtypen, i vilken så kallad trippelnegativ bröstcancer ingår (varken ER, PR eller HER2 uttrycks), finns få behandlingsalternativ förutom



Figur 1. Schematisk bild över den PDGF-CC-medierade parakrina signalvägen som är aktiv i basal bröstcancer. Immunhistokemiska färgningar i en basal och en luminal brösttumör visar det inversa förhållandet mellan PDGF-CC och ER (östrogenreceptorn). Den primära tumörvävnaden härstammar från patienter inkluderade i SCAN-B-studien.
CAF=Cancer-associerad fibroblast, PDGFR=Platelet-derived growth factor receptor
ER=östrogenreceptor, PDGF-CC=Platelet-derived growth factor-CC

kirurgi, strålning och cytostatika att tillgå. Som namnet antyder är det helt andra genprogram som är aktiva i den basala subtypen, och hormonterapi rekommenderas inte till denna patientgrupp.

Exakt hur de olika subtyperna av bröstcancer uppstår är inte klarlagt. Subtyperna är namngivna efter vilken slags celltyp i bröstkörteln som de efterliknar. Den allmänna uppfattningen har länge varit att luminal bröstcancer uppstår i luminala progenitorceller, och motsvarande att basal bröstcancer härstammar från basala eller myoepiteliala progenitorceller. Detta antagande har dock nyligen motbevisats i flertalet studier som istället indikerar att både luminal och basal bröstcancer har sitt ursprung i luminala progenitorceller. Studier av bröstkörteln hos möss har visat att mutationer av onkgener och tumörsuppressorgener i luminala progenitorceller ger upphov till både basal respektive luminal bröstcancer (Koren et al., 2015; Lim et al., 2009; Molyneux et al., 2010; Van Keymeulen et al., 2015). Vår senaste studie tyder på att bröstcancerstromat, som utgörs av tumörens stödvävnad samt övriga celltyper i tumören förutom själva cancercellerna, kan vara ytterligare en bidragande faktor till att vissa brösttumörer utvecklas till en hormonberoende luminal subtyp medan andra blir hormonoberoende och basala.

I bröstcancerstromat finns bindvävsceller, även kallade fibroblaster, som aktiveras i takt med att cancercellerna blir mer aggressiva. Dessa tumör-aktiverade fibroblaster, även kallade cancer-associerade fibroblaster, utsöndrar många olika signalmolekyler i tumörens mikromiljö. Vilka molekyler som utsöndras beror på vilken av fibroblastens receptorer som aktiverats. Signalerna som härrör från den aktiverade cancer-associerade fibroblasten har i sin tur stor påverkan på vilka genprogram som sätts på eller stängs av i bröstcancercellen, vilket i förlängningen kan påverka cancerns egenskaper, såsom spridning och svar på behandling.

PARAKRIN SIGNALVÄG

Vår forskargrupp har identifierat en parakrin signalväg mellan maligna celler och bindvävsceller med betydelse för bröstcancerns subtyp. Vi har specifikt studerat tillväxtfaktorn *Platelet-derived growth factor-CC* (förkortas PDGF-CC), och funnit att denna genom att aktivt förmedla signaler mellan cancerceller och fibroblaster upprätthåller den basala subtypsidentiteten hos tumören (Roswall et al., 2018) (Figur 1). En genomgång av primära tumörvävnadsprover från cirka 1 400 bröstcancerpatienter visade att höga nivåer av PDGF-CC i cancercellerna var vanligare i basal bröstcancer. Cancer-associerade fibroblaster positiva för PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor), vilken är själva receptorn som PDGF-CC binder till och aktiverar, kunde dessutom identifieras i vävnadssnitten. Det talar för att den parakrina signalvägen är aktiv i de basala brösttumörerna. Högt PDGF-CC-uttryck i cancercellerna var vidare associerat med en kortare patientöverlevnad, vilket tyder på att den identifierade parakrina signaleringen är kopplad till tumörprogression.

Vi studerade fortsättningsvis subtypsidentiteten av spontant utvecklad bröstcancer i flera experimentella musmodeller, och fann att de tumörer som utvecklades med en intakt PDGF-CC-medierad (parakrin) signalväg alltid hamnade i gruppen med tumörer av basal subtyp. De tumörer som istället utvecklades helt utan PDGF-CC-medierad signalering (genom bruk av en så kallad knock-ut mus) klassificerades däremot konsekvent som luminal, hormonberoende subtyp. Vi kunde även fastställa ett ökat uttryck av de gentranskript som är viktiga för de luminala genprogrammen, nämligen ER och FOXA1. Tester i möss gjordes också att med hjälp av en PDGF-CC-specifik antikropp, hämma förmågan hos PDGF-CC att aktivera de cancer-associerade fibroblasterna i basala brösttumörer, och därmed förhindra att den parakrina signalvägen fullföljdes. Detta upplägg resulterade återigen i att tumören utvecklades till luminal subtyp.

NY BEHANDLINGSSTRATEGI

Luminal hormonberoende bröstcancer kan som tidigare nämnts i de flesta fall behandlas effektivt med endokrina terapier av olika slag. Vi testade behandling med ett av de mest använda läkemedlen mot ER-positiv bröstcancer, tamoxifen, i samma experimentella

musmodeller i vilka vi sett omvandlingen av brösttumörer från en basal subtyp till luminal subtyp efter att PDGF-CC-signalering hämmats. Både möss som hade tumörer med aktiv parakrin PDGF-CC-signalering och de utan (efter behandlning med PDGF-CC-antikropp) behandlades med tamoxifen. Som förväntat svarade tumörerna av basal subtyp inte på endokrin behandling. Slående nog observerade vi ett signifikant behandlingssvar på endokrin terapi hos tumörer som hade omvandlats till luminal subtyp genom neutralisering av PDGF-CC. Detta resultat öppnar upp för en ny behandlingsstrategi där man genom att först rikta behandlingen mot tumörens mikromiljö, i detta fall mot den PDGF-CC-medierade aktiveringen av cancer-associerade fibroblaster, kan tvinga cancercellen att aktivera luminala genprogram. Denna omprogrammering till följd av manipulering av stromat resulterar i att cancercellen slår om till att drivas av hormonberoende intracellulära signalvägar, mot vilka det finns väl etablerade terapier.

Den luminal-specificerande transkriptionsfaktorn FOXA1, som i våra studier är en av de gener vars uttryck förstärks då den parakrina PDGF-CC-signaleringen hämmas, har tidigare kopplats till plasticitet i bröstcancercellers genprogram. I en studie nedreglerades FOXA1 i luminala bröstcancercellinjer vilket resulterade i uppreglering av basala genprogram. Detta visar hur viktigt FOXA1 är för vilket slags genprogram som aktiveras, och i förlängningen vilken subtyp bröstcancern klassificeras som (Bernardo et al., 2013). Subtypstillhörighet kan också påverkas av epigenetiska faktorer. Ett exempel på detta är histondemetylasenzymet JARID1B, som i bröstcancerceller har visat sig kunna binda in till och öppna upp DNA för transkription specifikt i regioner med luminala genprogram (Yamamoto et al., 2014). Det återstår att se om denna typ av histonreglering är aktiv också i våra modeller. Ett ytterligare exempel som understryker stromats betydelse i bröstcancer är en studie från Brechbuhl et al., i vilken hormonkänslighet och tamoxifensvar studerades i möss efter att luminala bröstcancercellinjer injicerats tillsammans med två olika typer av cancer-associerade fibroblaster (CD146-negativa eller CD146-positiva) (Brechbuhl et al., 2017). Cancer-associerade fibroblaster som var negativa för cellyteproteinet CD146 bidrog till att de luminala tumörerna blev mindre känsliga för stimulering med östrogen, samtidigt som tumörerna uppvisade resistens mot tamoxifen. Återigen ett exempel som bekräftar relevansen av studier kring samspelet mellan tumörceller och cancer-associerade fibroblaster.

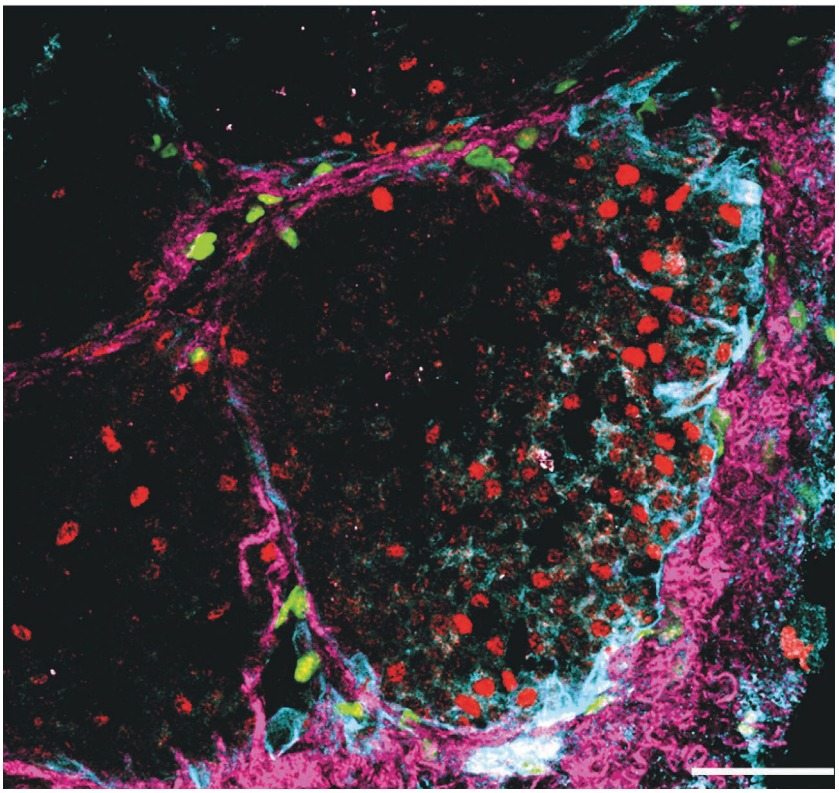
Således tyder en ökande mängd data på att brösttumörens molekylära subtyp påverkas av den miljö som cancern utvecklas i. En viktig uppgift för framtida studier blir att definiera det fulla spektrat av parakrina signalvägar i fibroblaster som bidrar till att påverka tumörens egenskaper. Tidigare studier ger stöd för både främjande effekter av bindväven på tumören, till exempel stimulering av blodkärlsbildning eller dämpning av immunförsvaret, och hämmande effekter av bindväven på tumörens tillväxt, till exempel inkapsling av tumören för att förhindra spridning.

”Vår senaste studie tyder på att bröstcancerstromat, som utgörs av tumörens stödvävnad samt övriga celltyper i tumören förutom själva cancercellerna, kan vara ytterligare en bidragande faktor till att vissa brösttumörer utvecklas till en hormonberoende luminal subtyp medan andra blir hormonoberoende och basala.”

UNDERGRUPPER AV FIBROBLASTER

En hypotes som diskuterats länge är att det finns flera olika sorters fibroblaster som har olika funktion och som därmed kan påverka tumörens utveckling på olika sätt. I en nyligen publicerad studie har vi undersökt uttrycksmönstret av gener i cancer-associerade fibroblaster med avancerad och känslig teknik som tillåter analys av uttrycksmönstret i en cell i taget (Bartoschek et al., 2018). Genom analys av vilka gener som är aktiva i 768 enskilda cancer-associerade fibroblaster från en experimentell modell av bröstcancer, har vi kunnat identifiera tre olika undergrupper av fibroblaster som skiljer sig åt i sin funktion och sitt ursprung. Den största gruppen av cancer-associerade fibroblaster i studien har sitt ursprung runt blodkärl och har ett påslag av gener som styr utveckling av blodkärl. En andra grupp av cancer-associerade fibroblaster har till uppgift att producera bindvävsproteiner, så kallat extracellulärt matrix, som ger tumören stadga och underlättar cellers migration. Denna grupp av celler, som har kidnappats av tumören från den normala bröstvävnaden motsvarar intressant nog de celler som aktiveras av PDGF-CC och som också är CD146-negativa; således är det troligen denna undergrupp av fibroblaster som bidrar till miljön som får brösttumörer att utvecklas till en cancer av basal subtyp. Slutligen fann vi en tredje grupp av celler, som egentligen utgörs av tumörceller som har förklätt sig till cancer-associerade fibroblaster. Det är sedan tidigare känt att tumörceller måste genomgå en förvandling till att bli mer bindvävsliknande, en process kallad epitelial-till-mesenkymal transformation. De bindvävsliknande egenskaperna krävs för att tumörcellen ska kunna lösgöra sig från de omkringliggande tumörcellerna och sprida sig ut i kroppen. Vår data tyder på att den tredje celltypen vi identifierat är tumörceller med en ökad metastaserande förmåga.

Till sist kunde vi, genom att studera tumörvävnad från både experimentella musmodeller och från bröstcancerpa-



Figur 2. Vävnadssnitt från en experimentell brösttumör infärgad för olika sorter fibroblaster. Kärlfibroblaster, ljusblå; Matrixfibroblaster, gröna; Mesenkymala tumörceller, röda; Kollagenfibrer, lila.

tienter, bekräfta att de tre olika typerna av fibroblaster som vi identifierat är separata celltyper som samexisterar inom olika slags tumörer (Figur 2).

Det är vår förvissning att vi med mer kunskap om tumörens cellulära arkitektur och kommunikation mellan olika celltyper inom cancerns mikromiljö kommer att kunna hitta nya vägar att behandla tumörsjukdomar. Framgångsrika försök att med hjälp av läkemedel förhindra tumörcellernas kommunikation med omkringliggande vävnad föreligger redan, men mer forskning behövs för att hitta strategier för att förbättra utfallet av denna typ av behandling. Kunskapen från våra studier öppnar nu upp för möjligheten att utveckla läkemedel som slår ut specifik parakrin signalering mellan bröstcancerceller och fibroblaster för att uppnå bättre behandlingseffekt med färre biverkningar.

REFERENSER

Bartoschek, M., Oskolkov, N., Bocci, M., Lovrot, J., Larsson, C., Sommarin, M., Madsen, C. D., Lindgren, D., Pekar, G., Karlsson, G., et al. (2018). Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing. Nat Commun 9, 5150.

Bernardo, G. M., Bebek, G., Ginther, C. L., Sizemore, S. T., Lozada, K. L., Miedler, J. D., Anderson, L. A., Godwin, A. K., Abdul-Karim, F. W., Slamon, D. J., and Keri, R. A. (2013). FOXA1 represses the molecular phenotype of basal breast cancer cells. Oncogene 32, 554-563.

Brechbuhl, H. M., Finlay-Schultz, J., Yamamoto, T. M., Gillen, A. E., Cittelly, D. M., Tan, A. C., Sams, S. B., Pillai, M. M., Elias, A. D., Robinson, W. A., et al. (2017). Fibroblast Subtypes Regulate Responsiveness of Luminal Breast Cancer to Estrogen. Clin Cancer Res 23, 1710-1721.

Koren, S., Reavie, L., Couto, J. P., De Silva, D., Stadler, M. B., Roloff, T., Britschgi, A., Eichlisberger, T., Kohler, H., Aina, O., et al. (2015). PIK3CA(H1047R) induces multipotency and multi-lineage mammary tumours. Nature 525, 114-118.

Lim, E., Vaillant, F., Wu, D., Forrest, N. C., Pal, B., Hart, A. H., Asselin-Labat, M. L., Gyorki, D. E., Ward, T., Partanen, A., et al. (2009). Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. Nat Med 15, 907-913.

Molyneux, G., Geyer, F. C., Magnay, F. A., McCarthy, A., Kendrick, H., Natrajan, R., Mackay, A., Grigoriadis, A., Tutt, A., Ashworth, A., et al. (2010). BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. Cell Stem Cell 7, 403-417.

Roswall, P., Bocci, M., Bartoschek, M., Li, H., Kristiansen, G., Jansson, S., Lehn, S., Sjolund, J., Reid, S., Larsson, C., et al. (2018). Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling. Nat Med. 24, 463-473.

Van Keymeulen, A., Lee, M. Y., Ousset, M., Brohee, S., Rorive, S., Giraddi, R. R., Wuidart, A., Bouvencourt, G., Dubois, C., Salmon, I., et al. (2015). Reactivation of multipotency by oncogenic PIK3CA induces breast tumour heterogeneity. Nature 525, 119-123.

Yamamoto, S., Wu, Z., Russnes, H. G., Takagi, S., Peluffo, G., Vaske, C., Zhao, X., Moen Vollan, H. K., Maruyama, R., Ekram, M. B., et al. (2014). JARID1B is a luminal lineage-driving oncogene in breast cancer. Cancer Cell 25, 762-777.

KRISTIAN PIETRAS, PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR TRANSLATIONELL CANCERFORSKNING, LUNDS UNIVERSITET, KRISTIAN.PIETRAS@MED.LU.SE

SOPHIE LEHN, BITRÄDANDE FORSKARE, AVDELNINGEN FÖR TRANSLATIONELL CANCERFORSKNING, LUNDS UNIVERSITET, SOPHIE.LEHN@MED.LU.SE

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

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

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

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

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

IPSEN
Innovation for patient care

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

CBZ-SE-000076 November 2018

NOW APPROVED FOR FIRST-LINE ADVANCED EGFRm NSCLC

FIRST-LINE TAGRISSO® (osimertinib)

18.9 vs 10.2

months median PFS

for the EGFR TKI comparator arm* (*P*<0.0001) in the FLAURA study[1,2]

HR=0.46 (95% CI, 0.37-0.57)

PFS

TAGRISSO delivered an 18.9 months median PFS vs 10.2 months for the EGFR TKI comparator arm[1,2]

- HR=0.46 (95% CI: 0.37, 0.57; *P*<0.0001)

CNS

TAGRISSO demonstrated a consistent PFS benefit across all prespecified subgroups, including in patients with or without CNS metastases[2]

OS

Overall survival favoured TAGRISSO vs the EGFR TKI comparator arm at the interim OS analysis[1]

- HR=0.63 (95% CI: 0.45, 0.88; *P*=NS) at 25% maturity

NS=not significant.

TAGRISSO IS INDICATED FOR:

- the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.
- the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.

1. TAGRISSO (osimertinib) SPC 2018; www.fass.se. **2.** Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.

*EGFR TKI comparator arm: gefitinib/erlotinib

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

Tagrisso (osimertinib) R_x F. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Filmdragerade tabletter 40 mg och 80 mg.

Indikation: Tagrisso som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation samt behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC. Behandling med TAGRISSO ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Utvärdering av mutationsstatus: Innan Tagrisso förskrivs måste positivt EGFR -mutationsstatus fastställas av ett kliniskt laboratorium med en validerad testmetod. Mutationstestet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaprov.

Varningar och försiktighet: Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas.

Förpackning: 30 tabletter (3 st blisterark) i styrkorna 40 mg och 80 mg.

Senaste översyn av Produktresumén 2018-08-31

För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och aktuella priser, se www.fass.se.

AstraZeneca

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • www.astrazeneca.se

TAGRISSO® osimertinib

SE-4252-08-18-ONC