

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Efter ett tufft år på NKS:

Vi har utvecklat nya och bra samarbeten

TUMÖRSEKVENSERING GER
INDIVIDANPASSAD VÅRD

Kandidat
för framtida
bröstcancer-
screening

KOMBINATIONER
AV IMMUNTERAPI
**KAN FÖRBÄTTRA
CANCER-
BEHANDLING**

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



Ambitiöst nedslag bakom den hårda kritiken mot NKS

På omslaget denna gång patientområdeschefen Signe Friesland på Tema Cancer vid NKS. Lagom till hon hälsar alla välkomna till Onkologidagarna i Stockholm den 19 mars har Onkologi i Sveriges reportageteam gjort ett ambitiöst nedslag i den ultramoderna sjukhusmiljön i Solna. Signe Friesland uppmanar oss att hålla isär den massiva kritiken mot skenande byggkostnader och tekniska problem från själva verksamheten som hon menar fungerar utmärkt. Här har organisationen gjorts om från grunden, omvårdnadsfrågor lyfts upp och rehabilitering och psykosocialt arbete integrerats i hela Tema Cancer. Flera som intervjuas på sidorna 72–82 talar i termer av drömjobb och nystart i yrkeslivet.

Magnus Essand vid Uppsala universitet bjuder på en gedigen genomgång av forskningsfältet immunterapi med början på sidan 52. Han förklarar bland annat utmaningarna i den fortsatta utvecklingen av CAR T-cellsterapi och onkolytiska virus och beskriver kunskapsläget inom området cancervacciner baserade på kroppsegna antigen, så kallade neoantigen.

Varför talar alla om NGS, Next Generation Sequencing, just nu? Den frågan utreds grundligt av Johan Hartman och Anders Edsjö på sidorna 32–38. Visst lever vi i en spännande tid med möjlighet att tillgängliggöra individanpassad cancersjukvård genom tumörsekvensering, men de båda konstaterar också att det krävs fortsatta investeringar och mycket arbete innan landstingsdriven bred panelsekvensering finns som en reell möjlighet för alla patienter.

Den här utgåvan bjuder förstås även på ny kunskap från ett vetenskapligt möte – denna gång en Nobelkonferens på temat Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Metastasis. Det handlar, enkelt uttryckt, om hur cancerceller förlorar sin identitet och börjar sprida sig. Missa inte heller det nya vårdprogrammet om akut onkologi som beskrivs på sidan 30, och på sidan 70 intervjuas Maria Albertsson, onkologen bakom Lilla Tarmcancerboken för patienter och anhöriga – en uppskattad ny informationssatsning på ett styvmoderligt behandlat område.

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 intresseväckande och berikande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet,
Karolinska Universitets-
sjukhuset



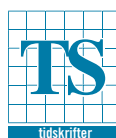
Michael Bergqvist
Adjungerad Professor,
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare
Verksamhet urologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
VD: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Gitte Strindlund
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
E-post: ois@pharma-industry.se
Webbplats: www.onkologiisverige.se
Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer
per år och publiceras av det oberoende förlaget

Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling
till något annat företag eller organisation inom vare sig
privat näringsliv eller offentlig sektor.
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis
med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 7 500 exemplar

**REKOMMENDERAT
AV NT-RÅDET¹**

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

Indikationer



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



TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC):

- efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller
- då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

▼ 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



22



40



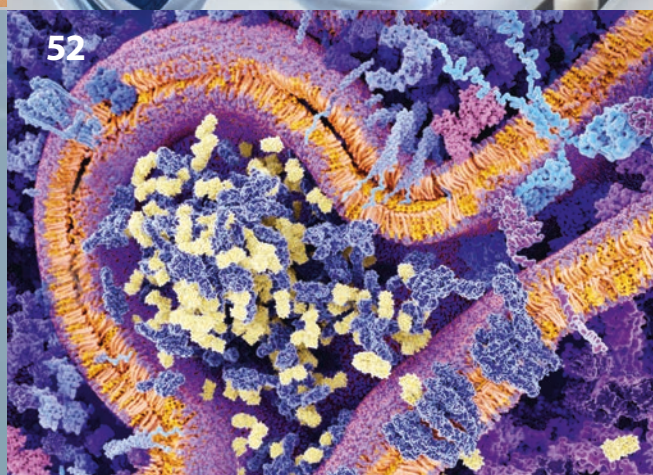
72



48



62



52

Diagnostik

Potentiell kandidat
för bröstscreening 14
Sophia Zachrisson

Klinikreportage

"Verksamheten
utmärkt på NKS" 72
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Sarkom i livmodern

Ny kunskap om
ovanlig sjukdom 48
Joseph Carlson

Forskningsfronten

Nobelkonferens
om EMT-fältet 22
Jonas Fuxe, Theresa Vincent

Gallbläsecancer

En diagnos –
två strategier 40
Åke Andrén-Sandberg

Prostatacancer

Så kan dödsfallen
avsevärt minskas 62
Maria Frånlund

Forskningsfronten

"En spännande tid
– alla talar om NGS" 32
Johan Hartman, Anders Edsjö

RCC i samverkan

Nytt vårdprogram
för akut onkologi 30
Bo Alm

Utbildningar

Karolinska Hematology
Seminar 83
Molekylär Onkologi 84
Immuno Oncology Seminar 85
Livskraft – Webinar 86

Tarmcancer

Onkolog bakom
bok hon saknat 70
Evelyn Pesikan

Immunterapi

Nya kombinationer
ger bättre resultat 52
Magnus Essand

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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

Komposition*

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

Indikation*

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

Dosering och administreringsätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

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

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

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

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

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

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

Fertilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

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

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

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

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

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

Överdoserings*

Egenskaper*

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

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

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

Senast godkända SPC: Augusti 2017.

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Biverkningar rapporteras till: Läkemedelsverket, Box 26751, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

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



TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

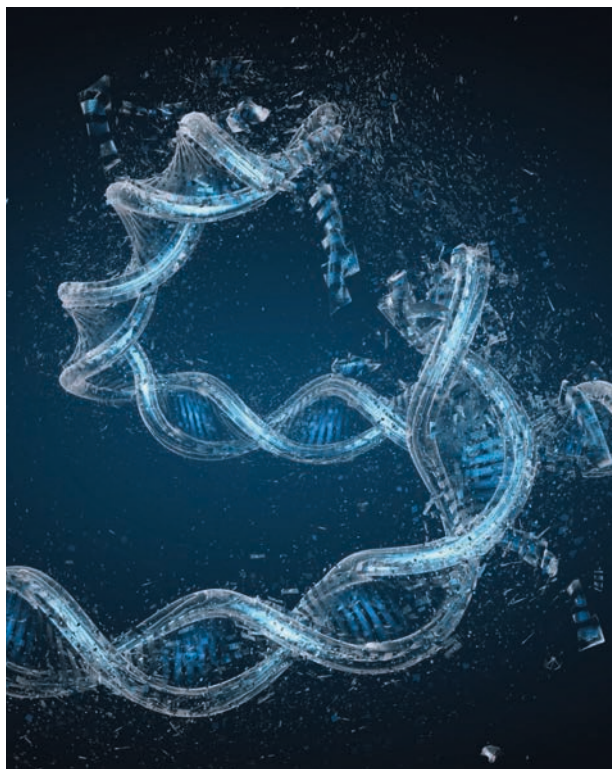
Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • www.servier.se

IMP-17-LON-040-FF 2017 Oct

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Ändra berättelsen om
tidigare behandlad mCRC



Nyupptäckt protein viktigt för möjlighet till DNA-reparation

Forskare vid Göteborgs universitet har upptäckt ett nytt protein som de anser har stor betydelse för möjligheten att reparera DNA. Forskningsresultaten publiceras nu i den vetenskapliga tidskriften Nature Communications.

Det nyupptäckta proteinet heter MEI12. Det hjälper ett centralt protein (BRCA2) att reparera DNA i könsceller.

– Att misslyckas med att reparera DNA-strängar kan hos människor i förlängningen leda till infertilitet och eventuellt andra sjukdomar som Downs syndrom, och till och med cancer, säger Hiroki Shibuya, biträdande universitetslektor vid Göteborgs universitet och huvudförfattare till artikeln.

I könsceller förekommer dubbelsträngbrytningar i DNA naturligt. Dessa är nödvändiga för att skapa genetisk variation mellan individer.

– Dubbelsträngarna repareras av BRCA2-proteinet och det nyligen upptäckta partnerproteinet MEI12, säger Hiroki Shibuya.

Han och hans kollegor har funnit att MEI12-proteinet spelar en oundgänglig roll för att reparera DNA.

– Utan sitt partnerprotein MEI12 misslyckas BRCA2-proteinet att reparera DNA-dubbelsträngsbrott. Som ett resultat av detta dör könscellerna, vilket leder till infertilitet och eventuellt andra sjukdomar.

– Vår upptäckt ger insikter i flera viktiga sjukdomar, som till exempel Downs syndrom och azoospermi, en sjukdom då sädesvätskan saknar spermier.

Information i den offentliga cancerdatabasen Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) pekar, enligt forskarna, på att MEI12-proteinet också spelar en roll i bröst- och äggstockscancer.

Studier av det nyligen upptäckta MEI12-proteinet i dessa celler kan i framtiden eventuellt avslöja underliggande molekylära mekanismer vid utvecklingen av bröst- och äggstockscancer, anser Hiroki Shibuya.

Källa: Göteborgs universitet

DiviTum första biomarkör att utvärdera effekten av palbociclib i en klinisk studie

En ny studie visar att DiviTum kan utvärdera effekten av Palbociclib-behandling av kvinnor med spridd bröstcancer. Resultaten är unika då det är den första biomarkör som påvisat kliniskt värde för denna typ av riktade behandlingar.

Palbociclib är ett framgångsrikt nytt läkemedel som används vid behandling av patienter med spridd bröstcancer. Hittills har fler än 160 000 kvinnor världen över behandlats med palbociclib. I nuläget används inga biomarkörer för prognos eller utvärdering av effekt hos patienter som behandlas med medicinen.

– Den här studien visar att DiviTum kan användas för att utvärdera effekten av palbociclib vid metastatisk bröstcancer. Resultaten är uppmuntrande när det gäller kliniskt värde. Via ett blodprov kan vi väsentligt förbättra vår förståelse när vi ska använda dessa nya droger och vilka patienter som ska väljas för behandling för ett optimalt resultat för varje patient, säger Dr Luca Malorni, Pratosjukhuset, Italien.

Studien visar att effekten av palbociclib kan mätas med DiviTum. I studien blev 45 kvinnor behandlade med palbociclib, med eller utan standardterapi. Patienter med låga DiviTum-värden vid studiens start hade längre tid till progress än patienter med höga värden. Patienter med ökande DiviTum-värden hade under palbociclib-behandling en genomsnittlig tid till sjukdomstillväxt på 3.1 månader, jämfört med patienter som hade minskande värden där det gick 9 månader till sjukdomsprogress.

Källa: Biovica

”Väntetid i cancervården är ett geografiskt lotteri”

Sverige har en fantastisk cancervård, bland den bästa i världen. Dessvärre sätts behandling alldeles för ofta in för sent. Regeringen har därför de senaste åren gjort stora satsningar på att korta köerna, och att minska skillnaderna mellan olika regioner. Men årets Cancerfondsrapport visar att de genomförda insatserna än så länge inte varit effektiva.

– Väntetiderna i cancervården är ett geografiskt lotteri. Vi ser alldeles för små resultat av de standardiserade vårdförlopp som har införts i regionerna för att minimera onödig väntan, säger Jan Zedenius, överläkare och medicinskt sakkunnig på Cancerfonden.

Under 2017 klarade inte en enda region målet att prostatacancerpatienter ska opereras inom två månader, och bara tre av 21 regioner klarade målet att bröstcancerpatienter som regel ska opereras inom 28 dagar. Därutöver är de regionala skillnaderna i väntetider stora. Ett exempel är att nästan alla bröstcancerpatienter får behandling i tid i vissa regioner, medan det i andra regioner bara är 30–40 procent.

Även när det gäller andra kvalitetsindikatorer, som exempelvis rätten till kontaktsjuksköterska och att patienterna ska bedömas i multidisciplinära konferenser, är målluppfyllelsen för låg och skillnaderna mellan regionerna stora.

– De standardiserade vårdförloppen är bra och viktiga. Men byråkrati, ålderstigna it-system, brist på personal och bristande organisation bromsar genomförandet, säger Jan Zedenius.

– Det är viktigt att betona att problemen är för stora för att enbart kunna hanteras av läkare och sjuksköterskor i det vardagliga arbetet. Det handlar om organisation, infrastruktur och resurser. Ansvaret för detta ligger ytterst hos regionpolitikerna. Deras arbete med att förverkliga vårdförloppen måste fortsätta, och intensifieras, säger Jan Zedenius.



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 enskilda 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 medullarkompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervall, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iaktas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av 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.

Positiva resultat för enzalutamid

Xtandi (enzalutamid) förbättrar signifikant radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserad hormonkänslig prostatacancer enligt fas III-studien ARCHES.

Resultaten från studien visar att enzalutamid i kombination med dagens standardhandling med hormoner (ADT) uppnådde sitt primära effektmått och visar att risken för radiografisk progression eller död minskade med 61 procent jämfört med enbart hormonbehandling (n=1 150; HR=0,39 (95% KI: 0,30-0,50); p<0,0001).

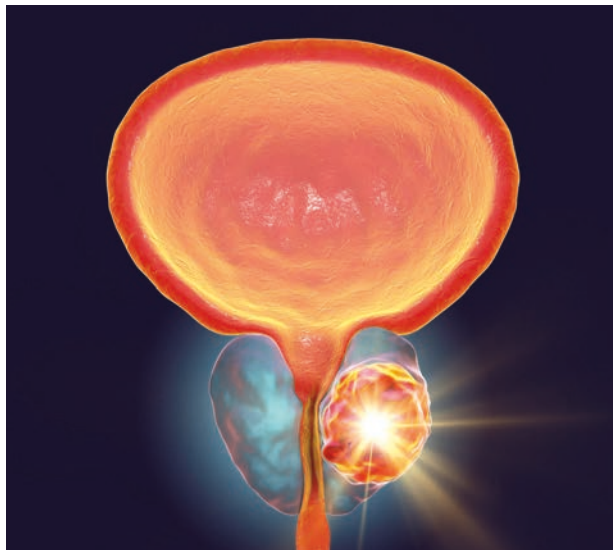
Dessa nya data presenterades under en muntlig presentation (Abstract #687) på det vetenskapliga mötet 2019 Genitourinary Cancers Symposium i San Francisco.

– ARCHES-studien visar att enzalutamid i kombination med dagens standardhandling med hormoner fördröjer sjukdomsprogression. Ett godkännande om utvidgad indikation baserat på dessa studiedata skulle innebära ett viktigt behandlingsalternativ för patienter med spridd prostatacancer, som ännu ej utvecklat resistens mot dagens hormonbehandling, säger professor Andrew Armstrong, forskningschef vid Duke Cancer Institute's Center for Prostate and Urologic Cancers.

Mediantiden för radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) hade inte uppnåtts i patientgruppen som fick enzalutamid, medan mediantid för rPFS-händelser (radiografisk progression eller död) hos patienterna som enbart fick hormonbehandling (ADT) var 19,4 månader.

Det observerades även signifikant förbättring av rRPFS hos alla fördefinierade undergrupper oavsett sjukdomens svårighetsgrad, sjukdomens karaktär vid studiestart, tumörens placering eller om patienten tidigare fått docetaxel (HR-värden=0,24–0,53). Sekundära effektmått som rapporterades i detta abstract visade att kombinationen av enzalutamid och hormoner (ADT) minskade risken för PSA-progression (HR=0,19 (95% KI: 0,13-0,26), p<0,0001) och minskade risken för att behöva starta ny antineoplastisk terapi (HR=0,28 (95% KI: 0,20-0,40); p<0,0001), jämfört med enbart hormonbehandling. Icke påvisbar PSA och objektiv svarsfrekvens var också högre hos patienter som fick kombinationen av enzalutamid och hormoner (ADT) jämfört med patienter som fick enbart hormonbehandling (68,1 % jämfört med 17,6 %, p<0,0001 och 83,1% jämfört med 63,7%, p<0,0001). Skillnad avseende total överlevnad (OS) kunde inte visas vid tiden för denna analys.

Källa: Astellas



Medicon Village vill skapa samarbeten inom onkologi

Pitcha sin idé och bjuda in till samarbeten. Det har flera bolag och forskare valt att göra på det sjätte "Focus on Cancer Collaboration" som äger rum i mars på Medicon Village i Lund. Mötet bjuder på föreläsningar och möjligheter att nätverka – bland annat på en Catwalk pitch.

Focus on Cancer Collaboration för samman 100-talet cancerforskare, entreprenörer och kliniker. Det är ett interaktivt möte kring forskning och innovation inom onkologi och bjuder på en blandning av föredrag och nätverksaktiviteter för att skapa samtal och möjliga samarbeten.

– För min del handlar det om att visa vad vi gör för något. Förhoppningsvis leder det till nya projekt och idéer som kan hjälpa andra att hantera sina data och analysera sina forskningsresultat, säger Anders Carlsson, grundare av Bionamic, som ska pitcha på Catwalken.

Bionamic finns på Smile Incubator – företagsinkubatorn på Medicon Village. Bionamic tillhandahåller lösningar och arbetsflöden för analys av life science-data, med särskilt fokus på data genererat inom cancerforskning.

För cancerforskaren Marja Jättelä, forskningschef på Danish Cancer Society Research Center i Köpenhamn, handlar Catwalk pitch om att knyta kontakter.

– Jag hoppas att komma i kontakt med onkologer som är intresserade av att köra prövarledda kliniska studier för att hitta nya användningsområden av befintliga läkemedel för att behandla cancer.

CanImGuide Therapeutics från Medicon Village, Acrivon från Smile Incubator på Medicon Village och IO Biotech från Köpenhamn är ytterligare några av de bolag som ska pitcha på catwalken tillsammans med forskare inom cancer och hematologi. Mötet får också storfrämmande från USA – keynote speaker är Joseph P. Schlessinger. Han är bland de mest citerade forskarna i sitt fält och medgrundare av flera biotechbolag. Schlessinger utnämndes som en av de 100 mest inflytelserika personerna inom läkemedelsutveckling och tillverkning av tidskriften The Medicine Maker år 2015.

Källa: Medicon Village

Nytt forskningspris för bästa doktorsavhandling om cancer

För första gången delar Karolinska Institutet i år ut ett vetenskapligt pris till minne av professor Dan Grandér. Mottagare av Dan Grandér Memorial Prize för bästa doktorsavhandling inom cancerområdet vid Karolinska Institutet går till Nicholas Valerie, institutionen för onkologi-patologi.

Nicholas Valerie disputerade i april 2018 med avhandlingen "Roles of NUDT5 and NUDT15 beyond oxidized nucleotide sanitation and their potential as therapeutic targets". Hans avhandling beskriver funktion och hämning av två enzymer med potentiell betydelse för cancerbehandling.

Professor Dan Grandér var under sin livstid en framstående forskare och läkare inom cancerområdet och när han avled också prefekt vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet. Han avled 2017 vid 53 års ålder, efter att själv ha drabbats av cancersjukdom.

Priset till hans minne delades ut fredagen den 22 februari 2019 i samband med BioClinicum Cancer Research Meeting i Stockholm. Mottagaren erhåller 50 000 kronor och ett diplom.

NT-RÅDET REKOMMENDERAR

adjuvant behandling av malignt melanom



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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resektat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom

efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin

- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslut-

tad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Icke-småcellig lungcancer av icke-ski-vepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantation 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: 01 feb 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se NOV 2018 73565E1807287

OPDIVO®
(nivolumab)

Läkemedel prövas mot lymfödem

Flytt av lymfkörtlar, så kallad lymfkörteltransferering, kan utföras som behandling vid lymfödem. I en studie på Akademiska sjukhuset prövas nu om tillförsel av en specifik tillväxtfaktor kan förbättra behandlingsresultatet vid lymfödem i armen efter bröstcancer.

– Vår förhoppning är att tillförsel av en tillväxtfaktor, ett protein som stimulerar lymfkärlstillväxt, leder till bättre behandlingsresultat vid lymfkörteltransferering, säger Maria Mani, plastikkirurg på Akademiska sjukhuset, nationellt ansvarig för studien i Sverige.

Det handlar om en så kallad fas 2-studie där man undersöker effekt och säkerhet hos ett nytt läkemedel. Patienterna delas slumpvis in i två grupper, där den ena gruppen får tillväxtfaktor tillförd under operationen medan den andra gruppen får placebo, det vill säga koksalt.

Detta är den enda pågående studien i världen av detta slag. Den leds från Finland och forskarna räknar med att inkludera sammanlagt 40 patienter i Finland och Sverige under 2019. Studien är blindad vilket innebär att varken patient eller läkare vet vem som givits vilken sorts behandling innan studien är klar och man har utvärderat resultaten.

– Under operationen tas en vävnadsbit som innehåller ett par friska lymfkörtlar från patientens ena lumske. Därefter sprutas läkemedlet eller placebo in i vävnadsbiten innan den förflyttas och sys in till kärl i armhålan på den arm där patienten har lymfödemet, berättar Maria Mani.

Lymfödem innebär att lymfvätska ansamlas i vävnaden på grund av ett skadat lymfsystem. Vanligast är lymfödem i en arm eller ben efter cancerbehandling eller annat trauma. Efter hand bildar stillastående lymfa en så kallad fibros och en del fettomvandlas vilket kan leda till en kraftig, bestående svullnad i till exempel armen.

Källa: Akademiska sjukhuset

Sahlgrenska startar bröstcancercentrum

Sahlgrenska Universitetssjukhusets styrelse har fattat beslut om att starta ett centrum för bröstcancer. Centrumbildningen är ett led i att samordna, utveckla och modernisera cancersjukvården för patienter med bröstcancer och andra bröstsjukdomar.

– För de patienter som drabbas av bröstcancer kommer detta förhoppningsvis öka både tryggheten under behandlingsprocessen och öka möjligheterna till ännu bättre behandlingsmetoder, säger docent Roger Olofsson Bagge, överläkare och föreståndare för Bröstcentrum.

Centrumbildningen ska samordna och centralisera vården för patienter med bröstcancer och andra bröstsjukdomar.

– Förutom att tydligare placera patienten i centrum skapar detta initiativ även ytterligare möjligheter för samverkan mellan klinisk vård

och forskning, vilket stärker förutsättningarna att bli ledande inom diagnostik, behandling, omvårdnad och forskning kring bröstcancer, säger Roger Olofsson Bagge.

Centrumbildningen har som mål att ytterligare förbättra resultat och ledtider, och för att tydliggöra detta så kommer även en ansökan om ackreditering av Bröstcentrum Sahlgrenska att genomföras enligt europeiska riktlinjer.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Prostatacancercentrum öppnar på Sahlgrenska

Centrumbildningen är ett led i att utveckla sjukvården med fokus på patient, kvalitet och forskning. Målet är att erbjuda varje patient en individualiserad behandlingsplan utifrån sina förutsättningar och det mest aktuella kunskapsläget.

Centrumbildningen skapar en unik möjlighet där vård och forskning samverkar på rätt nivå, det vill säga patienten får tillgång till all kunskap och kompetens under ett och samma tak.

– Vi har ambitionen att stödja patienter och deras närstående genom att erbjuda bot med minimala biverkningar och att erbjuda den bästa kunskapsbaserade tillgängliga behandling och omvårdnad när bot inte är möjlig, säger Ali Khatami, överläkare och centrumledare för Prostatacancercentrum (PCC) på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Två andra områden inom cancervården där det finns ett stort behov av förbättring är rehabilitering och tillgänglighet. Ett multiprofessionellt rehabteam är under uppbyggnad, med läkare, kontaktsköterska, sexolog, uroterapeut, kurator, och fysioterapeut. Andra yrkeskategorier kopplas in vid behov. Målet är att erbjuda tidig rehabilitering och stärka patientens egna resurser.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Osimertinib kvarstår i högst kostnadsskyddet

Tagrisso (osimertinib) som används vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), ingår sedan september 2017 i läkemedelsförmånerna med generell subvention. I november 2018 inledde TLV en omprövning av Tagrisso. Anledningen till detta var att Tagrisso fick en ny godkänd indikation gällande första linjens behandling, som kunde antas medföra en ökad försäljning.

Tagrisso används till patienter med icke-småcellig lungcancer vars cancer är avancerad eller har spridit sig. Tagrisso blockerar aktiviteten av proteinet epidermal tillväxtfaktorreceptor, EGFR. Cirka 10 procent av alla patienter med icke-småcellig lungcancer utvecklar sjukdomen primärt på grund av aktiverande mutationer i genen för EGFR. Genom att blockera EGFR minskar cancers tillväxt och spridning.

Studier har visat att Tagrisso har bättre effekt när det gäller att bromsa sjukdomsförloppet hos patienter med icke-småcellig lungcancer. Även om Tagrisso har visat bättre effekt än behandling med andra EGFR-tyrosinkinashämmare i de kliniska studierna så är osäkerheten hög i de hälsoekonomiska resultaten. Osäkerheterna ligger framförallt i de modellerade överlevnaderna samt i antaganden gällande efterföljande behandling efter att patienter progredierat på Tagrisso.

Företaget och regionerna har enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användningen av Tagrisso minskar. TLV bedömer, med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen, att kostnaden är rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Tagrisso ger för patienter med icke-småcellig lungcancer. Tagrisso ska därför även i fortsättningen ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Källa: TLV

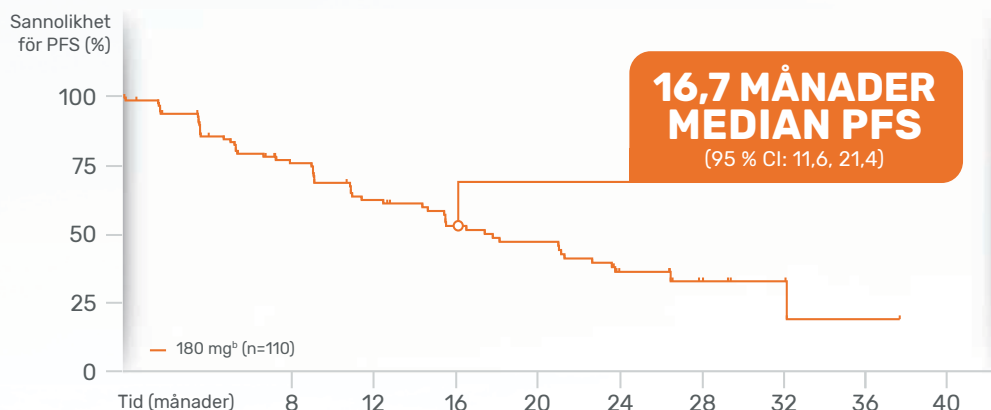


NY ALK-HÄMMARE

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 ÖVERLEVAD^{1,2}



56 % av patienterna svarade på behandlingen¹



67 % av patienterna med hjärnmetastaser vid baseline hade ett intrakraniellt behandlingsvar¹



En tablett **en gång per dag**, med eller utan mat¹

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/pneumoni, 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 från 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/118/0021



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





Resultat från The Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial visar att screening med brösttomosyntes är en potentiell kandidat till framtidens screeningmodell. Det skriver docent **Sophia Zachrisson**, överläkare vid Skånes universitetssjukhus i Malmö, men menar också att några kvarstående frågeställningar behöver besvaras innan man kan ta ställning till frågan om att införa brösttomosyntes i den allmänna screeningen i Sverige.

NY KUNSKAP VISAR:

Digital brösttomosyntes – potentiell kandidat för **FRAMTIDA SCREENING**

tunna skikt som radiologen kan bläddra igenom på skärmen, likt en datortomografi³. Ett normalstort bröst genererar cirka 50 tomosyntesskikt.

I Malmö fick vi Siemens första prototyp för brösttomosyntes redan 2006 och har utfört ett antal optimeringsstudier i vår tvärprofessionella forskargrupp, Lund University breast Cancer Imaging group, LUCI. Genom ett tätt samarbete mellan radiologer, strålfysiker, ingenjörer och statistiker har vi på olika sätt belyst tekniska parametrar och klinisk optimering av metoden. Vi insåg tidigt att metoden skulle göra störst nytta inom screeningen, bland asymtomatiska kvinnor. Den är givetvis även en användbar modalitet vid klinisk upparbetning av kvinnor som återkallats från screening eller söker med symtom, men i det läget har man flera diagnostiska möjligheter inkluderande ultraljud, magnetresonanstomografi och punktioner med mera att ta till, vilket inte är fallet vid screeningundersökningen. Många mammografiavdelningar i Sverige använder redan brösttomosyntes i kliniskt arbete eftersom samtliga tillverkare av mammografiutrustning tillhandahåller tekniken.

Mammografi är den etablerade och rekommenderade metoden för bröstcancerscreening¹. Det är dock välkänt att digital mammografi (DM) har begränsningar eftersom det är en tvådimensionell metod och överlappande vävnad kan dölja eller simulera tumörer på bilderna. Detta är särskilt uttalat hos kvinnor som har täta bröst, där sensitiviteten vid mammografiscreening kan vara lägre än 50 procent². Digital brösttomosyntes, DBT, är en pseudo-3D-metod och en utveckling av mammografin där ett antal lågdosprojektioner tas över ett begränsat vinkelomfång av bröstet och informationen rekonstrueras till mm-

STORA STUDIER KRÄVS

För att utvärdera DBT i screening krävs stora populationsbaserade studier och 2010 startade vi Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, MBTST (ClinicalTrials.gov, number NCT01091545). Huvudresultaten publicerades online i oktober 2018 och här följer en sammanfattning av studien och resultaten⁴.

Mellan januari 2010 och februari 2015 screenade vi 14 848 kvinnor i Malmö med DM (enligt rutin i två projektioner, kraniokaudal och snedprojektion) och DBT (i en projektion, snedprojektion). Vid DBT-undersökningen var

målet att använda lägre tryck än vid mammografi eftersom vi visat i en tidigare publikation att 50 procent minskad tryckkraft över bröstet vid DBT inte påverkar bildkvaliteten⁵. En Siemens Mammomat Inspiration maskin användes för båda undersökningarna och kvinnorna är således sina egna kontroller. Kvinnorna var 40–74 år gamla och slumpmässigt utvalda ur screeningregistret och bjöds in att delta i studien via den skriftliga rutinbjudan per post. Informerat samtycke inhämtades när kvinnorna kom till Unilabs Bröstcentrum vid Skånes universitetssjukhus i Malmö för sina undersökningar. Bilderna granskades i två separata granskningsarmar med dubbelgranskning i båda och radiologerna graderade malignitetsmisstanken enligt klinisk rutin mellan 1 och 5 i varje steg. I DBT-gruppen granskades bilderna i tre olika steg: första steget var DBT i snedprojektion följt av DBT + den kraniokaudala projektionen av DM och i ett tredje steg lades den föregående DM-screeningen till om den var tillgänglig. I DM-gruppen skedde granskningen enligt screeningrutin (steg 1: DM i två projektioner, steg 2: som steg 1 + tillägg av föregående DM-screening om den var tillgänglig) och i ett tredje steg gjordes en visuell uppskattning av brösttättheten vid DM enligt BI-RADS av den granskande radiologen. Sammanlagt deltog sju radiologer med mellan 2 och 41 års erfarenhet av bröstdiagnostik i granskningarna och alla hade erfarenhet av att granska DBT från kliniskt arbete samt från våra tidigare, mindre studier som hade genomförts i Malmö. De undersökningar som graderades 3 eller högre i en eller båda granskningsgrupperna diskuterades vid konsensusmöten, där beslut om återkallning eller ej togs. Samtliga kvinnor i studien följdes minst två år efter screeningtillfället. Cancerdiagnos verifierades genom histologisk analys från biopsi eller operation samt genom uppföljning i Regionala Tumörregistret.

LÄGRE TRYCKKRAFT

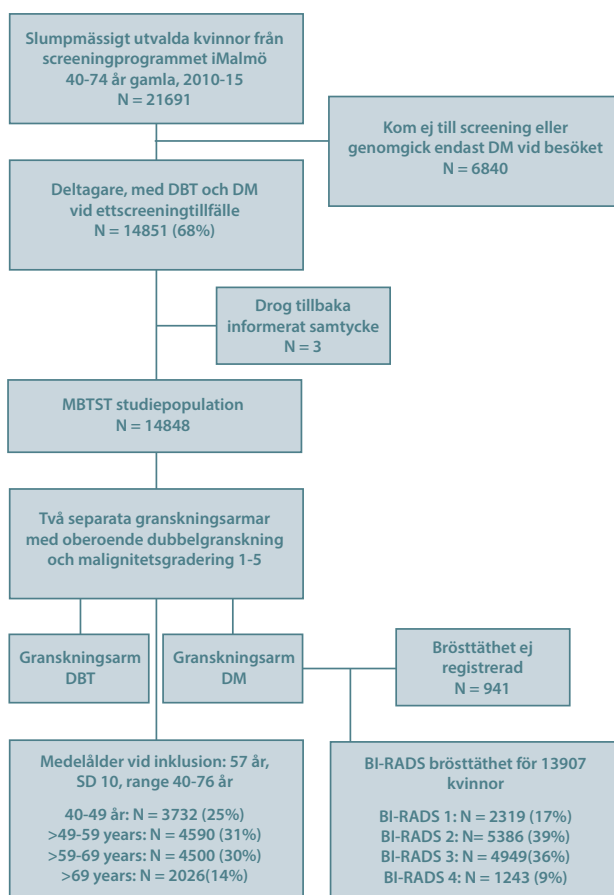
Studiedesign, population samt ålder och brösttätthet visas i figur 1. Totalt hittades 139 bröstcancrar hos 137 kvinnor (två bilaterala fall) i studiepopulationen. Av dessa hittades 89 cancrar med båda metoderna, 42 enbart i DBT-granskningsarmen och åtta enbart i DM-armen. Detta gav en 34 procents högre cancerdetektionsfrekvens med DBT: 8.7/1000 screenade kvinnor (95 % konfidensintervall, KI: 7.3–10.3) jämfört med 6.5/1000 (5.2–7.9) för DM, $p < 0.0001$. Fler kvinnor återkallades med DBT, 535 st (3.6 %) jämfört med DM, 370 st (2.5 %), $p < 0.0001$. Efter uppföljning fram till nästa screeningomgång eller efter 2 år, noterades 22 intervallcancrar, som således inte var detekterbara eller ej upptäcktes vid studiescreeningen med någon av metoderna. Sammanfattning av resultaten samt sensitivitet och specificitet redovisas i tabell 1. Studien var inte designad för subgruppsanalyser, men det sågs inga stora skillnader i ålder vid diagnos, tumörstorlek, tumörgrad eller lymfkörtelengagemang mellan cancrar upptäckta i DBT-gruppen jämfört med DM. Dock noterades fler invasiva lobulära cancrar med enbart DBT (26 %) jämfört med DM (14 %). DBT-upptäckta cancrar var till stor del invasiva (87 %), och det sågs ingen ökad detektion av duktal cancer in

situ, DCIS. I medeltal användes 40 % lägre tryckkraft vid DBT-undersökningen (71 N) jämfört med DM (118 N). Gällande stråldos gav 1-projektions DBT 15 % lägre stråldos (mean average glandular dose, AGD), 2.3 mGy [SD 0.7] jämfört med 2.7 mGy [0.8] med två-projektioner med DM.

”Om en metod ska kunna användas i screening måste den vara enkel och acceptabel för målgruppen och det hade vi som mål när vi designade vår studie.”

ENKEL DESIGN VIKTIG

Denna prospektiva, populationsbaserade screeningstudie visar att DBT utförd med mindre kompression än vid mammografi och i endast en projektion har en högre sensitivitet



Figur 1: Flödeschema för studiepopulationen med ålders- och brösttätthetsfördelning. DBT = digital brösttomosyntes, DM = digital mammografi, SD = standarddeviation

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med icke skivepitel, metastatisk, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utan mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVAD OAVSETT PD-L1-STATUS²

KEYTRUDA rekommenderas
av NT-rådet¹

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

NY INDIKATION!

KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK



» SIGNIFIKANT LÄNGRE TOTALÖVERLEVAD med KEYTRUDA²

» RISKEN FOR DÖD HALVERADES^{2*} » 30 min infusion, var 3:e vecka³

▼ 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 resection av melanom som involverat lymfkörtlarna. KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med: • avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom • metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 1\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 1\%$) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim • 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) • recidiverande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ 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 endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoadidos, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig

i fall av immunrelaterade endokrinopati • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopati som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myositis, 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

Referenser: 1: NT-rådets yttrande till landstingen 2018-12-13. 2: Gandhi L et al. online April 16, 2018]. N Engl J Med. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1801005. 3. KEYTRUDA SPC dec 2018

* 51% riskreduktion för död (HR=0,49; 95% CI 0,38-0,64 P<0,00001) 1-års OS 69,2% i KEYTRUDA + plat/ pem-armen och 49,4% i kontrollarmen. 48% riskreduktion för sjukdomsprogress och död (HR=0,52; 95% CI 0,43-0,64 P<0,00001) 1-års PFS 34,1% i KEYTRUDA+plat/pem-armen och 17,3% i kontrollarmen.

	Primära utfallsmått i Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (95% konfidensintervall)				
	Granskningsarm DBT		Granskningsarm DM		P-värde
Sensitivitet (%)**	81.1	(74.2–86.9) DBT	60.4	(52.3–68.0)	
Specificitet (%)**	97.2	(97.0–97.5)	98.1	(97.9–98.3)	
Cancerdetektion/1000**	8.7	(7.3–10.3)	6.5	(5.2–7.9)	p< 0.0001
Återkallningsfrekvens (%)	3.6	(3.3–3.9)	2.5	(2.2–2.8)	p< 0.0001
PPV för återkallning (%)**	24.1	(20.5–28.0)	25.9	(21.6–30.7)	
NPV**	99.8	(99.7–99.9)	99.6	(99.4–99.7)	

Tabell 1. Sammanfattning av de primära utfallsmåtten i Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial.

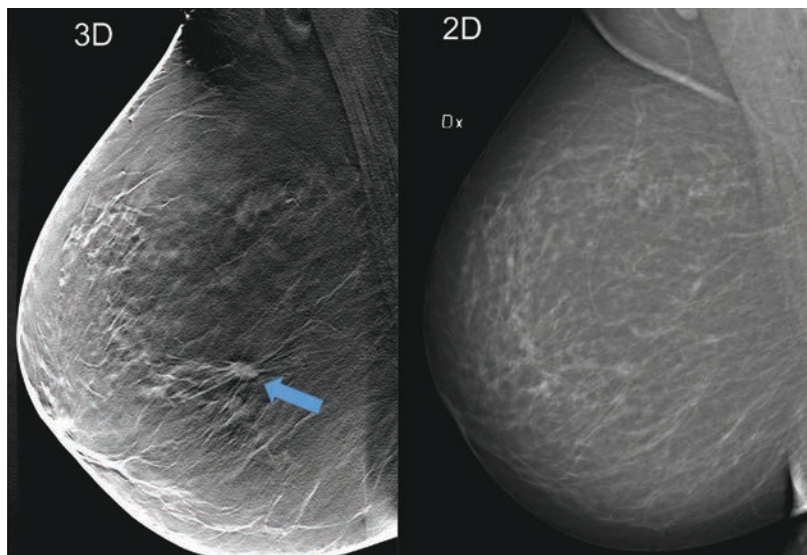
DBT = digital brösttomosyntes, DM = digital mammografi, PPV = positivt prediktivt värde, NPV = negativt prediktivt värde

**beräknat per kvinna

för bröstcancerdetektion med en marginellt lägre specificitet. Stråldosen var dessutom lägre med DBT. MBTST är den enda prospektiva studien som använt denna enkla design. Om en metod ska kunna användas i screening måste den vara enkel och acceptabel för målgruppen och det hade vi som mål när vi designade vår studie. Det finns ett antal prospektiva, europeiska studier som har jämfört DBT i två projektioner i kombination med två-projektions mammografi alternativt så kallad syntetisk mammografi (mammografiliknande bilder som kan fås fram ur DBT-volymer) jämfört med vanlig mammografiscreening och som har mycket liknande resultat avseende ökad cancerdetektion på omkring 30 %⁸. Den bildkombinationen ger dock högre stråldos (om DBT kombineras med vanlig mammografi) och fler bilder att granska, och kan man då klara sig med en projektion och enbart med DBT torde det vara en fördel i screeningsammanhang med tanke på både stråldos och granskningstid. Samtliga europeiska studier inklusive vår visar att man med DBT hittar extra cancrar i alla typer av bröst – från de mest fettinvolverade till de tätaste brösten – vilket betyder att alla kvinnor faktiskt har nytta av metoden, inte bara de med tätare bröstvävnad, bilder till höger.

FALSKT POSITIVA FYND HALVERADES

Effekten på återkallningsfrekvenserna har varierat i de europeiska studierna, vilket kan ha flera förklaringar bland annat relaterat till studiedesign och vilken ”grundnivå” man utgår ifrån med DM till exempel. Vi hade fler falskt positiva fynd med DBT, och således en ökad återkallning men å andra sidan är 3.6 % fortfarande långt under den rekommenderade maxgränsen på 5% vid upprepad screening enligt europeiska riktlinjer⁶ och vår grundnivå på 2.5 % med DM är bland de lägst rapporterade i DBT-studierna. Andelen falskt positiva fynd halverades redan under första studieåret vilket visar på en viss inlärningseffekt hos radiologerna i studien. Det är inte bara cancrar som syns tydligare



I bilden till vänster (en av cirka 50 tunna bildskivor av bröstet) visas med hjälp av brösttomosyntes, (3D-screening) en cirka 1 cm stor tumör som inte är säkert synlig på mammografibilden till höger, trots att bröstet inte innehåller särskilt mycket tät vävnad. Bildkälla: Skånes universitetssjukhus Malmö.

menderade maxgränsen på 5% vid upprepad screening enligt europeiska riktlinjer⁶ och vår grundnivå på 2.5 % med DM är bland de lägst rapporterade i DBT-studierna. Andelen falskt positiva fynd halverades redan under första studieåret vilket visar på en viss inlärningseffekt hos radiologerna i studien. Det är inte bara cancrar som syns tydligare

**LÅNGTIDSDATA
BEKRÄFTAR
LÅNGVARIG
EFFEKT JÄMFÖRT
MED PLACEBO¹**



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

 **Xtandi**[®]
enzalutamid

A targeted approach in mCRPC²

Referenser: 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017;71(2):151–54. 2. Xtandi® SPC 10.2018.

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

”Det är inte bara cancrar som syns tydligare på DBT, utan även andra förändringar med ett utseende som inte kan skiljas från misstänkt cancer, som för första gången syns på bilderna och som man därmed måste ta ställning till.”

på DBT, utan även andra förändringar med ett utseende som inte kan skiljas från misstänkt cancer, som för första gången syns på bilderna och som man därmed måste ta ställning till. Merparten av dessa fall kunde lösas genom enbart ultraljudsundersökning vid den kliniska upparbetningen, vilket vi har rapporterat för första halvan av studien⁷. Det finns sannolikt en så kallad prevalenseffekt i både detektion och återkallning när man använder en känsligare metod för första gången i en population och man kan förvänta sig att båda nivåerna skulle minska något med upprepad screening med DBT. I USA används DBT i kombination med DM på många håll redan och i retrospektiva amerikanska studier rapporteras marginell effekt på cancerdetektion, men tydligt minskad återkallning⁸. En viktig skillnad mellan USA och Europa är dock att man i USA har generellt högre återkallningsfrekvenser på mellan 10 och 15 % (framförallt på grund av mediko-legala traditioner) och då finns det utrymme att minska andelen falskt positiva återkallningar med DBT, vilket inte alltid är fallet i Europa där vi oftast ligger mellan 3 och 5 % i återkallning. En viktig fråga i bröstcancerscreening är risken för överdiagnostik, det vill säga upptäckt av bröstcancer som i avsaknad av screening aldrig hade gett sig till känna hos kvinnan under dennas livstid. MBTST och övriga studier är designade som detektionsstudier och har inte statistisk styrka att besvara frågan om DBT minskar dödligheten i bröstcancer mer än DM. Några sådana studier kommer sannolikt inte att kunna genomföras. Huruvida de extra cancrarna som upptäcks med DBT är ”relevanta” och inte bara långsamväxande, indolenta tumörer, kan indirekt besvaras bland annat genom att titta mer ingående på tumörbiologin på DBT-upptäckta cancrar samt frekvensen av intervallcancer efter screening med DBT. Vi har preliminära data på detta som har presenterats på konferenser under 2018 och som kommer att skickas in för publicering under 2019. Vi kommer även att i samarbete med övriga europeiska DBT-studier genomföra metaanalyser baserade på individdata för att kunna be-

lysa dessa återstående frågeställningar. Vidare pågår analys av kostnadseffektivitet för DBT i screening i vår forskargrupp samt utvärdering av användning av artificiell intelligens (AI) för att underlätta och minska granskningstiden med DBT. Kanske kan man klara sig med en radiolog + AI om DBT blir framtidens screeningmetod?

Sammanfattningsvis visar resultaten i MBTST att screening med brösttomosyntes är en potentiell kandidat till framtidens screeningmodell, men några kvarstående frågeställningar behöver besvaras innan man kan ta ställning till att införa brösttomosyntes i allmän screening i Sverige.

REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014 : stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
2. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.
3. Tingberg A, Zackrisson S. Digital mammography and tomosynthesis for breast cancer diagnosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2011;5(6):517-26.
4. Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Förnvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*. 2018.
5. Förnvik D, Andersson I, Svahn T, Timberg P, Zackrisson S, Tingberg A. The effect of reduced breast compression in breast tomosynthesis: human observer study using clinical cases. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010;139(1-3):118-23.
6. Perry N. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2001.
7. Lång K, Nergarden M, Andersson I, Rosso A, Zackrisson S. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3899-907.
8. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Sep 1;110(9):942-949.
9. Houssami N, Lång K, Hofvind S, Zackrisson S, Bernardi D, Hunter K, et al. Effectiveness of digital breast tomosynthesis (3D-mammography) in population breast cancer screening: a protocol for a collaborative individual participant data (IPD) meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2017;6(4):869-77.

SOPHIA ZACKRISSON, DOCENT, UNIVERSITETSLEKTOR I DIAGNOSTISK RADIOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN, LUNDS UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, MALMÖ, SOPHIA.ZACKRISSON@MED.LU.SE



Subventioneras endast för:

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

XTANDI 40 mg kapslar (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04).
Indikationer: Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresuméet. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresuméet). **Varningar och försiktighet:** Risk för krampanfall: Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom: Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. Samtidig behandling med andra läkemedel: Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresuméet). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresuméet) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresuméet). Nedsatt njurfunktion: Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. Kraftigt nedsatt leverfunktion: En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresuméet) kan öka. Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom: Fas 3 studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 45\%$, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om Xtandi förskrivs till dessa patienter. Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet: För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresuméet), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. Användning med kemoterapi: Säkerheten och effekten vid samtidig användning av Xtandi och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresuméet); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. Hjälpämnena: Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. Överkänslighetsreaktioner: Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresuméet). **Biverkningar:** Sammanfattning av säkerhetsprofilen: De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,4 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresuméet). Lista över biverkningar i tabellform: Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

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

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

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

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



– Nobelkonferens på KI belyser hur cancerceller förlorar sin identitet och börjar sprida sig

Under det senaste decenniet har banbrytande upptäckter gjorts som visar att cancercellers förmåga att sprida sig och bilda metastaser är kopplad till förändrad cellidentitet. Resultaten har lett till utvecklandet av ett helt nytt forskningsfält som kallas “Epithelial-Mesenchymal Plasticity”. Under Luciadagarna 13-14 december 2018 anordnade **Jonas Fuxe, Theresa Vincent, Aristides Moustakas** och **Mikael Karlsson**, forskare vid Karolinska Institutet och Uppsala universitet, den första Nobelkonferensen på Karolinska Institutet på temat “Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Metastasis”. Här publiceras en rapport från Nobelkonferensen där världens ledande forskare träffades för att presentera sina senaste resultat och diskutera utvecklingen inom fältet.

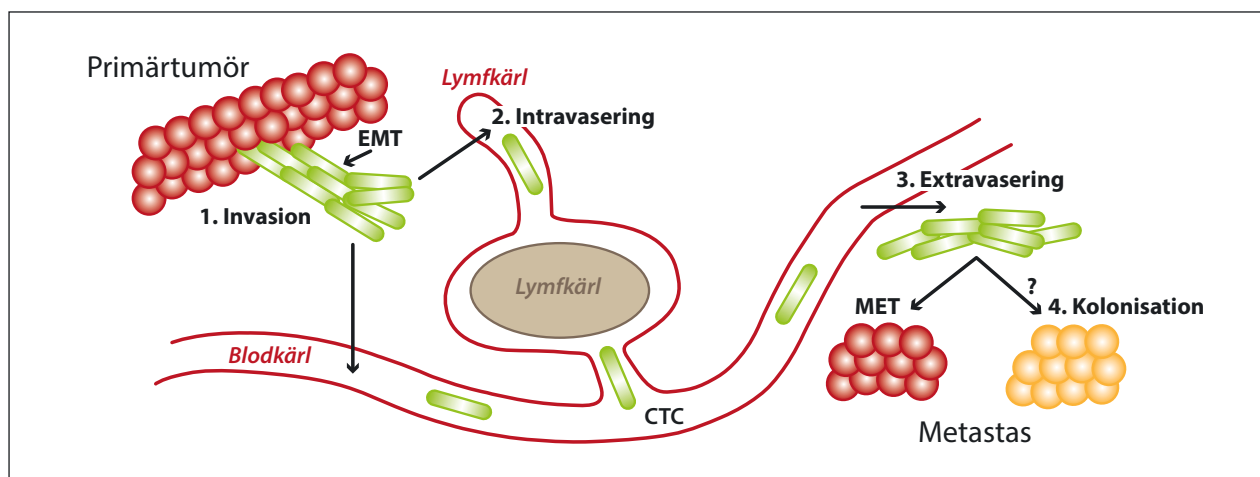
Metastatisk spridning av cancerceller till vitala organ är den avgörande orsaken till att människor dör i cancer. Brist på förståelse för hur spridningsprocessen sker och regleras har gjort att det saknas behandlingsstrategier som riktar sig mot metastasering. Medan genetiska och epigenetiska förändringar i onkogener, tumör-suppressorgener och DNA-reparationsgener bidrar till celltransformation och okontrollerad celltillväxt har det länge varit oklart vilka mekanismer som reglerar cancercellers förmåga att sprida sig.

Ny forskning har visat att cancerceller kan bli plastiska och byta identitet genom en process som kallas epithelial-mesenchymal transition (EMT)^{1, 2}. EMT är en process som normalt är aktiv under fosterutvecklingen då den är avgörande för att epitelceller ska kunna migrera och bilda nya vävnader. Det som sker när EMT-programmet aktiveras är att epitelcellerna förlorar sin “epiteliala” identitet inklusive de komponenter som gör att de kan interagera med varandra. Det skapar förutsättningar för cellerna att likt båtar i en hamn lossa från sina förtöjningar. Cel-

... forskningsfronten – EMT



Nobelkonferensen 2018 lockade EMT-forskare från hela världen. Från vänster i bild; Arthur Lambert (Boston), Robert Schneider (New York), Scott Blanchard (New York), Theresa Vincent (New York/Uppsala), Jonas Fuxe (KI), Shyamala Maheswaran (Boston), Sohail Tavazoie (New York), John Blenis (New York), Philip Howe (South Carolina), Geert Berx (Belgien), Gerhard Christofori (Basel), Rik Derynck (San Francisco), Cédric Blanpain (Bryssel), Susanne Gabrielsson (KI), Amparo Cano (Madrid), Aristides Moustakas (Uppsala), Angela Nieto (Alicante), Antonio Garcia de Herreros (Barcelona), Sandra McAllister (Boston), Thomas Brabletz (Erlangen/Tyskland), Maja Oktay (Boston), David Lyden (New York), Ben Z. Stanger (Philadelphia), Erik Thompson (Queensland, Australia). Deltagare som saknas på bild; Yibin Kang (Boston), Mikael Karlsson (KI), Peter Friedl (Holland), Jacco van Rheenen (Utrecht/Holland), Andrew Ewald (Baltimore).



Figur 1.

Syftet med Nobelkonferensen var att belysa hur Epitelial-Mesenkymal plasticitet och förändrad cellidentitet bidrar till de olika stegen i metastaseringsprocessen. Cancersceller i primärtumörer som genomgår "Epitelial-Mesenkymal Transition (EMT)" erhåller invasiva och migratoriska egenskaper^{1,2}. I nästa steg kan de intravasera in i lymfkärl och ta sig in i blodbanan. Tumörceller som genomgår EMT efter exponering för cytokinen TGF- β sprider sig specifikt via lymfkärl till lymfknotor³. Cirkulerande tumörceller (CTC) i blodet har visat sig vara mer metastasbenägna om de har genomgått EMT-processen⁴. Troliga orsaker är att de har högre kapacitet än epitelceller att överleva i blodet, interagera med endotelceller i blodkärl och extravasera⁵. Cancersceller som koloniserar distala organ har i vissa studier visat sig kunna återfå epiteliala egenskaper genom Mesenkymal-Epitelial Transition (MET). Nya studier visar att cancersceller som genomgått EMT kan få helt andra egenskaper och byta till andra, ej helt klarlagda cellidentiteter.



ler som genomgår EMT får även förändrade cellskelett och andra karaktistiska som ökar deras migratoriska kapacitet. EMT-processen är alltså en typ av metamorfos där cellerna förändrar sin identitet och erhåller andra egenskaper.

Vad som upptäckts är att EMT-processen kan aktiveras i tumörer och bidra till att cancerceller blir invasiva och börjar sprida sig via lymfkärl och blodkärl (Figur 1). Cancerceller som befinner sig i olika stadier av EMT-processen har påvisats i primärtumörer, i blodbanan och i metastatiska organ hos cancerpatienter. Inflammatoriska faktorer, som transformering growth factor beta (TGF- β), vilka ofta överuttrycks hos cancerpatienter, har kapacitet att inducera EMT. Reaktivering av EMT i cancertvävnader är alltså kopplat till inflammation.

HÖG TID FÖR EN FÖRSTA KONFERENS

EMT-fältet har utvecklats enormt under de senaste åren. Nya resultat antyder en mer komplex bild av hur EMT regleras och bidrar till metastaseringsprocessen. Allt fler forskare och klini-

ker har börjat få upp ögonen för EMT och dess betydelse för spridning av cancer och vi tyckte därför att det var hög tid att anordna den första EMT-konferensen i Sverige.

Huvudmålen med konferensen var att bjuda in de internationellt sett främsta EMT-forskarna samt kollegor från KI, Uppsala och andra svenska universitet för att:

- Belysa de senaste rönen när det gäller mekanismer som styr EMT och metastaseringsprocessen.
- Ge insikt i de nya modeller och tekniker som utvecklats för att kunna studera en dynamisk process som EMT.
- Skapa möjligheter för forskare och kliniker med intresse för området att interagera med varandra och skapa en grogrund för nya nätverk och samarbeten.

SYNOPSIS AV PRESENTATIONER

Session I: Transcriptional and epigenetic control of cancer cell plasticity

Nobelkonferensen inleddes med att **Angela Nieto** (Instituto de Neuro-

ciencias, Alicante), pionjär och en av de mest citerade forskarna inom EMT-fältet, höll en mycket inspirerande keynote-föreläsning. Hon var den som ursprungligen identifierade transkriptionsfaktorn SNAIL1 som en så kallad "master-regulator" av EMT. Angela tryckte speciellt på de nya resultat som visar att EMT är en plastisk process som har olika skepnader och att cancerceller kan finnas i olika stadier av EMT under metastaseringsprocessen. Hon visade även hur EMT-faktorer bidrar till den assymetriska cellmigration som ligger till grund för hjärtats lokalisering på vänster sida i kroppen. **Geert Berx** (University of Gent, Belgium) presenterade nya spektakulära resultat som antyder att tarmpitelceller som genomgår EMT förlorar sin barriärfunktion, vilket leder till utveckling av koloncancer. Intressant nog verkar canceren som uppstår inte vara driven av mutationer utan snarare av mikrobiomet i tarmen. **Amparo Cano** (University of Madrid) visade hur enzymer som reglerar kompositionen av extracellulär matrix bidrar till metastasering av bröstcancer. **Antonio García**

de Herreros (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona) presenterade nya data som visar hur SNAIL1 reglerar EMT och fibroblast-aktivering. **John Blenis** (Weill Cornell Medical University, New York) visade hur onkogenen ERK2 har en viktig roll för induktion av EMT.

Session II: Translational mechanisms of cancer cell plasticity

Sohail Tavazoie (Rockefeller University, New York) har upptäckt små, icke-kodande RNA-molekyler som har betydelse för metastaseringsprocessen. Han presenterade en alternativ metod till immunologisk checkpoint-terapi som går ut på att hämma så kallade myeloid-deriverade suppressorceller (MDSC), vilka ofta ses i ökade mängder hos cancerpatienter och som har hämmande effekter på immunsystemet. **Robert Schneider** (NYU Cancer Institute, New York) presenterade ett nytt proteinkomplex som medierar translation av proteiner och reglerar metastasering. **Theresa Vincent** (Uppsala University/Weill Cornell University, New York) presenterade nya data som visar att ribosomal biosyntes är inducerat under celcykel-arrest och har betydelse för initiering av EMT-processen. **Scott Blanchard** (Weill Cornell Medical University, New York) fortsatte på samma tema och visade data som antyder att ribosomer och proteiner som associerar med ribosomerna kan reglera genexpression.

Session III: Imaging cancer cell plasticity during invasion and metastasis

En avgörande progress inom EMT-fältet har varit utvecklingen av nya tekniker och modellsystem som tillåter åskådliggörandet av plasticiteten i processen. De kanske viktigaste landvinningarna har gjorts med så kallad lineage-tracing, vilket innebär att man märker upp celler med ett fluorescerande ämne för att sedan spåra cellerna i djurmodeller med hjälp av live-imaging. Peter Friedl (Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands/MD Anderson Cancer Center, Texas) visade hur cancercellers sätt att invadera och vandra i vävnader skiljer sig åt. Ibland vandrar cellerna tillsammans som kluster, och ibland sticker de

en och en. De resultat som visades antydde att klustermigration och individuell migration är kopplade till olika grader av EMT. **Jacco van Rheenen** (Hubrecht Institute, Utrecht) visade hur EMT-celler som sprider sig till viss del återfår epitheliala egenskaper när de börjar växa som metastaser i distala organ. **Andrew Ewald** (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore) visade hur vävnadsarkitektur påverkar cancercellers förmåga att sprida sig.

Session IV: Cell plasticity in cancer metastasis

Denna session skulle ha inletts av **Robert Weinberg** (Massachusetts Institute of Technology), pionjär inom cancerforskningen och den som upptäckte Ras-onkogenen och tumorsuppressorgen Rb. Han blev tyvärr sjuk i sista stund men lyckligtvis kunde Arthur Lambert, en senior postdoc i labbet, hoppa in i hans ställe. **Arthur Lambert** presenterade gruppens banbrytande forskning som visat att cancerceller som genomgår EMT får stamcellsliknande egenskaper. **Yibin Kang** (Princeton University, New Jersey) presenterade ett nytt begrepp inom EMT-forskningen – "Hysteresis", vilket avser effekter som består även efter det att de stimuli som orsakade effekterna försvunnit. Resultaten från hans forskning visade att de cancerceller som genomgår en "Hysteric EMT" har ökad kapacitet att bilda metastaser i lungorna. **Ben Z. Stanger** (University of Pennsylvania, USA) presenterade resultat som visar att förutom de transkriptionella program som visat sig viktiga kan EMT även induceras genom internalisering av membranproteiner som E-cadherin. Denna mekanism antydde vara mer kopplad till klustermigration än individuell migration. **Cédric Blanpain** (University of Brussels) använder systembiologiska metoder för att identifiera signalvägar och proteiner som reglerar cancercellers kapacitet att sprida sig. Han visade att en population celler som överlever traditionell behandling av basalcells cancer med Vismodegib har stamcellsegenskaper. Dessa celler kan mediera återfall men kan hämmas med läkemedel som slår mot WNT-signaler, en signalväg som är aktiv i stamceller.

Session V: TGF-β signaling in EMT and cancer metastasis

Cytokinen TGF-β är ofta överuttryckt i cancervävnader och är en potent inducerare av EMT. Under den här sessionen visade forskare hur TGF-β inducerar EMT och vilka konsekvenser det får för cancercellers förmåga att sprida sig. **Rik Derynck** (University of California San Francisco) var en av dem som upptäckte EMT-effekten av TGF-β. Han presenterade resultat som visar hur TGF-β-inducerad EMT regleras av olika signalvägar varav PI3K/AKT-signaleringsvägen spelar en viktig roll. **Philip Howe** (University of South Carolina) och kollegor har studerat olika tidsaspekter och identifierat en ny EMT-mekanism som involverar hnRNP och eEF1A1, proteiner som reglerar proteint translation på ribosomerna. **Aristides Moustakas** (Uppsala universitet) presenterade transkriptionella och epigenetiska mekanismer för TGF-β-inducerad EMT. **Jonas Fuxe** (Karolinska Institutet) visade hur ett proteinnätverk i Tight Junctions reglerar kapaciteten hos bröstcancer celler att genomgå EMT. Han presenterade även nya resultat som visar att cancer celler som genomgår EMT får immun-cellslika egenskaper och sprider sig via lymfsystemet.

Session VI: Plasticity and systemic spread of cancer

Flera forskare som bidragit till ökad kunskap om hur EMT har betydelse för systemisk spridning av cancer deltog på konferensen. **David Lyden** (Weill Cornell Medical College, New York) visade hur tumörer producerar och utsöndrar nanometersmå vesiklar, så kallade exosomer, som via cirkulationen kan ta sig till och utöva effekter i metastaserande organ innan cancer cellerna själva börjar sprida sig dit. Baserat på detta har begreppet "the pre-metastatic niche" lanserats. Nya data visar hur exosomer bär med sig EMT-märkare och påverkar signalering i målceller. **Shyamala Maheswaran** (Massachusetts General Hospital and Cancer Center) och hennes kollegor har undersökt tumör celler som cirkulerar i blodbanan hos bröstcancerpatienter och funnit att de befinner sig i olika stadier av EMT. De fann även att ju mer me-

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 terapivikt 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 terapivikt 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 dositreringsfasen 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 terapivikt 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.

senkymala cellerna var, desto sämre prognos för patienterna. **Sandra McAllister** (Harvard Medical School, Boston) studerar hur systemisk inflammation påverkar tumörcellsspridning. Hon presenterade resultat som visar att inflammatoriska reaktioner mot primära tumörer kan hämma spridning av tumörceller och bildandet av metastaser.

Session VI: Exploring EMT as a therapeutic target

Thomas Brabletz (University Erlangen-Nuernberg, Germany) visade hur transkriptionsfaktorn ZEB1 spelar en viktig roll för hur cancercellers plasticitet och förmåga att sprida sig. **Erik Thompson** (University of Technology, Queensland, Australia) presenterade resultat som visar hur induktion av EMT leder till utvecklande av kemoresistens. Han visade även sammanställningar från en rad studier som antyder att utveckling av kemoresistens mot flera av de befintliga cancerläkemedel som används i kliniken idag är kopplat till EMT. **Gerhard Christofori** (University of Basel, Switzerland) presenterade en ny studie som visar hur det transkriptionella maskineri som driver EMT-processen är hierarkiskt organiserat. Han visade även nya data som antyder att bröstcancerceller som genomgår EMT kan differentiera till helt andra typer av celler och därmed totalt byta identitet. **Maja Oktay** (Albert Einstein College, New York) visade hur makrofager bidrar till att cancerceller sprider sig via blodkärl.

KONKLUSIONER OCH PERSPEKTIV

Nobelkonferensen 2018 blev precis så stimulerande och nydanande som vi hoppats. De resultat som presenterades av deltagarna bildar en ny konsensus över var EMT-forskningen befinner sig och är på väg. Kortfattat kan sägas att:

- EMT inte är en binär utan en plastisk process som förekommer i olika varianter beroende på sammanhang och vilka faktorer som driver processen. Alla EMT-markörer är alltså inte gångbara i alla sammanhang. Förlust av E-cadherin, vilken är en av de vanligast använda markörerna för EMT, ses till exempel inte alltid då partiell EMT föreligger.
- Cancercellers sätt att migrera är kopplat till graden av EMT. Celler som genomgår fulminant EMT migrerar som individuella celler medan de som genomgår partiell EMT behåller viss förmåga att binda till varandra och migrerar i kluster.
- EMT-processen drivs på flera olika nivåer. Till de transkriptionella program som identifierats adderas nu mekanismer som kan kopplas till proteintranslation och ribosomal biosyntes.
- Termen "mesenchymal" är inte tillräckligt specifik för att beskriva de egenskaper som cancerceller erhåller när de genomgår EMT. Nya resultat visar att cancerceller som genomgår EMT får karakteristika av immunceller och stamceller och kan transdifferentiera till celler med en helt ny identitet.

Dessa resultat väckte nya tankar kring hur reaktivering av EMT vid cancer bidrar till att tumörceller förändrar sin identitet och sprider sig.

REFERENSER

1. Brabletz, T., Kalluri, R., Nieto, M.A. & Weinberg, R.A. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer* 18, 128-134 (2018).
2. Chaffer, C.L., San Juan, B.P., Lim, E. & Weinberg, R.A. EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 35, 645-654 (2016).
3. Pang, M.F., Georgoudaki, A.M., Lambut, L., Johansson, J., Tabor, V., Hagikura, K., Jin, Y., Jansson, M., Alexander, J.S., Nelson, C.M., Jakobsson, L., Betsholtz, C., Sund, M., Karlsson, M.C. & Fuxe, J. TGF-beta1-induced EMT promotes targeted migration of breast cancer cells through the lymphatic system by the activation of CCR7/CCL21-mediated chemotaxis. *Oncogene* 35, 748-760 (2016).
4. Yu, M., Bardia, A., Wittner, B.S., Stott, S.L., Smas, M.E., Ting, D.T., Isakoff, S.J., Ciciliano, J.C., Wells, M.N., Shah, A.M., Concannon, K.F., Donaldson, M.C., Sequist, L.V., Brachtel, E., Sgroi, D., Baselga, J., Ramaswamy, S., Toner, M., Haber, D.A. & Maheswaran, S. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition. *Science* 339, 580-584 (2013).
5. Tsai, J.H. & Yang, J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev* 27, 2192-2206 (2013).

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

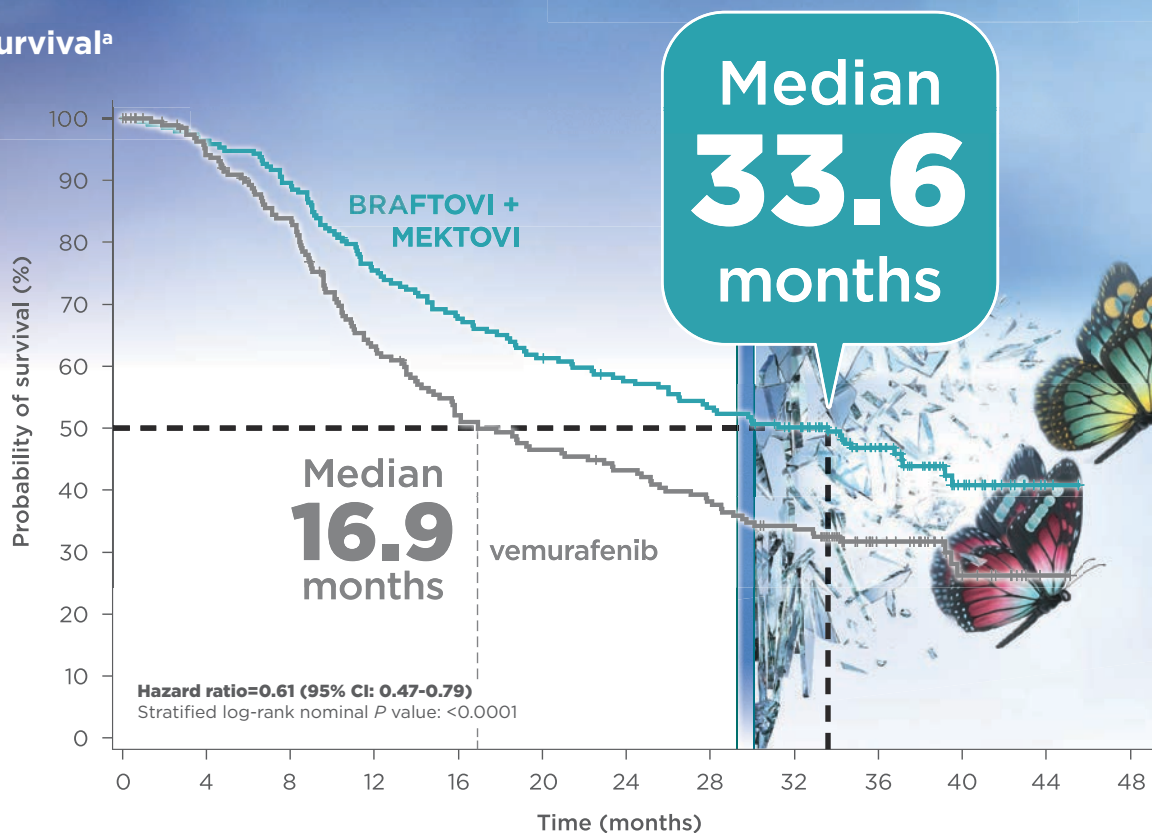


THERESA VINCENT, ASSISTERANDE PROFESSOR OCH FORSKARGRUPPSLEDARE "MOLECULAR CANCER AND STEM CELL THERAPEUTICS", INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI (IGP), UPPSALA UNIVERSITET/WEILL CORNELL MEDICAL COLLEGE, NEW YORK. THERESA.VINCENT@IGP.UU.SE



BRAFTOVI in combination with MEKTOVI is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation

Overall survival^a



Patients at risk

BRAFTOVI + MEKTOVI	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

PFS was the primary endpoint of the COLUMBUS study. OS interim analysis was a secondary endpoint with a nominal P value.^{1,2}

^a Median follow-up for OS was 36.8 months (95% CI: 35.9-37.5).²

For complete information, please refer to the SmPCs of BRAFTOVI and MEKTOVI. Enco-Bini_41_1812 12/18

Referenser: 1. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6. 2. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online September 12, 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30500-X.

- 4% grade 3 pyrexia
- 1% grade 3 photo sensitivity
- An oral treatment that could be taken with or without food.

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** Encorafenib. **Indikation:** Encorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar Encorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-11-07.

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(encorafenib) (binimetinib)

AKUT ONKOLOGI

– nytt vårdprogram om cancerpatienter som kräver akutvård

Personer som haft eller har cancer kan senare drabbas av allvarliga och livshotande tillstånd till följd av sin sjukdom eller behandling. Kunskapen om dessa akuta tillstånd och vikten av ett snabbt omhändertagande är inte så utbredd inom alla delar vården. Ett färskt nationellt vårdprogram ska förhoppningsvis råda bot på det.

Personer som har eller har haft cancer och som söker vård för ett allvarligt tillstånd kan behöva ett akut omhändertagande. En snabb handläggning kan då vara helt avgörande för utgången för dessa patienter. Allt fler cancerpatienter behandlas dessutom långt från sina hem, vilket gör att de söker vård för biverkningar och sen-effekter inom andra delar av vården än vid den cancerbehandlande kliniken.

Kunskapen om dessa akuta tillstånd och vikten av ett snabbt omhändertagande är inte så utbredd inom övriga delar av vården. Regionala cancercentrum i samverkan har därför låtit ta fram ett nationellt vårdprogram för akut onkologi, som vänder sig till vårdpersonal på andra kliniker än de som vanligtvis behandlar cancerpatienter.

Genom att ge handfasta råd för det akuta omhändertagandet ska det nya vårdprogrammet underlätta och förbättra omhändertagandet av cancerpatienter med behov av akutvård och som söker vård exempelvis i primärvården, hemsjukvården eller på akuten.

Tanken med vårdprogrammet är att det akuta omhändertagandet av dessa patienters tillstånd ska bli så likvärdigt som möjligt i hela landet. De har rätt till ett snabbt och adekvat omhändertagande, oavsett var de söker vård. Därremot är syftet inte att ge stöd i den fortsatta handläggningen på onkologiklinik eller liknande. Där hänvisas till diagnosspecifika vårdprogram och lokala riktlinjer.

AKUTA TILLSTÅND

Det nya vårdprogrammet omfattar 19 olika tillstånd hos vuxna patienter som har eller har haft en cancersjukdom. Tillstånden är inte kopplade till någon specifik tumörgrupp. Exempel på tillstånd bland de 19 som avhandlas i vårdprogrammet är vena cava superior-syndrom, hyperkalcemi, hjärnmetastaser/hjärntumörer och ryggmärgskompression.



”Nu finns allt viktigt samlat på ett ställe”, säger Magnus Lagerlund, ordförande i vårdprogramgruppen för akut onkologi som tagit fram det nya vårdprogrammet.

I respektive tillståndskapitel ges handfasta råd om den inledande handläggningen.

– Men det handlar egentligen inte om att vi tagit fram några nya kunskaper. Det nya är att det som behövs nu finns

samlat på ett ställe. Förhoppningsvis ska det kunna bidra till mer likvärdiga initiala åtgärder i hela landet, säger Magnus Lagerlund, ordförande i vårdprogramgruppen för akut onkologi, som tagit fram vårdprogrammet.

I kapitlet om vena cava superior-syndrom rekommenderas till exempel CT thorax med iv-kontrast, kortisonbehandling (till exempel betametason 8 mg) och kontakt med onkolog/hematolog som inledande behandling. För ryggmärgskompression utgörs den rekommenderade inledande handläggningen av betametason 16 mg x 2 om neurologiska symtom, KAD, akut MR helrygg och omgående kontakt med ryggortoped, onkolog eller hematolog.

ALLT FLER FÅR IMMUNTERAPI

– Med tanke att allt fler patienter får immunterapi och att de behandlingarna för med sig andra biverkningar som ibland kan behöva snabba insatser, valde vi även att ha med ett kapitel om immunterapi-relaterade biverkningar vid behandling av checkpoint-hämmare, säger Magnus Lagerlund.

Han understryker också att de i det här kapitlet betonar vikten av snabb handläggning med förslag på kortisondoser. Där finns även en bra länk till den mer fördjupade informationen om hantering av biverkningar vid immunterapi med checkpoint-hämmare som finns i det nationella regimbiblioteket.

Vårdprogrammet är uppbyggt enligt regionala cancercentrums nationella mall för vårdprogram, men skiljer sig på några punkter från de tumorspecifika vårdprogrammen.

Exempelvis utgörs ett kapitel av en symtomöversikt med länkar till respektive tillstånd. Vårdprogrammet är inte heller evidensgraderat utan baseras på konsensus och beprövad erfarenhet. Fokus i alla kapitel ligger på handläggning i den akuta fasen, men en del kapitel har också en översikt om fortsatt handläggning.

Alla kapitel har även länkar för den som vill fördjupa sig i bakgrunden till olika rekommendationer.

MÅNGA GAV SYNPUNKTER

För att testa behovet och det tänkta upplägget på vårdprogrammet gick en preliminär version ut till en lång rad olika verksamheter.

– Vi fick många positiva reaktioner på initiativet, både på upplägget och de tillstånd/symtom vi valt ut, säger Magnus Lagerlund.

Han berättar att de i vårdprogramgruppen blev lite förvånade över att det bland svaren från onkologin fanns flera som framförde att det finns ett behov av ett vårdprogram som även riktas till onkologerna och andra verksamheter som primärt har ansvaret för cancerpatienterna och deras behandlingar.

– Vi enades dock om att det möjligen kan vara en uppgift för fortsättningen av arbetet men för att slutföra vårt upp-

drag inom rimlig tid beslutade vi att bibehålla fokus på den primära målgruppen för vårdprogrammet.

Magnus Lagerlund var till en början osäker på om det verkligen behövdes ännu ett vårdprogram. Men efter att ha diskuterat med sina kollegor under ett morgonmöte såg både han och kollegorna vikten av att sprida den här kunskapen till verksamma inom andra delar av vården.

– Vi insåg att många av våra onkologipatienter får sina behandlingar långt från sitt närmaste sjukhus, men när de får besvär vänder de sig till hemmasjukhuset. Dessutom ser den onkologiska jourverksamheten olika ut i landet. På många ställen träffar också patienterna andra specialister på akutmottagningar eller i primärvården. Efter detta insåg jag att jag borde tacka ja till RCCs förfrågan om att sätta ihop en vårdprogramgrupp och ta fram det här vårdprogrammet.

BRED SPRIDNING BEHÖVS

Gruppen är multidisciplinärt sammansatt och består av företrädare för onkologi, ortopedi, internmedicin, palliativmedicin och hematologi.

Sammansättningen är dock inte tillräckligt bred för att säkerställa att det nya vårdprogrammet ska nå ut till alla berörda verksamheter och specialiteter.

– Där har vi en stor utmaning framför oss, säger Magnus Lagerlund, och menar att alla inom cancervården – inte minst patienterna – har mycket att vinna på att hjälpas åt med att informera andra om att det nu finns ett vårdprogram i akut onkologi.

Han berättar att de under hösten medverkat med en liknande artikel som denna i Svensk Onkologisk Förenings medlemstidning, Cancerläkaren (nr 4/2018), i Läkartidningen (nr 42/2018 och lakartidning.se 2018-10-12) och att de har en artikel på gång till primärvården via tidskriften Allmänmedicin.

Han uppmanar också alla i cancervården att ta del av det nya vårdprogrammet för att skapa sig en bild av vad som (förhoppningsvis) kan vara åtgärdat när primärvårdskollegor och andra i vården hör av sig. Den som har synpunkter på hur vårdprogrammet bör utvecklas är också välkommen att höra av sig.

Nationellt vårdprogram akut onkologi (länk)

<https://www.cancercentrum.se/syd/cancerdiagnoser/overgripande-kunskapsstod/nationellt-vardprogram-akut-onkologi>

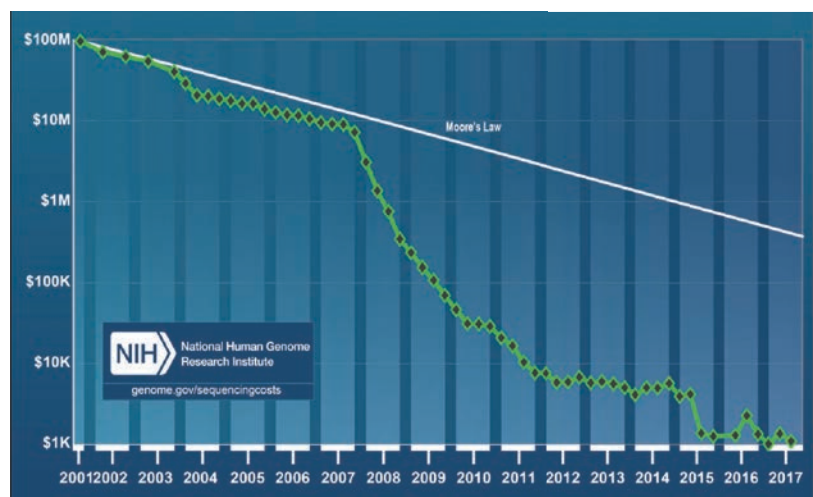
Fakta: Magnus Lagerlund, ordförande i vårdprogramgruppen Akut onkologi

TEXT: BO ALM, NATIONELL SAMORDNARE
KOMMUNIKATION FÖR RCC



”Det finns ett stort behov av katalogisering för att förstå vilka genförändringar som driver cancer och kan vara föremål för riktad behandling.”

COST PER GENOME





Så kan tumörsekvensering ge en individanpassad cancersjukvård

Vi lever i en otroligt spännande tid med möjligheter att tillgängliggöra individanpassad cancersjukvård genom tumörsekvensering. Men vad är det som gör att så många talar om NGS, Next Generation Sequencing, just nu?

Det förklarar docent **Johan Hartman** vid Karolinska Institutet och överläkare **Anders Edsjö** vid Skånes universitetssjukhus i en bred och kunskapspäckad översikt av det högaktuella fältet.

De konstaterar dock att det kommer att krävas fortsatta, omfattande investeringar och mycket arbete innan landstingsdriven bred panelsekvensering finns tillgänglig för alla patienter.

1. BAKGRUND – VAD ÄR DET SOM GÖR ATT NGS SLÅR IGENOM JUST NU?

Molekylärpatologisk diagnostik för cancersjukdomar genomgår just nu en snabb utveckling – från PCR-baserade tekniker och in situ-hybridiseringar till sekvenseringsbaserad diagnostik. Denna utveckling initierades till stor del av den kapplöpning på 90-talet som syftade till att avkoda det mänskliga genomet, det så kallade HUGO-projektet.¹ På den tiden tog det över 10 år att lyckas sekvensera hela genomet, i dag tar samma analys några dygn. Lika viktigt för klinisk implementering är den samtidigt snabbt sjunkande kostnaden där den tidigare drömgränsen för sekven-

sering av ett genom, 1 000 USD, redan brutits (Fig. 1).

Hur har detta blivit möjligt? Det finns flera anledningar, framförallt teknikutveckling av så kallad parallell sekvensering. Istället för att långa DNA-trådar analyseras bas efter bas analyseras många korta fragment parallellt. Men också utveckling av processorer och mjukvara för att snabbt hantera stora datamängder.

Sekvensering kan ske på både DNA- och RNA-nivå. DNA-sekvensering kan identifiera förändringar i enskilda baspar, så kallade mutationer, DNA-fragment som byter plats inom och mellan kromosomer, så kallade trans-

lokationer och förändringar i antal kopior av en gen eller ett DNA-fragment. Men endast en procent av genomet består av gener som i sin tur ger instruktionerna för att bilda proteiner, det vill säga exoner.² Resterande DNA utgörs av icke-kodande sekvenser av till största del okänd betydelse. Med RNA-sekvensering kan uttryck av specifika gener mätas, något som i sin tur kan ge viktig behandlingsprediktiv information. Ett exempel på det är uttrycket av så kallade gensignaturer i bröstcancer (till exempel PAM50). Denna genexpressionsanalys kan dela in bröstcancer i olika undergrupper, med olika prognos och med olika behandlingsal-

ternativ.³ När man sekvenserar DNA måste man först ta ställning till hur mycket DNA som ska sekvenseras och hur många gånger varje gen eller DNA-region ska sekvenseras. I forskningssyfte vill man ofta ha sekvensdata från hela genomet eller åtminstone alla exoner. Men det innebär också med dagens teknik att vissa delar av genomet kommer att bli sekvenserat ytterst få gånger (med så kallat lågt läsdjup) och med större osäkerhet. Med bibehållet läsdjup och bred täckning blir kostnaden mycket hög. För klinisk sekvensering är det fortfarande inte en rimlig metod utan här riktar man sig mot mindre delar av de proteinkodande regionerna, så kallade genpaneler eller panelsekvensering. Dessa metoder är avpassade för att ge högkvalitativ information även från det sparsamma rutinmaterial som genom bland annat genom formalinfixering är svårt att genomföra heltäckande sekvensering på. De mer avgränsade områden som analyseras vid paneldiagnostik ger också mindre datamängder som är mer lätthanterliga ur ett analysperspektiv, vilket medger möjliggörande av de kortare svarstider som krävs inom cancer vården.

2. VILKEN NYTTA HAR CANCERPATIENTEN AV BRED SEKVENSERING?

Sekvensering av enskilda gener har utförts en längre tid och har en självklar position i sjukvården. Ett exempel är tumorsuppressorerna BRCA1 och 2 där vissa mutationer orsakar ärftlig cancer som kräver särskilt omhändertagande. Men BRCA-mutationer har också ett behandlingsprediktivt värde. I Sverige har spridd BRCA-positiv ovarialcancer sedan 2015 kunnat behandlas med PARP-hämmare. Samma läkemedel godkändes nyligen av FDA även för ärftlig BRCA-positiv bröstcancer.⁴ När det gäller icke-ärftliga genförändringar, så kallade somatiska mutationer, finns i dagsläget ett drygt 20-tal cancerassocierade gener som direkt eller indirekt kan angripas med läkemedel. Men antalet ”behandlingsbara gener” ökar varje år tack vare nya riktade cancerläkemedel. I dessa gener finns en mängd olika mutationer och andra avvikelser där inte alla är direkt sjukdomsorsakande. Det finns ett stort be-

hov av katalogiserande för att förstå vilka genförändringar som driver cancer och kan vara föremål för riktad behandling. Sådana DNA-förändringar kan både identifieras genom experiment in vitro, i cellinjer eller djurmodeller och genom datasimuleringar. Slutligen krävs dock kliniska randomiserade studier för att säkerställa att patienten har nytta av en specifik genotypstyrd cancerbehandling.

”De mer avgränsade områden som analyseras vid paneldiagnostik ger också mindre datamängder som är mer lätthanterliga ur ett analysperspektiv, vilket medger möjliggörande av de kortare svarstider som krävs inom cancervården.”

3. CANCERSEKVENSERING I KLINISK RUTIN

Svensk sjukvård har redan tagit klivet in i NGS-baserad diagnostik och de sekvenseringspaneler som används idag i klinikrutin täcker i storleksordningen 5–60 gener. Det är oftast tillräckligt för att till exempel täcka upp samtliga behandlingsbara mutationer eller translokationer i exempelvis lungcancer. Analyserna finns idag uppsatta vid alla universitetssjukhus och ligger till grund för behandlingsbeslut för runt 10 000 patienter årligen. Utvecklingen av analyserna har tätt följt behovet av allt mer omfattande behandlingsprediktiv information inför ställningstagande till målriktad behandling vid till exempel primär lungcancer, kolorektalcancer och maligna melanom. Det finns även ett stort behov av molekylär karakterisering vid olika typer av metastaserad cancer med okänd primärtumör. Här krävs ofta större genpaneler för att identifiera möjliga behandlingsbara genförändringar. Två system har nyligen fått FDA-godkännande för just bred panelsekvensering för behandlingsprediktiv information och det är Memorial Sloan Ketterings MSK-IMPACT och FoundationOne Cdx från Roche.

En kritiskt viktig faktor för cancersekvensering är materialtillgången. Vid

sjukdomsrecidiv bör i första hand den nya metastaslokalen biopsieras och analyseras. Anledningen är den tumörheterogenitet som gör att genförändringar kan ändras under sjukdomsförloppet. Men för att möjliggöra detta krävs avancerad ultraljudsledd eller röntgenledd biopsiering, vilket inte finns att tillgå på alla sjukhus. En teknik som har goda förutsättningar att komplettera eller ersätta rebiopsiering är så kall-

ad liquid biopsy där cirkulerande DNA från primärtumör och metastaser analyseras från blodprov. Dessa tekniker kan förväntas få en viktig roll för att över tid följa malign sjukdom men fältet är ännu i sin linda och analyserna används idag rutinmässigt enbart för behandlingsprediktiv information vid resistensutveckling efter målstyrd behandling.⁵

4. UTVECKLINGSLINJER

De senaste årens introduktion av immunmodulerande cancerbehandlingar har revolutionerat stora delar av onkologin. Inom flera tumörområden finns mindre grupper av patienter som svarar mycket bra även långsiktigt på till exempel checkpointhämmare. Men dagens biomarkörer i form av immunhistokemisk analys av PD1/PDL1 är otillräcklig för att identifiera dessa patienter. Förväntningarna är höga på att man med bredare cancersekvensering ska hitta genförändringar som förklarar behandlingsresistens. Så kallad mikrosatellitinstabilitet (MSI) är ett tillstånd i genomet som kännetecknas av ett stort antal mutationer och i sin tur orsakas av mutationer i cellens DNA-reparerande system (framförallt i de så kallade MMR-proteinerna). Tumörer med MSI har visat sig svara

THE ONLY IMMUNOTHERAPY APPROVED IN STAGE III NSCLC FOLLOWING CRT*



IMFINZI™
durvalumab

Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMPROVES OS AND PFS VS PLACEBO¹



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 $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ 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

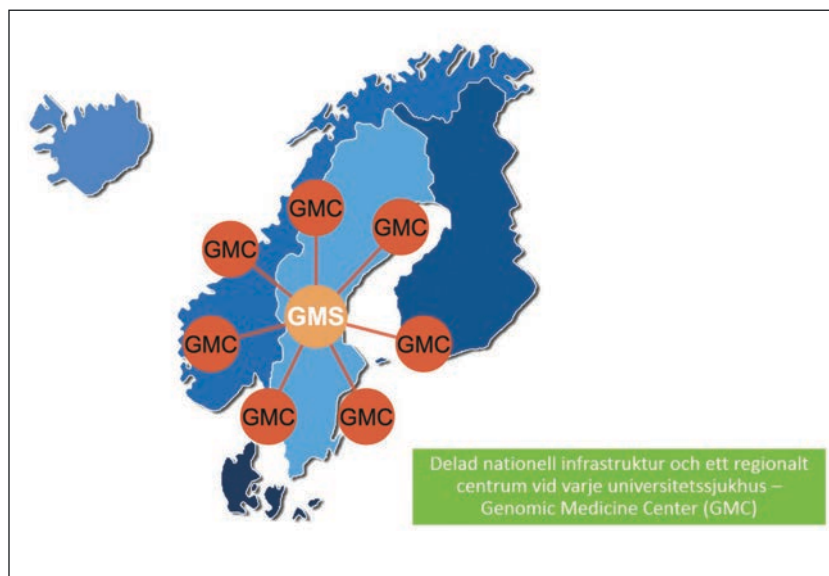
mycket bra på checkpointhämmare oavsett tumörtyp vilket 2017 ledde till att FDA godkände checkpointhämmare för dessa cancer oavsett PDL1/PD1 status och tumörtyp.⁶ Nya data tyder även på att antal mutationer, ofta kallat tumor mutational burden (TMB) eller tumor mutational load (TML), korrelerar starkt till behandlingssvar på checkpointhämmare.

För att på ett tillförlitligt sätt mäta mutationsbörda krävs betydligt mer sekvens än den som idag tas fram i rutinmässig klinisk sekvensering, publicerade studier antyder att en design bör täcka uppemot 1,5 miljoner baser för att tillräckligt väl överensstämma med data från all kodande sekvens. På samma sätt verkar mutationssignaturer, mönster av mutationer specifika för någon av de olika uppkomstmekanismer som ligger bakom de många mutationer som kan ses i en och samma tumör, kunna komma att utvecklas till värdefulla kliniskt, och samtidigt kräva en bred molekylär karakterisering. Metoden har utvecklats genom helgenomsekvensering och behov av sekvens vid olika mutationsbörda är ännu ej klarlagd. Samtidigt verkar flera av de nya förändringar för vilka målstyrda behandlingar lanseras finnas i en låg andel av flertalet vanliga maligniteter. Exempel på dessa är till exempel fusioner i generna NTRK1-3 och FGFR1-4. För att hitta de sammantaget många patienterna som uppvisar dessa förändringar räcker det alltså inte att bara tumörer från patienter med utvalda cancersjukdomar undersöks, ett mer generellt system för bred molekylär karakterisering krävs.

BIOINFORMATIK

Generellt kan man säga att själva sekvenseringen av DNA eller RNA är det minsta problemet vid storskalig sekvensering. En välfungerande logistik före själva sekvenseringen med avpassad vävnadshantering, standardiserad extraktion av DNA/RNA och så kallad bibliotekspreparering är avgörande för slutprodukten. Även själva bearbetandet av den stora mängden sekvenseringsdata är resurskrävande och ibland tekniskt utmanande. De genpaneler som nu är aktuella i behandlingsprediktivt syfte täcker totalt sett endast

GENOMIC MEDICINE SWEDEN (GMS)



några promille av genomet men varje sekvens måste sekvenseras hundratals gånger för att ge tillförlitliga resultat. När det gäller klinisk sekvensering finns både en tidsaspekt och en patientsäkerhetsaspekt. Det behövs en strömlinjeformad process som kan hantera stora mängder data dagligen och garantera att processen blir färdig inom en begränsad tid. En stor del av den bioinformatiska processen kan automatiseras men det krävs både bioinformatiker och kliniker för att tolka genvarianter och ställa dessa i en klinisk kontext. I slutändan bör fynden diskuteras vid en multidisciplinär rond, så kallad "molecular tumor board". Här kan olika professioner tillsammans besluta om behandlingsrekommendationer på basen av både sekvensdata och patologisk diagnostik. Sammantaget kan en "in-house", bred genpanelsekvensering ge värdefull behandlingsgrundande information men är samtidigt ett mycket krävande företag. Det är i dagsläget varken samhällsekonomiskt eller medicinskt försvarbart att alla sjukhus ska hålla sig med egen storskalig sekvenseringskapacitet. Samtidigt ska man inte glömma de redan etablerade kommersiella system som finns tillgängliga för panelsekvensering. Dessa har en styrka framförallt i insamlade data från analyserade patienter men även i ett väl genomarbetat beslutsstöd. Det är samtidigt inte alltid självklart att data och algoritmer rakt

av kan lyftas över till svensk sjukvård och det finns ett stort värde i att bygga upp kompetens i svensk sjukvård för att få provtagning, molekylär karakterisering och övrig diagnostik till en patientsäker helhet.

5. GENOMIC MEDICINE SWEDEN (GMS) NU OCH I FRAMTIDEN – HUR SKA STORSKALIGA SEKVENSDATA KUNNA ANALYSERAS?

För att möta de kommande behoven av att hitta allt fler förändringar, hitta olika typer av mönster och samtidigt kunna vidga analyserna till fler tumörformer krävs en rejäl ökning av sjukvårdens kapacitet för att generera och analysera sekvensinformation. Detta arbete är sedan en tid igång inom ramen för det nationella initiativet Genomic Medicine Sweden (GMS). De första diskussioner som ledde till dagens GMS tog sin början under 2016 inom delar av en annan satsning på bland annat storskalig sekvensering, SciLifeLab. Grundtanken var att ta avstamp i de strukturer som byggts upp på forskningssidan och avpassa dessa för kliniska behov. Projektet har nu finansiering från Vinnova, till att börja med till och med år 2020, för att både bygga upp en nationell struktur för informatik och samtidigt etablera centra för medicinsk genomik vid de sju universitetssjukhusen (Fig. 2). Tanken med den nationella strukturen är att kunna göra det möjligt att utveckla och bioinformatiskt stödja analyser som de en-

Nationellt Vårdprogram Prostatacancer NU UPPDATERAT!

I version 4.0 rekommenderas Zytiga® (abirateronacetat) vid såväl metastaserad nydiagnosticerad hormon känslig som metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.¹

ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES²

Nationellt Vårdprogram Prostatacancer Version 4.0 Information gällande Zytiga®

NYTT 2018:

Primär behandling av fjärrmetastaser (sektion sektion 12.5.3):

”Tillägg av abirateron vid start av kastrationsbehandling kan erbjudas patienter med nydiagnosticerad sk högrisk fjärrmetastaserad prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt ... **De som inte bedöms lämpliga ska värderas för abirateron.**”¹

ZYTIGA® (abirateronacetat)

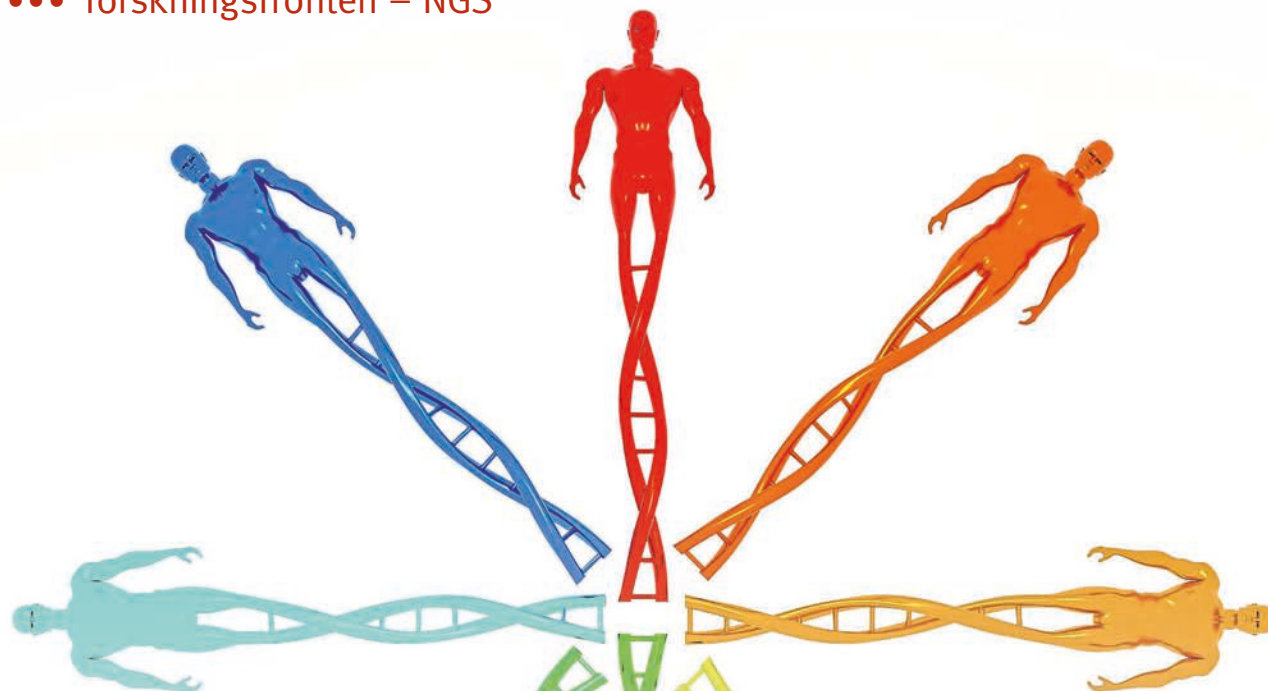
Tablett: ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter, avsett för oralt bruk. Violetta, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med ”AA” på ena sidan och ”500” på andra sidan. Varje tablett innehåller 500 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. **ATC-kod:** L02BX03. ZYTIGA är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen för metastaserad kastrationsresistent samt för nydiagnosticerad högrisk metastaserad hormon känslig prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnosticerad högrisk metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter

Zytiga® är rekommenderat som tidigare vid mCRPC som första linjens och andra linjens behandling.¹

svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim Vid mHSPC används ZYTIGA med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen. Vid mCRPC används ZYTIGA med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen. **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av produktresumé 2017-11. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

References:

1. Nationellt Vårdprogram Prostatacancer, Version 4.0
2. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Nov 2017, www.fass.se



skilda laboratorierna skulle få svårt att med rimlig resursåtgång sätta upp själva och att kunna samla och dela genomiska data av stort värde både för löpande diagnostik och utveckling av kommande analyser. Informationen kan samtidigt förväntas kunna bli utomordentligt värdefull för såväl forskning som industri. Nuvarande medel kommer att möjliggöra en uppbyggnad av en basal nationell struktur, uppstart av regionala centra samt validering och implementering av en första generation bred diagnostik för bland annat solida tumörer och hematologiska maligniteter. Några medel för utvidgad testning har samtidigt inte erhållits och den långsiktiga finansieringen för samarbetet är en central fråga att lösa.

6. PÅGÅENDE SVENSKA SEKVENSERINGSSTUDIER

ALASCCA är en nationell randomiserad placebokontrollerad studie som undersöker nyttan av acetylsalicylsyra till patienter med kolorektalcancer och mutationer i PI3K. Här används en multigenpanel i screening av alla tumörer. Paneldesign och logistik är ett samarbete mellan Karolinska Institutet, Science for Life Laboratory, avdelningen för klinisk patologi samt klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjuk-

huset. Vid Karolinska Universitetssjukhuset utförs samtidigt en prospektiv sekvenseringsstudie med samma multigenpanel där målsättningen är att sekvensera 100 bröstcancer och 100 lungcancer och generera behandlingsrekommendationer baserat på genprofiler.

På nationell nivå är Megalit (Molecularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial), ett samarbete mellan Uppsala, Skåne och Västra Götalandsregionen, under uppstart. Multicenterstudien är en prospektiv, fas 2-studie som på ett strukturerat sätt följer upp målstyrd behandling off-label av hematologiska maligniteter och solida tumörer vald utifrån molekylär karakterisering.

I förlängningen är förhoppningen att erfarenheterna från dessa större studier ska kunna tas till vara av GMS och på så sätt kunna utnyttjas av hela den svenska sjukvården.

Sammanfattningsvis är det en otroligt spännande tid med möjligheter att tillgängliggöra individanpassad cancer-sjukvård genom tumörsekvensering. Det kommer dock krävas fortsatta, omfattande investeringar och mycket arbete innan landstingsdriven bred panelsekvensering finns tillgänglig för alla patienter.

REFERENSER

1. Lander ES et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860–921.
2. Ng SB et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009 Sep 10;461(7261):272–6.
3. Perou CM et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
4. Robson M et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–533.
5. Merker JD et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1631–1641.
6. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. (<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm>)

JOHAN HARTMAN, DOCENT, SPECIALISTLÄKARE, KLINISK PATOLOGI OCH CYTOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSLABORARIET OCH KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM, JOHAN.HARTMAN@KI.SE



ANDERS EDSJÖ, ÖVERLÄKARE, SEKTIONSCHEF FÖR KLINISK PATOLOGI VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS I LUND, ANDERS.EDSJO@SKANE.SE



Nu i
läkemedels-
förmånerna

CABOMETYX® (cabozantinib) tablets

60 mg | 40 mg | 20 mg

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

Nu godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos²

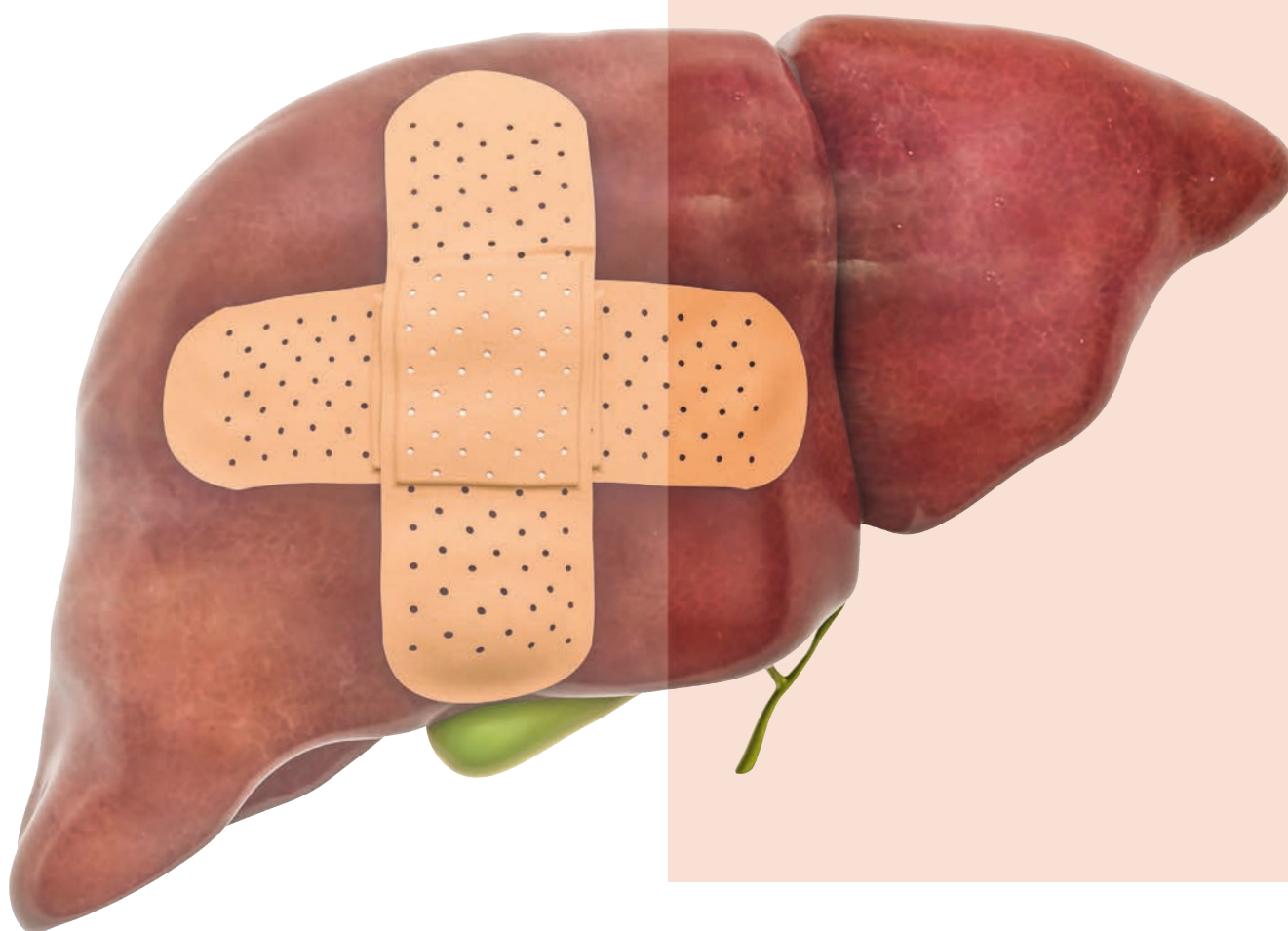
ORR = objektiv responsfrekvens, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, RCC = njurcancers, VEGF = vaskulär endotelial tillväxtfaktor

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. Avvikelse 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 posteroort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteroort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med cabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Ökad förekomst av elektrolytavvikelse 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 iaktas 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



GALLBLÅSECANCER

– en diagnos, två strategier

Gallblåsecancer tillhör de mindre omtalade sjukdomarna i lekmännens media, medan den hos läkare snarast väcker en rysning på grund av den ytterst dåliga prognosen. Det finns emellertid anledning att intressera sig för gallblåsecancer eftersom den kirurgiska behandlingsindikationen har kunnat definieras allt bättre, samtidigt som en del mytbildningar skulle vara bra att kunna förpassa till historiens arkiv.

Enligt den senaste upplagan av Statistics on Cancer Incidence 2017 (det nya namnet på Socialstyrelsens serie "Cancer Incidence in Sweden") diagnostiserades år 2017 144 kvinnor med gallblåsecancer och 57 män. Motsvarande siffror för 2007 var 115 respektive 32 och för 2012 110 respektive 43. Detta skulle kunna tala för en reell ökning, men eftersom siffrorna från 2001 var 153 respektive 45 bör incidensskillnader ses med betydande kritiskt sinne – kanske är det en fråga om ändrad diagnostik snarare än verkliga incidensskillnader. Säkerställt är det emellertid att antalet nya patienter i Sverige kan antas vara cirka 175 per år samt att sjukdomen drabbar cirka tre gånger så många kvinnor som män.

Endast 2 fall hos män och 5 fall hos kvinnor upptäcktes 2017 hos individer yngre än 50 år och de högsta incidenssiffrorna förekommer mellan 70 och 80 års ålder. Det är således en sjukdom som tillhör åldrandet, vilket man måste ha i åtanke när behandling diskuteras.

INTERNATIONELL UTBLICK

Incidensen för gallblåsecancer karaktäriseras av stora geografiska variationer. De högsta incidenserna som stadigvarande uppmäts avseende gallblåsecancer härrör för kvinnor och kommer från Chile (Valdivia, 25.3/100 000), Indien (Delhi, 21.5/100 000) och Ecuador (Quito, 12.9/100 000), vilket ska jämföras med en incidens på cirka 3 per 100 000 svenska kvinnor. I Chile är gallblåsecancer den vanligaste cancerdödsorsaken bland kvinnor, och ligger kvar på samma höga nivå sedan registreringen startade på 1980-talet. Incidensen är hög också i Pakistan, Korea, nordöstra Kina samt Japan och i vissa delar av Östeuropa. I de flesta länder är förhållandet kvinnor till män avseende gallblåsecancer 3 till 1 (som i Sverige) men i exempelvis Spanien och Colombia är relationen 5 till 1⁰¹.

Generellt har det skett en 10–30 procents minskning av incidensen för kvinnor i stora delar av Europa, USA och Australien senaste decennierna, medan den ligger oförändrat högt i Japan. Minskningen för män har varit betydligt mindre. I Chile är överdödligheten högst på landsbygden, i fattiga områden och bland vissa indianstammar (exempelvis Mapuche)⁰².

Om man vågar dra några konklusioner av de geografiska olikheterna är det att gallblåsecancer visserligen har ett enhetligt histologiskt utseende, men att det ändå sannolikt rör sig om flera olika sjukdomar sett från ett etiologiskt och molekylärbiologiskt perspektiv.

DET VIKTIGASTE PÅPEKANDET

I all cancerstatistik rapporteras gallblåsecancer som en enhetlig sjukdom, och endast i speciallitteratur görs någon indelning i diagnossätt. Ur cancerbehandlingssynpunkt finns det emellertid en avgörande skillnad för hur resultatredovisningen bör göras om den ska vara relevant. Det gäller hur cancer diagnostiserats:

- på grund av symptom (eller vid obduktion)
- vid patologiundersökning av cholecystektomipreparat

Avseende de patienter som får symptom av sin gallblåsecancer är i princip sjukdomen alltid avancerad. Gallblåsan själv gör nämligen inte ont och levern har inga sensibla nerver. Det innebär att cancer inte ger några symptom då den växer in i levern respektive då den sätter metastaser i ligamentum hepatoduodenale. Dessa patienter har därför enligt onkologiskt betraktelsesätt en avancerad sjukdom vid diagnostillfället och är i princip obotbara och kan endast pallieras.

Ovanstående patienter skiljer sig radikalt från de patienter som får sin diagnos först efter cholecystektomi; antingen då kirurgen ser tumören då han eller hon klipper upp preparatet eller då patologen gör sin histopatologiska undersökning. Rent statistiskt finner man en cancer i en gallblåsa per 100–1 000 undersökta cholecystektomipreparat^{03–07}. I Sverige görs enligt det rikstäckande registret Gallriks cirka 13 000 cholecystektomier per år, vilket skulle kunna antyda att cirka hälften av alla gallblåsecancer upptäcks vid cholecystektomi. Gränsen går då ur prognossynpunkt vid T1 där alla i stadium T1a blir botade och T1b där också prognosen är mycket god (det är inte fullständigt klarlagt om prognosen blir bättre av utvidgad resektion) och T2 där prognosen är betydligt sämre även efter större kirurgiska ingrepp⁰⁸. Stadium T3 och T4 är inte aktuella som överraskningsfynd vid operation – och prognosen är där mycket dålig.

Detta innebär att all redovisning av behandlingsresultat bör ställas mot vad som ledde till diagnos. Redovisningarna bör sedan relateras till både stadium och behandlingsval. Alla patienter som blir opererade i stadium T2 eller högre (kanske också T1b) bör ingå i någon form av register för utvärdering, och farmakologisk behandling bör bara ske i kontrollerade studier.

2½ MYT OM GALLBLÅSECANCER

Den viktigaste – och statistiskt och teoretiskt välgrundade – myten är att gallsten orsakar gallblåsecancer. Vi vet från

andra sammanhang att kronisk inflammation på lång sikt ger en ökad celldelningsprocess som kan leda till cancer (rökning, stumpcancer i ventrikeln, cancer vid ulcerös colit för att nämna några exempel) och det vore därför rimligt att tänka sig att också gallstenarnas "nötande" i gallblåsan skulle ge upphov till cancer. Fortfarande kan man inte utesluta att den kroniska inflammation som ger upphov till gallsten också skulle ge upphov till maligna förändringar, och det är sant att de flesta patienter med gallblåsecancer också har gallsten. Förfinad statistik – och systematisk undersökning av gallblåsor utan gallsten (vilka sällan tidigare undersökts histopatologiskt) – visar dock snarare på att det är lika vanligt med gallblåsecancer och metaplasier av förstadiekaraktär hos patienter utan gallsten som de med (fortfarande undersöks dock huvudsakligen patienters med sten gallblåsor, eftersom det är de som blir opererade)⁹⁹. Ett besvärligt faktum i denna typ av statistik är dock urvalet för cholecitektomi där misstanke om tumör eller polyp i gallblåsan vid ultraljudsundersökning utgör indikation för cholecystektomi (där det ofta visar sig vara väggfasta konkrement) samt att tumörer och polyper lätt kan förbises då en ultraljudsundersökare ser mycket sten i gallblåsan och sedan inte undersöker den vidare med avseende på ytterligare patologi. Den sanning vi kommer närmast idag är den som säger att gallsten inte ger upphov till gallblåsecancer men att substanser i gallblåsa både ger upphov till å ena sidan gallsten och kronisk cholecystit och å andra sidan gallblåsecancer⁹⁹.

"Fortfarande kan man inte utesluta att den kroniska inflammation som ger upphov till gallsten också skulle ge upphov till maligna förändringar, och det är sant att de flesta patienter med gallblåsecancer också har gallsten."

Porslinsgallblåsa är ett gammalt namn på utseendet på röntgen av vissa gallblåsor. Idag används knappast alls röntgen för gallblåseundersökningar och begreppet har fallit i glömska utom i onkologiböcker. Det förefaller idag emellertid som om just denna morfologiska bild av kronisk cholecystit inte har någon särskild betydelse ur cancergenes-synpunkt¹⁰.

Att i en onkologitidskrift skriva att cytostatika inte har någon plats i rutinsjukvård vid gallblåsecancer utan endast i kontrollerade studier¹¹ kan vara att söka strid, men det gör jag inte. Om någon emellertid kan visa att cytostatika är av värde vid irresekabel gallblåsecancer (OBS inte gallgångscancer där det finns betydligt mer intressant litteratur) blir jag glad och om man inte ger cytostatika till patientgruppen

tillsammans med ett ingivande av orealistiska förhoppningar blir jag också glad.

SLUTORD

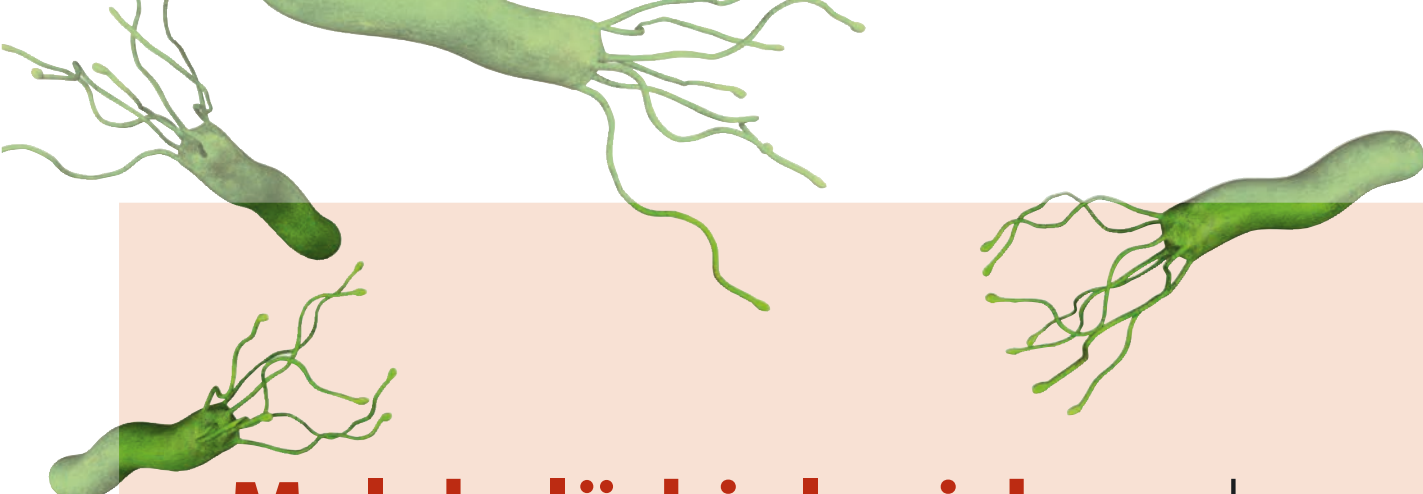
Alla cancerformer är av intresse för den som fördjupar sig i dess patologi och klinik och det gäller även gallblåsecancer – vilket nästan alltid leder till insikten av att det behövs mycket mer basal forskning inom fältet. Idag är gallblåsecancer en "lillebror" för leverkirurgerna och ett "styvbarn" för onkologerna. Låt oss hoppas att vi har mer att erbjuda de kommande gallblåsecancerpatienterna i framtiden.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI



REFERENSER

01. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-602.
02. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009; 20: 146-59.
03. Lohsiriwat V, Vongjirad A, Lohsiriwat D. Value of routine histopathologic examination of three common surgical specimens: appendix, gallbladder, and hemorrhoid. *World J Surg* 2009; 33: 2189-93.
04. Bazoua G, Hamza N, Lazim T. Do we need histology for a normal-looking gallbladder? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 564-8.
05. Yokomuro S, Arima Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Kawahigashi Y, Kannda T, Arai M, Tajiri T. Occult gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy: a report of four cases. *J Nihon Med Sch* 2007; 74: 300-5.
06. Darmas B, Mahmud S, Abbas A, Baker AL. Is there any justification for the routine histological examination of straightforward cholecystectomy specimens? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 238-41.
07. Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, Marola S, Martino V. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2: S20.
08. Aloia TA, Járufe N, Javle M, Maithel SK, Roa JC, Adsay V, Coimbra FJ, Jarnagin WR. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB* 2015; 17: 681-90.
09. Espinoza JA, Bizama C, García P, Ferreccio C, Javle M, Miquel JF, Koshiol J, Roa JC. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865: 245-54.
10. Machado NO. Porcelain gallbladder: decoding the malignant truth. *Sultan Quaboos Univ Med J* 2016; 16: e416-21.
11. Müller BG, De Aretxabala X, González Domingo M. A review of recent data in the treatment of gallbladder cancer: what we know, what we do, and what should be done. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: e165-70.



Molekylärbiologiska och bakteriologiska utmaningar

Gallblåsecancer har i Sverige en årlig incidens av omkring 2 per 100 000 invånare; dock cirka tre gånger så hög för kvinnor som för män. Etiologin är med all sannolikhet komplex vilket visar sig vara fallet vid i princip alla maligniteter som är tillräckligt väl beforskade varvid gallblåsecancern faller in väl bland de andra och kan bäst förklaras genom en kombination av genetisk predisposition och miljöfaktorer (i pluralis!). Det är därför sannolikt rimligt att satsa på grundläggande forskning som först klarlägger de genetiska variationerna som samvarierar med förekomsten av cancer, för att sedan kombinera dessa med möjliga miljöfaktorer. Under de senaste åren har ett antal *single nucleotide polymorphism* (SNP) associationsstudier identifierat både gener som ökar cancerrisken och sådana som minskar risken. Några av de gener som utpekats som intressanta har emellertid visat sig vara speciella bara i vissa populationer, vilket visserligen ökar det vetenskapliga värdet men minskar generaliserbarheten.

En gallblåsecancer påvisas i 0,2–3 procent av alla cholecystektomier och i 0,10–2,0 av alla laparoskopiska cholecystektomier^{1,2}. Åtminstone den senare gruppen har då alltid opererats för gallstenssjukdom – misstänker man tumörer opereras patienten alltid på gammalt sätt, ”öppet” – vilket innebär att gallblåsecancerarna i de laparoskopiska fallen alltid är överraskningsfynd, ”incidentella.” De innebär då att de ofta är tidiga cancer utan spridning till lymfkörtlar och

utan genomväxt av väggen [stadium T1a], vilket innebär att de ger de idealiska preparaten för att undersöka primära genetiska förändringar som en del i carcinogenesen. Detta kan förhoppningsvis leda vidare till riktad farmakologisk terapi och, i en ytterligare förlängning, möjligheter till profylaktiska åtgärder.

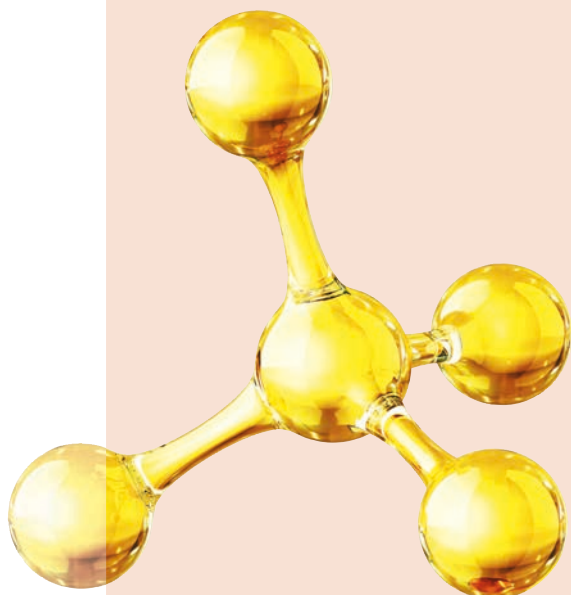
HELICOBACTER?

Efter genombrottet i magsäckscancers carcinogenes genom upptäckten av *Helicobacter pylori* betydelse, har liknande spiralformade gramnegativa letats efter också i gallvägarna. Ett tämligen stort antal olika arter av *Helicobacter* i gallan i gallvägar och gallblåsa hos patienter med sjukdomar i lever och gallvägar har påvisats^{3–5}. Den kanske mest intressanta arten, *Helicobacter bilis*, är en opportunistisk art vars förekomst samvarierar med gallblåsecancer, men också med andra gallvägscancer, kroniska leversjukdomar och exempelvis kronisk diarré^{6–9}. En meta-analys fann att förekomsten av *Helicobacter* av olika arter är högre hos personer med gallvägscancer, men når inte statistisk signifikans. *H. pylori*, *H. hepaticus* och *H. bilis*, men inga andra arter, var emellertid signifikant vanligare hos patienter med maligna sjukdomar än med benign gallstenssjukdom¹⁰. Lite spännande är det också att *H. bilis* aktiverar NF-kappaB och därigenom ökar uttrycket av de proangiogena VEGFs vid cancer i gallvägarna^{11,12}.

Både gallstenar i gallblåsan och helicobacterinfektioner antyder ett samband med kronisk inflammation. Det finns många indicier för att lång tids inflammation eller ofta upprepade inflammationer ger DNA-skador med tillhörande reparationsprocess samtidigt som de frisätter cytokiner och tillväxtfaktorer. Mediatorer som NFkappaB, reaktiva syre- och kvävemolekyler, proinflammatoriska cytokiner och prostaglandiner frisätts också och ger en ökad cellproliferation med ökad DNA-mutationsfrekvens¹³. Sannolikt ingår några – eller alla – dessa processer i gallblåsecancers carcinogenes. Ett teoretiskt problem är emellertid att det sällan rör sig om skivepitelcancer och oftast om adenocarcinom; omvänt vad det borde varit om gallstenar givit en kronisk irritation ledande till cancer¹⁴.

TRE STEGVISA PROCESSER

Det finns väl visat att det bland gallblåsecancer finns en



likartad histopatologiskt stadieprogression som exempelvis coloncancer: från dysplasi via cancer-in-situ till cancer. Så tidigt som 1976 visades att metaplastiska slemhinneförändringar i gallblåseväggen kan progrediera till cancer^{15, 16}. I chilenska studier – från ett land där gallblåsecancers incidens är bland de högsta i världen – kunde visas att transformationen från dysplasi till cancer tar cirka 15 år¹⁷. Data som visar att cirka 60 procent av patienterna med gallblåsecancer har intestinal metaplas i slemhinnan och att mer än 90 procent av patienterna med gallblåsecancer har dysplasi i epitelet invid cancer styrker teorin ytterligare^{18, 19}.

Därutöver förefaller det finnas en ytterligare väg för cancerutveckling: via adenombildning och beroende av K-ras och p53-mutationer²⁰. Dessutom är mutationer i CTNNB1-genen vanliga i gallblåseadenom men direkt ovanliga vid metaplastiska förändringar. Utveckling av gallblåseadenom till cancer tycks således helt skilda från carcinogenesen vid icke-adenomatös intestinal metaplast och dysplasi.

Ytterligare en definierbar process är den som ses vid cancer hos patienter med anormal övergång mellan pankreas- och gallgång (*Abnormal Pancreatico-Biliary Junction, APBJ*). Det är en ovanlig anatomisk och funktionell anomali i västvärlden, men vanligare i östra Asien, som när den förekommer ger en hög risk för cancerutveckling i gallgångar och gallblåsa. Dessa patienter är yngre och har oftast inte gallstenar. De har i princip alltid p53-mutationer men sällan K-rasmutationer^{21, 22}.

ÖVRIGA MUTATIONERS BIDRAG

I den vetenskapliga litteraturen kunde man för några år sedan finna rapporter om minst 1 281 mutationer i gallblåsecancer²³ och man har beräknat att avgörande genetiska förändringar kan knytas till cirka 25 procent av dessa cancer²⁴. I några fall rör det sig om monogena mutationer där miljöfaktorer spelar en liten eller ingen roll, medan polymorfism snarare ökar risken för att miljöfaktorer ska leda till en sekvens med många steg så småningom ledande till cancerutveckling.

Det finns inget som talar för en ”gallblåsecancer-gen” utan istället är det troligare att det är samma genmutationer som är vanliga i andra gastrointestinala cancer som spelar roll. Förutom K-ras – där man bör skilja de carcinogena processer där mutationen kommer tidigt från de där den kommer sent – är mutationer i p53, CDKN2A/B, ARI-D1A, ERBB2, EGFR och Her-2/neu vanliga rapporterade fynd vid gallblåsecancer. Därtill har polymorfism i tillväxtfaktorerna VEGF, EGF och TGF tillmätts betydelse²⁵.

ETT SPÄNNANDE FORSKNINGSFÄLT

Gallblåsecancers carcinogenes borde locka flera molekylärbiologer – och kanske också bakteriologer – eftersom det föreligger två spännande utmaningar: regionala stora skillnader och tillgång till stora mängder tidiga cancer att analysera genom den stora kvantiteten cholecystektomier. Detta borde leda till:

- Molekylärbiologisk karaktärisering av incidentellt funna gallblåsecancer (tidiga cancer)

- Jämförelser mellan molekylärbiologin från olika geografiska regioners cancer och särskilt med hänsyn till om det rör sig om metaplastiscancer eller adenomcancer

- Jämförelser av molekylärbiologin i stora polyper och adenom utan cancer med de med cancer

- Studier av bakteriologin vid olika molekylärbiologier i gallblåsecancer

Det är sannolikt att forskning enligt ovanstående riktlinjer skulle kunna leda inte bara till förståelse för gallblåsecancers biologi utan till förståelse för stora delar av mag-tarmkanalens cancerbiologi.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI



REFERENSER

1. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, De Fina S, Porta G, Visintini G, Uggeri F. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 225-8.
2. Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, Noshiro H, Yamaguchi K, Sada M, Terasaka R, Konomi K, Nishikata F, Tanaka M. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2003; 27: 266-71.
3. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1927-31.
4. Chen W, Li D, Cannan RJ, Stubbs RS. Common presence of Helicobacter DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 237-43.
5. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of helicobacter species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1273-7.
6. Vorobjova T, Nilsson I, Terjajev S, Granholm M, Lyyra M, Porkka T, Prück T, Salupere R, Maaroos HI, Wadström T, Uibo R. Serum antibodies to enterohepatic Helicobacter spp. in patients with chronic liver diseases and in a population with high prevalence of H. pylori infection. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 171-6.
7. Murata H, Tsuji S, Tsujii M, Fu HY, Tanimura H, Tsujimoto M, Mat-suura N, Kawano S, Hori M. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 90-4.
8. Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S, Tajiri T, Sundo T, Hadama T, Kamiya S, Naito Z, Fox JG. Association between Helicobacter bilis in bile and biliary tract malignancies: H. bilis in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 842-7.
9. Romero S, Archer JR, Hamacher ME, Bologna SM, Schell RF. Case report of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 142-3.

10. Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, Quan ZW. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 447-54.

11. Takayama S, Takahashi H, Matsuo Y, Okada Y, Takeyama H. Effect of *Helicobacter bilis* infection on human bile duct cancer cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1905-10.

12. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107: 7-11.

13. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109.

14. Shrikhande S, Barreto S, Singh S, Udawadia TE, Agarwal AK. Cholelithiasis in gallbladder cancer: coincidence, cofactor, or cause! *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 514-9.

15. Laitio M. Early carcinoma of the gallbladder. *Beitr Pathol* 1976; 158: 159-72.

16. Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I. Dysplasia. *Pathol Res Pract* 1983; 178: 51-6.

17. Roa I, Araya J, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, Roa J. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 1996; 111: 232-6.

18. Yamagiwa H. Mucosal dysplasia of gallbladder: isolated and adjacent lesions to carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 238-43.

19. Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 989-97.

20. Watanabe H, Date K, Itoi T, et al. Histological and genetic changes in malignant transformation of gallbladder adenoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 136-9.

21. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706.

22. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, Alonso de Ruiz P, Aristi Urista G, Nervi F. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.

23. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011; 54: 1842-52.

24. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012; 6: 172-87.

25. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012; 6: 172-87.

Dropizol®
opiumtinktur

Vid svår
diarré



Såsom diarré orsakad av

- 🔥 Cytostatika
- 🔥 Strålbehandling
- 🔥 Neuroendokrina tumörer

När annan diarrébehandling inte har haft önskad effekt¹

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

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

Referens: 1. Dropizol® produktresumé. Mars 2019

 **Pharmanovia**

ONIVYDE (liposomalt irinotekan), Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ATC-kod L01XX19, antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel.

SAMMANSÄTTNING* ONIVYDE 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning: En 10 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller motsvarande 50 mg irinotekan-hydrokloridtrihydrat (som irinotekan-sukrososfatsalt i en pegylerad liposomal blandning), vilket motsvarar 43 mg irinotekan. **INDIKATIONER*** Behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. **DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÅTT*** ONIVYDE (liposomalt irinotekan) får endast ordinerats och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av cancerbehandling. Rekommenderad dos och regim för ONIVYDE är 80 mg/m² som en intravenös infusion under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m² intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka. ONIVYDE får inte ges som enda medel. En minskad startdos av ONIVYDE om 60 mg/m² bör övervägas för patienter som är känt homozygota för allelen UGT1A1*28. En dosökning av ONIVYDE till 80 mg/m² bör övervägas om den tolereras i påföljande cykler.** Dosjusteringar rekommenderas för att hantera biverkningar av grad 3 eller 4 relaterat till ONIVYDE. **KONTRAINDIKATIONER*** Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne. Amning. **VARNINGAR*** ONIVYDE (liposomalt irinotekan) är inte det samma som, och inte utbytbar mot, andra icke-liposomala irinotekanblandningar. Myelosuppression/neutropeni: Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med ONIVYDE. Patienter bör vara medvetna om risken för neutropeni och innebörden av feber. Febril neutropeni bör behandlas akut på sjukhus med bredspektrumantibiotika. För patienter som upplevt allvarliga hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion eller avbruten behandling. Patienter med allvarlig skada i benmärgen ska inte behandlas med ONIVYDE. Immunosuppressiva effekter och vacciner: Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar kan medföra allvarliga eller dödliga infektioner. Asiatiska patienter löper större risk för allvarlig och febril neutropeni. Personer som är 7/7 homozygota för UGT1A1*28-allelen löper högre risk för neutropeni. Interaktioner med potenta CYP3A4-induktorer, potenta CYP3A4-hämmare eller potenta UGT1A1-hämmare: ONIVYDE bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzyminduktorer (t.ex. antiepileptika, rifampin, rifabutin, johannesört), CYP3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol) eller UGT1A1-hämmare såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ. Potenta CYP3A4-hämmare bör sättas ut minst en vecka före starten av ONIVYDE-behandlingen. Diarré: Hos patienter med tidig diarré (börjar ≤24 timmar efter start med ONIVYDE) bör terapeutisk och profylaktisk behandling med atropin övervägas, såvida det inte finns kontraindikationer. Patienter bör vara medvetna om risken av försenad diarré (> 24 timmar) som kan ha en försvagande och vid sällsynta fall livshotande effekt. Om diarrén fortsätter trots att patienten använt loperamid under mer än 24 timmar, bör ytterligare oral antibiotika övervägas. ONIVYDE-behandlingen bör skjutas upp tills diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen). ONIVYDE får inte administreras på patienter med tarmobstruktion eller kronisk inflammatorisk tarminflammation, tills den är åtgärdad. Reaktionen från kolinergika: Tidig diarré kan följas av rinit, ökad salivavsöndring, rodnad, diafores, bradykardi, mios och hyperperistaltik. Atropin ska administreras. Akut infusion och relaterade reaktioner: ONIVYDE bör utsättas vid fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner. Tidigare total pankreatektomi: Högre risk för allvarliga infektioner. Patienter bör övervakas för tecken på infektioner. Lungtoxicitet: ILD-liknande händelser (interstitiell lungsjukdom) som lett till dödlighet har förekommit på patienter som fått icke-liposomalt irinotekan. Patienter med riskfaktorer (tidigare lungsjukdom, användning av pneumotoxiska läkemedel, kolonistimulerande faktorer eller tidigare genomgången strålningsbehandling) bör övervakas noga för respiratoriska symtom före och under ONIVYDE-behandling. Ny eller progressiv dyspné, hosta och feber bör leda till omedelbart avbrytande av ONIVYDE-behandling, och diagnostisk utvärdering bör inväntas. ONIVYDE bör sättas ut hos patienter med en bekräftad diagnos på ILD. Nedsatt leverfunktion: Patienter med hyperbilirubinemi hade högre koncentrationer av totalt SN-38 och därför ökad risk för neutropeni. Regelbunden övervakning av blodstatus ska genomföras på patienter med totalt bilirubin på 1,0–2,0 mg/dl. Försiktighet ska iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 2 gånger övre gränsen för normalvärdet [ULN], transaminaser >5 gånger ULN). Nedsatt njurfunktion: Inte fastställt. Underviktiga patienter (BMI (body mass index) <18,5 kg/m²): Försiktighet ska iaktas. Hjälpämnen: Varje ml ONIVYDE innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium. **INTERAKTION(ER)*** Varningar: Samtidig administrering av ONIVYDE och CYP3A4-induktorer kan minska den systemiska exponeringen för ONIVYDE. Samtidig administrering av ONIVYDE och CYP3A4- och UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) kan öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE. **FERTILITET* GRAVIDITET*** Rekommenderas inte. **Amning*** Kontraindicerat. **PREVENTIVMEDEL*** Kvinnor i fertil ålder bör använda ett effektivt preventivmedel under ONIVYDE-behandlingen och en månad efter. Män bör använda kondom under ONIVYDE-behandlingen och fyra månader efter. **FRAMFÖRA FORDON & ANVÄNDA MASKINER*** Iaktta försiktighet under behandlingen. **BIVERKNINGAR*** Mycket vanliga: Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, hypokalemi, hypomagnesemi, uttorkning, minskad aptit, yrsel, diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, stomatit, alopeci, pyrex, perifert ödem, slemhinneinflammation, utmattning, asteni, viktnedgång. Vanliga: Septisk chock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenterit, oral kandidos, lymfopeni, hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi, insomni, kolinergt syndrom, dysgeusi, hypotoni, lungemboli, emboli, djup ventrombos, dyspné, dysfoni, kolit, hemorrojder, hypoalbuminemi, akut njursvikt, infusionsrelaterad reaktion, ödem, förhöjt bilirubin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd internationellt normaliserad kvot. Mindre vanliga: Biliär sepsis, överkänslighet, trombos, hypoxi, oesofagit, proktit, makulopapulära utslag, missfärgade naglar. **ÖVERDOSERING* VERKNINGSMEKANISM*** Irinotekan (topoisomeras-I-hämmare) inkapslad i en vesikel av lipidbilager eller liposom. Irinotekan är ett derivat av kamptotecin. Kamptoteciner agerar som specifika hämmare av enzymet DNA-topoisomeras I. Irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38 binder reversibelt mot topoisomeras-I-DNA-komplexet och framkallar lesioner med ena DNA-kedjan, vilka blockerar DNA-replikationen och är ansvariga för cytotoxiciteten. Irinotekan metaboliseras av karboxylesteras till SN-38. SN-38 är cirka 1 000 gånger mer potent än irinotekan som hämmare av topoisomeras I och är renat från tumörcelllinjer från människa och gnagare. **FÖRPACKNINGSGRÄNSINFORMATION*** Förpackningsstorlek 1 injektionsflaska med 10 ml koncentrat. **INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankrike, www.servier.com . Nummer på godkännande för försäljning: EU/1/16/1130/001. Senaste godkända SPC; December 2018. **KONTAKTINFORMATION;** Servier Sverige AB, Box 725, 169 27 Solna, 08-522 508 00, www.servier.se

Vänligen se www.fass.se för fullständig information.

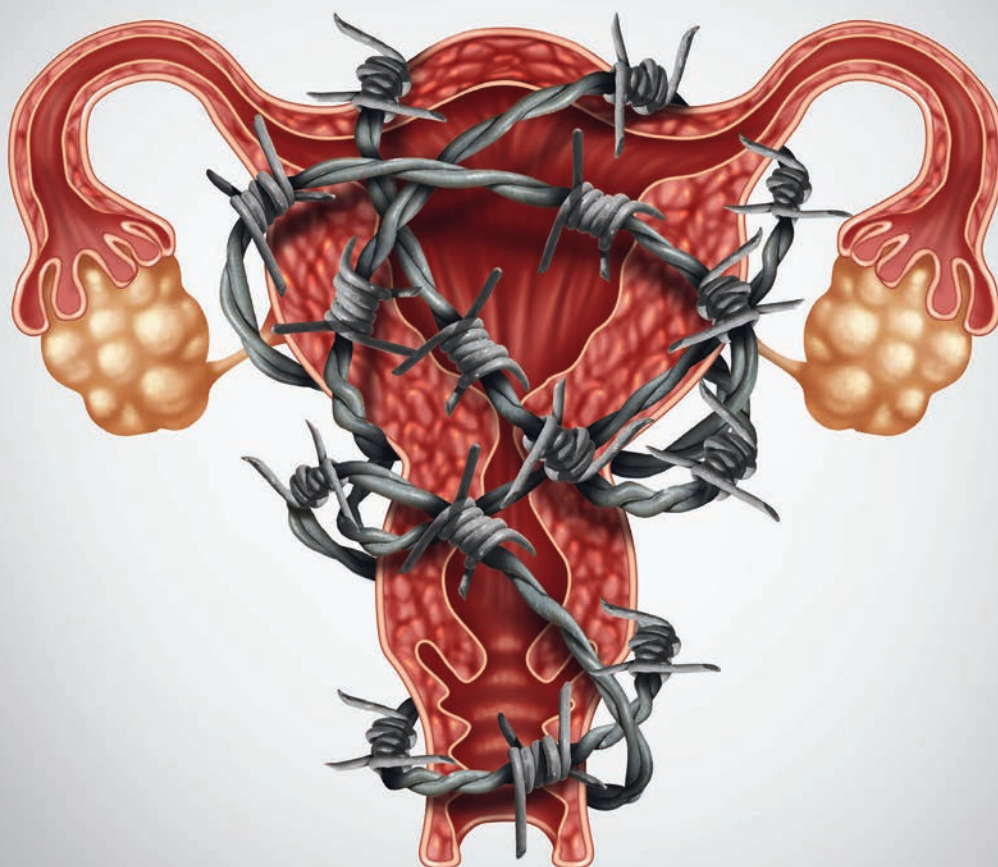
Ref.: 1. Produktresumé ONIVYDE SE oktober 2016. www.fass.se **2.** Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387:545–557. **3.** eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published: 20 June 2017. ESMO Guidelines Committee. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations> (Accessed 18/12/2017).

*5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV)



TRE SKÄL ATT BEHANDLA mPaCa MED ONIVYDE®

- ONIVYDE® i kombination med 5-FU/LV* är den av läkemedelsverket **enda godkända** behandlingen för vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.¹
- ONIVYDE/5-FU/LV ger en 45% **förlängd totalöverlevnad** i median jämfört med enbart 5-FU/LV* (6,1 vs 4,2 mån, $p=0,0122$; HR=0,67) samt har en väldefinierad säkerhets- och tolerabilitetsprofil².
- ONIVYDE/5-FU/LV **rekommenderas** i de europeiska (ESMO) riktlinjerna som andra linjens terapi vid metastaserad pankreascancer.³



Ny kunskap om ovanlig cancerform

– sarkom i

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, nyligen publicerad "online first" i Clinical Cancer Research. Här skriver forskaren bakom studien, docent **Joseph Carlson**, om resultaten. Bland annat är överlevnaden hos patienter med en viss typ av tumören bättre än väntat.

Livmodersarkom är en grupp ovanliga tumörer med varierande prognos. I Sverige är det cirka 100 kvinnor som drabbas varje år. De flesta av dessa tumörer är aggressiva, med en hög dödlighet. Ännu mer tragiskt är att de kan misstas för det betydligt vanligare problemet myom. Detta gör att cirka hälften av alla livmodersarkom av misstag opereras som myom, vilket kan få svåra konsekvenser för kvinnans fortsatta vård. Dessutom blir det svårt att forska på dessa tumörer, eftersom myom opereras på många mindre enheter runt om i landet medan sarkom opereras på endast tre universitetssjukhus.

Livmodersarkom delas som regel upp i olika subtyper. Detta arbete utförs av patologer som tar emot cytologi eller biopsier, men även större operationsprover. Undersökningen ligger till grund för patientens fortsatta behandling, och ingen cancerpatient bör behandlas utan att en diagnos har ställts utifrån ett vävnadsprov.

Sarkom i livmodern utvecklas i livmoderns stödjevävnader och utgår från endometrieslemhinnan eller glatt muskulatur. Sarkom kan biologiskt delas in i två grupper. Den första gruppen be-

står av tumörer med en genfusion eller translokation. Dessa fusioner brukar inträffa med gener som kontrollerar genexpression. Således visar dessa sarkom mest en störning av genexpression. Den andra gruppen är så kallade "karyotypiskt komplex"-sarkom. Här finns ingen upprepad genfusion eller mutation utan istället extremt mycket instabilitet i kromosomerna¹.

"Resultaten talar för att det är proliferation som är den viktigaste prognostiska tumörbiologiska faktorn, och inte kärnatypi. Detta har lett till en ny förståelse för hur dessa tumörer bör klassificeras."

INTERNATIONELLT SAMARBETE

Om en tumör är tillräckligt lågt differentierad kan patologen inte längre bestämma vilken vävnad som tumörcellerna liknar. Dessa tumörer kallas "odifferentierade", och det är dessa som är de allra mest sällsynta och ock-

så de dödligaste. Enligt äldre litteratur innebär en diagnos av odifferentierat uterussarkom en överlevnad på två år. I tidigare arbeten har man kategoriserat tumörer utifrån kärnatypi, med en "uniform" typ och en "pleomorf" typ².

Vår forskning har byggts på ett internationellt samarbete med forskare i Norge, USA och Kanada. Tillsammans har vi samlat den största gruppen (mer

än 50 fall) av odifferentierade uterus-sarkom. Tack vara det svenska och det norska cancerregistret har vi även kunnat följa upp dessa patienter. Vår grupp har då kunnat relatera tumörens mikroskopiska bild med överlevnad, och visat att cirka 30 procent av kvinnorna överlever. Vi har även kunnat visa att tumörens proliferation, som vi har mätt genom mikroskop, till stor del kan visa vilka tumörer som kommer att "bete sig värst"³. Med hjälp av rutinmikroskopisk undersökning och en grupp tumörer med tillräcklig uppföljning kunde vi konfirmera och validera detta fynd i en oberoende kohort⁴. Resultaten talar för att det är proliferation som är den viktigaste prognostiska

livmodern kan misstas för ofarligt myom

tumörbiologiska faktorn, och inte kärnatypi. Detta har lett till en ny förståelse för hur dessa tumörer bör klassificeras.

I nära samarbete med Uppsala universitet och Anders Isakssons forskargrupp har vi kunnat använda molekylära metoder för att undersöka tumörens genuttryck och kromosomuppsättning. Just problem med genuttryck och ändringar i kromosomer är kända mekanismer i sarkom. Vi lyckades få genexpressionsdata från 50 tumörer. Med hjälp av bioinformatik kunde vi se fyra olika tumörgrupper, beroende på vilka gener som var över- och underuttryckta.

matrix och angiogenes. Samtliga patienter i den här gruppen dog inom två år, vilket gjorde den till den absolut mest aggressiva gruppen. Den här gruppen, som kallas "ECM", visade ökad lymfovaskulär infiltration. Genexpression visade också flera tänkbara biomarkörer; MMP14, COL14A1, COL6A3 och FN1.

Den fjärde gruppen kännetecknas av minskat uttryck av gener relaterade till proliferation. Detta verkar stämma väl med den mikroskopiska bilden som

odifferentierade livmoderssarkom är det andra faktorer som väger tyngre.

ANVÄNDE BILDANALYS

Vår grupp analyserade sedan dessa tumörer med hjälp av bildanalys. Vi tog histologiska tumörsnitt som hade färgats med den rutinfärgning som används inom klinisk patologi, hematoxylin och eosin. Vi kontrollerade även celldensitet. Här kunde vi se att de aggressivaste tumörerna i "ECM"-gruppen hade en minskad celldensitet. Vi

Den första gruppen visade uttryck av gener som är kopplade till utveckling, särskilt utveckling av det urogenitala systemet. Tumörer "använder" gener som är kopplade till utveckling, för här finns ofta gener som ger ökad proliferation och även stamcellsegenskaper. De visade även nedreglering av gener kopplade till inflammation. I den här gruppen fanns många tumörer med högt mitos-index, ett tecken i mikroskop av hög proliferation och tumör-cellerna tappade uttryck av hormonreceptorer. Den gruppen var ganska aggressiv, med få patienter som lyckades överleva längre än fem år och gruppen kallas "developmental".

Den andra gruppen visade ökat uttryck av gener kopplade till muskulatur, särskilt glatt muskulatur. Med tanke på att leiomyosarkom är den vanligaste maligna typen av sarkom i livmodern, är det möjligt att dessa tumörer egentligen utgör "leiomyosarkom" rent biologiskt, men där tumören är så pass lågt differentierad att det inte längre går att ställa diagnosen leiomyosarkom med rutindiagnostiska metoder. I vår analys identifierade vi dock enstaka biomarkörer såsom MYH11, ACTG2 och MYLK. Dessa betraktas som "muskelmärkare" och kunde kanske användas för att lyfta dessa tumörer ur odifferentierade sarkom-gruppen och placera dem i leiomyosarkom-gruppen. Dessa tumörer hade en blandad prognos.

BARA TVÅ ÅRS ÖVERLEVAD

Den tredje gruppen var mycket intressant. Här upptäcktes gener relaterade till extracellulär matrix, till exempel enzymer som bryter ned extracellulär

"Sarkom är sällsynta och aggressiva tumörer med en annan biologi än "vanliga" cancrar. Då krävs nytänkande och forskning för att förstå hur dessa tumörer fungerar. Ett av våra mest konkreta fynd är att det finns en grupp patienter, cirka 30 procent, som överlever dessa aggressiva tumörer.

visade att den här gruppen hade tumörer med ett lägre mitosindex än andra tumörer. Här visade sig överlevnaden vara olika lång.

UNDERSÖKTE KROMOSOMER

Efter att dessa fyra grupper identifierats gick vår grupp vidare med att undersöka kromosomuppsättning. Vi kunde se att det fanns skillnader i kromosomal uppsättning mellan olika grupper. Det är möjligt att dessa kromosomal skillnader är orsaken till olika genexpression. Det var också intressant att se att även tumörer som hade en nästan normal, diploid, uppsättning av kromosomer ändå kunde bete sig mycket aggressivt. Instabilitet i kromosomer var inte kopplat till överlevnad i våra data. Detta är en skillnad jämfört med andra tumörer, där kromosomal instabilitet tidigare varit kopplat till överlevnad. Vår slutsats är att i just

kunde också se att kärnstorleken skiljde sig åt mellan de olika grupperna. Vår hypotes var att det fanns en ökad mängd extracellulär matrix som tar plats, vilket i sin tur leder till färre celler per area. Detta undersökte vi med hjälp av immunohistokemi, och där såg vi att minskning av celldensitet var associerad med en ökning av bindvävsproteinerna fibronectin och collagen. Resultaten bekräftar våra fynd på genexpressionsnivå. Dessutom går det att använda dessa metoder i rutindiagnostik även idag för att identifiera "ECM"-gruppen.

Ett spännande resultat var att även om våra analyser började med genexpression och kromosomal uppsättning, så kunde vi relatera våra molekylära fynd till analyser som finns även idag inom klinisk patologi. Detta betyder att det borde gå, med hjälp av enkel bild-diagnostik och lite immunohistokemi,

att identifiera den mest aggressiva subtypen av livmodersarkom.

Det finns mycket som tyder på att sekvensering av tumörer med "next generation sequencing" kommer att leda till identifiering av nya behandlingar. Dock har sarkom en annan biologi med få mutationer⁵. Det kommer inte att vara lätt att översätta resultat från vanliga carcinom till sarkom. Translationsforskning är det som kommer att behövas för att identifiera de biologiska egenskaper som finns hos sarkom, och för att identifiera nya behandlingar som kan hjälpa patienter som drabbas av dessa tumörer.

Sarkom är sällsynta och aggressiva tumörer med en annan biologi än "vanliga" cancer. Då krävs nytänkande och forskning för att förstå hur dessa tumörer fungerar. Ett av våra mest konkreta fynd är att det finns en grupp patienter, cirka 30 procent, som överlever dessa aggressiva tumörer. Det var oväntat att identifiera extracel-

lulär matrix som en så viktig faktor i dessa tumörer – det är tidigare okänd kunskap. Vår förhoppning är att våra data på sikt kan leda till nya behandlingar och förbättrade möjligheter för kvinnor som drabbas av dessa tumörer.

REFERENSER

[1] Taylor BS, Barretina J, Maki RG, Antonescu CR, Singer S, Ladanyi M. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2011;11:541–57. doi:10.1038/nrc3087.

[2] Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1228–38. doi:10.1097/PAS.0b013e31816a3b42.

[3] Gremel G, Liew M, Hamzei F, Hardell E, Selling J, Ghaderi M, et al. A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: Identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. *Int J Cancer* 2015;136. doi:10.1002/ijc.29141.

[4] Hardell E, Josefson S, Ghaderi M, Skeie-Jensen T, Westbom-Fremer S, Cheek EH, et al. Validation of a Mitotic Index Cutoff as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2017;41. doi:10.1097/PAS.0000000000000894.

[5] Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, Akbani R, Akeredolu T, Ally A, et al. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell* 2017;171:950–965.e28. doi:10.1016/j.cell.2017.10.014.

JOSEPH CARLSON, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET
OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
JOSEPH.CARLSON@KI.SE



Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

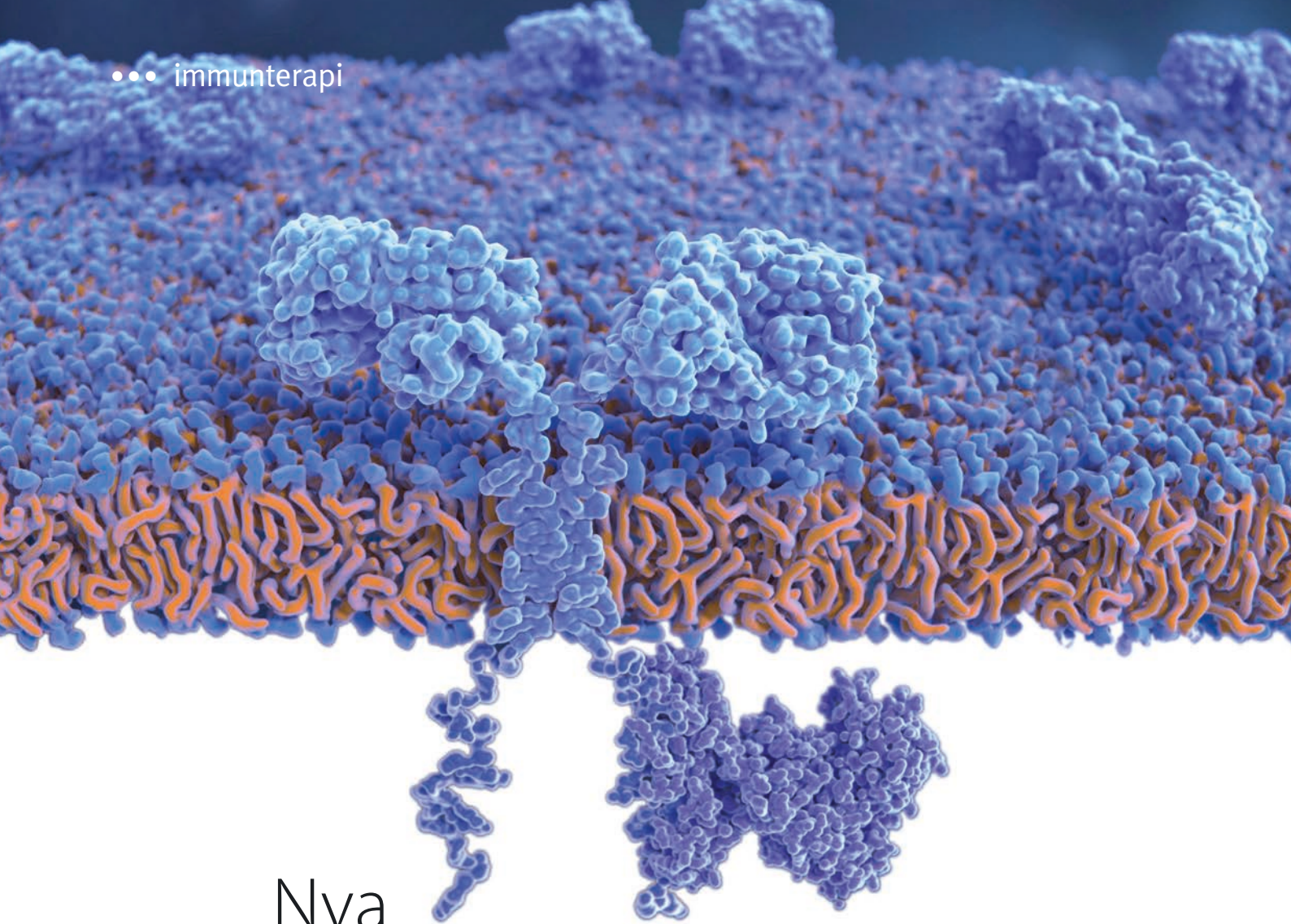
– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se



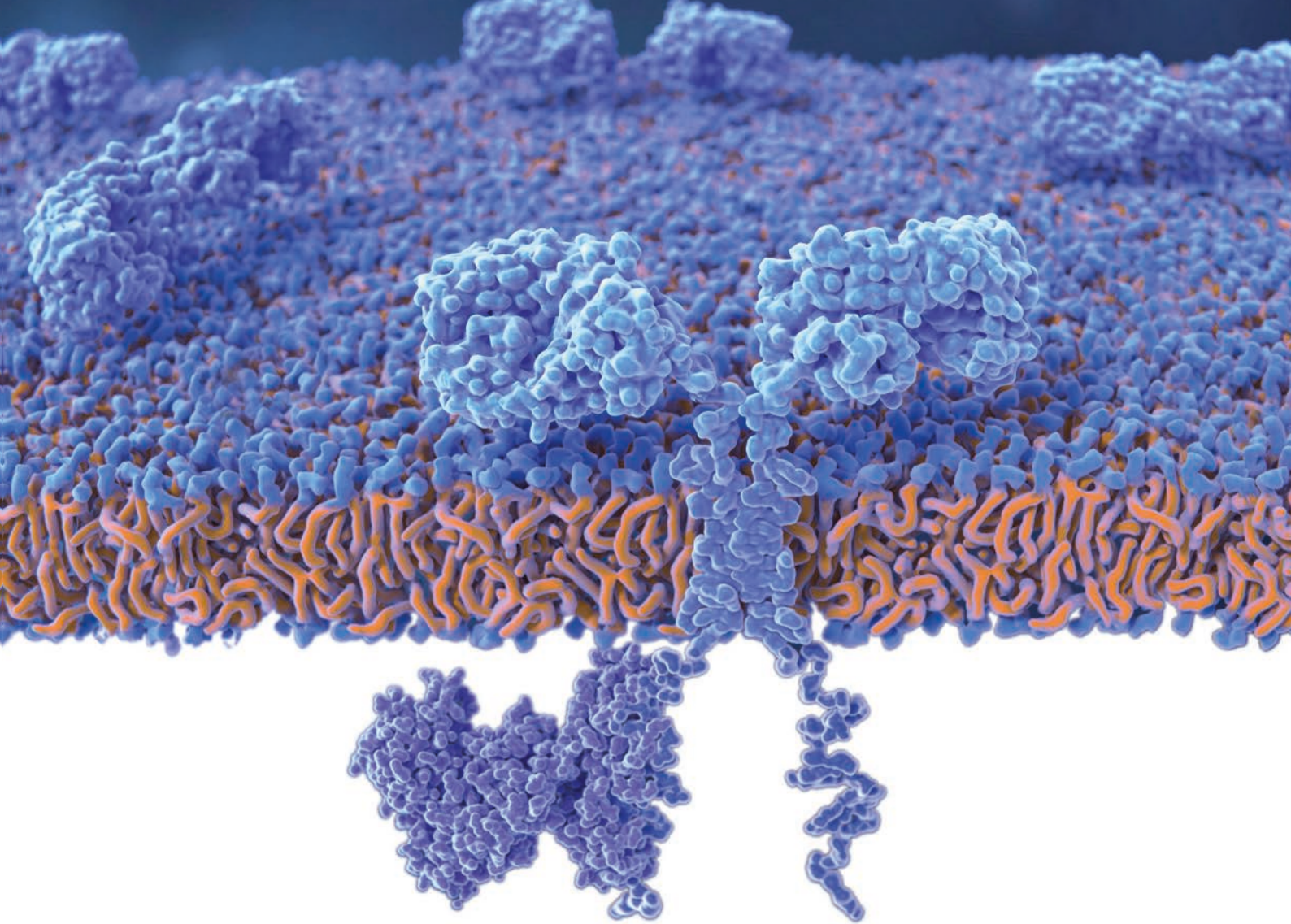


Nya kombinationer av immunterapi

Försök att bekämpa cancer med patientens eget immunsystem har pågått i årtionden, men det är bara under det senaste decenniet som cancerimmunterapi har genomförts framgångsrikt på kliniker och på några år fullständigt revolutionerat hur vi tänker på och behandlar cancer. Det skriver professor **Magnus Essand** vid Uppsala universitet i en gedigen genomgång av forskningsfältet där han bland annat förklarar utmaningarna i den fortsatta utvecklingen av CAR T-cellsterapi och onkolytiska virus och beskriver kunskapsläget inom området cancervacciner baserade på muterade kroppsegna antigen, så kallade neoantigen. En förhoppning för framtiden är nu att nya kombinationer av immunterapi kan leda till effektivare cancerbehandling.

Vårt immunsystems primära roll är att skydda oss från infektionssjukdomar orsakade av virus, bakterier, parasiter och svampar. Dess roll då det gäller att skydda oss mot cancer har länge varit omdebatterad men det har nu övertygande visats att det spelar en avgörande roll om en cancersvulst infiltrerats av vita blodkroppar i form av T-celler. Hög T-cellsinfiltration indikerar att immunsystemet försöker attackera canceren och det korrelerar i de allra flesta fall till bättre prognos för patienten och förlängd överlevnad.

På senare år har även immunterapi fått stort genomslag inom cancerbehandlingen. Det gäller framför allt så kallade checkpoint-hämmare som blockerar immundämpande signalering hos T-celler och därmed ger dem större spelrum att attackera cancerceller. Inte nog med att en hög T-cellsinfiltration är en positiv prognostisk faktor, patienter med tumörer som infiltrerats av T-celler svarar dessutom betydligt bättre då de behandlas med checkpoint-hämmare. Det är på sätt och vis logiskt eftersom checkpoint-hämmare inte inducerar nya T-celler utan hjälper de T-celler som redan



kan leda till ytterligare **förbättrad** **behandling** av cancer

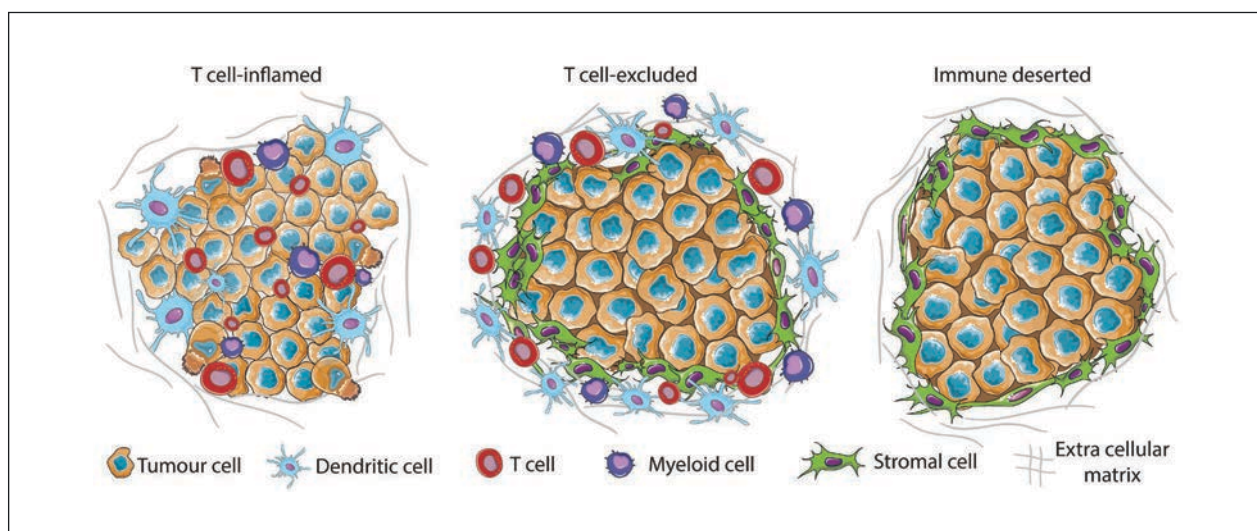
finns genom att blockera dess broms. Ett övergripande mål för forskningsfältet är nu att få fler patienter att svara på behandling med checkpoint-hämmare. För att uppnå detta måste man förbättra T-cellsinfiltrationen i tumörer, dels genom att bryta ner barriärer i de fall där T-celler finns i tumörens utkant men inte lyckats ta sig in, och dels genom att inducera ett antitumoralt T-cellssvar ånyo i de fall där T-celler helt saknas.

T-celler som på genetisk väg utrustats med en ny chimär antigenreceptor (CAR) kan också användas för behandling av cancer. Friska T-celler isoleras då fram från patientens blod, modifieras på genetisk väg i cellkulturoddling att uttrycka en CAR på sin yta. Denna CAR-molekyl har förmåga att binda till ett antigen som uttrycks av tumörceller och ger därmed T-cellen en ny specificitet och förmåga att döda tumörceller som uttrycker det antigen CAR-molekylen riktas mot. Denna form av immunterapi benämns CAR T-cellterapi och fungerar väl vid behandling av hematologiska tumörer, framför allt gäller det CAR T-celler riktade mot CD19 för behandling av B-cellsleukemi och olika former

av B-cellslymfom. CAR T-cell-terapi är ännu inte särskilt framgångsrikt vid behandling av solida tumörer. Det beror framför allt på att antigen i solida tumörer ofta är heterogent uttryckt och att solida tumörer har en immundämpande mikromiljö som hindrar att CAR T-celler infiltrerar tumören eller trycker ner dess aktivitet. Forskning beträffande behandling av solida tumörer med CAR T-celler syftar framför allt till att stärka CAR T-celler så att de kan motstå immundämpande faktorer i mikromiljön samt att få CAR T-cellerna att aktivera andra immunceller att attackera och döda de tumörceller som saknar det antigen CAR-molekylen binder till för att på så vis komma åt problemet med heterogent antigenuttryck.

IMMUNDÄMPANDE SIGNALERING BLOCKERAS

Försök att bekämpa cancer med patientens eget immunsystem har pågått i årtionden, men det är bara under det senaste decenniet som cancerimmunterapi har genomförts framgångsrikt på kliniker och på några år fullständigt revolutionerat hur vi tänker på och behandlar cancer. Störst

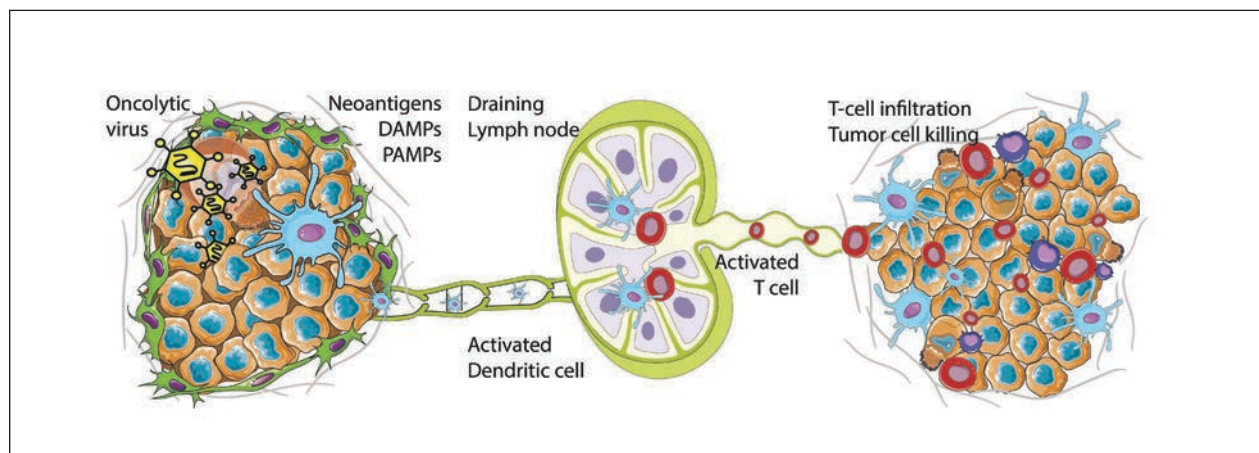


Figur 1. Tumörer kan delas in i tre klasser beroende på graden av T-cellsinfiltration. Vänstra panelen visar en T-cellsinflammerad tumör, vilket benämns immunologiskt het tumör. Mittpanelen visar en T-cells-exkluderande tumör där T-celler finns i tumörens ytterkant men inte lyckas tränga in i tumören. Högra panelen visar en tumör utan tecken på T-celler eller immunaktivering. Mittpanelen och den högra panelens benämns immunologiskt kalla tumörer. Graden av T-cellsinflammation påverkar både prognos och möjlighet att svara på immunterapi där patienter med immunologiskt heta tumörer generellt sett klarar sig bättre.

framgång har så kallade checkpoint-hämmare rönt. De är antikroppar som binder till immunologiska checkpoint-receptorer på T-cellers yta och blockerar immundämpande signalering hos T-celler. Man skulle kunna säga att de blockerar T-cellers broms. Konceptet utvecklades och bevisades av James P. Allison. Genom att blockera en immundämpande signal hos T-celler med en antikropp mot CTLA-4, visade Allison att det kan leda till avstötning av tumörer först hos möss¹ och sedan också hos patienter med refraktärt malignt melanom². Anti-CTLA-4-antikroppar är idag godkända för behandling av malignt melanom. Tasuku Honjo upptäckte PD-1 och visade senare att den också fungerar som en immunologisk checkpoint för T-celler.

Anti-PD1- och anti-PD-L1-antikroppar (båda blockerar negativ signalering via PD1) har sedan dess med stor framgång utvecklats som checkpoint-hämmare. Dessa antikroppar har godkänts för många former av cancer. För sina upptäckter belönades Allison och Honjo välförtjänt med 2018 års Nobelpris i medicin eller fysiologi. Antikroppar som blockerar andra immundämpande signalvägar i T-celler utvärderas för närvarande i kliniska prövningar. Det gäller även antikroppar som istället stimulerar aktiverande receptorer i T-celler.

Trots att många cancerpatienter svarar ytterst bra på behandling med checkpoint-hämmare och i många fall upplever bestående effekter, har flertalet cancerpatienter tyvärr



Figur 2. Immunologiskt "kalla" tumörer som saknar T-cellsinfiltration kan konverteras till "heta" tumörer genom att onkolytiska virus injiceras. Onkolytiska virus infekterar och spränger sönder tumörceller vilket får till följd att tumörcellsspecifika neoantigen frisätts tillsammans med endogena (DAMPs) och exogena (PAMPs) aktiveringssignaler för immunsystemet. Detta skapar en inflammation i tumören. Dendritiska celler plockar upp neoantigen och aktiveras av DAMPs/PAMPs vilket får till följd att de förflyttar sig längs lymfkärl till en dränerande lymfkörtel där de kan aktivera neoantigenspecifika T-celler. Aktiverade T-celler expanderar och färdas via blodbanan tillbaka till tumören, där de kan tränga igenom de inflammerade blodkärlen och ta sig in i tumören och döda tumörceller som uttrycker neoantigen i MHC på sin cellyta.

KISQALI® (RIBOCIKLIB)*

NY UTÖKAD INDIKATION

OBEROENDE AV KOMBINATIONSPARTNER** ELLER MENOPAUSAL STATUS†:

- **NYHET:** För **PRE-MENOPAUSALA** kvinnor i kombination med en aromatashämmare/fulvestrant + LHRH-agonist#.
- **NYHET:** För **POST-MENOPAUSALA** kvinnor i kombination med fulvestrant#.
- För **POST-MENOPAUSALA** kvinnor i kombination med en aromatashämmare#.

Referens: 1. Kisqali produktresumé 2018-12-17.

*För kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.

HR = hormonreceptor,

HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2

**Aromatashämmare eller fulvestrant.

som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling.

LHRH = Luteiniserande hormonfrisättande hormon

KISQALI (RIBOCIKLIB)

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:**

Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (mot-svarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängd 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 17 december 2018. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

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

ännu ingen nytta av behandlingen. Eftersom behandlingen är ytterst dyr önskar man identifiera biomarkörer, gärna blodbiomarkörer, som kan vägleda vilka patienter som bör få behandlingen. PD-L1-uttryckande tumörer är en god indikation men det håller inte alltid som vägledning.

Det verkar framförallt vara patienter med T-cellsinflammade tumör (**Figur 1, vänstra panelen**) som svarar på behandling med checkpoint-hämmare. Detta är på sätt och vis logiskt eftersom checkpoint-hämmare blockerar immunhämmande signalering i T-celler krävs det att redan existerande tumörreaktiva T-celler finns tillgängliga för att checkpoint-hämmare ska vara effektiva. Även i de fall där T-celler infiltrerat tumören är det dock inte säkert att checkpoint-hämmare fungerar, då T-cellernas aktivitet kan dämpas på grund av andra immunhämmande mekanismer i tumörmikromiljön. Kombinationsbehandlingar för att minska immunhämmande effekter i tumörmikromiljön skulle därför kunna göra fler patienter mottagliga för checkpoint-hämmare. Detta är en inriktning av immunterapi där det forskas brett både inom akademien och industrin. I de fall där T-celler endast kan hittas i utkanten av tumörer (**Figur 1, mittpanelen**) och därmed utesluts från att tränga in i tumörbädden på grund av fysiska och biokemiska barriärer från tumörkärn, stroma och extracellulär matrix, svarar patienter generellt dåligt på checkpoint-hämmare. I sådana fall skulle läkemedel som hjälper till att aktivera kärnen och stimulera dessa att uttrycka rätt typ av adhesionsmolekyler kunna hjälpa till att rekrytera T-celler in i tumörbädden och skulle därmed kunna öka effektiviteten av checkpoint-hämmare. Tumörer utan några tecken på T-cellinfiltration (**Figur 1, högra panelen**) svarar i regel inte alls på behandling med checkpoint-hämmare. I dessa fall är det viktigt att inducera ett starkt anti-tumoralt T-cellsvar innan behandling med checkpoint-hämmare sätts in.

IMMUNOGEN CELLDÖD

Ett virus livscykel består i infektion av värdcell, replikation (förökning) inuti värdcellen och lysning av värdcellen. I samband med att värdcellen lyserar frisläpps nya viruspartiklar som kan infektera närliggande celler. Onkolytiska virus är på genetisk väg modifierade för att selektivt replikera i och döda tumörceller. På så vis kan onkolytiska virus sprida sig inom en tumör och gradvis slå ut den. Dessutom, och kanske ännu viktigare, onkolytiskt virus orsakar en tumör-cellsdöd som är ytterst immunogen då den leder till frisättning av DAMPs, det vill säga endogena immunstimulerande signalmolekyler från de döende tumörcellerna. Detta är molekyler som vid en kontrollerad apoptotisk celldöd aldrig exponeras utanför cellen men vid en våldsam immunogen onkolytisk celldöd exponeras och fungerar som en varningssignal för immunsystemet. Dessutom bär onkolytiska virus med sig PAMPs, vilka vårt immunsystem genom evolutionen lärt sig känna igen som främmande och reagera på. Dendritiska celler i tumörmikromiljön kan ta upp virusinfekterade, döende tumörceller och aktiveras av DAMP- och PAMP-molekyler samtidigt som de tar upp neoantigen från tumörcellerna (**Figur 2, vänstra panelen; samt faktaruta 1**). Aktiverade dendritiska celler migrerar därefter till dräne-

Faktaruta 1:

T-cellssvar riktat mot tumörcellers neoantigen

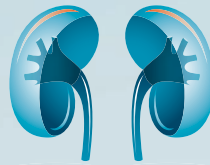
För att initiera ett immunologiskt svar mot tumörcellers muterade proteiner behöver T-celler med specificitet mot dessa så kallade neoantigen eller neoepitoper aktiveras. Denna process sköts av dendritiska celler (DC), immunsystemets läromästare och väktare mot fara. DC finns runt om i våra vävnader och när en vävnadsskada uppstår och celler dör tar DC upp materiel från de döda cellerna och presenterar peptidfragment från de avdödade cellernas proteiner på sin yta med hjälp av en presentatörmolekyl som kallas MHC. Så länge en kroppsegen peptid visas upp på MHC har vi en immunologisk tolerans mot denna och T-cellsaktiveringen uteblir. Tack vare att tumörceller är kroppsegna faller de ofta under radarn för att kännas igen av T-celler. Tumörceller innehåller dock DNA-mutationer och dessa mutationer kan leda till förändringar av aminosyrasekvenser hos cellulära proteiner. Om DC tar upp materiel från döda tumörceller och en peptid med en aminosyraförändring visas upp på MHC ses den som en "främmande" neoepitop av immunsystemet. På så vis får T-celler med en för peptid/MHC-komplexet unik T-cellsreceptor (TCR) en första aktiveringssignal. Ytterligare signaler krävs dock.

För att DC fullt ut ska kunna aktivera T-celler måste de i sin tur först aktiveras av varningssignaler i sin omgivning. En virusinfektion leder till interferonpåslag vilket fungerar som en varningssignal för DC. DC har dessutom receptorer som känner igen viralt RNA och DNA vilket uppfattas som PAMP (pathogen-associated molecular pattern) signaturer och aktiverar DC ytterligare. Detta tillsammans med att DC kan plocka upp och presentera främmande peptider från virala proteiner gör att T-cellssvaret mot en virusinfektion blir ytterst effektivt. PAMPs saknas oftast hos tumörer men beroende på sättet som tumörceller dör kan de frisläppa molekyler som fungerar som DAMP (damage-associated molecular pattern) signaturer. En immunogen celldöd leder till frisläppande av DAMPs som också fungerar som varningssignaler för immunsystemet och signaler för DC-aktivering. DC som aktiveras via PAMP eller DAMP receptorer börjar uttrycka kemokinreceptorn CCR7 på sin yta vilket i sin tur leder till att de börjar förflytta sig längs en CCL21 gradient i lymfkärl till en för vävnaden dränerande lymfkörtel. Väl i lymfkörteln kan DC visa upp "främmande" peptidfragment (viruspepitoper eller neoepitoper) på sina MHC och därmed aktivera specifika T-celler. Den signal som T-cellen får genom denna interaktion via TCR brukar inom immunologi benämnas som signal 1. Genom att andra molekyler på DCs yta (CD80 och CD86) interagerar med CD28 på T-cellsens yta ges T-cellen en co-stimulatorisk aktivering som ofta benämns signal 2. Genom att utsöndra cytokiner instruerar DC dessutom vilken typ av T-cellssvar som efterfrågas. Detta beskrivs ibland som signal 3. Utsöndrande av interleukin-12 ger exempelvis ett starkt T-cellssvar med utveckling av mördar-T-celler, vilket är önskvärt både vid virusinfektioner och cancer.

Aktiverade T-celler genomgår klonal expansion, lämnar lymfkörteln och ger sig ut i blodcirkulationen tills de träffar på ett blodkärl som blivit aktiverat av virusinfektionen eller tumören och därför uttrycker adhesionsmolekyler för rekrytering av leukocyter. Där binder de aktiverade T-cellerna till blodkärlsväggen och tränger in i den inflammade vävnaden. Väl på plats dödar mördar-T-celler de celler som presenterar de specifika peptiderna på sitt MHC. Det kan röra sig om virala epitoper hos infekterade celler eller neoepitoper hos tumörceller. Själva dödandet sker genom frisättning av perforin, vilket gör små hål i den attackerade cellen, och granzym, som tränger in genom hålets porer och inducerar apoptos (programmerad celldöd) i cellen som attackeras. Expansion av antigen-specifika T-celler ger också upphov till minnes-T-celler, vilket leder till immunologiskt minne.

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

– nu godkänt som första linjens behandling av njurcellscancer med intermediär/dålig prognos



Signifikant fler objektiva responser jämfört med sunitinib^{1*}

– 9,4% kompletta responser jämfört med 1,2%

Signifikant förlängd överlevnad jämfört med sunitinib^{1}**

– oavsett PD-L1-uttryck

NT-rådet har beslutat om nationell samverkan för OPDIVO i kombination med YERVOY vid njurcellscancer 2018-12-05. Utredning pågår.

* 41,6% resp. 26,5%, $p < 0,0001$

** Riskkvot 0,63, $p < 0,0001$

1 Produktresumé OPDIVO 2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och**

halscancer: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantation 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. Baserat på produktresumé: 01 feb 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

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

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

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 01 feb 2019. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se FEBRUARI 2019 15065E1807249



rande lymfkörtel (*Figur 2, mittpanelen*) där de kan presentera de neoantigen de plockat upp från tumörcellerna på sina MHC. Detta kan leda till aktivering av neoantigen-specifika mördar-T-celler som via blodbanan migrerar tillbaka till tumören och specifikt dödar tumörceller som uttrycker neoantigen i MHC på sin yta (*Figur 2, högra panelen*).

Syftet med onkolytiska virus kan därför sägas vara att intala immunsystemet att tumören är främmande och därför måste förgöras. Denna förmåga har lett fram till hypotesen att onkolytiska virus kan antända ”immunologiskt kalla tumörer” och göra dem ”immunologiskt heta” samt göra ”immunologiskt heta tumörer” ännu varmare, och på så vis leda till infiltration av T-celler och därmed bereda vägen för checkpoint-hämmare (*Faktaruta 2*). Denna hypotes har nyligen visat sig stämma i en första småskalig klinisk studie. Melanompatienter svarar generellt sett bra på behandling med PD-1-antikroppar (checkpoint-hämmare), men i kombination med ett onkolytiskt herpes simplex virus (T-VEC, Imlygic) blir svarsfrekvensen signifikant högre³. Detta öppnar upp för att immunologiska behandlingar kombineras på ett genomtänkt sätt för att öka svarsfrekvensen för checkpoint-hämmare.

CANCERVACCINER BASERADE PÅ TUMÖRSPECIFIKA NEOEPITOPER

Cancervacciner baserade på icke-muterade kroppsegna antigen så som onkofetala antigen eller antigen som överuttrycks av tumörer men finns till en lägre grad även i frisk vävnad har utvärderats i ett stort antal kliniska studier. De är i allmänhet säkra men kliniskt sett tyvärr ineffektiva. Cancervacciner baserade på patientspecifika neoantigen (från mutationer i tumörceller) skulle kunna vara mer effektiva, och tack vare att kostnader för DNA- och RNA-sekvensering sjunkit är det idag möjligt att utvärdera detta. Genom att analysera och jämföra kodande DNA-sekvenser i tumörvävnad och frisk vävnad från en cancerpatient kan patientspecifika tumörcellsmutationer identifieras. För att säkerställa att muterade sekvenser uttrycks används RNA-sekvensering. Datoralgoritmer kan sedan nyttjas för att förutsäga om en mutation kan ge upphov till en neoepitop (peptid) som de facto kan presenteras av patientens MHC och därmed kan inducera ett T-cellssvar. Patient-specifika neoantigenvacciner baserade på patientens cancerspecifika mutationer kan sedan utvecklas i form av syntetiska peptider eller syntetiskt RNA. Det är dock svårt att förutsäga om ett vaccin baserat på ett neoantigen från en specifik mutation blir effektivt eller ej. Om mutationen ger en selektiv tillväxtfördel genom att främja eller upprätthålla cancerutveckling (”driver mutation”) finns det goda chanser att T-cellssvaret som framkallas mot neoantigenet blir effektivt och långvarigt. Å andra sidan, om mutationen inte orsakar någon tillväxtfördel för tumörcellen (”passenger mutation”) är risken stor att en tumörklon där mutationen saknas tar överhand och växer fram. Terapeutiska cancertvaccinationer med patient-specifika neoantigen utvärderas nu i kliniska prövningar i tidiga faser med lovande data, särskilt för malignt melanom^{4,5}.

Faktaruta 2:

Tumörens mikromiljö påverkar immunsvaret

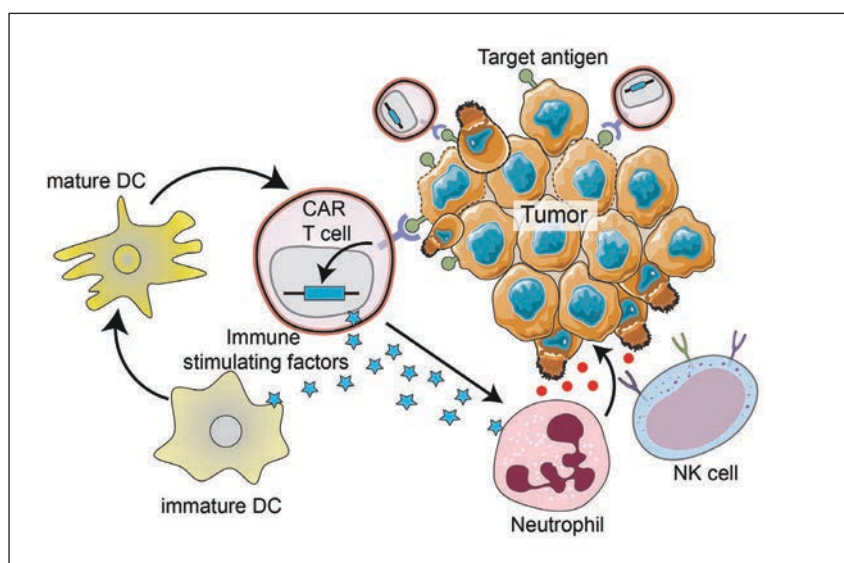
En tumör är nästan som ett organ i sig och innehåller förutom tumörceller även olika typer av bindvävsceller (stroma) och diverse immunceller samt blodkärl som förser tumören med syre och näringsämnen. Sammantaget utgör de tumörens mikromiljö. Sammansättningen av celler i en tumör bidrar generellt till en immunhämmande mikromiljö genom utsöndring av faktorer så som IL-10 och TGF- β , vilka dämpar effekten hos aktiverade mördar-T-celler. Immunceller med immunhämmande aktivitet som ofta återfinns i tumören är makrofager, omogna myeloida celler och regulatoriska T-celler. Tumörmikromiljön saknar också ofta kemokiner för rekrytering av mördar-T-celler. För att undvika en attack från mördar-T-celler kan tumörceller dessutom uppreglera uttrycket av en molekyl på sin yta som heter PD-L1, vilken kan interagera med PD-1 på aktiverade T-celler. Signalering via PD-1 talar om för T-cellen att aktiviteten ska dämpas.

I vissa fall kan dock mördar-T-celler ta sig in och utöva verkan. Genom färgning av biopsier kan tumörer karaktäriseras beroende på till vilken grad tumören infiltrerats av T-celler. De indelas ofta i tre kategorier; i) T-cellsinflammerade tumörer (*Figur 1, vänstra panelen*); ii) T-cellsutestängande tumörer (*Figur 1, centrala panelen*); och iii) tumörer med total avsaknad av T-celler (*Figur 1, högra panelen*). Kategori (i) omnämns också som immunologiskt ”heta” tumörer medan kategorierna (ii, iii) omnämns som immunologiskt ”kalla” tumörer. Patienter med T-inflammerade tumörer tenderar i regel att överleva längre än patienter där T-celler inte är närvarande, och de svarar också i regel betydligt bättre på immunterapi i form av checkpoint-hämmare (se huvudtext).

FORTSATT UTVECKLING AV CAR-T-CELLTHERAPI

CAR T-celler framställs från patientens egna T-celler som isolerats fram från blodprover. Isolerade T-celler aktiveras för att därefter förändras genetiskt att uttrycka en chimär antigenreceptor (CAR) på sin yta. En CAR-molekyl består av en extracellulär antikropps-baserad domän med förmåga att binda till ett antigen som uttrycks på tumörcellers yta. CAR-molekylen är via en transmembrandomän kopplad till en intracellulär signaleringsdel som bidrar både med stimulering (CD3z vilket är signaleringsdomän från en TCR) och co-stimulering (signaleringsdomän, exempelvis från CD28) av T-cellen. När CAR-molekylen binder till antigen på tumörcellens yta aktiveras CAR T-cellen som därmed attackerar och dödar tumörcellen på sedvanligt sätt genom utsöndring av perforin och granzym.

För B-cellsleukemi och lymfom har CAR T-celler riktade mot CD19 framgångsrikt använts. Svarsfrekvensen är mycket hög och en stor andel patienter hjälps även långsiktigt⁶. Då CD19 också uttrycks av friska B-celler slås även dessa celler ut vid behandlingen vilket får till följd att patienterna inte längre kan producera egna antikroppar. Detta kan dock kompenseras genom att patienterna vid behov får infusion av immunoglobulin. Andra biverkningar från CD19 CAR T-cellsterapi är ett systemiskt inflammatoriskt syndrom, som beror på utsöndring av stora mängder cytokiner då CAR T-cellerna förökar sig i patientens kropp. Även neu-



Figur 3. CAR T-celler som bär med sig en transgen för immunologiskt stimulerande faktorer kan förbättra behandlingen av solida tumörer. I samband med att T-celler modifieras att uttrycka CAR-transgenen kan man också sätta in en kassett i T-cellens genom som då CAR-molekylen träffar på sitt antigen på ytan av en tumörcell aktiverar utsöndring av lösliga faktorer. Dessa immunstimulerande faktorer kan dels (i) stimulera dendritiska celler (DC) att mogna ut så att de i sin tur ytterligare kan aktivera CAR T-celler och andra T-celler och dels (ii) rekrytera immunceller (neutrofiler och NK-celler) som dödar tumörceller oberoende av om de uttrycker det antigen CAR-molekylen känner igen eller ej.

”Den främsta utmaningen för CAR T-cellerterapi av solida tumörer är att kunna konstruera CAR T-celler som kan motstå de T-cellshämmande effekterna i mikromiljön och dessutom aktivera andra immunceller att attackera tumörceller så att tumörceller som saknar det antigen CAR T-cellerna siktar in sig på också kan inaktiveras.”

rotoxicitet förekommer vid CD19 CAR T-cellerterapi. I de flesta fall försvinner neurotoxiciteten av sig själv men i andra fall kan den vara förödande och leda till dödsfall. Trots detta har både amerikanska och europeiska myndigheter godkänt CD19 CAR T-cellerterapi som behandling av akut leukemi och vissa former av lymfom.

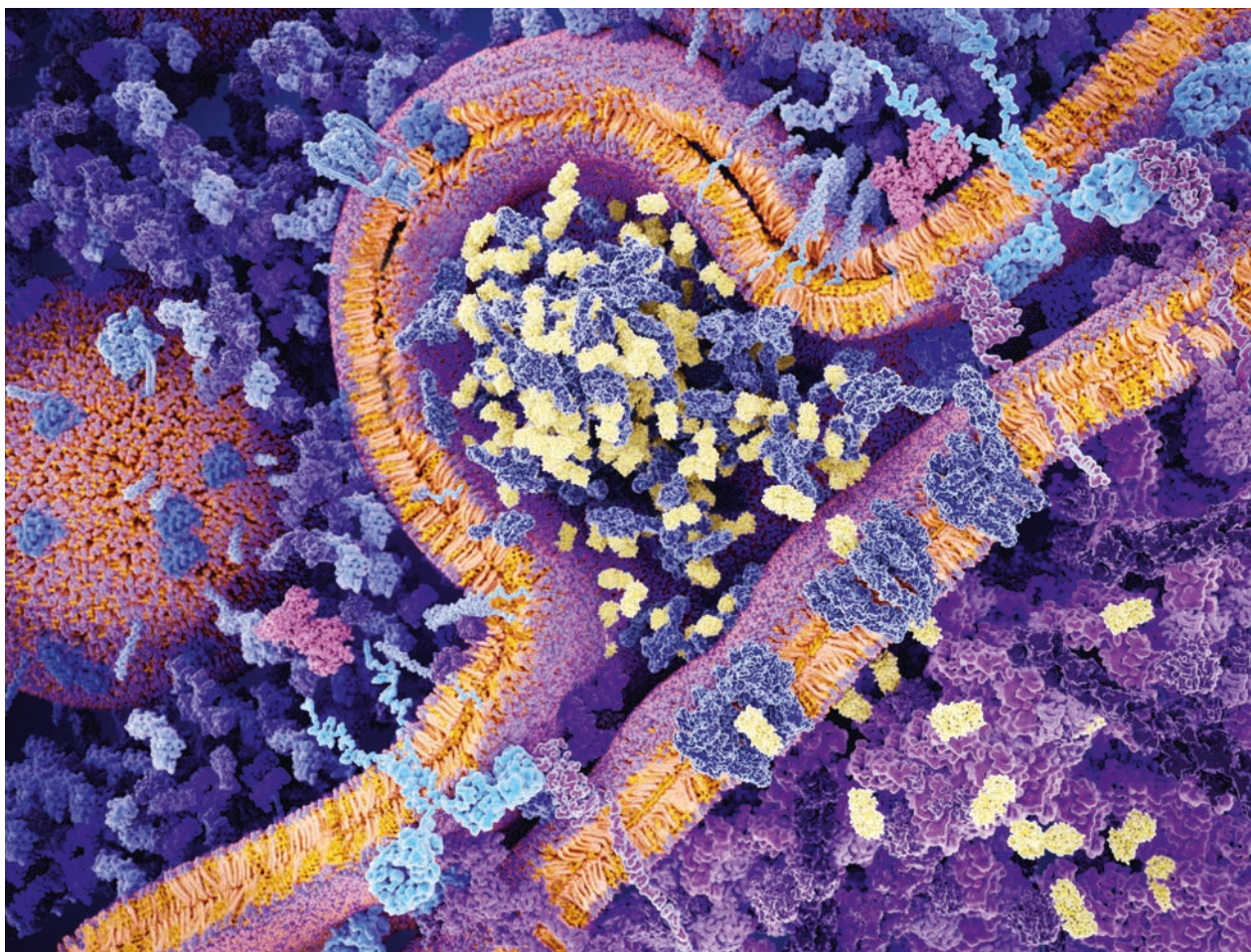
CAR T-cellerterapi är ännu inte särskilt effektiv vid behandling av solida (icke-hematologiska) tumörer. Det finns flera anledningar till varför så är fallet. Solida tumörer saknar i regel specifika och homogent uttryckta tumörassocierade antigener, vilka CAR-molekyler skulle kunna riktas mot. Därför kan toxiciteten bli för hög om normala organ eller celler attackeras av CAR T-cellerna. Heterogenitet inom tumörer leder också till svårigheter att döda samtliga tumörceller i en solid tumör då vissa tumörceller med säkerhet saknar uttryck av det antigen CAR är riktat mot. En immunhämmande mikromiljö begränsar dessutom CAR T-cellernas aktivitet.

Den främsta utmaningen för CAR T-cellerterapi av solida tumörer är därför att kunna konstruera CAR T-celler som kan motstå de T-cellshämmande effekterna i mikromiljön och dessutom aktivera andra immunceller att attackera tumörceller så att tumörceller som saknar det antigen CAR T-cellerna siktar in sig på också kan inaktiveras. Detta kan åstadkommas genom att man på genetisk väg kopplar påslag av starkt immunaktiverande faktorer till det att CAR T-

cellen träffar på sin målcell (**Figur 3**). Dessa lösliga faktorer kan dels förändra immunaktiveringsgraden i mikromiljön och dels påverka dendritiska celler (DC) att mogna ut så att de i sin tur kan hjälpa och aktivera andra tumörriktade T-celler och ytterligare förstärka CAR T-cellernas förmåga. Faktorerna kan också väljas så att de rekryterar andra immunceller så som NK-celler och neutrofiler med förmåga att attackera tumörceller oberoende av antigenuttryck. På så sätt kan även tumörceller som saknar det antigen som CAR riktar in sig på attackeras av immunsystemet och dödas.

FOTNOT:

Det pågår två studier med onkolytiska virus vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. En studie med CD19 CAR T-celler har nyligen avslutats och ytterligare en är pågående. Dessa studier har utgått från de onkolytiska virus och CAR T-celler som utvecklats i Magnus Essands och Angelica Loskogs forskargrupper vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet. Gunilla Enblad, Kjell Öberg och Gustav Ullenhag ansvarar för de kliniska prövningarna. Essands och Loskogs forskargrupper har tillsammans med flera andra grupper vid Uppsala universitet även prekliniska forskningsprogram igång där immunterapeutiska mekanismer studeras och där nya behandlingar håller på att tas fram.



REFERENSER

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 271(5256): 1734–1736, 1996.
2. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shankar S, Chen TC, Korman A, Allison JP, Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(8): 4712–4717, 2003.
3. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, Olszanski AJ, Malvey J, Cebon J, Fernandez E, Kirkwood JM, Gajewski TF, Chen L, Gorski KS, Anderson AA, Diede SJ, Lassman ME, Gansert J, Hodi FS, Long GV. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 170(6):1109–1119, 2017.
4. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L, Chen C, Olive O, Carter TA, Li S, Lieb DJ, Eisenhaure T, Gjini E, Stevens J, Lane WJ, Javeri I, Nelliappan K, Salazar AM, Daley H, Seaman M, Buchbinder EI, Yoon CH, Harden M, Lennon N, Gabriel S, Rodig SJ, Barouch DH, Aster JC, Getz G, Wucherpfennig K, Neuberg D, Ritz J, Lander ES, Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 547(7662):217–221, 2017.
5. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrörs B, Omokoko T, Vormehr M, Albrecht C, Paruzynski A, Kuhn AN, Buck J, Heesch S, Schreeb KH, Müller F, Ortseifer I, Vogler I, Godehardt E, Attig S, Rae R, Breitzkreuz A, Tolliver C, Suchan M, Martic G, Hohberger A, Sorn P, Diekmann J, Ciesla J, Waksman O, Brück AK, Witt M, Zillgen M, Rothermel A, Kasemann B, Langer D, Bolte S, Diken M, Kreiter S, Nemecek R, Gebhardt C, Grabbe S, Höller C, Utikal J, Huber C, Loquai C, Türeci Ö. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 547(7662):222–226, 2017.
6. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 379(1):64–73, 2018.

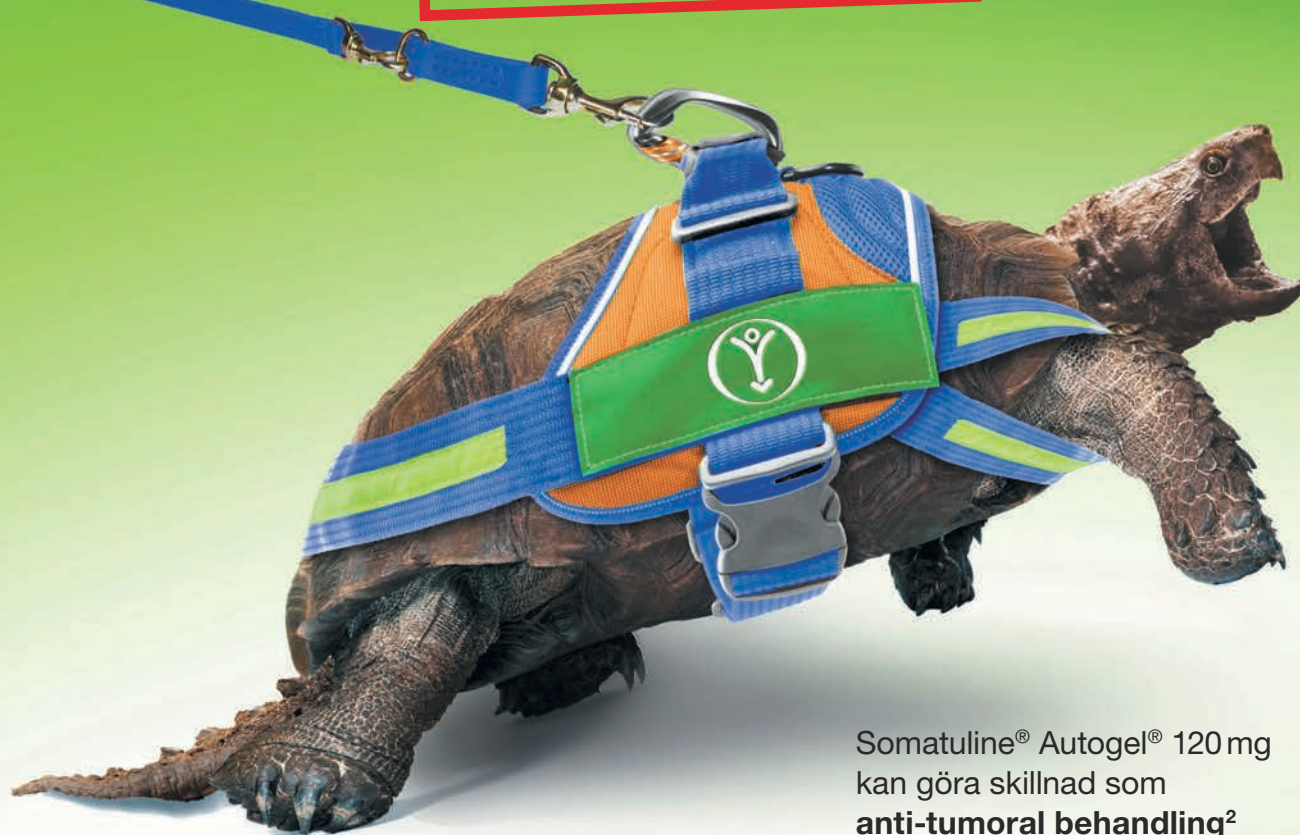
MAGNUS ESSAND, PROFESSOR,
INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK
OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET,
MAGNUS.ESSAND@IGP.UU.SE



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 behandling²



*SSA: Somatostatinanalog

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

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

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

IPSEN
Innovation for patient care

Ny **avhandling** långtidseffekten



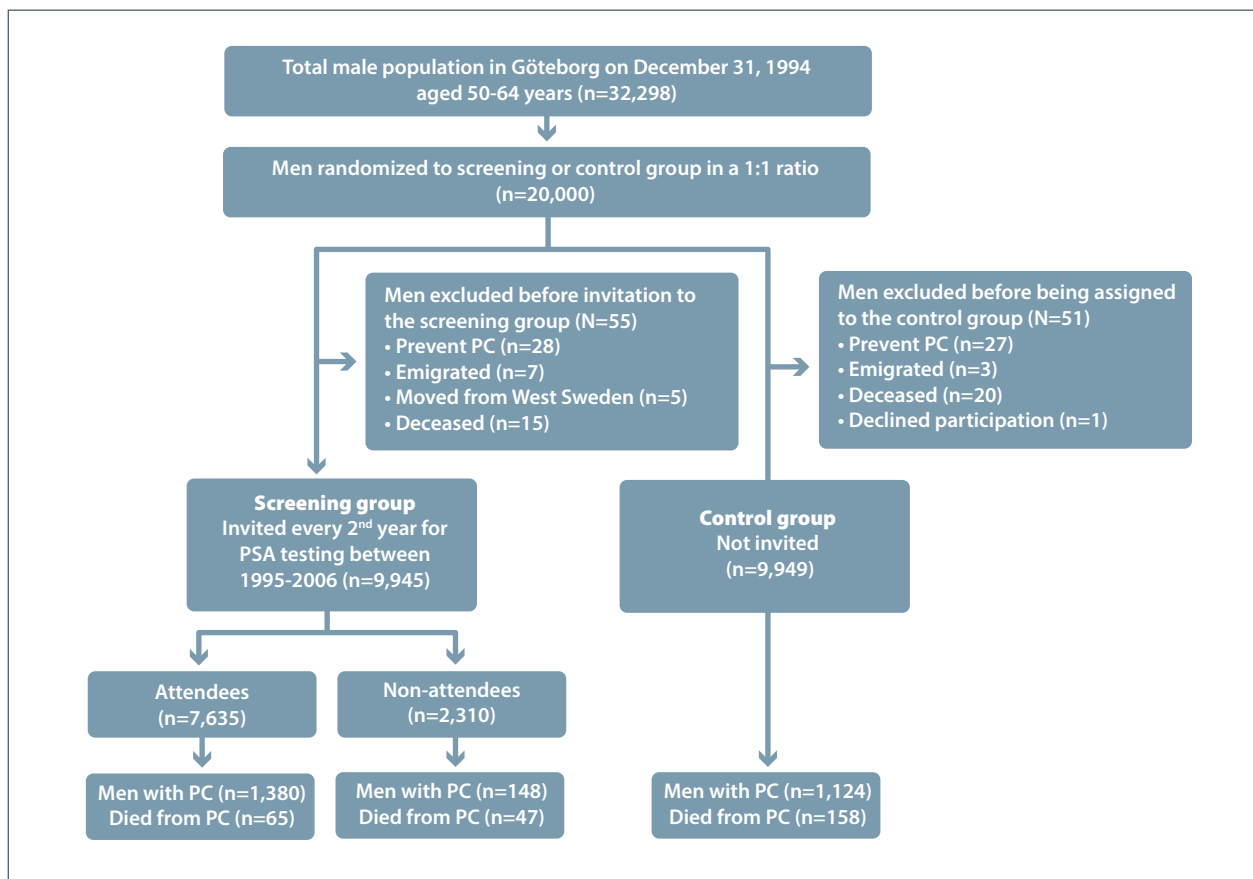
från Sahlgrenska följer upp av **PSA-screening**

En ny studie visar att de män som bjuds in till organiserad PSA-screening minskar risken för död i prostatacancer med cirka 30 procent – jämfört med män som inte bjuds in. Män som deltar i ett organiserat PSA-screeningprogram halverar sin risk jämfört med män som idag enbart har tillgång till självvald opportunistisk testning. Det skriver överläkare **Maria Frånlund** vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i en sammanfattning av den uppmärksammade avhandling som hon nyligen presenterade vid Sahlgrenska Akademien.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige. Sjukdomen drabbar främst äldre män och medianåldern vid död i prostatacancer är 82,6 år. Mer än 70 procent av de cirka 10 500 män, som årligen diagnostiseras, är över 65 år. Denna sjukdom är vanligen långsamt växande och har en lång och symptomfri fas, då

cancern (om den upptäcks) kan behandlas och botas. Genom tidig upptäckt kan man undvika spridning till andra delar av kroppen. Män som får symtom av sin tumör har ofta en långt gången och icke botbar sjukdom. Sedan mitten på 90-talet kan män, genom ett enkelt blodprov, testa sig med så kallat prostataspecifikt antigen (PSA).

PSA-provtagning/diagnostik bland friska, symtomfria män syftar till att upptäcka prostatacancer i en tidig och botbar fas. Den största nackdelen med PSA-testning i denna grupp är att många av de män som diagnostiseras aldrig skulle ha utvecklat en farlig eller dödlig sjukdom. Detta kan medföra oro, onödiga behandlingar och be-



CONSORT diagram från Göteborgsstudien. Sista uppföljningsdatum var 2016-12-31.

handlingsrelaterade biverkningar som påverkar livskvaliteten negativt, såsom nedsatt sexualfunktion, urinläckage och besvär från tarmen.

OMFATTANDE DEBATT

Under 2018 bedömde Socialstyrelsen, trots massiv kritik från sakkunniga, att fördelarna med ett nationellt screeningprogram baserat på PSA-provtagning inte klart överväger nackdelarna (överdiagnostik och överbehandling). Denna rekommendation startade en omfattande debatt i Sverige, eftersom många män ändå väljer att testa sig – men på eget initiativ. Dessvärre leder denna typ av oreglerad PSA-provtagning till att många män testar sig i fel ålder, ofta med bristande information och med fel uppföljning. Okontrollerad PSA-testning (så kallad opportunistisk screening), omfattar idag sannolikt hälften av alla män över 50 år. Provtagningen är inte möjlig att utvärdera, vare sig när det gäller effekt eller kostnader. Detta har lett till att Socialstyrelsen och SKL rekommenderat och stödjer de landsting och regioner som

avser starta så kallad ”organiserad prostatacancer-testning”. Bakom detta initiativ finns förhoppningar om ett ökat kunskapsläge, en mer jämlik vård och att förbättrade metoder ska skifta balansen skada/nytta till en mer gynnsam situation. På vilket sätt ett framtida screeningprogram bör utformas är således inte fastställt, och det pågår även en världsomspännande diskussion beträffande huruvida PSA-screening verkligen minskar dödligheten i prostatacancer¹.

Avhandling ”Prostate Cancer Screening: Outcomes and Risk Prediction”² presenterades nyligen vid Sahlgrenska Akademin. Avhandlingen har fokuserat på utfall och riskprediktion i syfte att öka förståelsen för PSA-screening. Delarbetena i avhandlingen härrör från en stor randomiserad, populationsbaserad screeningstudie, startad 1995 i Göteborg och med 10 000 män i respektive grupp (en screening- respektive en kontrollgrupp). Männerna i screeninggruppen har erbjudits PSA-prov vartannat år och prostatabiopsi (cellprov) om värdet varit mer eller lika med 3.0

ng/ml. Männerna som lottades till kontrollgruppen har inte fått någon inbjudan till PSA-provtagning, men de har haft tillgång till PSA-testning utanför studien (på eget initiativ). Under våren 2014 avslutades den 10:e och sista screeningomgången. Data har länkats mot cancerregistret, dödsorsaksregistret samt mot populationsregistret. Göteborgsstudien är unik på många sätt och har idag den längsta uppföljningstiden av alla screeningstudier i världen (22 år).

INGEN FÖRHÖJD RISK MED VATTENKASTNINGSSYMTOM

Den första studien publicerades 2012 i British Journal of Urology³. I studien undersöktes huruvida män med förhöjt PSA och vattenkastningsbesvär hade större risk för prostatacancer än män utan besvär. I studien användes ett frågeformulär avseende vattenkastningssymtom. Detta besvarades vid undersökningen på urologmottagningen. Männerna genomgick ultraljud och cellprovtagning i samband med läkarbesöket. Totalt analyserades svar från 2 353



Vid mCRPC

Förläng överlevnad¹

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


JEVTANA[®]
(cabazitaxel)

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

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

SANOFI GENZYME 

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

”Slutsatsen blev att det initiala PSA-värdet var starkt kopplat till framtida utfall. Dessvärre tillförde inte ett tilläggsprov med så kallat kvot-PSA något till PSA och är således inget användbart tilläggstest vid PSA under 3.0 ng/ml.”

män som genomgick utredning i samband med sin första screeningomgång. Logistisk regression med variablerna: ålder, kvot PSA (fritt/total PSA), prostatavolym och symtom användes med utfallsmåttet prostatacancer. Analysen visade att ålder (odds ratio (OR) = 1.1), prostatavolym (OR 0.96), kvot PSA (OR 0.97), PSA (OR = 1.09) och vattenkastningssymtom (OR = 0.78) var statistiskt signifikant relaterade till risken för prostatacancer hos män med PSA över 3.0 ng/ml. Ett OR på 0.78 talar för att män med symtom har lägre sannolikhet för prostatacancer än män utan symtom. Från studien kan man dra slutsatsen att vattenkastningsbesvär vanligen inte är tecken på prostatacancer hos män med förhöjt PSA. Män med dessa besvär utgör inte en högriskgrupp och bör således utvärderas på samma sätt som övriga män med PSA över 3.0 ng/ml. Detta är viktig information då symtom från urinvägarna och PSA-förhöjning ofta kan föreligga hos män som söker konsultation, inte minst i primärvården.

”KVOT-PSA INGET ANVÄNDBART TILLÄGGSTEST VID PSA UNDER 3”

Det andra delarbetet publicerades 2018 i Scandinavian Journal of Urology⁴. Studien utvärderade hur den initiala PSA-nivån påverkar senare cancerutfall och död i prostatacancer. Analysen utgick från de 5 174 män som hade PSA < 3 ng/ml vid första screeningomgången. För att utvärdera det prediktiva värdet (möjligheten att förut-säga prostatacancer) av ålder, PSA och kvot-PSA för framtida insjuknande användes Harrell’s c-index baserat på Cox regression. Analysen visade att ålder och PSA, men ej kvot-PSA var associerat med risken för framtida prostatacancer. Män med PSA < 1.0 ng/mL hade efter 19 års uppföljning en kumulativ risk för prostatacancer på 8 procent medan män med PSA i intervallet 2 till 2.99 ng/ml hade 40 procents risk att insjukna. Risken för död i prostatacancer ökade från 0.3 procent till 1.5 procent beroende på männens ursprungliga PSA-nivå. Totalt dog 28 män av sin cancer (trots att de deltog

regelbundet och hade ”normala PSA-värden” vid screeningens början). Slutsatsen blev att det initiala PSA-värdet var starkt kopplat till framtida utfall. Dessvärre tillförde inte ett tilläggsprov med så kallat kvot-PSA (kvoten mellan fritt och totalt PSA) något till PSA och är således inget användbart tilläggstest vid PSA under 3.0 ng/ml.

I det tredje delarbetet (inskickat för publicering) analyserades effekten av organiserad PSA-screening efter lång uppföljningstid (22 år). Studien analyserade även vilka subgrupper av män som trots screening hade en ökad risk för död i prostatacancer. Screening- och kontrollgrupp jämfördes med en ”fiktiv jämförelsegrupp”, där insjuknande och död i prostatacancer baserade sig på data från 1990–1994 (i Göteborg), då PSA-provtagning i Sverige var mycket sällsynt. Med denna analys kan man uppskatta hur dödligheten skulle ha sett ut om ingen PSA-provtagning hade funnits att tillgå. Männen i kontrollgruppen har inte inbjudits till PSA-screening i studien, men många (cirka 65 procent) har ändå testat sig på eget initiativ (så kallad opportunistisk testning). Resultaten visade på att organiserad PSA-screening minskar dödligheten i prostatacancer med cirka 30 procent och med nästan 50 procent om man jämför med den fiktiva gruppen (baserat på att ingen PSA-testning skett). För att förhindra en man från att dö av prostatacancer behövde man bjuda in 217 män och diagnostisera 9. De män som hade högst risk att dö av sin sjukdom var de män där screening initierades efter 60 års ålder, de som bjöds in men inte deltog (rate ratio 3.23, 95% CI 2.22-4.70) samt de män med förmodad lång överlevnad, där screeningen avslutades för tidigt. För att ytterligare minska dödligheten behöver åtgärder

	Odds Ratio	95% Konfidensintervall	P-värde
Ålder (år)	1.10	1.07–1.12	<0.001
Prostatavolym (cm ³)	0.96	0.96–0.97	<0.001
PSA (ng/ml)	1.09	1.06–1.12	<0.001
Kvot PSA (%)	0.97	0.96–0.99	<0.001
Vattenkastningsbesvär	0.78	0.63–0.98	0.032

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH
INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA*^{2,3}

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex:^{†1}
~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.^{p1}



*Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom ^{†1}len = lenalidomid, dex = dexametason ^{†1,9}mån för placebo+len+dex. [§]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®. Lågst 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.





”Män som deltar i ett organiserat PSA-screeningprogram halverar sin risk jämfört med män som idag enbart har tillgång till självvald opportunistisk testning.”

fokuseras på att optimera start- och stoppålder samt minska antalet icke-deltagare. Varför många män väljer att inte PSA-testa sig (trots att de får en kallelse) är oklart och vi behöver en bättre förståelse för detta. Hur ska information utformas? När vi ut till alla? Förstår män vilka för- och nackdelar screening har?

**ATT SLUTA MED SCREENING
VID 70 KAN VARA FÖR TIDIGT**

Den förväntade överlevnaden för en 70-årig man (i Sverige) är idag cirka 15 år. En helt frisk och vital 70-åring har goda chanser att fylla 90 år. Studien som rapporteras i det fjärde delarbetet undersökte om en övre åldersgräns på 70 år (för ett screeningprogram) är tillräckligt hög eller om vissa grupper skulle vara betjänta av screening även i högre åldrar. Analysen inkluderar 4 464 män som deltog vid sitt sista screeningtillfälle. De var då mellan 67 och 71 år och hade ej diagnostiserats med prostatacancer under screeningperioden. Männen följdes upp i cirka 9 år efter att de avslutat screening. Genom Cox regressionsanalys och Harell's c-index kunde olika faktorer (prediktiva variabler) med eventuell in-

verkan på framtida utfall utvärderas. Totalt hittades 186 cancerfall (varav 65 procent var högggradiga) och 21 män dog av prostatacancer under uppföljningstiden. Män som avslutade studien med ett godartat cellprov och PSA 3–10 ng/ml hade en lägre risk för aggressiv sjukdom, jämfört med de män som ej lämnat cellprov och hade PSA 2–3 ng/ml. PSA-nivån vid sista screeningtillfället var den enskilt viktigaste faktorn och majoriteten av männen som dog hade ett PSA > 1.5 ng/ml vid sista provtagning i screeningstudien. Genom att fortsätta screena cirka 40 procent av männen (de med PSA > 1.5 ng/ml) även efter 70 års ålder, skulle man ha chans att tidigare diagnostisera cirka 80 procent av de män som utvecklar farlig prostatacancer och dör av sin sjukdom.

SLUTSATSER I KORTHET

Vattenkastningssymtom utgör INTE en riskfaktor för prostatacancer hos män med förhöjt PSA. Dessa män ska således utredas på samma sätt som övriga män med förhöjda PSA-nivåer.

PSA-nivån inom normalområdet (< 3 ng/ml) har stor betydelse för risken för senare prostatacancer. En del

män dör av sin sjukdom trots att de deltar aktivt i programmet. Detta talar för att en PSA-gräns på 3 ng/ml i vissa fall är för hög och att en övre åldersgräns på 70 år är för låg. I Göteborgsstudien kunde man inte finna att kvot-PSA hade något additivt värde utöver total PSA för att riskstratifiera män (med ett initialt PSA under 3 ng/ml).

Denna avhandling kunde visa att om män bjuds in till organiserad PSA-screening minskar risken för död i prostatacancer med cirka 30 procent jämfört med män som inte bjuds in. Män som deltar i ett organiserat PSA-screeningprogram halverar sin risk jämfört med män som idag enbart har tillgång till självvald opportunistisk testning. De som har störst risk för att dö av sjukdomen är; män som bjuds in först efter 60 års ålder, de som bjuds in men inte deltar och de män som har lång förväntad överlevnad och avslutar programmet vid 70 års ålder.

REFERENSER

1. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3519.
2. Frånlund M, 2019. Prostate Cancer Screening: Outcomes and Risk Prediction [Doctoral Thesis from University of Gothenburg]: <http://hdl.handle.net/2077/57825>
3. Frånlund M, Carlsson S, Stranne J, Aus G, Hugosson J. The absence of voiding symptoms in men with a prostate-specific antigen (PSA) concentration of ≥ 3.0 ng/mL is an independent risk factor for prostate cancer: results from the Gothenburg Randomized Screening Trial. *BJU Int*. 2012;110(5):638-43.
4. Frånlund M, Arnsrud Godtman R, Carlsson SV, Lilja H, Mansson M, Stranne J, et al. Prostate cancer risk assessment in men with an initial PSA below 3 ng/mL: results from the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Scand J Urol*. 2018:1-7.

MARIA FRÅNLUND, ÖVERLÄKARE OCH VERKSAMHETSCHEF VID
VERKSAMHETSOMRÅDE UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
MARIA.FRANLUND@VGREGION.SE





Utlyser två stipendier till WCLC i Barcelona september 2019

Svenska Lungcancerstudiegruppens insamlingsstiftelse utlyser två stipendier på vardera 20 000 kr för deltagande i det internationella lungcancermötet i Barcelona 7 – 10 september 2019.

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

Ansökan med motivering på högst en A4 sida plus CV och meritlista skall senast 20 april sändas via mail till Ola Brodin: ola.brodin@sll.se

Stipendiaterna skall, var för sig eller i samarbete, inom en månad efter kongressen, skriva dels en rapport från kongressen avsedd för kollegor på 3- 4 A4 sidor, dels en för allmänheten på 1-2 A4 sidor, vilka kommer att publiceras på SLUSG:s hemsida.



Onkologen Maria Albertsson i Linköping, som har skrivit Lilla Tarmcancerboken tillsammans med ett multidisciplinärt team, hoppas att boken ska hjälpa till att ta bort skamstämpeln kring tarmcancer. Foto: Jeppe Gustafsson



Medförfattaren och kontaktsjuksköterskan Sandra Sjöstrand ser boken som ett viktigt stöd för tarmcancerpatienter under hela sjukdomsprocessen.

Onkolog bakom ny bok om tarmcancer:

Stor fördel att möta patienter som fått relevant information

—Detta är en bok som jag har saknat i många år. Den kan förhoppningsvis hjälpa till att lyfta fram de ofta missgynnade tarmcancerpatienterna. Så säger pensionerade onkologen och professorn Maria Albertsson, tidigare verksam på Universitetssjukhuset Linköping, om *Lilla Tarmcancerboken* som hon har skrivit tillsammans med ett tvärprofessionellt team.

Den rykande aktuella boken som kommer att distribueras till patienterna via kontaktsjuksköterskor innehåller ALLT en person med tarmcancer – och hans eller hennes närstående – behöver veta. Sjukdomsfakta, behandlingar, stomiinformation, rehabilitering, krishantering, vård vid livets slut, närståendestöd. Allt skrivet på ett tydligt, lättförståeligt språk och med ett korrekt och vänligt tilltal.

På mindre än 150 sidor lyckas boken förmedla en heläckande bild av alla faser i sjukdomsprocessen.

TYST OM TARMCANCER

– Jag har arbetat inom onkologi i större delen av mitt liv och har sett att till exempel bröst- och prostatacancerpatienter har fått mer uppmärksamhet och tillgång till mer information än människor med tarmcancer. En undersökning som gjordes på uppdrag av Socialstyrelsen 2014 visade vid en jämförelse av tre patientgrupper också att det bedrivs mindre forskning inom GI-området, säger Maria Albertsson, som precis har gått i pension men ska fortsätta att arbeta som konsult. Förutom onkolog är hon även legitimerad psykoterapeut.

Tarmcancer är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige och drabbar lika många kvinnor som män. Ofta insjuknar man i 70-årsåldern.

– Det finns tyvärr begrepp som fulcancer och fincancer. Tarmcancer tillhör den förstnämnda, det är en samling sjukdomar man inte gärna talar om och därför är denna patientgrupp inte lika stark och högröstad som till exempel bröstcancerpatienter. De syns sällan på TV-galor och det är svårt att få fram portalfigurer, fortsätter Maria Albertsson som hoppas att boken ska ta bort en del av stigmat och skamkänslan som ofta drabbar denna patientgrupp.

Hon prisar det arbete som teamet, bestående av läkare, sjuksköterskor och representanter för två patientföreningar, har utfört tillsammans.

– På onkologen i Linköping är vi sedan många år vana vid att arbeta i multidisciplinära team och det här skrivarbete har gått som en dans, alla har bidragit med sin bit.

LÅTTARE MÖTA KUNNIGA PATIENTER

Som läkare tycker hon det är en stor fördel att träffa välinformerade patienter.

– Det är mycket lättare att jobba med patienter och närstående som har fått tillgång till korrekt och relevant information. Och här kan man vara säker på att alla fakta är noga granskade.

– Jag tycker det viktigaste med boken är att den innehåller information om hela sjukdomsprocessen. Patienten kan ha nytta av den oavsett i vilket sjukdomsstadium hon eller han befinner sig.

Hon tycker det är viktigt att *Lilla Tarmcancerboken* även hamnar på doktors bord men det är kontaktsjuksköterskor som ska dela ut den till patienterna. En av dem, specialist-sjuksköterskan Sandra Sjöstrand, ingår i författarteamet.

– Jag har arbetat på onkologen i Linköping i tio år. Som kontaktsjuksköterska är man en spindel i nätet och den som har den tätaste kontakten med patienten. Den här boken är tänkt att fungera som ett komplement till all den muntliga information patienten får, en behändig och lättbegriplig uppslagsbok som man kan använda som ett stöd under hela sjukdomsperioden. Som alla vet är det mycket svårt för de flesta att ta in och komma ihåg allt som sägs till exempel i samband med cancerdiagnosen, säger Sandra Sjöstrand, som tycker att bokens främsta styrka är att den passar för alla tarmcancersjuka, även för dem som befinner sig i palliativ fas.

– För en patient är det alltid bättre att vara väl insatt i och ha koll på sin sjukdom. Merparten av tarmcancerpatienter är äldre människor som inte är vana vid att ta plats och ställa frågor. Här får de svar på sådant som de kanske inte vågat fråga om.

– För oss vårdgivare är det en stor fördel om patienten har god kunskap om sin diagnos. Det gör att båda parter får ut det mesta möjliga av våra möten och det besparar oss också ”onödiga” samtal som orsakats av bristfällig information, fortsätter Sandra Sjöstrand som tycker att boken på ett tydligt sätt sammanfattar allt det som hon och hennes kollegor arbetar med varje dag.

Fotnot: *Lilla Tarmcancerboken* har tagits fram av ett onkologiskt multidisciplinärt expertteam i Linköping i samarbete med Mag- och tarmförbundet och ILCO Tarm-, uro- och stomiförbundet med ekonomiskt stöd av Amgen AB.

EVELYN PESIKAN



Lilla Tarmcancerboken innehåller i princip allt patienterna behöver veta om sin sjukdom, från diagnos till vård i livets slutskede.

Tema Cancer på NKS: Vård i ny organisation uppbyggd kring **diagnoser** och **patientflöden**

Skandalerna har avlöst varandra och kritiken har varit massiv mot allt från dyra konsultavtal till enorma byggkostnader, tekniska fel och organisationsproblem. Så hur står det till med cancervården på NKS ungefär ett år efter flytten?

– Man ska inte blanda ihop bygget och avtalen med själva verksamheten som fungerar utmärkt. Det har varit ett tufft år men patienterna är jättenöjda och vi har utvecklat nya och bra samarbeten, säger onkologen och patientområdeschefen (PO) Signe Friesland.

Huvudentréer på sjukhus brukar inte vara något man uppmärksammar för annat än rent praktiska funktioner – är det enkelt att hitta, bra skyltat och inte alltför trångt? Entrén på NKS är inte bara enormt stor med en imponerande, närmast astronomisk takhöjd. Här råder även en skön, lugn stämning som påminner mycket om en gigantisk och ganska lyxig hotell-lobby.

Trots takhöjden är ljudnivån dämpad och det är säkert ytornas förtjänst att det inte alls känns som om det är mycket folk i rörelse. Här får väldigt många människor plats, både sjuka och friska. Och det kanske man också kan förvänta sig av Sveriges i särklass dyraste sjukhusbygge.

Vi är här för att göra ett klinik-reportage men får genast veta av Signe Friesland att det inte finns några kliniker på NKS.

– Nej, här finns det sju Teman, varav Tema Cancer är ett. I Tema Cancer som har cirka 2 000 anställda och 170 vård-

platser, finns det 6 patientområden och 1 Funktionsområde (strålterapi), berättar hon och fortsätter:

– Den nya organisationen är uppbyggd kring diagnoser och patientflöde. Den gamla strukturen, som var baserad på professionens olika specialiteter, är borta. Här är det patienten och cancerdiagnosen som står i centrum och både patienten och de medarbetare som arbetar med hans eller hennes sjukdomsområde är samlade på ETT ställe här (kring en gemensam organisation).

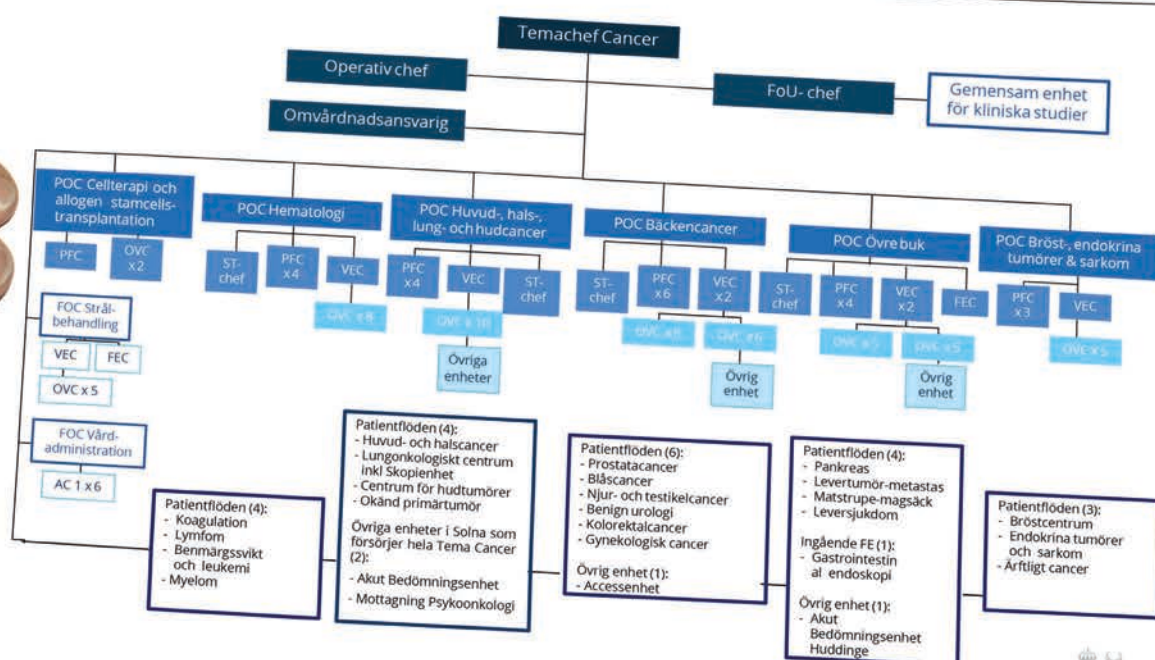
Det innebär att kirurger och onkologer arbetar inom samma patientområde, och att den som är patientområdeschef (PO) är den gemensamma chefen.

– I den nya organisationen har vi nu en tydlig process som är kopplad till olika cancerdiagnoser, förtydligar hon.

Patientområdeschefen Signe Friesland visar upp Tema Cancers nya organisationsmodell som hon är mycket nöjd med.

Tema Cancer

POC – Patientområdeschef FEC – Funktionsenhetsschef
FoU – Forskning och Utveckling ST – Specialist tjänstgöring
PFC – Patientflödeschef AC – Administrativ chef
VEC – Vårdenhetschef
OVC – Omvårdnadschef
OVA – Omvårdnadsansvarig



... kliniken i fokus

UTVECKLAT NYA SAMARBETEN

Signe Friesland, som är PO för Huvud Hals Lunga och Hud (HHLH) och har arbetat som onkolog i över 20 år, förnekar inte att det har varit många påfrestningar under den stora flytt- och förändringsprocessen. Inte minst organisatoriska.

– Vi har gjort om hela organisationen och chefsledet i grunden och arbetat hårt med att utveckla nya samarbeten. Det är inte meningen att vi ska ta över varandras arbeten, alla ska fortsätta arbeta inom sina respektive specialiteter, men vi behöver hitta de bästa samarbetsformerna.

– Att skapa strukturer för nya samarbeten är den största utmaningen, där har vi inte riktigt landat än, säger hon och tillägger att hon är en riktig team-nörd.

– Tillsammans kan vi så mycket mer. Jag och många med mig tror på att satsa på fler multiprofessionella team som samlas kring patienten.

Trots de senaste tuffa åren, med den extremt kritiska rapporteringen i media, tycker hon att det är kul att vara chef.

– Jag gillar att bidra och mitt knep för att behålla lugnet i stormen är att ta en sak i taget. Visst kan man ha många bollar i luften men det gäller att fånga en boll i taget, inte försöka ta alla på en gång. Men jag skulle förstås gärna se att dygnet var lite längre...

Hon tycker att allt tekniskt funkar bra nu, efter många initiala stora och små problem.

– Vi är inte klara än med allt än men efter omständigheterna tycker jag att vi har klarat av allt bra tack vare våra fantastiska medarbetare. Som alla andra sjukhus har vi brist på sjuksköterskor, ett problem vi försöker åtgärda genom att erbjuda bättre arbetsvillkor och vi har också infört kompetensstegen.

SATSNING PÅ KLINISK FORSKNING

– Vi har lyft upp omvårdnadsfrågor till hög ledningsnivå och satsar mycket på klinisk forskning även inom omvårdnad, säger hon och tillägger att man också prioriterar rehabilitering och psykosocialt omhändertagande genom skapandet av en ny psykoonkologisk enhet som är tillgänglig för hela Tema Cancers patienter.

Med Signe Frieslands lugna optimism i öronen beger vi oss vidare längs de motorvägsstora – och absolut tysta och häpnadsväckande folktomma korridorerna – för att lyssna på vad några andra medarbetare har att säga om NKS och Tema Cancer.

På våning E9 arbetar Malin Backman, disputerad, omvårdnadsansvarig specialistsjuksköterska.

– Som omvårdnadsansvarig sjuksköterska har jag ett övergripande ansvar för att initiera och driva vårdutveckling, forskning och utbildning inom bröst, endokrina tumörer och sarkom. Det är en ny tjänst i Karolinskas verksamhetsmodell där omvårdnad är representerad i alla ledningsnivåer, även inom FoU, vilket känns viktigt.

– För att skapa en attraktiv arbetsplats, där det finns möjlighet att utvecklas, har Tema Cancer implementerat en ny kompetensstegen som innefattar steg 1–7, det vill säga från novis till expert (disputerad sjuksköterska i steg 7),



Korridorerna på NKS är minst sagt rymliga.



*"Vi har lyft upp omvårdnadsfrågor
till hög ledningsnivå och satsar
mycket på klinisk forskning även
inom omvårdnad."*

... kliniken i fokus

förklarar hon och tillägger att Tema Cancer också erbjuder sina medarbetare mentorshipsprogram och introduktionsutbildning för nyanställda, som är väldigt uppskattat.

Malin Backman tycker att det är viktigt att bedriva vårdforskning nära klinik. Hon arbetar kliniskt en dag i veckan och ägnar cirka 35 procent av sin arbetstid till vårdforskning. Nyligen fick hon ett stort vårdforskningsanslag för att genomföra en BH-studie.

– Vi ska undersöka vilken typ av postoperativ BH som är optimal för att minska symtom efter bröstkirurgi, säger Malin Backman som har arbetat inom cancervård sedan 2005.

– Vi är just nu inne i en process med att anpassa våra rutiner och arbetssätt till de nya fina lokalerna och att arbeta i patientflöden. NKS är helt enkelt annorlunda vilket innebär att vi behöver lära oss nya sätt att arbeta på.

Inne på den skinande blanka strålningsenheten arbetar den unge strålterapeuten Martin Storberget Norstad, främst med den förberedande delen av strålbehandling.

Specialistsjuksköterskan Malin Backman, som precis har fått ett stort forskningsanslag, är mycket nöjd med satsningen på omvårdnadsfrågor i Tema Cancer.





Strålterapeuten Martin Storberget Norstad vill få patienterna att känna sig trygga.

– Jag arbetar på fixturlab/CT. Vi informerar och planerar hur cancerpatienten ska ligga under behandlingen. Som regel använder vi ett standardupplägg med tatueringar men ibland behöver vi sätta en mask eller tillverka en vakuumkudde för att få dem att ligga likadant. Därefter tar vi CT-bilder för att kartlägga behandlingsområdet. Dessa bilder används sedan för dosplanering, förklarar han.

”VIKTIGT SKAPA TRYGGHET”

På enheten har man börjat använda Catalyst- och Sentinel-systemen som är utrustade med den teknik som krävs för att kunna genomföra strålbehandling i världsklass.

Eftersom han är så ung, bara 23 år, känner Martin Storberget Norstad att han kanske oftare måste bevisa vad han kan jämfört med äldre kollegor.

– När patienten kommer till den strålförberedande avdelningen är de ofta i en sårbar situation och vet inte riktigt vad de ska göra, fortsätter han. Det är därför viktigt att skapa trygghet vilket innebär att vi anpassar oss efter varje



Onkologen Hildur Helgadóttir, som bland annat är utbildningsansvarig för ST-läkarna, vill skapa ett nytt utbildningsforum för hela onkologispecialiteten.

patient. Jag tycker att en välinformerad patient är en bra patient.

Han tycker att den största utmaningen med flytten till NKS är det kraftigt ökade patientflödet.

– Det är stor press på oss. Ibland har vi inte tillräckligt med kapacitet utan måste skicka patienter till Södersjukhuset eller till andra landsting.

Efter en stunds letande får vi tag i Svetlana Bajalica Lagercrantz, som är bröstonskolog och klinisk genetiker samt nationell koordinator för det europeiska nätverket för ärftlig cancer. Hon har arbetat på Radiumhemmet sedan 2005 och är sedan årsskiftet funktionsenhetschef för ärftlig cancer (FEC).

– Förr var det mest eldsjälarna som höll på med ärftlig cancer men i den nya organisationen har det glädjande nog lyfts upp till eget område. Jag har kämpat för detta sedan allra första spadtaget för NKS togs och fick tidigt ett uppdrag av Regionalt Cancer Centrum att utvärdera om behovet fanns. Och nu har det blivit verklighet.

ORGANISATORISK NYSTART

– Tio procent av all cancer är ärftlig och genetiska analyser styr många behandlingar idag, säger Svetlana Bajalica Lagercrantz, som tidigt såg flytten till NKS som en möjlighet till organisatorisk nystart.

– Det fanns, och finns, ett behov av nya samarbeten, det handlar om att vi måste ändra våra mindsets. Nu har vi etablerat en Mottagning för Ärftlig Cancer där både utredningar och kontroller sker, vilket innebär att genetiker och kliniker samarbetar.

Att arbeta med patientflöden, att följa patientens väg genom hela sjukdomsprocessen, tycker hon är en bra och nödvändig nyordning.

– Jag tror på den nya organisationen och har redan sett att den här verksamheten blommat upp, men jag tycker att flytten var väldigt utdragen. Och det allra största problemet är tyvärr det geografiska avståndet mellan de olika enheterna, anser Svetlana Bajalica Lagercrantz.

Hildur Helgadóttir, som är överläkare inom patientområdet för huvud, hals, lung- och hudcancer (HHLH) och forskar om melanom, håller med sin kollega om de logistiska problemen i samband med flytten.

– Jag tycker att osäkerheten om alla detaljer, strukturer, lokaler med mera har varit det största problemet. Det har varit så många frågor som inte alltid har fått svar. Vi har fortfarande fullt upp med att landa i allt det nya men hittills har det ändå gått bra tack vare att vi har lyckats behålla våra gamla informella nätverk. Mitt arbete har inte förändrats så mycket, det är samma patientgrupper och samma team. Jag arbetar i hudflödet, som möjligen har blivit något mer formaliserat än tidigare, säger Hildur Helgadóttir, som blev färdig onkolog 2012.

Ärftlig cancer är ett eget område i Tema Cancer, något Svetlana Bajalica Lagercrantz, onkolog och klinisk genetiker, kämpat för länge.



BACKAR UPP ST-LÄKARE

Hon är också studierektor och därmed utbildningsansvarig för ST-läkare inom onkologi på Tema Cancer.

– Mitt uppdrag är att skapa förutsättningar för kontinuerlig utbildning och att överse att de får alla placeringar, kurser och annat de behöver för att bli färdiga onkologer. I den nya organisationen, där vi inte längre har en onkologisk klinik utan är uppdelade inom olika patientområden, finns det så klart utmaningar.

– Vi har sedan i höstas arbetat med att bygga upp strukturer inom de olika patientområdena så att ST-läkarna får den utbildning och uppbackning de behöver vid varje placering och vi har även skapat nya knutpunkter för utbildning och fortbildning inom onkologi. Ett exempel på detta är så kallad MEGA-Journal Club (MEGA-JC) där vi varje termin kommer att ha en heldagsutbildning med ST-läkarna och onkologispecialister där varje ST-läkare förbereder en kort presentation av nya vetenskapliga artiklar inom onkologi. På så sätt hinner vi gå igenom och diskutera ett 20-tal angelägna publikationer, säger hon och tillägger att syftet är att skapa ett återkommande utbildningsforum för onkologispecialiteten inom organisationen.

På den första MEGA-JC diskuterades till exempel många artiklar om immunterapi som engagerar onkologer inom flera olika patientområden.

– Vi har en fantastiskt driven och engagerad ST-läkargrupp så det är ett mycket givande uppdrag. Dock har vi tyvärr för få ST-block här, bara 18, trots att behovet är större och många fler vill arbeta hos oss.



”Tema Cancer är stort och därför arbetar vi hårt för att skapa nya samarbeten och nya mötesplatser. Vi har flera projekt som handlar om att hitta nya arbetssätt för att lyfta upp och integrera rehabilitering och psykosocialt arbete i hela Tema Cancer. Ett av dem handlar om att mer systematiskt fånga upp patienter som har psykosociala behov.”

EGEN PSYKOONKOLOGISK ENHET

Ett exempel på nytänkandet inom Tema Cancer är satsningen på en psykoonkologisk enhet, som är delar av det som tidigare var sektionen för cancerrehabilitering på Radiumhemmet.

Chef för mottagningen är Jeanette Winterling, med dr och psykoonkologisk sjuksköterska med 20 års erfarenhet av psykosocialt arbete med cancerpatienter.

– Det har varit en jobbig process att enheten fick flytta fysiskt från fina och ändamålsenliga lokaler och att personer som arbetar med stödjande vård på olika sätt är mer splittrade geografiskt nu, säger hon.

– Dock är det så att sedan vi blev Tema Cancer, med cirka 60–70 personer som arbetar med stödjande vård, går det inte att ha ett team utan det måste bli flera. Målet är att

det ska finnas stödjande vårdteam inom alla patientområden som kan vara nära det medicinska teamet så att det i möjligaste mån ska vara samma personer runt patienten.

– Tema Cancer är stort och därför arbetar vi hårt för att skapa nya samarbeten och nya mötesplatser. Vi har flera projekt som handlar om att hitta nya arbetssätt för att lyfta upp och integrera rehabilitering och psykosocialt arbete i hela Tema Cancer. Ett av dem handlar om att mer systematiskt fånga upp patienter som har psykosociala behov.

Omvårdnadschefen Anja Fält-Sjöberg, här tillsammans med ett av vårdteamen, är supernöjd med både den nya organisationen och de nya rymliga patientrummen.



Specialistsjuksköterskan Jeanette Winterling, som har 20 års erfarenhet av psykosocialt arbete med cancerpatienter, är chef för den nya psykoonkologiska enheten.





– Den största utmaningen och det som tagit mest energi i samband med flytten har varit alla praktikaliteter, som var ska jag byta om, var är kaffemaskinen, vem ska jag dela rum med? Nya organisationen med teman och funktioner har inte riktigt gått hand i hand med byggplaneringen.

Flera av de medarbetare vi har pratat med hittills har haft synpunkter på lokalerna på nya sjukhuset, att det trots de stora ytorna råder brist på bra arbetsytor. Men omvårdnadschefen och specialistsjuksköterskan Anja Fält-Sjöberg på vårdavdelningen för HHLH-patienter (hals, huvud, lung, hud) har en helt annan uppfattning.

– Både vi och patienterna här på slutenvården, där alla nu har rymliga och funktionella enkelrum, är supernöjda med lokalerna. Allt är fräscht och fint och vi är så tacksamma över att det finns luftkonditionering. Förra sommaren var det så varmt att vi knappt kunde ta tempen på patienterna, säger hon och tillägger att hon efter sina 24 år i vården nu har hittat sitt drömjobb.

KRINGFUNKTIONER AVLASTAR

– Att vara chef i första linjen innebär att man kan påverka arbetet och se sammanhangen.

– Vi är två omvårdnadschefer som tillsammans ansvarar för 38 medarbetare och 16 vårdplatser. Ett viktigt fokus för oss har varit att frigöra tid i schemat så att sjuksköterskorna har möjlighet att ägna sig åt sina ansvarsområden. Tidigare har de fått göra det viktiga arbetet i mån av tid. Vi arbetar

också med att förändra arbetspassen för att få ett bättre flöde, tillägger hon.

En annan förändring mot tidigare är att det idag finns så många fler kringfunktioner för både sjuksköterskor och undersköterskor.

– Vi har en fantastisk koordinator som ser till att vårdkedjan flyter, vi har tillgång till speciella ”robotar” som sköter tvätten och det finns en fristående enhet som sköter allt som har med maten att göra. Förut fick vi göra allt själva. Nu kan vi ägna oss åt det vi ska arbeta med, nämligen omvårdnad.

På hennes vårdavdelning har man också tillgång till en BUS, en biträdande universitetssjuksköterska.

– Hon arbetar bland annat med att utveckla rutiner och ger råd om vidareutbildning, säger Anja Fält-Sjöberg, som är mycket nöjd med att omvårdnad och kompetensutveckling för sjuksköterskor har blivit en viktig fråga i organisationen.

– Vi har som alla andra sjukhus i landet brist på sjuksköterskor, men sammanfattningsvis kan jag nog säga att alla på min avdelning tycker att det har blivit mycket roligare att jobba, och att vara inläggande patient, sedan vi flyttade in på NKS.

EVELYN PESIKAN
FOTO: BOSSE JOHANSSON



Karolinska Hematology Seminar XVII

Såstaholm September 5-6, 2019

In 2019, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the seventeenth time.

The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.

The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.
Welcome!

PROGRAM

Thursday September 5

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome
*Magnus Björkholm (Karolinska Institutet),
Stockholm, Sweden.*

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, Myeloproliferative Neoplasms and Acute Lymphoblastic Leukemia

10.30-12.00 Indolent lymphomas: an update
*Wolfgang Hiddemann, University Hospital,
Ludwig Maximilian University Munich, Germany*

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Myeloproliferative neoplasms: an update
*Mary Frances McMullin, Department of
Haematology, Belfast City Hospital, Belfast,
United Kingdom*

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Acute Lymphoblastic Leukemia: an update
*Renato Bassan, Ospedale dell'Angelo and
Ospedale Ss Giovanni e Paolo, Mestre Venezia,
Italy*

16.10-16.30 Coffee

Special topic

16.30-18.00 Precision diagnostics in hematology
*Richard Rosenquist, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden*

19.30 Dinner

Friday September 6

State-of-the-art lectures on Myelodysplastic syndromes, Hodgkin Lymphoma and Acute Promyelocytic Leukemia

08.30-09.50 Myelodysplastic syndromes: an update
*Mario Cazzola, Department of Hematology/
Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, Pavia, Italy*

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Hodgkin lymphoma: an update
*John Radford, The University of Manchester
and the Christie NHS Foundation Trust,
Manchester Academic Health Science Centre,
Manchester, United Kingdom*

11.20-11.40 Coffee

11.40-13.00 Acute Promyelocytic Leukemia: an update
*Francesco Lo Coco, Department of
Biomedicine and Prevention, University
Tor Vergata, Rome, Italy*

13.00 End of seminar and lunch

The seminar takes place (with accommodation included) at Såstaholm in Täby.

Mandatory participation fee is 2,300 SEK (excluding VAT).

The cost will be billed from Academic Conferences.

In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (1,850 SEK) and meals.

Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

You register on <http://reg.akademikonferens.se/hematology2019>
by August 5 at the latest.

Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.

Welcome!

Magnus Björkholm

Hematology, Karolinska University Hospital Solna

magnus.bjorkholm@sl.se



**Karolinska
Institutet**

Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20190010)



Molekylär onkologi – från onkologi till signalväg i klinisk vardag

Steningevik Konferens | 11 – 13 september 2019

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

Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor och kursansvariga.

Med vänlig hälsning Roche AB

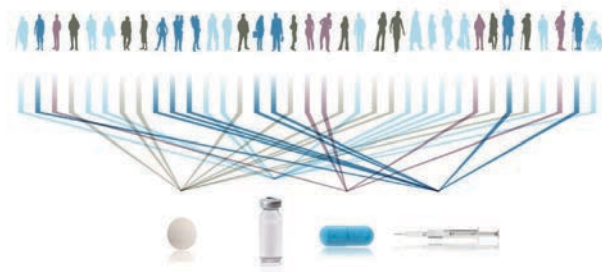
Ulla Klinga,
Medicinsk projektledare

Mats Gudmundsson
Medicinsk terapiområchef

Precisionsmedicin

– rätt behandling till rätt patient vid rätt tillfälle

Patienter med samma sjukdom



Denna kurs arrangeras av Roche AB

Kursansvariga och föreläsare

Åke Borg, Lund
Fredrik Enlund, Göteborg
Jens Enoksson, Lund

Daria Glaessgen, Stockholm
Helga Hagman, Lund
Karin Holmsten, Stockholm

Marie Klintman, Lund
Max Levin, Göteborg
Mikael Johansson, Umeå

Program

Onsdag 11 september

10.00 – 10.30	Samling med kaffe och smörgås
10.30 – 10.35	Välkomna samt praktisk information
10.35 – 10.45	Introduktion
10.45 – 12.30	Allmän tumörbiologi, mekanismer och signalvägar
12.30 – 13.30	Lunch
13.30 – 14.15	Molekylär patologi
14.15 – 15.00	Nya molekylärbiologiska aspekter på cancer-prevention och tidig detektion
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 16.15	Tumörimmunologi
16.15 – 18.00	Malignt melanom
19.30	Middag

Torsdag 12 september

08.30 – 10.15	Lungcancer
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 12.45	Bröstcancer
12.45 – 13.45	Lunch
13.45 – 15.45	Gynekologisk cancer
15.45 – 16.15	Kaffe
16.15 – 18.00	Gastrointestinala tumörer
19.30	Middag

Fredag 13 september

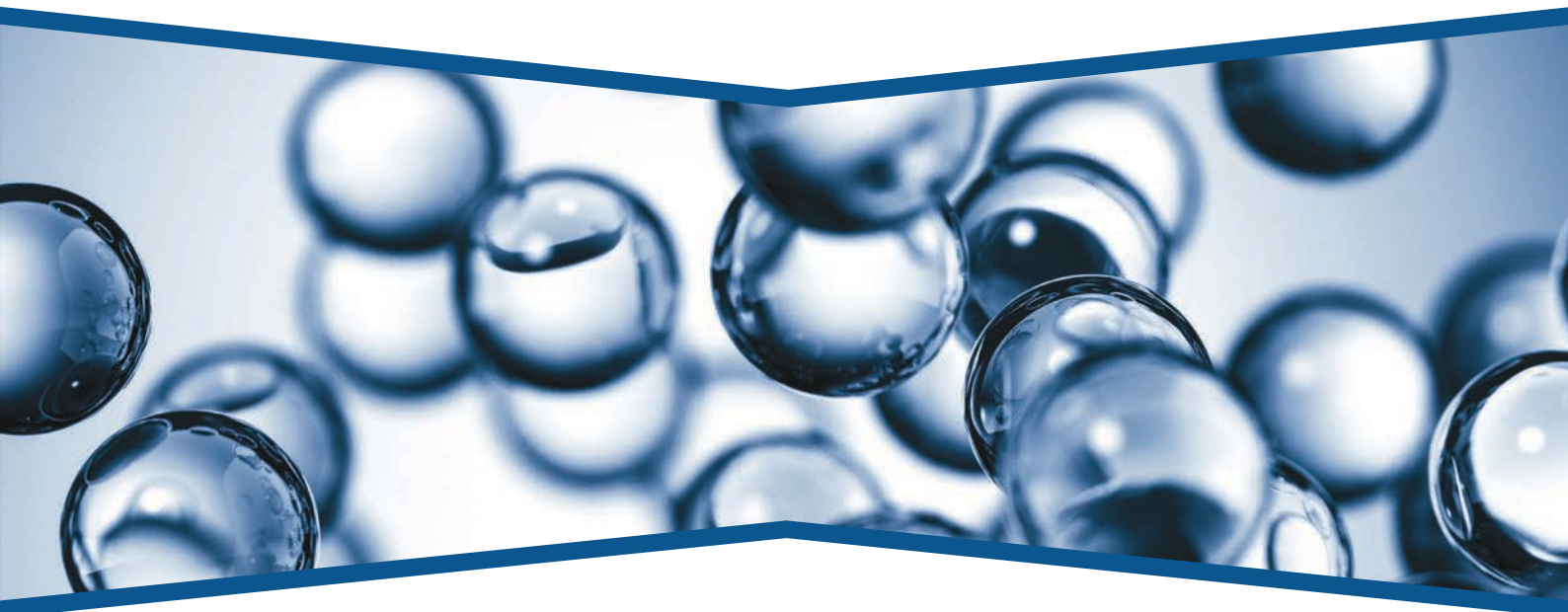
08.30 – 10.15	Urologiska tumörer
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 12.00	Patientfall gruppdiskussioner
12.00 – 12.30	Sammanfattning, reflektion och avslut
12.30 – 13.30	Lunch

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2300 kronor. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost (för de som önskar) är 1680 kronor/natt.

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

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



Sheraton Hotel, Hagasalongen, Tegelbacken 6, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

Immunologi – introduktion
Tumörimmunologi
Cancervacciner
Antikroppsterapi
Adoptiv cellterapi
Immunterapi i kliniken
Gruppdiskussioner

Sista
anmälningdag:
27 september
2019

FÖRELÄSARE

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

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

Lisa Westberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

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

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

Tanja Lövgren, *forskare, Karolinska Institutet*

FRÅGOR

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

ANMÄLAN

Anmälan sker till Karina Roos via epost till karina.roos@bms.com

Avgift för resa och logi betalas av deltagarna.

Bristol-Myers Squibb står för fika, lunch och middag.



Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se FEB 2019 ONCSE1900967

Livskraft

PERSPEKTIV KUNSKAP VÄGLEDNING

PP-ONC-SWE-0356, feb-2019

Livskraft är en mycket uppskattad livesänd webinarserie från Pfizer onkologi. Experter ger dig som arbetar inom hälso- och sjukvården verktyg för att hantera frågeställningar som kan dyka upp under en cancerpatients behandling. Du kan själv ställa frågor i ämnet och få svar under livesändningen.

Vårens webinarer

25 mars: Ångest vid svår malignitet



Att möta och behandla ångest, dödsångest och nedstämdhet vid svår malignitet. Föreläsare: Peter Strang, onkolog, professor i palliativ medicin, Karolinska institutet.

15 maj: Barn som lever nära cancer



Vilka behov och reaktioner kan vi förvänta oss av barn som närstående? Föreläsare: Johanna Joneklav, kurator och verksamhetsutvecklare vid Universitetssjukhuset Örebro och en av grundarna till webbstödet "Nära cancer".



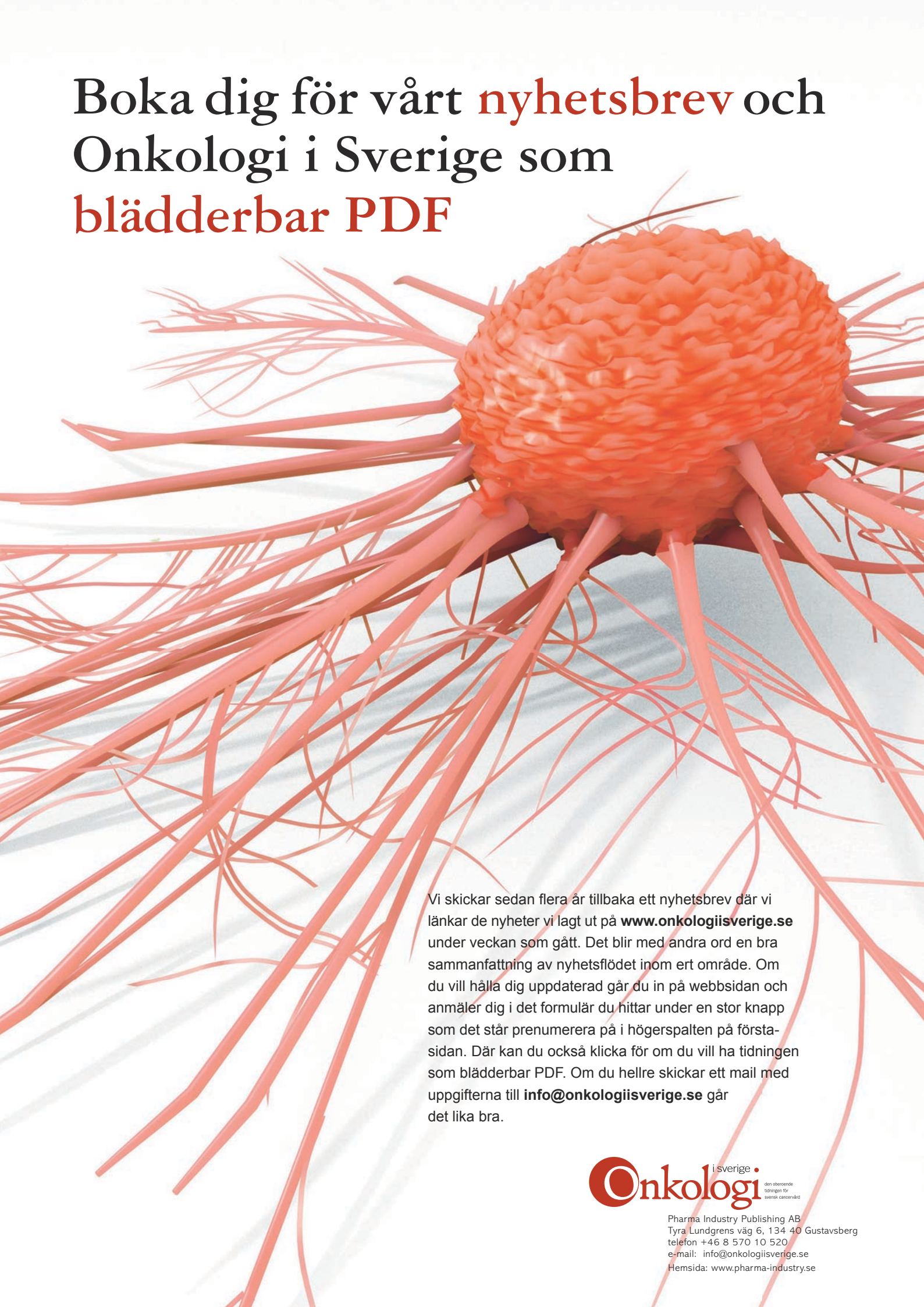
Läs mer om kommande och tidigare webinarer:
pfizerplay.se/live

Livskraft webinarserie är kostnadsfri.



Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se
Personuppgiftsfrågor: info.sweden@pfizer.com

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



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

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

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

NOW APPROVED FOR FIRST-LINE ADVANCED EGFR^m 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 metastases²

OS



Overall survival favoured TAGRISSO vs the EGFR TKI comparator arm at the interim OS analysis¹

• HR=0.63 (95% CI: 0.45, 0.88; $P = \text{NS}$) 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